УДК 615.036:616.895.8
DOI: 10.36979/1694-500X-2026-26-1-120-127

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Н.К. Алимов

Аннотация. Терапевтический лекарственный мониторинг является важным инструментом персонализации фармакотерапии в психиатрии, позволяющим оптимизировать эффективность и безопасность психотропных препаратов. Особое значение терапевтический лекарственный мониторинг приобретает при применении нейролептиков в лечении шизофрении и других психотических расстройств, учитывая узкий терапевтический диапазон ряда препаратов, значительную межиндивидуальную вариабельность фармакокинетики, а также высокий риск побочных эффектов. Рассматриваются современные подходы к использованию терапевтического лекарственного мониторинга для контроля концентраций типичных и атипичных нейролептиков в плазме крови, показания к его проведению, клиническая значимость интерпретации полученных данных и влияние на принятие решений по коррекции доз. Подчеркивается роль терапевтического лекарственного мониторинга в повышении приверженности терапии, снижении частоты нежелательных лекарственных реакций и предупреждении лекарственных взаимодействий. Сделан вывод о перспективности внедрения терапевтического лекарственного мониторинга в рутинную клиническую практику психиатрических стационаров и амбулаторных служб как элемента персонализированной медицины.

Ключевые слова: фармакотерапия; терапевтический лекарственный мониторинг; шизофрения; нейролептики; оптимизация; рациональность.

НЕЙРОЛЕПТИКТЕР МЕНЕН ШИЗОФРЕНИЯНЫН ФАРМАКОТЕРАПИЯСЫН ОПТИМАЛДАШТЫРУУНУН ЖОЛДОРУ

Н.К. Алимов

Аннотация. Терапиялык дары-дармектерди көзөмөлдөө психиатрияда дарылоону персоналдаштыруунун маанилүү куралы болуп саналат, бул психотроптук дары-дармектердин натыйжалуулугун жана коопсуздугун оптималдаштырууга мүмкүндүк берет. ТДМ шизофренияны жана башка психотикалык бузулууларды дарылоодо антипсихотиктерди колдонууда өзгөчө маанилүү, анткени айрым дары-дармектердин тар терапиялык индекси, фармакокинетикадагы олуттуу жекече өзгөрүштүк жана терс таасирлердин жогорку коркунучу бар. Бул макалада типтүү жана атиптик антипсихотиктердин плазмадагы концентрациясын көзөмөлдөө үчүн ТДМди колдонуунун учурдагы ыкмалары, аны ишке ашыруу үчүн көрсөтмөлөр, алынган маалыматтарды чечмелөөнүн клиникалык мааниси жана дозаны тууралоо чечимдерине тийгизген таасири талкууланат. ТДМдин дарылоого берилгендикти жогорулатуудагы, терс дары-дармек реакцияларынын пайда болуу ыктымалдыгын азайтуудагы жана дары-дармектердин өз ара аракеттенүүсүнүн алдын алуудагы ролу баса белгиленет. ТДМди психиатриялык стационардык жана амбулатордук шарттарда жекелештирилген медицинанын элементи катары кадимки клиникалык практикага киргизүү келечеги бар деген тыянак чыгарылды.

Түйүндүү сөздөр: фармакотерапия; терапиялык дары-дармектерди көзөмөлдөө; шизофрения; нейролептиктер; оптималдаштыруу; рационалдуулук.

APPROACHES TO OPTIMIZING ANTIPSYCHOTIC PHARMACOTHERAPY IN SCHIZOPHRENIA

N.K. Alimov

Abstract. Therapeutic drug monitoring is an important tool for personalizing pharmacotherapy in psychiatry, enabling optimization of the efficacy and safety of psychotropic medications. Therapeutic drug monitoring is particularly important

when using antipsychotics in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders, given the narrow therapeutic index of some drugs, significant interindividual variability in pharmacokinetics, and the high risk of side effects. This article discusses current approaches to using therapeutic drug monitoring to monitor plasma concentrations of typical and atypical antipsychotics, indications for its implementation, the clinical significance of interpreting the obtained data, and its impact on dose adjustment decisions. The role of TDM in increasing treatment adherence, reducing the incidence of adverse drug reactions, and preventing drug interactions is emphasized. It is concluded that therapeutic drug monitoring holds promise for introducing into routine clinical practice in psychiatric inpatient and outpatient settings as an element of personalized medicine.

