Возможные подходы к индивидуализации антипсихотической терапии при шизофрении

С.С. ПОТАНИН*, Д.С. БУРМИНСКИЙ, М.А. МОРОЗОВА

Лаборатория психофармакологии ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, Москва

Methods of adjustment of antipsychotic treatment of the needs of the individual patients with schizophrenia

S.S. POTANIN, D.S. BURMINSKY, M.A. MOROZOVA

Mental Health Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Ключевые слова: *шизофрения, индивидуализация антипсихотического лечения, фармакокинетические параметры, подбор антипсихотического препарата.*

Key words: *schizophrenia, individualization of antipsychotic treatment, pharmacokinetic parameters, selection of antipsychotic drug.*

Проблема обоснованных критериев выбора психотропного препарата и режима его применения при лечении шизофрении является одной из ведущих в современной психиатрии. У психиатров имеется крайне мало объективных данных, чтобы принять решение, какое именно антипсихотическое средство назначить тому или иному пациенту для купирования острого психотического состояния. Несмотря на продолжающиеся активные поиски биомаркеров шизофрении, как диагностика, так и оценка терапевтического ответа основываются на клиническом впечатлении врача и субъективном переживании пациента [44, 76].

Ситуация осложняется тем, что только некоторые, применяемые преимущественно для решения тактических задач, психотропные средства (стимуляторы или транквилизаторы) действуют немедленно. Для оценки эффективности препаратов, ориентированных на стратегические цели (антидепрессанты, антипсихотики или нормотимики), требуется курс лечения от 2 до 6 нед [24, 25], а по некоторым сведениям и до 16 нед [46]. В результате подбор терапии при обострении шизофрении занимает иной раз много месяцев, и нередко итоговый результат оказывается неоптимальным. Представляется, что в части случаев именно неадекватная терапевтическая стратегия обусловливает резистентность к терапии, нерациональную полипрагмазию и худшую, чем возможно, переносимость лечения.

По разным данным [32, 61, 69], до 40% пациентов в процессе антипсихотического лечения обострения шизофрении остаются резистентными к терапии или у них отмечается недостаточная редукция психотических симптомов. Помимо этого значительная часть больных как с достаточной, так и недостаточной реакцией на проводимое лечение страдают от выраженных побочных эффектов [18, 21, 100]. Появление атипичных антипсихотиков не решило проблемы, так как, хотя у этой группы препаратов менее выражены экстрапирамидные побочные эффекты [2, 3, 24, 42, 62], им присущи другие клинически значимые и угрожающие жизни нежелательные явления: метаболический синдром [21] и агранулоцитоз (для клозапина) [8].

В конечном счете описанная выше ситуация приводит к частым обострениям, госпитализациям, снижению качества жизни пациентов, ранней инвалидизации, наносит значимый экономический ущерб [1, 7, 73,115].

Очевидно, что реакция на терапию зависит от множества факторов — генетических, демографических, социально-психологических, клинических. В этом обзоре сделана попытка разобраться, какой вклад в эту реакцию вносит существующий метод подбора антипсихотической терапии.

Наиболее надежным ориентиром в выборе лекарственного средства в каждом конкретном случае считаются рекомендации, опирающиеся на массив многократно проверенных данных. В качестве примера можно привести рекомендации PORT (Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements) [24], которые во многом основаны на крупных популяционных исследованиях, таких как CATIE, CUTLASS и EUFEST [60, 69, 83, 112], с учетом всех доступных корректно полученных результатов исследований по освещаемым в рекомендациях вопросам. В них сказано, что при подборе терапии следует учитывать опыт предыдущих ответов больного на терапию различными препаратами, наличие побочных эффектов в анамнезе, историю злоупотребления психоактивными веществами, медицинский анамнез, факторы

© Коллектив авторов, 2013

*e-mail: potanin_ss@mail.ru

риска и долговременный план лечения. Однако первым и наиболее существенным критерием первичного выбора или смены антипсихотика названы индивидуальные предпочтения («individual preference», видимо, как врача, так и пациента), т.е. несмотря на огромный объем данных, проанализированных для написания этих рекомендаций, главным критерием назначения является очень субъективный параметр.

Кроме того, данные популяционных исследований с трудом применимы в повседневной практике конкретным врачом в отношении конкретного пациента, так как индивидуальные особенности в каждом случае не могут быть учтены «средними показателями по группе» [48]. В итоге количество объективных данных для адекватного подбора терапии в каждом индивидуальном случае недостаточно. Возможно, именно с этим связано весьма условное влияние результатов CATIE и CUTLASS на реальную клиническую практику [31, 63].

Однако у врача есть некоторые объективные опорные пункты для назначения лечения, пусть и не являющиеся абсолютно надежными. Например, данные лекарственного анамнеза позволяют оценить реакцию на предыдущие курсы лечения (если пациент не первичный). С другой стороны, пациент, хорошо реагировавший на определенный препарат в прошлом, в данном приступе может и не ответить на то же лечение. Важным критерием выбора является семейный анамнез, так как некоторые исследования показывают сходство клинического ответа на определенный препарат у близких родственников [56, 74, 117], по-видимому, из-за сходного генетического паттерна. Однако это не очень частая ситуация в клинической практике.

На основании результатов многих исследований [24, 68, 75], более определенно осуществляется выбор препарата для лечения резистентной шизофрении: предпочтение отдается только одному антипсихотику — клозапину. Однако здесь также есть ограничения, связанные с определением резистентности [112]. Так, например, врачу сложно не менять лекарственный режим минимум 6 нед для каждого препарата, если отмечается недостаточный эффект. Кроме того, в повседневной врачебной практике в России не используются психометрические инструменты, которые лежат в основе критериев резистентности в англоязычных странах (например, шкала BPRS, определенные баллы по которой также включены в критерии резистентности). В итоге рекомендации для резистентных к терапии пациентов фактически неприменимы в российской практике в связи с отсутствием четкого соответствия пациентов критериям резистентности.

