Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №1, с. 98–103
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201198

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 1, pp. 98–103
https://doi.org/10.17116/jnevro202212201198

Проведение терапевтического лекарственного мониторинга арипипразола в рамках индивидуализации фармакотерапии шизофрении

© Н.В. БАЙМЕЕВА, И.И. МИРОШНИЧЕНКО, А.И. ПЛАТОВА, Д.В ТИХОНОВ., В.Г. КАЛЕДА

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Разработать пресонифицированные подходы к назначению арипипразола при шизофрении посредством терапевтического лекарственного мониторинга.

Материал и методы. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) арипипразола (АРИ) и его активного метаболита дегидроарипипразола (ДГА) проводили для 32 пациентов мужского пола с диагнозом «шизофрения» (МКБ-10 F20.00; F20.01; F20.02), всего оценено 36 показателей. Для проведения ТЛМ был выбран метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией с применением валидированной методики.

Результаты. ТЛМ выполнен в группе пациентов молодого возраста, в среднем 26,5±10,1 года, средний вес 77,2±16,2 кг, средний балл по шкале PANSS 81,4±21,4, по шкале UKU 14,5±3,9. Средняя суточная доза АРИ составила 18,4±7,9 мг, средняя концентрация в сыворотке — 417,9±362,4 нг/мл, его метаболита — 117,5±116,1 нг/мл, суммарная концентрация — 535,4±478,5 нг/мл. Получены уравнения корреляционных зависимостей концентрации от дозы для АРИ и ДГА.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о существенном метаболизме АРИ и целесообразности совместного определения концентрации арипипразола и его активного метаболита ДГА в сыворотке крови для корректной оценки результата ТЛМ при терапии пациентов с психическими заболеваниями.

Ключевые слова: *арипипразол, дегидроарипипразол, терапевтический лекарственный мониторинг, высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией.*

Информация об авторах:
Баймеева Н.В. — https://orcid/org/0000-0002-4429-4114
Мирошниченко И.И. — https://orcid/org/0000-0003-4950-5336
Платова А.И. — https://orcid/org/0000-0002-9682-4623
Тихонов Д.В. — https://orcid/org/0000-0003-3001-7842
Каледа В.Г. — https://orcid/org/0000-0002-1209-1443
Автор, ответственный за переписку: Баймеева Н.В. — e-mail: baymeeva_n@mail.ru

Как цитировать:
Баймеева Н.В., Мирошниченко И.И., Платова А.И., Тихонов Д.В., Каледа В.Г. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга арипипразола в рамках индивидуализации фармакотерапии шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):98–103. https://doi.org/10.17116/jnevro202212201198

Therapeutic drug monitoring of aripiprazole as part of the individualization of the pharmacotherapy of schizophrenia

© N.V. BAYMEEVA, I.I. MIROSHNICHENKO, A.I. PLATOVA, D.V. TIKHONOV, V.G. KALEDA

Mental Health Reseroch center, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To personalize pharmacotherapy with aripiprazole in patients with schizophrenia via therapeutic drug monitoring (TDM).

Material and methods. TDM of aripiprazole (ARI) and its active metabolite dehydroaripiprazole (DHA) was performed for patients diagnosed with schizophrenia (ICD-10 F20.00; F20.01; F20.02). Thirty-six parameters were assessed. To carry out TDM, the method of high-performance liquid chromatography with mass spectrometry was chosen employing a validated method.

Results. TLM was performed in a group of young patients: 26.5±10.1 years old, average weight 77.2±16.2 kg, average PANSS score 81.4±21.4, UKU score 14.5±3.9. An average ARI concentration was 18.4±7.9 mg, serum ARI concentration 417.9±362.4 ng/ml, serum DHA concentration 117.5±116.1 ng/ml and the total concentration 535.4±478.5 ng/ml. Equations of correlation dependences of concentration on dose are obtained for ARI and DHA.

Conclusion. The results show the significant metabolism of ARI. A combined determination of the main substance and its active metabolite DHA in the patient's blood serum is advisable for correct assessment of the TLM result in patients with mental diseases.