Keywords: pharmacotherapy; therapeutic drug monitoring; schizophrenia; neuroleptics; optimization; rationality.

Актуальность темы заключается в том, что психические расстройства часто требуют медикаментозного лечения для облегчения симптомов и улучшения качества жизни. Однако добиться оптимального терапевтического результата сложно из-за нескольких факторов, в том числе индивидуальных особенностей реакции, различий в метаболизме лекарств и их взаимодействия при полифармации. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), при котором измеряются концентрации лекарств в биологических образцах, а также клиническая и фармакологическая интерпретация результатов, представляет собой ценный инструмент, позволяющий подбирать схему лечения для каждого пациента с целью повышения эффективности назначений.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) позволяет количественно определять лекарственные препараты в биологических тканях (обычно в плазме или сыворотке крови), как правило, в условиях стабильного состояния [1]. Цель ТЛМ – повысить безопасность применения различных лекарственных препаратов для подбора индивидуальной терапии.

Несмотря на свою эффективность, ТЛМ по-прежнему недостаточно широко применяется в психиатрии. Это связано с нехваткой данных о взаимосвязи между концентрацией препарата в сыворотке крови и его эффективностью и переносимостью как населением в целом, так и отдельными группами с атипичной фармакокинетикой [2].

Типичными показаниями к ТЛМ являются отсутствие реакции на терапевтические дозы, неопределенная приверженность лечению, неоптимальная переносимость или фармакокинетические лекарственные взаимодействия [3]. Однако потенциальная польза от ТЛМ для оптимизации фармакотерапии может быть реализована только в том случае, если этот метод должным образом интегрирован в процесс клинического лечения [4]. Чтобы предоставить лечащим врачам и лабораториям достоверную информацию о ТЛМ, рабочая группа по ТЛМ «Объединение специалистов в области нейропсихофармакологии и фармакопсихиатрии» (AGNP) в 2004 г. выпустила первое руководство по ТЛМ в психиатрии, затем было обновление в 2011 г. и последнее – в 2017 г. Следование новым рекомендациям может повысить эффективность нейропсихофармакотерапии, ускорить выздоровление многих пациентов и сократить расходы на здравоохранение [5].

В области нейропсихофармакологии ТЛМ в лечении психических расстройств представляет собой важную тему в рамках индивидуализации лечения, позволяющей свести к минимуму нежелательные реакции на лекарственные препараты (НЛР) и максимально повысить эффективность лечения [6].

ТЛМ позволяет определить индивидуальную дозу назначенного препарата, чтобы максимизировать клиническую эффективность и минимизировать токсичность. Для правильного клинического применения ТЛМ необходимо учитывать как фармакодинамические, так и фармакокинетические параметры, рекомендованные AGNP (таблица 1) [7].

При фармакодинамическом подходе для каждого препарата необходимо определить терапевтический референсный диапазон (TRR), где нижний его предел представляет собой концентрацию в крови, при которой препарат вряд ли будет обладать достаточной клинической эффективностью, а верхний предел – это концентрация, при которой снижается переносимость препарата или вероятность дальнейшего терапевтического улучшения относительно невелика. Применение другого диапазона – диапазона,

Таблица 1 – Рекомендуемые терапевтические дозы нейролептиков для ТЛМ с уровнями рекомендаций AGNP (2017)

ЛС	Класс	Терапевтические дозы (кровь)	Уровень рекомендации AGNP для ТЛМ	Отбор пробы
Амисульпирид	SGA	100–320 нг/мл	1	плазма
Арипипразол	TGA	100–350 нг/мл	2	плазма
Хлорпромазин	FGA	30–300 нг/мл	2	плазма
Клозапин	SGA	300–600 нг/мл	1	плазма
Галоперидол	FGA	1–10 нг/мл	1	плазма
Оланзапин	SGA	20–80 нг/мл	1	плазма
Кветиапин	SGA	100–500 нг/мл	2	плазма
Рисперидон	SGA	20–60 нг/мл	2	плазма

Примечание. FGA-антипсихотик первого поколения (типичные); SGA – атипичный нейролептик второго поколения (атипичный); TGA – антипсихотик третьего поколения

связанного с дозой DRRR, который представляет собой ожидаемый диапазон концентраций при предписанной дозировке, позволяет оценить соблюдение режима лечения и выявить возможные фармакокинетические особенности. Определение соотношения метаболитов и исходного соединения может быть полезным инструментом для измерения активности метаболизма [8].