Проиллюстрировать описанные выше проблемы могут результаты исследований, направленных на выявление критериев выбора препаратов врачом в повседневной практике [108, 113]. S. Jauhar и соавт. [58] провели анкетирование европейских психиатров для изучения факторов, влияющих на назначение лекарств. Оказалось, что наиболее значимым в выборе препарата является личное впечатление врача об эффективности, которое может сильно отличаться от результатов научных исследований. Проводившееся в Германии исследование [51] показало, что значимым является только такой фактор, как возраст врача: врачи более старшего возраста выписывают типичные антипсихотики в 5 раз чаще, чем их молодые коллеги. В то же время никакой корреляции между показателями, описывающими пациентов, и проводимой терапией отмечено не было. И наконец, результаты международного мультицентрового исследования [17] показали кардинальное отличие в терапевтических схемах в различных исследовательских центрах, даже если эти центры находились в одной стране, при этом связи между разбросом в назначаемых лекарствах и различиями в клинической картине или диагнозе у пациентов обнаружено не было.

Таким образом, отсутствие объективных критериев выбора антипсихотического средства подводит нас к вопросу, какие возможности есть для преодоления данной ситуации.

Из всех опорных пунктов, которые использует врач-практик, наиболее работающим остаются особенности клинической картины заболевания, на основании которых принимается в большой степени интуитивное решение о выборе препарата. Для того, чтобы оно стало рациональным, в настоящее время недостаточно знаний врача. Многие исследователи возлагают надежды на результаты изучения генетических особенностей строения различных рецепторов, переносчиков нейротрансмиттеров, ферментативных систем в мозге и т.п. и их связи с ответом на антипсихотическую терапию и клинической картиной заболевания [9—11, 15, 26, 33, 67, 84, 114].

Другим подходом для разработки более обоснованных принципов назначения препаратов отдельному пациенту является исследование особенностей фармакокинетики лекарства в каждом конкретном случае. О важности фармакокинетических показателей как опорных пунктов для оптимизации терапии психозов можно судить, например, по результатам исследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [53]. В них было показано, что степень заблокированности дофаминовых D2-рецепторов, связанная с антипсихотическим эффектом лекарственных средств [71, 120], коррелирует с концентрацией антипсихотического препарата в плазме крови в большей степени, чем с его дозой. С другой стороны, концентрация препарата в плазме крови у разных людей может значительно различаться при сравнимых дозах [93, 94]. В качестве примера можно привести исследования фармакокинетки арипипразола [12, 79], где была показана большая вариабельность концентрации арипипразола у пациентов. В исследовании E. Molden и соавт. [79] при разбросе дозы от 5 до 30 мг в день разброс концентрации оказался несоотносимо большим — от 40,0 до 648,3 нг/мл. Таким образом, фармакокинетические показатели могут сильно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и в то же время играют важную роль в ответе на лечение.

На данный момент можно выделить два похода к изучению фармакокинетического аспекта терапии.

Первый подход связан с изучением индивидуальных особенностей функционирования системы цитохромов P450 [28], которые являются основными ферментами, участвующими в печеночном метаболизме многих лекарственных препаратов и оказывающими клинически значимое влияние на фармакокинетику лекарств [34, 82, 107]. Для большинства типичных антипсихотиков основным цитохромом P450 является CYP2D6 [23, 37, 54, 70]. Другие цитохромы P450 (CYP 1A2, CYP 3A4) влияют на метаболизм отдельных препаратов [54]. Активность системы цитохромов P450 зависит от множества факторов как средовых (медикаментозная терапия [55], особенности питания, курение и др. [50]), так и генетических [6, 57].

В качестве примера изучения связи функционирования системы Р450 и ответа на антипсихотичекую терапию можно привести исследование А.А. Филимоновой [4]. Автор определяла активность цитохромов Р450 с помощью кофеиновой пробы, которая показывает фенотипическое состояние их системы, в большей степени именно цитохрома CYP 1A2 [64, 88], меняющего свою активность в зависимости от внешних факторов (питание, курение, алкоголь и др. [121], что в свою очередь влияет на скорость метаболизма некоторых препаратов. Оказалось, что по этому показателю пациентов можно разделить на три группы: медленных, средних и быстрых метаболайзеров (metabolizer), причем медленные метаболайзеры были более чувствительны к побочным эффектам лечения, а быстрые — наиболее устойчивы к ним.

Для определения фенотипической активности других цитохромов также есть методики, использующие различные вещества, специфически метаболизирующиеся определенным ферментом системы Р450: дебризохин, спартеин или декстрометорфан для CYP 2D6, мидазолам для CYP3A, мефенитоин или омепразол для CYP2C19, флурбипрофен для CYP2C9 [29, 59, 110]. Существуют методики одновременного определения активности нескольких цитохромов путем введения смеси указанных выше веществ [29, 110]. Клинически важным ограничением этих методик остается необходимость вводить тестовые вещества в организм пациентов, в том числе для некоторых тестов внутривенно [57].

Однако, как уже было сказано выше, на функционирование цитохромов Р450 влияют и генетические факторы. В зависимости от соотношения активных и неактивных аллелей генов, кодирующих систему цитохромов Р450, можно выделить четыре варианта метаболизма у человека — медленные, средние, быстрые и ультрабыстрые метаболайзеры [57]. Соотношение числа представителей различных типов метаболайзеров зависит от этнических особенностей [57]. Например, среди белой расы около 5—7% людей являются медленными метаболайзерами по цитохрому Р450 CYP 2D6 [5, 101, 36], а среди жителей Азии — всего 1—2% [45, 77]. Существуют данные, хотя и противоречивые [49, 57, 87, 111], что определенные генетические подтипы цитохромов связаны с быстрым или, наоборот, замедленным метаболизмом различных препаратов, и это в свою очередь реализуется в недостаточном клиническом ответе на лечение и/или выраженных побочных эффектах, и определение этих генетических особенностей может помочь в индивидуализации антипсихотической терапии.