Keywords: *aripiprazole, dehydroaripiprazole, therapeutic drug monitoring, high performance liquid chromatography with mass spectrometry.*

Information about the authors:
Baymeeva N.V. — https://orcid/org/0000-0002-4429-4114
Miroshnichenko I.I. — https://orcid/org/0000-0003-4950-5336
Platova A.I. — https://orcid/org/0000-0002-9682-4623
Tikhonov D.V. — https://orcid/org/0000-0003-3001-7842
Kaleda V.G. — https://orcid/org/0000-0002-1209-1443
Corresponding author: Baymeeva N.V. — e-mail: baymeeva_n@mail.ru

To cite this article:
Baymeeva NV, Miroshnichenko II, Platova AI, Tikhonov DV, Kaleda VG. Therapeutic drug monitoring of aripiprazole as part of the individualization of the pharmacotherapy of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):98–103. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212201198

Одной из задач персонализированной медицины, кроме индивидуального подхода, можно считать выбор метода, которым этот подход осуществить. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), проводимый с помощью инструментальных исследований, является объективным методом измерения, исключающим субъективную оценку, поэтому может быть положен в основе персонифицированного подхода. ТЛМ помогает лечащему врачу не только подобрать и скорректировать дозу, но, что крайне важно в лечении психических расстройств, оценить комплаентность пациента.

Арипипразол (АРИ) — 7-[4-[4-(2,3-дихлорофенил) пиперазин-1-ил]бутокси]-3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он. АРИ является производным хинолина и может рассматриваться как антипсихотик (АП) 3-го поколения. Механизм действия АРИ окончательно не установлен, но клинические исследования показывают, что его эффективность в лечении позитивных и негативных симптомов шизофрении при минимальной выраженности экстрапирамидных симптомов (ЭПС) могут быть связаны с частичным агонизмом к дофаминовым D_2-рецепторами [1]. Согласно исследованиям *in vitro*, АРИ действует как частичный агонист серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов, как и антагонист серотониновых 5-HT_{2A} рецепторов [2]. Основной метаболит, дегидроарипипразол (ДГА), или 7-{4-[-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]бутокси}-2,3,4-тригидрохинолин-2-он, имеет сродство к допаминовым D_2-рецепторам и, таким образом, определенную фармакологическую активность [3]. Считается, что для редукции психотической соматики необходимо заблокировать до 60% D_2 - дофаминовых рецепторов [4].

АРИ считается «дофамин-серотониновым стабилизатором» [5], что позволяет рекомендовать его при депрессивных расстройствах [6]. Из всего ряда атипичных АП этот препарат имеет наименьшее сродство к мускариновым рецепторам. АРИ показан для лечения шизофрении, а также одобрен FDA (Департамент по безопасности лекарств и продуктов питания США) для лечения острых маниакальных и смешанных эпизодов при биполярном расстройстве.

Согласно данным по фармакокинетике, АРИ хорошо всасывается из ЖКТ, пик концентрации в плазме наступает через 3—5 ч после приема, C_{max}=49,5 при назначении 10 мг/сут здоровым добровольцам [7], равновесное состояние наступает на 14-е сутки [8]. Биодоступность составляет 87%. Средний период полувыведения составляет около 75 ч для АРИ и 94 ч для ДГА [8]. Линейный фармакокинетический профиль наблюдается при всех дозах от 5 до 30 мг/сут. АРИ метаболизируется в печени с участием изоферментов семейства цитохрома P450 CYP2D6 и CYP3A4 (основной метаболизм путем дегидрирования, гидроксилирования и N-деалкилирования) с образованием активного метаболита ДГА; 27% метаболитов от принятой дозы выводится с мочой, 60% — с калом в виде метаболитов, 1 и 18% неизменного от принятой дозы определяется в моче и кале [9]. Терапевтическая концентрация АРИ в сыворотке крови составляет 150—500 нг/мл [10]. В стационарном состоянии около 40% от общего уровня препарата в плазме приходится на основной метаболит ДГА. Хотя известно, что по степени сродства D_2-рецепторам ДГА сопоставим с АРИ, его вклад в клинические эффекты препарата не установлен [7, 9, 10].

Терапевтические дозы лития и дивалпроекса не имеют клинически значимого влияния на фармакокинетику АРИ у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством [11].

Корректировка дозы должна производиться при совместном назначении АРИ с ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 (поскольку концентрация АРИ увеличивается) и с индукторами изофермента CYP3A4 (так как концентрация АРИ уменьшается) [4]. Ингибиторы CYP2D6 (хинидин) и CYP3A4 (кетоконазол), снижают клиренс АРИ и увеличивают его концентрацию в крови. Концентрация АРИ в крови также увеличивается при его совместном применении с такими препаратами, как ацебуталол, алпразолам, амисульприд, амитриптилин, амлодипин, церетиниб, хлорпромазин, ципрофлоксацин, клозапин, циклоспорин. Бексоратен, бортезомиб, карбамазепин и эстрадиол снижают концентрацию АРИ [11, 12].