Устойчивость к лечению при шизофрении представляет собой сложную терапевтическую задачу, и выявление факторов, связанных с недостаточным клиническим ответом, часто бывает затруднительным. ТЛМ и раннее фармакогенетическое тестирование могут помочь выявить факторы, лежащие в основе резистентности к клозапину, путем анализа генетических вариантов метаболизирующих ферментов, переносчиков через гематоэнцефалический барьер и рецепторов нейромедиаторов [9–12].

Поскольку фармакологическое лечение психических расстройств в основном проводится с помощью пероральных препаратов, которые пациент принимает дома, и не существует методов, позволяющих с уверенностью предсказать, какая доза будет минимальной эффективной для конкретного пациента, ТЛМ может помочь подобрать такую дозу [13]. Следовательно, это может способствовать достижению терапевтического эффекта за счет минимизации побочных эффектов, тем самым снижая риск и продолжительность госпитализации, а также расходы на психиатрическую помощь. Это согласуется с рекомендациями Американской психиатрической ассоциации, в которых говорится о необходимости индивидуального подбора дозы при профилактике и лечении рецидивов и обострений, об отсутствии клинического улучшения при приеме рекомендованных доз и об определении оптимальной индивидуальной концентрации препарата, когда пациент достигает желаемого клинического результата при многих психических расстройствах [5]. Поэтому были разработаны рекомендации AGNP к применению ТЛМ в психиатрической практике.

Рекомендации к проведению ТЛМ (AGNP, 2017**)**

- Оптимизация дозы после назначения препарата или изменения его дозировки для препаратов, для которых рекомендуется использовать ТЛМ.
- Препараты, для которых ТЛМ обязателен по соображениям безопасности (например, литий или карбамазепин).
- Неопределенная приверженность к приему лекарств.
- Профилактика рецидивов из-за недостаточной приверженности лечению.
- Отсутствие клинического улучшения при приёме рекомендованных доз.
- Рецидив при поддерживающем лечении.

- Определение оптимальной индивидуальной концентрации препарата, при которой пациент достигает желаемого клинического результата.
- Рецидив симптомов при приёме адекватных доз.
- Клиническое улучшение и побочные эффекты при приёме рекомендованных доз.
- Комбинированное лечение препаратом, о котором известно, что он может взаимодействовать с другими препаратами, или о возможном лекарственном взаимодействии.
- Использование пациентом поддельных лекарств.
- Наличие генетических особенностей, связанных с метаболизмом лекарственных препаратов (генетический дефицит, увеличение количества генов).
- Пациенты с различной этнической принадлежностью.
- Пациенты с аномально высокой или низкой массой тела.
- Беременная или кормящая грудью пациентка.
- Пациент детского или подросткового возраста.
- Пожилой пациент (> 65 лет).
- Пациенты с умственной отсталостью.
- Пациенты с фармакокинетически значимыми сопутствующими заболеваниями (печеночная или почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания).
- Пациенты с острыми, хроническими воспалениями или инфекциями.
- Пациенты с рестриктивной резекцией желудочно-кишечного тракта или бариатрической хирургией.
- Проблемы, возникающие после перехода с оригинального препарата на дженерик (и наоборот).
- Использование пациентом безрецептурных (OTC) препаратов.

Высокая индивидуальная вариабельность и влияние генотипов CYP2D6 являются особыми показаниями для проведения терапевтического лекарственного мониторинга при приеме арипипразола перорально и в форме пролонгированного действия. Начальная доза в 10 мг у большинства пациентов обеспечивает эффективную концентрацию в крови и головном мозге. Для пациентов с медленным метаболизмом будет достаточно 5 мг [14].

