

УДК [616.895.8:616.89-008.444.9]:615.214  
<https://doi.org/10.65249/1027-7218-2026-9-16-23>

## Терапевтический лекарственный мониторинг антипсихотиков и клинико-психологические маркеры риска агрессивного поведения при шизофрении: двухкомпонентное наблюдательное исследование

<sup>1</sup>А. В. Ходжаев, <sup>2</sup>Ю. М. Каминская, <sup>2</sup>М. М. Скугаревская, <sup>2</sup>Т. С. Голубева, <sup>2</sup>М. Л. Гнедько,  
<sup>2</sup>И. А. Дашкевич, <sup>3</sup>Ю. Г. Походня, <sup>4</sup>В. С. Кульбацкий, <sup>4</sup>Е. Н. Походня, <sup>5</sup>А. А. Александров,  
<sup>5</sup>А. В. Волкевич, <sup>5</sup>В. П. Шакаль, <sup>6</sup>И. В. Кононович, <sup>6</sup>В. Л. Аникеева

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Беларусь

<sup>3</sup>Холдинг «Белфармпром», Минск, Беларусь

<sup>4</sup>Национальная антидопинговая лаборатория, Минск, Беларусь

<sup>5</sup>Минский областной клинический центр «Психиатрия-наркология», Минск, Беларусь

<sup>6</sup>Минский городской клинический центр психиатрии и психотерапии, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить клинико-психологические показатели, связанные с враждебностью и злостью, и оценить связь документированного несоблюдения режима лечения с субтерапевтическими либо неопределяемыми концентрациями антипсихотических лекарственных средств в плазме крови у пациентов с шизофренией и агрессивным поведением в анамнезе.

**Материал и методы.** Проведено двухкомпонентное наблюдательное исследование в двух независимых выборках. В исследование на стационарном этапе включены 56 пациентов, которым выполняли клинико-патопсихологическое обследование с применением шкал PANSS, AIHQ, DAI-30 и других стандартизированных инструментов. В исследование на амбулаторном этапе включены 63 пациента, получавших антипсихотическую терапию, из которых у 45 отсутствовало, а у 18 имелось документированное несоблюдение режима лечения. Концентрацию антипсихотических лекарственных средств в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием высокого разрешения. Для 36 корреляционных сравнений применена поправка Бонферрони (скорректированный уровень значимости – 0,0014).

**Результаты.** После коррекции на множественные сравнения индексы враждебности и злости сохраняли статистически значимые связи с выраженностью позитивных, негативных и общепсихопатологических симптомов, дополнительными признаками и общим баллом по шкале PANSS, а также со шкалой 4 («Психопатия») опросника «Мини-Мульт». В амбулаторной выборке субтерапевтическая концентрация либо отсутствие определяемого антипсихотического лекарственного средства в плазме крови выявлены у 13 (72,2 %) из 18 пациентов с документированным несоблюдением режима лечения и у 17 (37,8 %) из 45 пациентов без такого анамнеза ( $\chi^2 = 6,115$ ,  $p = 0,013$ ).

**Заключение.** Терапевтический лекарственный мониторинг позволяет объективизировать факт приема антипсихотического лекарственного средства и дополняет клиническую оценку приверженности к лечению. Полученные данные не доказывают причинного влияния концентрации лекарственного средства на агрессивное поведение и не позволяют использовать терапевтический лекарственный мониторинг как самостоятельный инструмент прогнозирования агрессивных/насилованных действий пациента.

**Ключевые слова:** шизофрения, агрессивное поведение, приверженность к лечению, терапевтический лекарственный мониторинг, антипсихотические лекарственные средства.

**Objective.** To examine clinical and psychological variables associated with hostility and anger and to assess the association of documented treatment nonadherence with subtherapeutic or undetectable antipsychotic concentrations in blood plasma in patients with schizophrenia and a history of aggressive behavior.

**Materials and methods.** A two-component observational study was conducted in two independent samples. The inpatient component included 56 patients assessed with PANSS, AIHQ, DAI-30, and other standardized instruments. The outpatient component included 63 patients receiving antipsychotic treatment; 45 had no documented history of treatment nonadherence and 18 had such a history. Plasma antipsychotic concentrations were measured using high-performance liquid chromatography with high-resolution mass spectrometric detection. Bonferroni correction was applied to 36 correlation tests (adjusted significance threshold, 0.0014).