Цель настоящего исследования — разработать персонифицированные подходы к назначению АРИ при шизофрении посредством ТЛМ.

Материал и методы

ТЛМ проводили на базе клиники ФГБНУ НЦПЗ. Были получены разрешения этического комитета (Протокол №2 Локального этического комитета НЦПЗ от 27 января 2015 г.) и согласие пациентов на выполнение процедуры. *Критериями включения* были подтвержденный диагноз «шизофрения» (F.20) по МКБ-10, подписанное информированное согласие пациента.

Критериями невключения являлись тяжелые соматические заболевания (сахарный диабет, кардиопатология), синдром Жильбера, ожирение, органические поражения мозга, гипо- и гипертиреоз, неврологические заболевания (эпилепсия, рассеянный склероз); инфекционные заболевания (СПИД, ВИЧ, сифилис, все виды гепатитов).

Оценку тяжести заболевания проводили по шкале PANSS, выраженность нежелательных явлений (НЯ) опре-

деляли по шкале UKU. Наличие мнестико-интеллектуальных расстройств верифицировали с помощью MMSE. Использовались следующие градации уровня когнитивной деятельности на основании суммарного балла MMSE: норма — 28 баллов и выше, легкое когнитивное расстройство — от 25 до 27 баллов, когнитивный дефицит в степени деменции — 24 балла и ниже.

В число оцениваемых биохимических показателей функции печени входили билирубин и трансаминазы (АЛТ и АСТ).

ТЛМ АРИ и его активного метаболита ДГА проводили у 32 пациентов мужского пола с диагнозом «шизофрения» (МКБ-10 F20.00; F20.01; F20.02). Всего оценено 36 показателей (n=36). Средний возраст пациентов 26,5±10,1 года, средний вес 77,2±16,2 кг, средний балл по шкале PANSS 81,4±21,4, по шкале UKU 14,5±3,9. Для проведения ТЛМ кровь у пациентов отбиралась путем венепункции после достижения равновесной концентрации АП (5—6 периодов полувыведения после назначения лекарственной терапии). Для получения сыворотки использовали вакуумные пробирки с активатором образования сгустка. Пробы забирали утром натощак, до приема АП, во время максимального снижения его стационарной концентрации в крови, непосредственно перед очередным введением АП.

В исследовании применялся хроматомасс-спекрометрический метод (ВЭЖХ-МС-МС) в связи с его высокой чувствительностью, точностью и специфичностью. Фактически ВЭЖХ-МС-МС определяет вещество по двум характеристикам — времени удерживания и отношению массы к заряду, специфичным для каждого вещества. Аналитическую часть исследования проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (в комплектации с двумя четырехканальными насосами, дегазатором, автоматическим инжектором, термостатом колонок), совмещенном с тройным квадрупольным масс-детектором Agilent 6410-2A («Agilent», США), источник ионизации — электроспрей (ESI) по валидированной методике [13].

Метод обладает требуемой специфичностью, нижний предел количественного определения (НПКО) для АРИ и ДГА составлял 1 нг/мл. Это значительно превышает 5% от ожидаемых величин C_{max} при однократном введении АП. Правильность (accuracy) и точность (precision) для всех веществ отвечали критериям приемлемости и составили <15% (20% для НПКО).

Полученные результаты подвергали статистическому анализу с вычислением следующих величин: выборочное среднее, выборочное среднеквадратичное отклонение, 95% доверительный интервал (ДИ) среднего. Корреляционный анализ связи «концентрация—доза» выполняли на основе критерия Пирсона в связи с непараметрическим характером распределения зависимой переменной (концентрация).

Неоднородность дисперсий выявляли по критерию Левеня.

Сравнение независимых групп выполняли с помощью t-критерия Стьюдента или его непараметрического аналога — критерия Манна—Уитни. Для сравнения связанных групп (например, до и после терапии) применяли парный критерий Стьюдента или его непараметрический аналог — критерий Манна—Уитни. Значимость различий устанавливали для p-величины, не превышающей 0,05.

Для сравнения величин концентраций проводили нормирование на дозу и оперировали уже этими данными.