В последние десятилетия развитие науки о ТЛМ было в основном основано на растущем знании о достижении фармакокинетических/фармакодинамических целей (ФК/ФД). Фармакокинетические пути привлекли внимание благодаря идентификации ферментов и эффлюксных транспортеров, опосредующих метаболизм и распределение нейролептиков. В частности, система изоферментов цитохрома P450 (CYP) считается основным источником фармакокинетической вариабельности лекарственных препаратов, в том числе нейролептиков. В метаболизме большинства нейролептиков на первой фазе участвуют 4 фермента CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) [15].

Что касается так называемых полиморфных изоферментов (CYP2C19, CYP2D6), то их активность в значительной степени определяется генетическими вариантами, которые все чаще тестируются в клинической практике по мере внедрения фармакогенетических тестов [16].

К другим факторам, определяющим уровень антипсихотических препаратов в крови, относятся взаимодействия с сопутствующими препаратами из тех же или других фармакологических классов. Многие лекарства оказывают ингибирующее или индуцирующее действие на ферменты, или переносчики, участвующие в метаболизме лекарств, и, в конечном итоге, могут изменять метаболизм и уровень антипсихотических препаратов в крови, воздействуя на перекрывающиеся метаболические пути [15–17].

Таким образом, для интерпретации концентрации антипсихотических препаратов в крови требуется информация о сопутствующих препаратах, обладающих индуцирующими или ингибирующими свойствами (таблица 2) [6, 17].

В фармакокинетике ЛС термин «стационарная концентрация лекарственного препарата в крови» относится к моменту времени, когда скорость поступления препарата в организм равна скорости его выведения. Время достижения стационарной концентрации примерно в 4–5 раз

Таблица 2 – Ингибиторы и индукторы метаболических ферментов и транспортеров

Фермент/транспортер	Ингибиторы	Индукторы
CYP1A2	Циметидин, ципрофлоксацин, эноксазин, флувоксамин, изониазид, норфлоксацин, перазин, фенилпропаноламин, пропафенон, зилеутон	Карбамазепин, модафинил, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, курение (ароматические углеводороды табачного дыма)
CYP2A6	Изониазид, транилципромин	–
CYP2B6	Клопидогрел, тиклопидин, вориконазол	Карбамазепин, эфавиренз, модафинил, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин
CYP2C8	Флувоксамин, гемфиброзил	–
CYP2C9	Амиодарон, флуконазол, флувоксамин, изониазид, миконазол, вальпроат, вориконазол	Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифампицин, ритонавир, зверобой
CYP2C19	Эзомепразол, фелбамат, флуоксетин (норфлуоксетин), флувоксамин, изониазид, моклобемид, омепразол, тиклопидин, вориконазол	Фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифампицин
CYP2D6	Амиодарон, бупропион, циметидин, дулоксетин, флуоксетин (норфлуоксетин), левомепромазин, мелперон, метоклопрамид, моклобемид, пароксетин, пропафенон, хинидин	–
CYP2E1	Клометиазол, дисульфирам	Этанол, изониазид
CYP3A4	Амиодарон, ампренавир, апрепитант, атазанавир, боцепревир, циметидин, ципрофлоксацин, кларитромицин, кризотиниб, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, флуоксетин (норфлуоксетин), флувоксамин, фозампренавир, грейпфрутовый сок, индинавир, изониазид, итраконазол, кетоконазол, миконазол, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, верапамил, вориконазол	Бозентан, карбамазепин, эфавиренз, модафинил, оксибутинин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин, ритонавир (в высоких дозах), зверобой
MAO	Изониазид, транилципромин	–
MAO-A	Моклобемид	–
P-гликопротеин	–	Карбамазепин, зверобой
UGT	–	Карбамазепин, ламотриджин, фенитоин, ритонавир
UGT1A1	–	Фенобарбитал

Примечание. CYP – цитохром P450; MAO – моноаминоксидаза; UGT – УДФ-глюкуронилтрансфераза.