**Results.** After correction for multiple testing, hostility and anger indices remained significantly associated with positive, negative, general psychopathology and supplementary PANSS scores, the PANSS total score, and scale 4 (Psychopathic Deviate) of the Mini-Mult inventory. In the outpatient sample, subtherapeutic or undetectable antipsychotic concentrations in blood plasma were found in 13 (72.2 %) of 18 patients with documented treatment nonadherence and in 17 (37.8 %) of 45 patients without such a history ( $\chi^2 = 6.115$ ,  $p = 0.013$ ).

**Conclusions.** Therapeutic drug monitoring provides an objective measure of antipsychotic exposure and complements clinical assessment of adherence. These findings do not establish a causal effect of drug concentration on aggressive behavior and do not support the use of therapeutic drug monitoring as a stand-alone violence prediction tool.

**Key words:** schizophrenia, aggressive behavior, treatment adherence, therapeutic drug monitoring, antipsychotic drugs.

HEALTHCARE. 2026; 9: 16–23

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF ANTIPSYCHOTICS AND CLINICAL-PSYCHOLOGICAL MARKERS OF THE RISK OF AGGRESSIVE BEHAVIOR IN SCHIZOPHRENIA: A TWO-COMPONENT OBSERVATIONAL STUDY

A. Khodzhaev, Yu. Kaminskaya, M. Skuharevskaya, T. Golubeva, M. Gnedko, I. Dashkevich, Yu. Pokhodnya, V. Kulbatsky, E. Pokhodnya, A. Aleksandrov, A. Volkevich, V. Shakal, I. Kononovich, V. Anikeeva

Агрессивное поведение при шизофрении является клинически значимым, но неоднородным исходом, оценка которого требует взвешенного подхода, не усиливающего стигматизацию. В мета-анализе 24 исследований из 15 стран (51 309 пациентов с расстройствами шизофренического спектра) отношение шансов совершения насилия составило 4,5 у мужчин и 10,2 у женщин по сравнению с общей популяцией; при этом абсолютный риск в регистрационных исследованиях за период до 35 лет оставался менее 1 случая на 4 мужчин и менее 1 случая на 20 женщин, гетерогенность результатов была высокой [1]. Ранее опубликованные метаанализы показывают существенную роль коморбидного употребления психоактивных веществ и других динамических факторов риска [2; 3].

Для Республики Беларусь опубликованные популяционные оценки распространенности агрессивного поведения при шизофрении, частоты несоблюдения режима лечения и связанных с ним затрат ограничены. Это определяет прежде всего региональную и организационно-практическую ценность получения локальных данных. Клиническая оценка риска должна сочетать анамнестические сведения, динамическое наблюдение и структурированные инструменты. Для краткосрочной оценки риска в стационаре может применяться Broset Violence Checklist (шкала агрессии Бресе), тогда как более широкий анализ должен учитывать клинические и социальные факторы [3–5].

Несоблюдение режима антипсихотической терапии остается одной из основных предотвратимых причин рецидивов и повторных госпитализаций. В обзорах доля неприверженных к лечению пациентов существенно различалась в зависимости от определения и метода измерения; средняя оценка составила около 41 %, а ключевыми факторами были недостаточная критика к заболеванию, негативное отношение к лекарственным средствам, употребление психоактивных веществ и нежелательные реакции [6; 7]. Неприверженность к лечению ассоциируется с более частыми

госпитализациями и увеличением использования ресурсов здравоохранения [7; 8].

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) представляет собой количественное определение и клиническую интерпретацию концентрации лекарственного средства в плазме крови с учетом дозы, времени забора образца, достижения равновесного состояния и факторов фармакокинетической variability [9–12]. Самоотчет и оценка врача могут переоценивать приверженность к лечению, поэтому измерение концентрации в крови лекарственного средства способно объективно выявлять отсутствие приема или его прием в недостаточной дозе [13]. Вместе с тем результат ТЛМ не является прямой мерой агрессивности и должен интерпретироваться только в совокупности с клиническими данными.

Цель исследования – сопоставить в рамках одной исследовательской программы два взаимодополняющих аспекта: клинико-психологические маркеры враждебности и злости в стационарной выборке и объективный контроль приема антипсихотических лекарственных средств в отдельной амбулаторной выборке пациентов с агрессивным поведением в анамнезе. Исследование имеет разведочный характер и направлено на формирование организационной модели применения ТЛМ в региональной психиатрической практике.

### Материал и методы

Проведено наблюдательное двухкомпонентное исследование, включавшее две независимые выборки. Компонент 1 представлял собой поперечное клинико-патопсихологическое обследование госпитализированных пациентов; компонент 2 – поперечную оценку результатов ТЛМ у пациентов, получавших помощь амбулаторно. Индивидуальные данные двух выборок не объединяли для анализа взаимосвязей.