Для уравнения регрессии вычисляли коэффициент корреляции (r), коэффициент детерминации r^2, 95% ДИ для коэффициентов a и b уравнения регрессии (выполнялся дисперсионный анализ на основе распределения Фишера, а значимость уравнения регрессии принимали при p<0,05). Уравнения регрессии получены методом взвешенных квадратов с учетом неравномерности дисперсии.

Результаты

Средняя суточная доза препарата составила 18,4±7,9 мг, средняя концентрация АРИ в сыворотке — 417,9±362,4 нг/мл, его метаболита — 117,5±116,1 нг/мл, суммарная концентрация 535,4±478,5 нг/мл.

На **рис. 1** представлена хроматограмма образца сыворотки крови пациента, принимавшего АРИ в дозе 20 мг/сут. Метод жидкостной хромато-масс-спектрометрии позволяет не только измерить, но и визуализировать данные.

Распределение стационарной концентрации АРИ и его активного метаболита в сыворотке крови пациентов представлено в **табл. 1**. Учет метаболита при терапии АРИ практически не оказывает влияния на распределение по диапазону, что также видно из **табл. 1**.

Регрессионный анализ выявил значимые корреляции между дозой и концентрациями самого АРИ, его метабо-

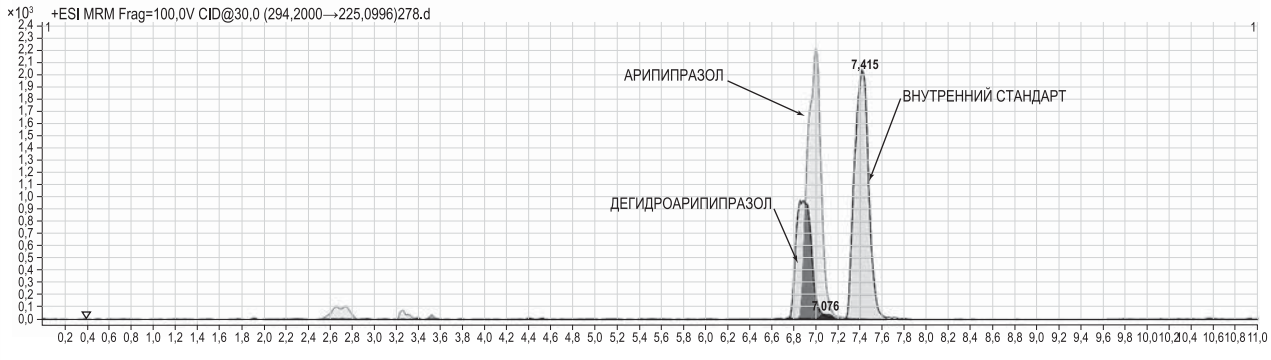

Рис. 1. **Хроматограмма сыворотки крови пациента, принимавшего арипипразол в дозе 20 мг/сут.**

Fig. 1. **Blood serum chromatogram of a patient taking aripiprazole at a dose of 20 mg/day.**

Таблица 1. **Средние значения концентрации АРИ и ДГА, нг/мл, относительно терапевтического диапазона**
Table 1. **Average values of ARI and DHA concentrations, ng/ml, relative to the therapeutic range**

Диапазон	*n*	АРИ (нг/мл)	Распеделение АРИ, %	*n*	Сумма концентраций (АРИ+ ДГА), нг/мл	Распределение (сумма), %
Субтерапевтический	5	37,0±32,0	13,9	4	46,7±39,6	11,1
Терапевтический	16	229±74,9	44,4	17	290,5±91,9	47,2
Условно-токсический	14	797,0±285,6	38,9	14	1007,2±389,9	38,9
Некомплаентность	1	0	2,8	1	0	2,8
Всего	36	417,9±362,4	100	36	535,4±461,3	100

Примечание. С — <100 нг/мл; Т —100—500 нг/мл; УТ — >500 нг/мл; НЕК — предполагается отсутствие комплаентности.
Note. С — < 100 ng/ml; Т —100—500 ng/ml; УТ — > 500 ng/ml; НЕК — lack of compliance is assumed.