превышает период полувыведения ($t_{1/2}$) антипсихотического препарата и для большинства антипсихотических препаратов она достигается в течение одной недели поддерживающей терапии [18] за исключением препаратов с длительным периодом полувыведения, таких как арипипразол, брекспипразол, карипразин и сертиндол [19, 20]. При стабильном режиме дозирования забор крови следует проводить непосредственно перед приемом утренней дозы, то есть через 24 часа после приема последней дозы, если антипсихотический препарат назначается один раз в день утром. Для нейролептиков, которые назначают для приёма вечером, интервал между забором крови составляет 12 часов [21].

Фармакокинетика нейролептиков зависит от пути введения, в частности длительности их действия. У пациентов, принимающих инъекционные нейролептики длительного действия (ИНДД), забор крови следует проводить непосредственно перед следующей инъекцией. Пиковые концентрации в крови достигаются в течение 1–14 дней после инъекции ИНДД, а кажущийся $t_{1/2}$ составляет около 2–3-х недель для длительно действующих антипсихотиков первого поколения, а также для палиперидона пальмитата один раз в месяц [22]. Максимальные концентрации в плазме для 3-месячного приема палиперидона пальмитата достигаются между 30 и 33 днями, при этом средний период полувыведения составляет от 84–95 до 118–139 дней для инъекций в дельтовидную и ягодичную мышцы, соответственно [23]. Для микросфер рисперидона пиковые концентрации составляют 4–8 нг/мл и достигаются через 4 недели, а его $t_{1/2}$ составляет 4–6 дней. Недавно появившийся препарат рисперидон для подкожного введения один раз в месяц обладает другими фармакокинетическими характеристиками. Данные об однократном введении показали наличие двух пиков в плазме крови: первый – через 4–6 часов, второй – через 10–14 дней с периодом полувыведения 9–11 дней. Для моногидрата арипипразола пиковые уровни достигаются через 5–7 дней после инъекции, а кажущийся $t_{1/2}$ после ежемесячного введения 400 или 300 мг арипипразола составляет 47 и 30 дней, соответственно [24]. Лауроксил арипипразола – это ещё одна форма арипипразола, которая, с точки зрения фармакокинетики, отличается тем, что её период полувыведения составляет от 53,9 до 57,2 дня, а максимальная концентрация достигается через 20–34 дня после последней инъекции [25].

Также имеются сложности применения ТЛМ для антипсихотических препаратов у подростков и детей, которые связаны с ограниченными знаниями о диапазонах терапевтических доз для младших возрастных групп и о количестве крови, необходимом для его проведения. Однако для некоторых антипсихотических препаратов, используемых у подростков, таких как оланзапин и кветиапин, были выявлены возрастные зависимости уровня в крови, но для других, таких как рисперидон и арипипразол, не выявлены [26].

Необходимы дополнительные данные о терапевтическом лекарственном мониторинге у младшей возрастной группы, что помогут врачам снизить прямой риск недостаточной или избыточной дозировки, а также отсроченный риск долгосрочных побочных эффектов [27]. С этой целью в декабре 2007 года была создана Сеть компетенций по терапевтическому лекарственному мониторингу в детской и подростковой психиатрии [28], в которую вошли 12 отделений детской и подростковой психиатрии из трёх европейских стран [29, 30]. Сеть использует многоцентровую систему ТЛМ, включающую как стандартизированные измерения уровня антипсихотических препаратов в крови, так и документирование эффективности и побочных эффектов этих препаратов [31].

Выводы. ТЛМ является важным, но недостаточно используемым инструментом для оказания медицинской помощи на основе измерений и персонализированной медицины, который требует большего внимания и применения. ТЛМ поможет значительно сократить расходы системы здравоохранения за счёт повышения приверженности лечению, ускорения клинического выздоровления, уменьшения риска развития НЛР и сокращения продолжительности госпитализации. Высокая оценка потенциальной пользы ТЛМ в клинической практике приведёт к увеличению спроса на сбор и публикацию необходимых данных.

Поступила: 12.12.2025;
рецензирована: 26.12.2025; принята: 29.12.2025.