Есть и противоположные факты. Например, в обзоре K. Otani и T. Aoshima [87] в части исследований не было обнаружено связи между генетическими подтипами цитохрома C2D6 Р450 и клиническим ответом. Также описана [22] пациентка, являющаяся «медленным метаболайзером» по генетическому варианту цитохрома Р450 C2D6 — одного из основных цитохромов для рисперидона и в то же время хорошо реагировавшая на лечение им (концентрация рисперидона и его метаболита в плазме крови также была в пределах нормы при назначении обычных терапевтических доз).

Противоречия в данных о связи фармакокинетических показателей и лекарственного ответа могут объясняться влиянием многих других факторов, обусловливающих реакцию на терапию, в том числе и особенности фармакодинамики. В качестве иллюстрации можно привести изучение связи генетического подтипа цитохрома CYP1A2 и такого клинически значимого побочного эффекта антипсихотической терапии, как поздняя дискинезия. В исследовании C. Sachse и соавт. [102] было показано, что определенный подтип цитохрома CYP 1A2 был связан с более частым возникновением поздней дискинезии, но в аналогичном исследовании [103] эти данные не подтвердились. При дальнейшем анализе ситуации другими исследователями [14] выяснилось, что, помимо описанного выше варианта CYP1A2, на частоту возникновения поздней дискинезии влияет генетический вариант D3-рецептора и частота возникновения поздней дискинезии достоверно выше именно у людей, одновременно имеющих определенные геноварианты цитохрома CYP1A2 и D3-рецептора.

Несмотря на противоречивость полученных данных и необходимость дальнейших исследований в этой области, знания о системе цитохромов Р450 могут оказать важное влияние на назначение и изменение терапии в обычной практике уже сейчас. Примером могут послужить описания случаев значимого (в несколько раз) повышения уровня клозапина и оланзапина в плазме крови пациентов, отказавшихся от курения [19, 39, 122]. Это связано с индуцирующим влиянием полициклических ароматических углеводородов (входят в состав табачного дыма) на активность цитохрома CYP 1A2 (основной для оланзапина и клозапина). При отказе от курения индуцирующее воздействие пропадало, активность цитохрома CYP 1A2 снижалась, что приводило к замедлению метаболизма клозапина или оланзапина и, как следствие, клинически значимому повышению концентрации препарата в крови и появлению ранее не отмечавшихся побочных эффектов при тех же используемых дозах. Помимо самого факта отказа от курения, индивидуальные особенности конкретного пациента крайне важны для реализации описанной клинической ситуации [41], так как степень изменения активности цитохрома CYP 1A2 под воздействием табачного дыма не одинакова для различных вариантов гена, кодирующего структуру данного фермента.

В большинстве случаев при лечении шизофрении используется полифармакотерапия, а одним из самых значимых компонентов взаимодействия препаратов между собой является их влияние на систему цитохромов Р450 [55]. Так, в обзоре, посвященном фармакокинетике атипичных антипсихотиков [95, 96], описывается важная роль в метаболизме большей части лекарств этой группы цитохромов CYP 1A2, CYP 3A4 и CYP 2D6 и даются рекомендации по коррекции дозы в случае назначения сопутствующей терапии, влияющей на активность цитохромов (индукторы или ингибиторы различных подтипов цитохромов Р450). Например, сочетание карбамазепина с кветиапином, с этой точки зрения, неоптимально в связи с тем, что карбамазепин является индуктором цитохрома CYP 3A4, основным ферментом, метаболизирующим кветиапин. Такое сочетание может привести к значительному (по некоторым данным [27], до 90%) снижению концентрации кветиапина в плазме крови и обострению психотического состояния. Другим примером является нежелательность сочетания флувоксамина и оланзапина или клозапина [30, 118], так как флувоксамин является ингибитором цитохрома CYP 1A2, основного для клозапина и в значительной степени определяющего метаболизм

оланзапина. В результате указанного сочетания концентрация оланзапина и клозапина в плазме крови может повыситься при тех же используемых дозах препаратов, что при превышении безопасного уровня концентрации с высокой долей вероятности приведет к возникновению побочных эффектов, не отмечавшихся до начала комбинированной терапии.

Важно иметь в виду влияние индивидуальных особенностей пациентов в реакции на лекарственные взаимодействия. Например, у пациентов, являющихся медленными метаболайзерами по цитохрому P450, CYP, 2D6, добавление его ингибитора не повлияет на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся CYP 2D6 (рисперидон, перфеназин и др.) [55].

Суммируя данную информацию, можно сказать, что вопрос целесообразности определения активности системы цитохромов P450 для индивидуализации подбора антипсихотической терапии требует дальнейшего изучения в связи с наличием противоречивых данных и неясной практической пользой для пациентов.

Второй подход, который активно используется в психиатрии (например, при назначении солей лития) — это фармакокинетический, или терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ).

Одна из самых очевидных целей использования ТЛМ антипсихотиков — проверка комплаентности пациентов [54], которая играет важную роль в достижении антипсихотического эффекта [35, 66, 109]. Так, в исследовании S. Bowskill и соавт. [20] в 10% случаев рисперидона и его метаболита (палиперидон) не было обнаружено в плазме крови вовсе. Относительно же использования лекарственного мониторинга для оптимизации терапии с точки зрения эффективности и безопасности все несколько сложнее.

Упоминавшиеся выше рекомендации PORT предлагают мониторинг уровня клозапина в плазме крови у пациентов, не ответивших на терапию в адекватных дозах, как доказанный по целесообразности метод [24]. В нескольких исследованиях было показано, что достаточный ответ на терапию клозапином развивается при концентрации препарата в плазме крови выше или равной 350 нг/мл [52, 65, 90, 92, 116]. В отношении других препаратов такой уверенности на данный момент нет, но есть большое количество уже накопленной информации, и исследования в этой области продолжаются.