Таблица 2. **Коэффициенты корреляции Спирмена и регрессионные уравнения для изучаемых АП**
Table 2. **Spearman correlation Coefficients and regression equations for the studied AP**

Действующее вещество	Коэффициент Спирмена (*p*)	Критерий F Фишера (*p*)	Уравнение регрессии вида Y=B0+B1·X	B0 [95% ДИ]	B1 [95% ДИ]
АРИ	0,62 (0,001)	20,5 (0,00065)	$C_{АРИ}$= –102,3±28,27·X	2,3 [–355,6; 151,1] *p*=0,41	28,27 [15,58; 40,95] *p*=0,0007
ДГА	0,58 (0,002)	17,62 (0,001)	$C_{ДГА}$= –41,23±8,6·X	–41,2 [–124,6; 42,1] *p*=0,32	8,6 [4,4; 12,8] *p*=0,0002
АРИ+ДГА	0,63 (0,0004)	22,24 (0,0004)	$C_{АРИ+ДГА}$= –143,5±36,9·X	143,5 [–460,9; 173,8] *p*=0,36	36,9 [21,0; 52,8] *p*=0,00039

Примечание. Y — концентрация, X — доза.
Note. Y — концентрация, X — доза.

лита и их суммы. Коэффициент корреляции варьируется от 0,58 до 0,62.

Обнаружены значимые корелляции между концентрацией и дозой, а также построены регрессионные зависимости и выявлены ДИ и *p* для коэффициентов регрессионных уравнений. Эти данные сведены в **табл. 2**.

Для АРИ зависимость C_{trough} от дозы выражается следующим образом:

$C_{АРИ}$=–102,3±28,27·X, ДИ коэффициента B0 [–355,61, 151,05], *p*=0,41; ДИ коэффициента B1 [15,58; 40,95] *p*=0,0007, коэффициент Фишера F=20,5 (*p*=0,00065), коэффициент корреляции Спирмена *r*=0,62, *p*=0,001; коэффициент детерминации — r^2=0,38, **(рис. 2,** изображение слева).

Для концентрации метаболита LUF зависимость от дозы выражается следующим образом: $C_{ДГА}$=–41,23±8,6·X, ДИ коэффициента B0 [–124,58; 42,11] *p*=0,32, ДИ коэффициента B1 [4,44; 12,79], *p*=0,0002, коэффициент Фишера F=17,62, *p*=0,001, коэффициент корреляции Спирмена *r*=0,58, *p*=0,002, r^2=0,34 **(см. рис. 2,** изображение по середине).

Зависимость суммарной концентрации АРИ и ДГА от дозы описывается формулой: $C_{АРИ+ДГА}$=–143,5±36,9·X; ДИ коэффициента B0 [–460,92; 173,89], *p*=0,36; ДИ коэффициента B1 [20,99; 52,78], *p*=0,00039; коэффициент Фишера F=22,24, *p*=0,0004; коэффициент корреляции Спирмена *r*=0,63, *p*=0,0004; коэффициент детерминации r^2=0,39 **(см. рис. 2,** слева).

Применение взвешенного показателя отношения концентрациии к дозе (C/D) дает возможность для дальнейших операций с данными. Гистограмма распределения отношения суммы концентраций АРИ+ДГА, отнесенных к дозе, представлена на **рис. 3** (по центру), из которого видно, что распределение отличается от нормального (эксцесс 1,4, ассиметричность 4,11)

Как следует из полученных данных, отношение MPR составляет 0,45, что согласуется с данными других исследований, свидетельствующих, что 40% от концентрации АРИ в плазме приходится на ДГА [9]. Распределение не соответствует нормальному (эксцесс 4,54, ассиметричность 1,8); большой разброс нормированных концентраций как АРИ, так и ДГА указывает на целесообразность рутинного ТЛМ препарата [10].

Известно, что совместное применение АРИ с клозапином (КЛО), как и АРИ с хлорпромазином (ХПР) и вальпроевой кислотой может сопровождаться увеличичением концентрации АРИ в сыворотке крови [11, 12]. Но в нашем исследовании было только 2 случая комбинированного применения АРИ и ХПР (7,4%), соответственно сравнение с монотерапией АРИ было неинформативным. Комбинацию АРИ и КЛО принимали 10 (37,03%) пациентов, монотерапию АРИ — 9 (28,13%). Различий в отношениях концентрации к дозе при монотерапии АРИ в сравнении с сочетаным применением АРИ и КЛО по критерию Манна—Уитни не обнаружено: $U_{[508; 158]}$=113; z=0,31, *p*=0,75. При комедикации АРИ с другими АП различий в отношении C/D в проведенном исследовании обнаружено не было.