Литература

1. *Schoretsanitis G., Paulzen M., Unterecker S., Schwarz M., Conca A., Zernig G., Gründer G., Haen E., Baumann P., Bergemann N. et al.* TDM in Psychiatry and Neurology: A Comprehensive Summary of the Consensus // Ther. Drug Monit. 2020.
2. *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.
3. *Meehan T., Wang H., Drummond A., Lockman H.* Therapeutic drug monitoring (TDM) during maintenance phase treatment at a community mental health centre // Australas. Psychiatry. 2019; 27: 637–640. DOI: 10.1177/1039856219866361.
4. *Ozunal Z.G., Ongen B. İpek.* Therapeutic drug monitoring characteristics in a tertiary university hospital in 2019 // Cureus. 2020; 12: e7612. DOI: 10.7759/cureus.7612.
5. *Hiemke C., Bergemann N., Clement H.W., Conca A., Deckert J., Domschke K. 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.
6. *Schoretsanitis G., Baumann P., Conca A., Dietmaier O., Giupponi G., Gründer G. et al.* Therapeutic drug monitoring of long-acting injectable antipsychotic drugs // Ther. Drug Monit. 2021; 43: 79–102. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000830.
7. *Herzog D.P., Wagner S., Ruckes C., Tadic A., Roll S.C., Härter M., Lieb K.* Guideline adherence of antidepressant treatment in outpatients with major depressive disorder: A naturalistic study // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2017; 267:711–721. DOI: 10.1007/s00406-017-0798-6.
8. *Hiemke C.* Concentration – effect relationships of psychoactive drugs and the problem to calculate therapeutic reference ranges // Ther. Drug Monit. 2019; 41: 174–179. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000582.
9. *Yada Y., Kitagawa K., Sakamoto S., Ozawa A., Nakada A., Kashiwagi H. et al.* The relationship between plasma clozapine concentration and clinical outcome: A cross-sectional study // Acta Psychiatr. Scand. 2021; 143: 227–237. DOI: 10.1111/acps.13264.
10. *Schoretsanitis G., Kane J.M., Ruan C.-J., Spina E., Hiemke C., de Leon J.* A comprehensive review of the clinical utility of and a combined analysis of the clozapine/norclozapine ratio in therapeutic drug monitoring for adult patients // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2019; 12: 603–621. DOI: 10.1080/17512433.2019.1617695.
11. *Whiskey E., Romano G., Elliott M., Campbell M., Anandarajah C., Taylor D., Valsraj K.* Possible pharmacogenetic factors in clozapine treatment failure: A case report // Ther. Adv. Psychopharmacol. 2021; 11:20451253211030844. DOI: 10.1177/20451253211030844.
12. *Skokou M., Karavia E.A., Drakou Z., Konstantinopoulou V., Kavakioti C.A., Gourzis P. et al.* Adverse drug reactions in relation to clozapine plasma levels: A systematic review // Pharmaceuticals. 2022; 15: 817. DOI: 10.3390/ph15070817.
13. *Kaufmann A., Post F., Yalcin-Siedentopf N., Baumgartner S., Biedermann F., Edlinger M. et al.* Corrigendum to «Changes in psychopathology in schizophrenia patients starting treatment with new-generation antipsychotics: Therapeutic drug monitoring in a naturalistic treatment setting» // Eur. Neuropsychopharmacol. 2020; 31:162–163. DOI: 10.1016/j.euroneuro.
14. *Hart X.M., Hiemke C., Eichentopf L., Lense X.M., Clement H.W., Conca A. et al.* Therapeutic reference range for aripiprazole in schizophrenia revised: A systematic review and meta-analysis // Psychopharmacology. 2022; 239 (11): 3377–3391. DOI: 10.1007/s00213-022-06233-2.
15. *Melkote R., Singh A., Vermeulen A., Remmerie B., Savitz A.* Relationship between antipsychotic blood levels and treatment failure during the CATIE study // Schizophr. Res. 2018; 201: 324–328. DOI: 10.1016/j.schres.2018.05.028.
16. *Geretsegger C., Pichler E.-M., Gimpl K., Aichhorn W., Stelzig R., Grabher-Stoeffler G. et al.* Non-adherence to psychotropic medication assessed by plasma level in newly admitted psychiatric patients // Psychiatry Clin. Neurosci. 2019; 73: 175–178. DOI: 10.1111/pcn.12809.
17. *Schoretsanitis G., Kane J.M., Correll C.U., Marder S.R., Citrome L., Newcomer J.W. et al.* Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice: A joint consensus statement // J. Clin. Psychiatry. 2020; 81:19cs13169. DOI: 10.4088/JCP.19cs13169.
18. *Tveito M., Smith R.L., Molden E., Haslemo T., Refsum H., Hartberg C. et al.* Age impacts olanzapine exposure differently during use of oral versus long-acting injectable formulations // J.