Например, для активно используемого в российской практике препарата — галоперидола в обзоре 1982 г. [80] приводятся данные о достоверной связи между концентрацией препарата в плазме крови и возникновением побочных эффектов. Кроме того, описываются различные концентрации в плазме галоперидола, необходимые для достижения терапевтического эффекта при лечении мании (2,5—4,5 нг/мл) и психотических симптомов (10—15 нг/мл). Есть несколько исследований, показавших связь концентрации рисперидона в плазме крови с клиническим эффектом [13, 85, 100]. Интересно, что в исследовании M. Riedel и соавт. [99] было показано, что концентрация рисперидона выше оптимальной терапевтической была связана с худшим клиническим ответом на лечение, чем при оптимальной концентрации.

В исследовании фармакокинетики амисульпирида [81] концентрация препарата в плазме крови у пациентов с недостаточным ответом на терапию была достоверно ниже, чем у пациентов с достаточной клинической реакцией на лечение. Связь между клиническим эффектом и концентрацией в плазме крови была показана для оланзапина в нескольких исследованиях [47, 86, 91, 98, 106]. Для типичных нейролептиков также обнаружена корреляция между концентрацией препарата в плазме крови и клиническим эффектом (в том числе выраженность побочных эффектов), например для тиоридазина, хлорпромазина, перфеназина [38, 105], флуфеназина [78].

Немецкими исследователями [16, 54] были суммированы имеющиеся на данный момент данные о целесообразности применения ТЛМ в клинической практике в психиатрии. Рекомендации по его использованию были подразделены на пять уровней — «строго рекомендуется», «рекомендуется», «может быть полезно», «возможно полезно» и «не рекомендуется» для каждого конкретного препарата. По данным авторов, ТЛМ (в отношении антипсихотиков) «строго рекомендован» (1-й уровень) для амисульпирида, клозапина, галоперидола, оланзапина, перфеназина, тиоридазина, флуфеназина и «рекомендован» (2-й уровень) к использованию для арипипразола, кветиапина, рисперидона. Одним из показаний к проведению ТЛМ авторы называют первичное назначение или изменение дозы препарата, что можно использовать для индивидуализации подбора терапии при лечении обострений шизофрении.

Однако в литературе [40, 43, 72, 89, 104] существуют и противоположные данные, свидетельствующие об отсутствии связи между концентрацией лекарственных препаратов в плазме крови, реакцией на лечение и выраженностью побочных эффектов. Возможно, в некоторых случаях это связано с погрешностью методики. Например, в исследование фармакокинетики рисперидона [72], в котором не было обнаружено связи между ответом на терапию и концентрацией препарата в плазме крови, было включено всего 15 пациентов, в то время как в исследование [99], нашедшее такую связь, — 82.

Как и в ситуации с влиянием активности цитохромов P450 на терапию, в связи с противоречивыми данными целесообразность использования ТЛМ для индивидуализации антипсихотической терапии в повседневной практике врача требует дальнейшего изучения как перспективный метод для оптимизации лечения психозов.

В **таблице** суммированы данные об оптимальных концентрациях, основных цитохромах системы P450 и возможных фармакокинетических взаимодействиях для некоторых часто используемых в рутинной практике антипсихотиков.

Обобщая приведенные в настоящем обзоре данные, можно отметить, что современная ситуация с назначением антипсихотической терапии при лечении обострений шизофрении является неудовлетворительной в связи с тем, что почти половина пациентов не достигают клинически значимого улучшения состояния. Помимо этого, у многих пациентов отмечаются различные побочные эффекты терапии (экстрапирамидные симптомы, увеличение массы тела, гиперпролактиемия и др.). В связи с отсроченной реализацией антипсихотического эффекта у используемых в настоящее время препаратов нередко требуется несколько месяцев для подбора оптимальной терапевтической схемы. При этом психиатру приходится опираться в значительно большей степени на субъективные данные, не имея под руками объективных результатов ла-

Оптимальная концентрация и основные цитохромы Р450, влияющие на метаболизм и лекарственное взаимодействие часто используемых в практике антипсихотических средств

Препарат	Оптимальная концентрация, нг/мл	Основные цитохромы	Некоторые лекарственные препараты, изменяющие активность основных цитохромов для данного антипсихотического препарата
Арипипразол	150—500 [12, 54, 79]	CYP2D6, CYP3A4 [55, 110]	Флуоксетин, пароксетин, пропранолол, карбамазепин, дексаметазон [55]
Клозапин	350—600 [52, 65, 90]	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 [55, 97]	Карбамазепин, модафинил, топирамат, флувоксамин, ципрофлоксацин [55, 118]
Флуфеназин	1—10 [54, 78]	CYP2D6 [53, 55]	Флуоксетин, пароксетин, пропранолол [55]
Галоперидол	1—10 [54, 80]	CYP2D6, CYP3A4 [53, 55]	Флуоксетин, пароксетин, пропранолол, карбамазепин, дексаметазон [55]
Оланзапин	20—80 [47, 54, 86, 91, 98]	CYP1A2 , CYP2D6 [55, 97]	Карбамазепин, флувоксамин, ципрофлоксацин, флуоксетин, пароксетин, пропранолол [55]
Рисперидон (суммарно с метаболитом — палиперидоном)	20—60 [13, 54, 85, 98]	CYP2D6, CYP3A4 [55, 97]	Флуоксетин, пароксетин, пропранолол, карбамазепин, дексаметазон [55]
Перфеназин	0,6—2,4 [38, 54, 104]	CYP2D6. CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 [54, 55]	Флуоксетин, пароксетин, пропранолол, карбамазепин, модафинил, топирамат [55]
Кветиапин	100—500 [40, 54]	CYP3A4, CYP2D6 [55, 97]	Карбамазепин, дексаметазон [27, 55]
Сертиндол	50—100 [54, 119]	CYP3A4. CYP2D6 [55, 119]	Карбамазепин, дексаметазон [55]

Примечание. В скобках приведены источники литературы.