Наличие фармакологической активности метаболита АРИ, хотя и более низкой, чем основного вещества, дает основание учитывать концентрацию метаболита в крови пациентов. Суммирование концентрации метаболита и основного вещества при терапии АРИ представляется некорректным, в отличие от рисперидона и 9-ОН-рисперидона [14]. Однако отношение метаболита к основному веществу —

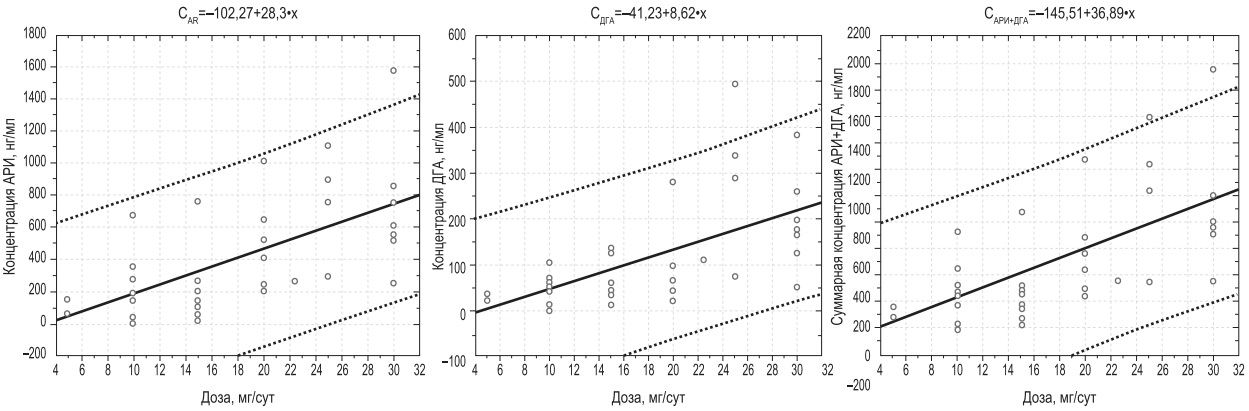

Рис. 2. **Графическое выражение зависимости от дозы АРИ концентрации АРИ (слева), ДГА (по середине) и суммарной концентрации АРИ и ДГА (справа).**

Диаграмма распределения отношения концентрации к дозе для АРИ (рис. 3) отражает несоответствие нормальному закону распределения (эксцесс 0,72, ассиметричность 1,0), максимум приходится на 22,17.

Fig. 2. **Graphic expression based on the concentration of the aripiprazole dose (left), graphic expression based on the concentration of DHA from a dose of ARI (middle picture), graphic expression based on the total concentration of ARI and DHA from a dose of ARI (right).**

The diagram of the distribution of the ratio of concentration to dose for ARI (Fig. 3) reflects the inconsistency with the normal distribution law (kurtosis 0.72, asymmetry 1.0), the maximum is at 22.17.

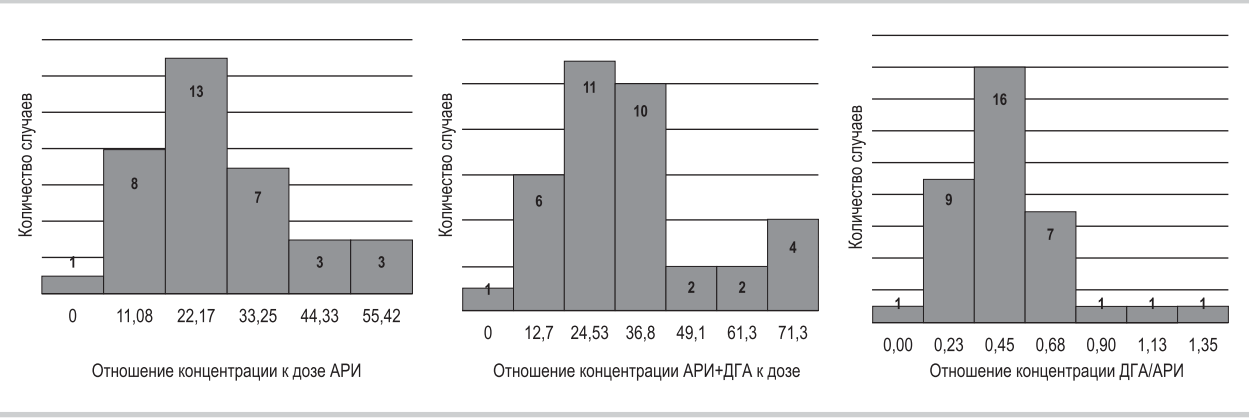

Рис. 3. **Диаграммы распределения слева направо: отношение концентрации АРИ к дозе АРИ, отношение суммы концентраций АРИ+ДГА к дозе АРИ, отношение концентраций ДГА(метаболита) к дозе АРИ.**