Методом направленного отбора в исследование включали пациентов с диагнозом «шизофрения» (F20 по МКБ-10). Исследование одобрено этическим комитетом Республиканского

научно-практического центра психического здоровья (протокол от 14.06.2024 № 4). Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: хроническая печеночная или почечная недостаточность, тяжелые соматические заболевания, острые инфекционные заболевания, органические, аффективные и связанные с употреблением психоактивных веществ психозы, когнитивные нарушения, препятствующие участию. Агрессивное поведение в анамнезе определяли на основании сведений из медицинской документации за последние 6 мес. (отмечались ли инциденты агрессии (вербальной или физической) против себя, других или предметов, требующие медицинского вмешательства).

**Стационарный компонент.** В исследование включены 56 пациентов с шизофренией, госпитализированных в Республиканский научно-практический центр психического здоровья: 26 (46,4 %) мужчин и 30 (53,6 %) женщин в возрасте 18–60 лет (средний возраст –  $40,6 \pm 11,5$  года). Применяли шкалу позитивных и негативных симптомов (PANSS), опросник «Мини-Мульт», опросник отношения к лекарствам (DAI-30), методику экспресс-диагностики неуправляемой эмоциональной возбудимости В. В. Бойко, шкалу социальной поддержки, шкалу «Риск вреда от употребления алкоголя» (ASSIST), опросник неоднозначных враждебных намерений (AIHQ), шкалу открыто проявляемой агрессии (OASCL) и шкалу оценки риска суицида. Ответ на отдельное утверждение DAI-30 «Я должен продолжать прием лекарств, даже если чувствую себя хорошо» анализировали как показатель отношения к продолжению терапии, но не как объективно подтвержденную приверженность.

**Амбулаторный компонент.** В исследование включены 63 пациента, получавших антипсихотическую терапию в рамках диспансерного наблюдения: 45 пациентов без документированного несоблюдения режима лечения (29 мужчин и 16 женщин; возраст – 19–60 лет, средний возраст –  $43,3 \pm 10,3$  года) и 18 пациентов с таким анамнезом (13 мужчин и 5 женщин; возраст – 22–60 лет, средний возраст –  $39,8 \pm 10,8$  года). Соблюдение режима лечения оценивали за последний месяц (по данным медицинской документации) на основании оценки врача в рамках диспансерного наблюдения пациента.

**Терапевтический лекарственный мониторинг.** Концентрации антипсихотических лекарств

в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием высокого разрешения. В качестве испытуемого образца использовали образец плазмы крови пациента. Получение образца крови, его транспортировку, получение плазмы крови производили согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении Инструкции о порядке организации преаналитического этапа лабораторных исследований»<sup>1</sup>. Взятие крови у пациентов (5 мл) осуществляли путем венепункции после достижения равновесной концентрации антипсихотического лекарственного средства (5–6 периодов полувыведения после назначения лекарственной терапии) утром натощак, во время максимального снижения его стационарной концентрации в крови, непосредственно перед очередным приемом антипсихотического лекарственного средства. Полученное значение концентрации лекарственного средства в плазме крови сравнивали с рекомендуемым терапевтическим диапазоном в соответствии с международными руководствами по ТМЛ (табл. 1) [9–12; 14].

Результат классифицировали как терапевтический либо субтерапевтический/неопределяемый. Сверхтерапевтических значений концентрации зафиксировано не было. Факторы фармакокинетической вариабельности, связанные с сопутствующими заболеваниями печени и почек, исключались на этапе отбора пациентов. При интерпретации результатов ТМЛ анализировали необходимость коррекции лечения.

Исследование имело разведочный характер. Объем выборки определяли числом пациентов, соответствовавших критериям отбора в установленный период. Формальный априорный расчет мощности не проводили, поэтому оценки для малых подгрупп интерпретировали как предварительные.

Анализ осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 23.0. Количественные данные представляли как  $M \pm SD$  либо Me [25-й; 75-й процентиля]. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена, критерии Манна – Уитни (U) и  $\chi^2$  Пирсона. Все тесты были двусторонними. Для 36 корреляционных сравнений применяли поправку Бонферрони; скорректированный порог статистической значимости со-

<sup>1</sup>Об утверждении Инструкции о порядке организации преаналитического этапа лабораторных исследований : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 нояб. 2015 г. № 1123 // ЭТАЛОН : информ.-поисковая система (дата обращения: 15.07.2026).