бораторных и инструментальных методов, на которые могут ориентироваться врачи других специальностей. Анализ литературы показывает, что одним из возможных путей преодоления этой проблемы может стать изучение индивидуальных фармакокинетических параметров пациентов (фармакокинетический профиль пациента — ФПП). Для этой цели можно использовать два дополняющих друг друга подхода — терапевтический лекарственный мониторинг и исследование особенностей системы цитохромов Р450 (генетические и фенотипические). Большинство научных исследований подтверждает факт связи между терапевтическим ответом, в том числе выраженностью побочных эффектов, и концентрацией в плазме крови для многих используемых в клинической практике антипсихотиков. Данные о влиянии индивидуальных различий функционирования системы цитохромов Р450 на фармакокинетику психофармакологических препаратов хотя и противоречивы, позволяют сделать вывод как минимум о необходимости дальнейших исследований в этой области, а в перспективе предоставляют возможность для персонализации подбора антипсихотической терапии. Актуальным, но нерешенным остается вопрос о возможности и клинической целесообразности применения этих методов в рутинной практике, а не в условиях научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабушкина Е.И.* Медико-организационные и экономические аспекты оптимизации госпитализации больных шизофренией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург 2011.
2. *Иванов М.В., Шипилин М.Ю.* Применение традиционных и атипичных антипсихотиков при обострении шизофрении (показания и проблемы безопасности). Пособие для врачей. СПб: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева 2011.
3. *Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б.* Стандарты оказания помощи больным шизофренией. М: Московский НИИ психиатрии Росздрава 2006.
4. *Филимонова А.А.* Фенотипическое исследование активности изоферментов цитохрома Р450 у больных шизофренией с использованием кофеина в качестве тест-субстрата: Автореф. дис. ... канд.мед. наук. Казань 2009.
5. *Agúndez J.A., Ledesma M.C., Ladero J.M., Benítez J.* Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. Clin Pharmacol Ther 1995; 57: 3: 265—269.
6. *Agundez J.A.* Cytochrome P450 gene polymorphism and cancer. Curr Drug Metab 2004; 5: 3: 211—224.
7. *Almond S., Knapp M., Francois C., Toumi M., Brugha T.* Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. Br J Psychiatry 2004; 184: 346—351.
8. *Alvir J.M., Lieberman J.A., Safferman A.Z., Schwimmer J.L., Schaaf J.A.* Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med 1993; 329: 3: 162—167.
9. *Arranz M.J., de Leon J.* Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. Mol Psychiatry 2007; 5: 12: 8: 707—747.
10. *Arranz M.J., Kapur S.* Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? Schizophr Bull 2008; 34:6: 1130—1144.
11. *Arranz M.J., Munro J.C.* Toward understanding genetic risk for differential antipsychotic response in individuals with schizophrenia. Expert Rev Clin Pharmacol 2011; 4: 3: 389—405.
12. *Bachmann C.J., Rieger-Gies A., Heinzel-Gutenbrunner M., Hiemke C., Remschmidt H., Theisen F.M.* Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. Ther Drug Monit 2008; 30: 4: 462—466.
13. *Balant-Gorgia A.E., Gex-Fabry M., Genet C., Balant L.P.* Therapeutic drug monitoring of risperidone using a new, rapid HPLC method: reappraisal of interindividual variability factors. Ther Drug Monit 1999; 21: 1: 105—115.
14. *Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M., Walker M.L., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Potkin S.G., Alva G., Kalow W., Macciardi F.M., Kennedy J.L.* A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. Mol Psychiatry 2000; 5: 410—417.