Clin. Psychopharmacol. 2018; 38: 570–576. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000961.
19. *Carli M., Kolachalam S., Longoni B., Pintaudi A., Baldini M., Aringhieri S. et al.* Atypical antipsychotics and metabolic syndrome: from molecular mechanisms to clinical differences // Pharmaceuticals. 2021; 14: 238. DOI: 10.3390/ph14030238.
20. *Baymeeva N.V., Miroshnichenko I.I., Platova A.I., Tikhonov D.V., Kaleda V.G.* Therapeutic drug monitoring of aripiprazole as part of the individualization of pharmacotherapy of schizophrenia // Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova. 2022; 122 (1): 98–103. DOI: 10.17116/jnevro202212201198.
21. *Paulzen M., Haen E., Stegmann B., Unterecker S., Hiemke C., Gründer G., Schoretsanitis G.* Clinical response in a risperidone-medicated naturalistic sample // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2017; 267: 325–333. DOI: 10.1007/s00406-016-0736-z.
22. *Mauri M.C., Reggiori A., Minutillo A., Franco G., Pace C.D., Paletta S., Cattaneo D.* Paliperidone LAI and aripiprazole LAI plasma level monitoring in bipolar disorder type I // Pharmacopsychiatry. 2020; 53: 209–219. DOI: 10.1055/a-1113-7862.
23. *Schoretsanitis G., Haen E., Piacentino D., Conca A., Endres K., Hiemke C., Gründer G., Paulzen M.* Effects of body weight, smoking status, and sex on plasma concentrations of once-monthly paliperidone palmitate // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2022; 15: 243–249. DOI: 10.1080/17512433.2022.2020641.
24. *Riegger J. et al.* Therapeutic drug monitoring in children and adolescents treated with aripiprazole: Serum concentration ranges and clinical relevance // J. Neural Transm. 2025; (опубликовано онлайн).
25. *Hard M.L., Mills R.J., Sadler B.M. et al.* Pharmacokinetic profile of a 2-month dose regimen of aripiprazole lauroxil // CNS Drugs. 2017; 31 (7): 617–624.
26. *Gerlach M., Hünnerkopf R., Rothenhöfer S. et al.* Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders // Pharmacopsychiatry. 2007; 40 (2): 72–76.
27. *Piacentino D., Kotzalidis G.D., Schoretsanitis G., Paulzen M., Haen E., Cappelletti S. et al.* Plasma risperidone-related measures in children and adolescents // Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2020; 18:41–48. DOI: 10.9758/cpn.2020.18.1.41.
28. AGNP TDM guidelines. URL: https://agnp.de/wp-content/uploads/2015/02/hiemke-2011-consensus-guideline-tdm-in-psychiatry-update.pdf.
29. *Jönsson A.K., Spigset O., Reis M.* Serum concentrations of 12 antipsychotic drugs in a therapeutic drug monitoring setting // Ther. Drug Monit. 2019; 41: 348–356. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000585.
30. *Gehrmann J., Götz Lampe P.* Serum level measurements optimize aripiprazole treatment in adolescent patients. Z. Kinder Jugendpsychiatr // Psychother. 2019; 47: 261–264. DOI: 10.1024/1422-4917/a000637.
31. *Kloosterboer S.M., Vierhout D., Stojanova J., Egberts K.M., Gerlach M., Dieleman G.C. et al.* Psychotropic drug concentrations and clinical outcomes in children and adolescents: A systematic review // Expert Opin. Drug Saf. 2020; 19: 873–890. DOI: 10.1080/14740338.2020.1770224.