Fig. 3. **distribution Diagrams from left to right: the ratio of ARI concentration to Ari dose, the ratio of the sum of Ari+DHA concentrations to Ari dose, the ratio of DHA (metabolite) concentrations to ARI.**

это прямой показатель скорости метаболизма, крайне полезный для корректировки дозы: чем выше это отношение, тем медленнее метаболизируется основное вещество. Зная этот параметр, лечащий врач может корректировать дозировку АРИ, ориентируясь на индивидуальные особенности пациента. Корректировка дозы должна проводиться при совместном назначении АРИ с ингибиторами CYP3A4 и CYP2D6 (концентрация АРИ увеличивается) и с индукторами изофермента CYP3A4 (так как концентрация АРИ уменьшается) [15]. Полученные данные свидетельствуют о существенном метаболизме АРИ и целесообразности совместного определения основного вещества и его активного метаболита ДГА в сыворотке крови больного для корректной оценки результата ТЛМ. Полученные уравнения корреляции между концентрацией и дозой для АРИ можно рассматривать как первый шаг фармакокинетического моделирования — возможность их применения врачом для приблизительной оценки концентрации в крови при известной дозе препарата. В свою очередь уточненные значения возможно получать посредствам ТЛМ, и уже на этом основании принимать окончательные клинические решения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2-receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:381-389. https://doi.org/10.1124/jpet.102.033175
2. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. *Eur J Pharmacol.* 2002;441:137-140. https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)01532-7
3. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna C, Di Pace, Altamura AC. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI Journal.* 2014;13:1163-1191. https://doi.org/10.1007/s40262-019-00797-7
4. Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2004;2:179-187. https://doi.org/10.1177/0091270003261901
5. Yokoi F, Grunder G, Biziere K, Stephane M, Dogman AS, Dannals RF. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [11C] raclopride. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27:248-259. https://doi.org/10.1016/s0893-133x(02)00304-4
6. Weber J, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Aripiprazole in major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2008;22:807-813. https://doi.org/10.2165/00023210-200822100-00002
7. Patel DP, Sharma P, Sanyal M, Shrivastav PS. SPE-UPLC-MS/MS method for sensitive and rapid determination of aripiprazole in human plasma to support abioequivalence study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013;925:20-25. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.02.022
8. Winans E. Aripiprazole. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60:2437-2445. https://doi.org/10.1093/ajhp/60.23.2437
9. Waade RB, Christensen H, Rudberg I, Refsum H, Hermann M. Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2009;2:233-238. https://doi.org/10.1097/ftd.0b013e3181956726
10. Bachmann CJ, Rieger-Gies A, Heinzel-Gutenbrunner M, Hiemke C, Remschmidt H. Theisen Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2008;30:462-466. https://doi.org/10.1097/ftd.0b013e318178e18d
11. Citrome L, Josiassen R, Bark N, Salazar DE, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:89-93. https://doi.org/10.1093/ajhp/60.23.2437
12. https://www.drugbank.ca/
13. Miroshnichenko II, Baymeeva NV. Simultaneous determination of antipsychotic drugs and their active metabolites by LC—MS-MS and its application to therapeutic drug monitoring. *Journal of Chromatographic Science.* 2018;6:510-517. https://doi.org/10.1093/chromsci/bmy024
14. Баймеева Н.В., Платова А.И., Каледа В.Г., Мирошниченко И.И. Терапевтический лекарственный мониторинг рисперидона и его метаболита 9-оксирисперидона при терапии шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(3):24-28. Baymeeva NV, Platova AI, Kaleda VG, Miroshnichenko II. Therapeutic drug monitoring of risperidone and its active metabolite 9-hydroxyrisperidone in the treatment of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(3):24-28. (In Russ.). https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-5-50-56
15. Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2004;2:179-187. https://doi.org/10.1177/0091270003261901

Поступила 19.11.2020
Received 19.11.2020
Принята к печати 25.03.2021
Accepted 25.03.2021