15. *Basile V.S., Masellis M., Potkin S.G., Kennedy J.L.* Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. Hum Mol Genet 2002; 11: 20: 2517—2530.
16. *Baumann P., Hiemke C., Ulrich S., Eckermann G., Gaertner I., Gerlach M., Kuss H.J., Laux G., Müller-Oerlinghausen B., Rao M.L., Riederer P., Zernig G.* Arbeitsge-meinschaft fur neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 6: 243—265.
17. *Bitter I., Chou J.C., Ungvari G.S., Tang W.K., Xiang Z., Iwanami A., Gaszner P.* Prescribing for inpatients with schizophrenia: an international multi-center comparative study. Pharmacopsychiatry 2003; 36: 4: 143—149.
18. *Blair D.T., Dauner A.* Extrapyramidal symptoms are serious side-effects of antipsychotic and other drugs. Nurse Pract 1992; 17: 11: 56, 62—64.
19. *Bondolfi G., Morel F., Crettol S., Rachid F., Baumann P., Eap C.B.* Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. Ther Drug Monit 2005; 27: 4: 539—543.
20. *Bowskill S.V., Handley S.A., Fisher D.S., Flanagan R.J., Patel M.X.* Risperidone and total 9-hydroxyrisperidone in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2002—2010. Ther Drug Monit 2012; 34: 3: 349—355.
21. *Boyda H.N., Procyshyn R.M., Pang C.C., Hawkes E., Wong D., Jin C.H., Honer W.G., Barr A.M.* Metabolic side-effects of the novel second-generation antipsychotic drugs asenapine and iloperidone: a comparison with olanzapine. PLoS One 2013; 8: 1: 534—559.
22. *Bozina N., Jovanović N., Lovrić M., Medved V.* Clinical significance of a CYP2D6 poor metabolizer — a patient with schizophrenia on risperidone treatment. Ther Drug Monit 2008; 30: 6: 748—751.
23. *Brosen K.* Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. Ther Drug Monit 1996; 18: 4: 393—396.
24. *Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L., Noel J.M., Boggs D.L., Fischer B.A., Himelhoch S., Fang B., Peterson E., Aquino P.R., Keller W.* Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010; 36: 1: 71—93.
25. *Buckley P.F., Correll C.U.* Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. J Clin Psychiatry 2008; 69 Suppl 1: 4—17.
26. *Cacabelos R., Hashimoto R., Takeda M.* Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 2011; 65: 1: 3—19.
27. *Castberg I., Skogvoll E., Spigset O.* Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. J Clin Psychiatry 2007; 68: 10: 1540—1545.
28. *Cavallari L.H., Jeong H., Bress A.* Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. Pharmgenomics Pers Med 2011; 4: 123—136.
29. *Chainuvati S., Nafziger A.N., Leeder J.S., Gaedigk A., Kearns G.L., Sellers E., Zhang Y., Kashuba A.D., Rowland E., Bertino J.S.Jr.* Combined phenotypic assessment of cytochrome p450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the «Cooperstown 5+1 cocktail». Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 5: 437—447.
30. *Chiu C.C., Lane H.Y., Huang M.C., Liu H.C., Jann M.W., Hon Y.Y., Chang W.H., Lu M.L.* Dose-dependent alternations in the pharmacokinetics of olanzapine during coadministration of fluvoxamine in patients with schizophrenia. J Clin Pharmacol 2004; 44: 12: 1385—1390.
31. *Citrome L.* Impact of the CATIE trial on antipsychotic prescribing. Schizophr Res 2012; 138: 2—3: 295.
32. *Conley R.R., Buchanan R.W.* Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. Schizophr Bull 1997; 23: 4: 663—674.
33. *Correll C.U., Cañas F., Larmo I., Levy P., Montes J.M., Fagiolini A., Papageorgiou G., Rossi A., Sturlason R., Zink M.* Individualizing antipsychotic treatment selection in schizophrenia: characteristics of empirically derived patient subgroups. Eur Psychiatry 2011; 26: 1 Suppl 1: 3—16.
34. *Coutts R.T., Urichuk L.J.* Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. Cell Mol Neurobiol 1999; 19: 3: 325—354.
35. *Cramer J.A., Rosenheck R.* Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. Psychiatric Services 1998; 49: 2: 196—201.
36. *Dahl A.A., Lowert A., Asserson S. et al.* Hydroxylation polymorphism of debrisoquine hydroxylase (CYP2D6) in patients with schizophrenia in Norway and Denmark. Hum Psychopharmacol Clin Exp 1998; 13: 509—511.
37. *Dahl M.L., Sjöqvist F.* Pharmacogenetic methods as a complement to therapeutic monitoring of antidepressants and neuroleptics. Ther Drug Monit 2000; 22: 1: 114—117.
38. *Dahl S.G.* Active metabolites of neuroleptic drugs: possible contribution to therapeutic and toxic effects. Ther Drug Monit 1982; 4: 1: 33—40.
39. *Derenne J.L., Baldessarini R.J.* Clozapine toxicity associated with smoking cessation: case report. Am J Ther 2005; 12: 5: 469—471.
40. *DeVane C.L., Nemeroff C.B.* Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 7: 509—522.
41. *Dobrinas M., Cornuz J., Oneda B., Kohler Serra M., Puhl M., Eap C.B.* Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. Clin Pharmacol Ther 2011; 90: 1: 117—125.
42. *Edlinger M., Hofer A., Rettenbacher M.A., Baumgartner S., Widschwendter C.G., Kemmler G., Neco N.A., Fleischhacker W.W.* Factors influencing the choice of new generation antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia. Schizophr Res 2009; 113: 2—3: 246—251.
43. *Fellows L., Ahmad F., Castle D.J., Dusci L.J., Bulsara M.K., Ilett K.F.* Investigation of target plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia. Ther Drug Monit 2003; 25: 6: 682—689.
44. *Ferrarelli F.* Endophenotypes and biological markers and of schizophrenia: from biological signs of illness to novel treatment targets. Curr Pharm Des 2013. PubMed PMID: 23432712.
45. *Gaedigk A.* Interethnic differences of drug-metabolizing enzymes. Int J Clin Pharmacol Ther 2000; 38: 2: 61—68.
46. *Gallego J.A., Robinson D.G., Sevy S.M., Napolitano B., McCormack J., Lesser M.L., Kane J.M.* Time to treatment response in first-episode schizophrenia: should acute treatment trials last several months? J Clin Psychiatry 2011; 72: 12: 1691—1696.
47. *Gex-Fabry M., Balant-Gorgia A.E. et al.* Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. Ther Drug Monit 2003; 25: 46—53.
48. *Ghaemi S.N.* The case for, and against, evidence-based psychiatry. Acta Psychiatr Scand 2009; 119: 4: 249—251.
49. *Gunes A., Spina E., Dahl M.L., Scordo M.G.* ABCB1 polymorphisms influence steady-state plasma levels of 9-hydroxyrisperidone and risperidone active moiety. Ther Drug Monit 2008; 30: 5: 628—633.
50. *Gurley B.J., Gardner S.F., Hubbard M.A., Williams D.K., Gentry W.B., Khan I.A., Shah A.* In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. Clin Pharmacol Ther 2005; 77: 5: 415—426.
51. *Hamann J., Langer B., Leucht S., Busch R., Kissling W.* Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161: 7: 1301—1304.
52. *Hasegawa M., Gutierrez-Esteinou R., Way L., Meltzer H.Y.* Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. J Clin Psychopharmacol 1993; 13: 383—390.
53. *Hiemke C., Dragicevic A., Gründer G., Hätter S., Sachse J., Vernaleken I., Müller M.J.* Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. Ther Drug Monit 2004; 26: 2: 156—160.
54. *Hiemke C., Baumann P., Bergemann N., Conca A., Dietmaier O., Egberts K., Fric M., Gerlach M., Greiner C., Gründer G., Haen E., Havemann-Reinecke U., Jaquenoud Sirot E., Kirchherr H., Laux G., Lutz U.C., Messer T., Müller M.J., Pfuhlmann B., Rambeck B., Riederer P., Schoppek B., Stingl J., Uhr M., Ulrich S., Waschgler R., Zernig G.* AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiatry 2011; 44: 6: 195—235.
55. *Hiemke C., Pfuhlmann B.* Interactions and monitoring of antipsychotic drugs. Handb Exp Pharmacol 2012; 212: 241—265.
56. *Horacek J., Libiger J., Hoschl C., Borzova K., Hendrychova I.* Clozapine-induced concordant agranulocytosis in monozygotic twins. Int J Psychiatry Clin Pract 2001; 5: 1: 71—73.
57. *Jaquenoud Sirot E., van der Velden J.W., Rentsch K., Eap C.B., Baumann P.* Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. Drug Saf 2006; 29: 9: 735—768.
58. *Jauhar S., Guloksuz S., Andlauer O., Lydall G., Marques J.G., Mendonca L., Dumitrescu I., Roventa C., De Vriendt N., Van Zanten J., Riese F., Nwachukwu I., Nawka A., Psaras R., Masson N., Krishnadas R., Volpe U.* European Federation of Psychiatric Trainees' Research Group. Choice of antipsychotic treatment by European psychiatry trainees: are decisions based on evidence? BMC Psychiatry 2012; 12: 27.
59. *Jerdi M.C., Daali Y., Oestreicher M.K., Cherkaoui S., Dayer P.* A simplified analytical method for a phenotyping cocktail of major CYP450 biotransformation routes. J Pharm Biomed Anal 2004; 35: 5: 1203—1212.
60. *Jones P.B., Barnes T.R., Davies L., Dunn G., Lloyd H., Hayhurst K.P., Murray R.M., Markwick A., Lewis S.W.* Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second — vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizo-

phrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 10: 1079—1087.

61. *Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet 2008; 371: 9618: 1085—1097.
62. *Karamatskos E., Lambert M., Mulert C., Naber D.* Drug safety and efficacy evaluation of sertindole for schizophrenia. Expert Opin Drug Saf 2012; 11: 6: 1047—1062.
63. *Koranek A.M., Smith T.L., Mican L.M., Rascati K.L.* Impact of the CATIE trial on antipsychotic prescribing patterns at a state psychiatric facility. Schizophr Res 2012; 137: 1—3: 137—140.
64. *Kot M., Daniel W.A.* Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. Pharmacol Rep 2008; 60: 6: 789—797.
65. *Kronig M.H., Munne R.H., Szymanski S. et al.* Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1995; 152: 179—182.
66. *Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., Leckband S.G., Jeste D.V.* Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. Journal of Clinical Psychiatry 2002; 63: 10: 892—909.
67. *Lane H.Y., Liu Y.C., Huang C.L. et al.* Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. J Clin Psychopharmacol 2006; 26: 2: 128—134.
68. *Lewis S.W., Barnes T.R., Davies L., Murray R.M., Dunn G., Hayhurst K.P., Markwick A., Lloyd H., Jones P.B.* Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull 2006; 32: 4: 715—723.
69. *Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 12: 1209—1223.
70. *Linnet K., Wiborg O.* Influence of Cyp2D6 genetic polymorphism on ratios of steady-state serum concentration to dose of the neuroleptic zuclopenthixol. Ther Drug Monit 1996; 18: 6: 629—634.
71. *Lodge D.J., Grace A.A.* Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. Trends Pharmacol Sci 2011; 32: 9: 507—513.
72. *Lostia A.M., Mazzarini L., Pacchiarotti I., Lionetto L., De Rossi P., Sanna L., Sani G., Kotzalidis G.D., Girardi P., Simmaco M., Tatarelli R.* Serum levels of risperidone and its metabolite, 9-hydroxyrisperidone: correlation between drug concentration and clinical response. Ther Drug Monit 2009; 31: 4: 475—481.
73. *Marshall M., Lewis S., Lockwood A., Drake R., Jones P., Croudace T.* Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 9: 975—983.
74. *Mata I., Madoz V., Arranz M.J., Sham P., Murray R.M.* Olanzapine: concordant response in monozygotic twins with schizophrenia. Br J Psychiatry 2001; 178: 1: 86.
75. *McEvoy J.P., Lieberman J.A., Stroup T.S., Davis S.M., Meltzer H.Y., Rosenheck R.A., Swartz M.S., Perkins D.O., Keefe R.S., Davis C.E., Severe J., Hsiao J.K.* CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2006; 163: 4: 600—610.
76. *Mendel R., Hamann J., Traut-Mattausch E., Bühner M., Kissling W., Frey D.* What would you do if you were me, doctor?: randomized trial of psychiatrists' personal v. professional perspectives on treatment recommendations. Br J Psychiatry 2010; 197: 6: 441—447.
77. *Meyer U.A.* Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet 2000; 356: 9242: 1667—1671.
78. *Midha K.K., Marder S.R., Jaworski T.J., McKay G., Hubbard J.W., Hawes E.M., Van Putten T., Wirshing W.C., Aravagiri M.* Clinical perspectives of some neuroleptics through development and application of their assays. Ther Drug Monit 1993; 15: 3: 179—189.
79. *Molden E., Lunde H., Lunder N., Refsum H.* Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. Ther Drug Monit 2006; 28: 6: 744—749.
80. *Morselli P.L., Bianchetti G., Dugas M.* Haloperidol plasma level monitoring in neuropsychiatric patients. Ther Drug Monit 1982; 4: 1: 51—58.
81. *Müller M.J., Regenbogen B., Härtter S., Eich F.X., Hiemke C.* Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia. J Psychiatr Res 2007; 41: 8: 673—679.
82. *Murray M.* P450 enzymes. Inhibition mechanisms, genetic regulation and effects of liver disease. Clin Pharmacokinet 1992; 23: 2: 132—146.
83. *Naber D., Lambert M.* The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS Drugs 2009; 23: 8: 649—659.
84. *Nnadi C.U., Malhotra A.K.* Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. Curr Psychiatry Rep 2007; 9: 4: 313—318.
85. *Olesen O.V., Licht R.W., Thomsen E. et al.* Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. Ther Drug Monit 1998; 20: 380—384.
86. *Olesen O.V., Linnet K.* Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. Ther Drug Monit 1999; 21: 87—90.
87. *Otani K., Aoshima T.* Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs. Ther Drug Monit 2000; 22: 1: 118—121.
88. *Ozdemir V., Kalow W., Posner P., Collins E.J., Kennedy J.L., Tang B.K., Albers L.J., Reist C., Roy R., Walkes W., Afra P.* CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentrationin patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2001; 21: 4: 398—407.
89. *Panagiotidis G., Arthur H.W., Lindh J.D., Dahl M.L., Sjöqvist F.* Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome. Ther Drug Monit 2007; 29: 4: 417—422.
90. *Perry P.J., Miller D.D., Arndt S.V., Cadoret R.J.* Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1991; 148: 231—235.
91. *Perry P.J., Lund B.C., Sanger T. et al.* Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial. J Clin Psychopharmacol 2001; 21: 14—20.
92. *Potkin S.G., Bera R., Gulaskaram B. et al.* Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. J Clin Psychiatry 1994; 55: Suppl B: 133—136.
93. *Preskorn S.H., Burke M.J., Fast G.A.* Therapeutic drug monitoring: Principles and practice. Ther Drug Monit 1993; 16: 611—641
94. *Preskorn S.H.* Practical application of therapeutic drug monitoring: a tale of two patients . J Psychiatr Pract 2008; 14: 301—306.
95. *Preskorn S.H.* Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer «atypical» antipsychotics: part 1. J Psychiatr Pract 2012; 18: 3: 199—204.
96. *Preskorn S.H.* Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer «atypical» antipsychotics: part 2. Metabolism and elimination. J Psychiatr Pract 2012; 18: 5: 361—368.
97. *Prior T.I., Chue P.S., Tibbo P., Baker G.B.* Drug metabolism and atypical Drug metabolism and atypical antipsychotics. Eur Neuropsychopharmacol 1999; 9: 4: 301—309.
98. *Rao M.L., Hiemke C., Grasmäder K. et al.* Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. Fortschr Neurol Psychiatry 2001; 69: 510—517.
99. *Riedel M., Schwarz M.J., Strassnig M., Spellmann I., Müller-Arends A., Weber K., Zach J., Müller N., Möller H.J.* Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005; 255: 4: 261—268.
100. *Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S., Hunger H., Schmid F., Kissling W., Davis J.M., Leucht S.* Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. Schizophr Bull 2012; 38: 1: 167—177.
101. *Sachse C., Brockmöller J., Bauer S., Roots I.* Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. Am J Hum Genet 1997; 60: 2: 284—295.
102. *Sachse C., Brockmoller J., Bauer S., Roots I.* Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 445—449.
103. *Schulze T.G., Schumacher J., Muller D.J., Krauss H., Alfter D., Maroldt A., Ahle G., Maroldt A.O., Novo y Fernandez A., Weber T. et al.* Lack of association between a functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. Am J Med Genet 2001; 105: 498—501.
104. *Seto K., Dumontet J., Ensom M.H.* Risperidone in schizophrenia: is there a role for therapeutic drug monitoring? Ther Drug Monit 2011; 33: 3: 275—283.
105. *Simpson G.M., Yadalam K.* Blood levels of neuroleptics: state of the art. J Clin Psychiatry 1985; 46: 5 Pt 2: 22—28.
106. *Skogh E., Reis M., Dahl M.L. et al.* Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. Ther Drug Monit 2002; 24: 518—526.

107. *Steimer W., Müller B., Leucht S., Kissling W.* Pharmacogenetics: Genotyping of Cytochromes P450 2D6 and 2C19 in Psychiatric Patients Treated With Tricyclic Antidepressants (Tca) or Neuroleptics. Therapeutic Drug Monitoring 1999; 21: 4: 474.

108. *Steinert T.* Which neuroleptic would psychiatrists take for themselves or their relatives? Eur Psychiatry 2003; 18: 1: 40—41.

109. *Stephenson J.J., Tunceli O., Gu T., Eisenberg D., Panish J., Crivera C., Dirani R.* Adherence to oral second-generation antipsychotic medications in patients with schizophrenia and bipolar disorder: physicians' perceptions of adherence vs. pharmacy claims. Int J Clin Pract 2012; 66: 6: 565—573.

110. *Streetman D.S., Bleakley J.F., Kim J.S., Nafziger A.N., Leeder J.S., Gaedigk A., Gotschall R., Kearns G.L., Bertino J.S.Jr.* Combined phenotypic assessment of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase with the «Cooperstown cocktail». Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 4: 375—383.

111. *Suzuki T., Mihara K., Nakamura A., Nagai G., Kagawa S., Nemoto K., Ohta I., Arakaki H., Uno T., Kondo T.* Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. Ther Drug Monit 2011; 33: 1: 21—24.

112. *Suzuki T., Remington G., Mulsant B.H., Uchida H., Rajji T.K., Graff-Guerrero A., Mimura M., Mamo D.C.* Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. Psychiatry Res 2012; 15: 197: 1—2: 1—6.

113. *Taylor M., Brown T.* «Do unto others as...» — which treatments do psychiatrists prefer? Scott Med J 2007; 52: 1: 17—19.

114. *Theisen F.M., Gebhardt S., Haberhausen M. et al.* Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. Psychiatr Genet 2005; 15: 4: 285—289.

115. *Thieda P., Beard S., Richter A., Kane J.* An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia. Psychiatric Services 2003; 54: 4: 508—516.

116. *Vanderzwaag C., McGee M., McEvoy J.P., Freudenreich O., Wilson W.H., Cooper T.B.* Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. Am J Psychiatry 1996; 153: 1579—1584.

117. *Vojvoda D., Grimmell K., Sernyak M.* Monozygotic twins concordant for response to clozapine. Lancet 1996; 347: 8993: 61.

118. *Wetzel H., Anghelescu I., Szegedi A., Wiesner J., Weigmann H., Härter S., Hiemke C.* Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. J Clin Psychopharmacol 1998; 18: 1: 2—9.

119. *Wong S.L., Menacherry S., Mulford D., Schmitz P.J., Locke C., Granneman G.R.* Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function. Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 3: 223—227.

120. *Yilmaz Z., Zai C.C., Hwang R., Mann S., Arenovich T., Remington G., Daskalakis Z.J.* Antipsychotics, dopamine D_2 receptor occupancy and clinical improvement in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res 2012; 140: 1—3: 214—220.

121. *Zhou S.F., Wang B., Yang L.P., Liu J.P.* Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. Drug Metab Rev 2010; 42: 2: 268—354.

122. *Zullino D.F., Delessert D., Eap C.B., Preisig M., Baumann P.* Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 3: 141—143.