Таблица 1. Диапазоны концентраций антипсихотиков

Table 1. Antipsychotic concentration ranges

| Антипсихотик   | Рекомендуемый терапевтический диапазон, нг/мл | Калибровочный диапазон, нг/мл | Токсический предел, нг/мл |
|----------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Кветиапин      | 100–500                                       | 1–1000                        | 1500                      |
| Клозапин       | 350–600                                       | 1–2000                        | 1500                      |
| Оланзапин      | 20–80                                         | 1–250                         | 150                       |
| Рisperидон     | 20–60*                                        | 0,1–100                       | 150                       |
| Палиперидон    | 20–60                                         | 0,1–100                       | 120                       |
| Галоперидол    | 1–10                                          | 0,5–50                        | 30                        |
| Зуклопентиксол | 5–100                                         | 0,5–100                       | 150                       |
| Флуфеназин     | 0,5–10                                        | 0,1–50                        | 100                       |
| Карипразин     | 1–10                                          | 1–100                         | 100                       |
| Арипипразол    | 500–800                                       | 1–2000                        | 1500                      |

Примечание: \* – включая активный метаболит.

ставлял 0,0014 (0,05/36). Номинальные р-значения, не достигшие этого порога, рассматривали как разведочные. Для сравнения результатов ТЛМ между двумя амбулаторными группами применяли уровень значимости  $p < 0,05$ .

Исследование проводили с учетом принципов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования». От каждого из участников получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, утвержденное локальным этическим комитетом.

## Результаты и обсуждение

**Стационарный компонент.** Описательные результаты клинко-патопсихологического обследования 56 пациентов представлены в табл. 2.

Из 36 корреляционных сравнений после поправки Бонферрони ( $\alpha = 0,0014$ ) статистическую значимость сохраняли связи индексов враждебности и злости с позитивными, негативными и общепсихопатологическими симптомами, дополнительными признаками и общим баллом PANSS, а также со шкалой 4 («Психопатия») опросника «Мини-Мульт». Отрицательная связь риска суицида с социальной поддержкой также сохраняла значимость (коэффициент Спирмена

Таблица 2. Результаты оценки клинко-патопсихологического статуса пациентов, обследованных на стационарном этапе

Table 2. Results of the assessment of the clinical and pathopsychological status patients examined at the inpatient stage

| Вид диагностики                                                        | Результаты оценки |                   |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                        | баллы             | Me                |
| Шкала позитивных симптомов PANSS                                       | 22,2 ± 8,4        | 21,5 [17,0; 27,0] |
| Шкала негативных симптомов PANSS                                       | 22,8 ± 6,9        | 22,5 [18,3; 27,8] |
| Шкала общей психопатологии PANSS                                       | 53,8 ± 14,4       | 54,0 [41,0; 65,5] |
| Шкала дополнительных признаков PANSS                                   | 9,8 ± 3,4         | 10,5 [7,0; 12,0]  |
| Общий балл PANSS                                                       | 63,0 ± 20,8       | 63,5 [44,5; 77,5] |
| Шкала социальной поддержки                                             | 7,7 ± 3,8         | 8,0 [5,0; 11,0]   |
| Методика экспресс-диагностики неуправляемой эмоциональной возбудимости | 6,9 ± 3,5         | 7,0 [4,0; 10,0]   |
| Шкала ASSIST                                                           | 9,1 ± 10,0        | 6,5 [0,0; 14,8]   |
| Индекс враждебности по шкале «Неоднозначные враждебные намерения»      | 56,8 ± 19,5       | 66,0 [39,0; 74,8] |
| Индекс злости по шкале «Неоднозначные враждебные намерения»            | 60,0 ± 25,5       | 65,5 [43,3; 75,0] |
| Шкала 4 опросника «Мини-Мульт»                                         | 68,4 ± 16,0       | 67,0 [58,3; 80,8] |
| Шкала открыто проявляемой агрессии (OASCL)                             | 16,7 ± 11,4       | 16,0 [6,0; 23,0]  |
| Шкала оценки риска суицида                                             | 4,0 ± 1,5         | 4,0 [3,0; 5,0]    |

$R_s = -0,468$ ,  $p < 0,001$ ). Связи с неуправляемой эмоциональной возбудимостью и показателем ASSIST при  $p = 0,010-0,044$  не достигали скорректированного порога и должны рассматриваться как разведочные (табл. 3).

У 20 пациентов, отрицательно ответивших на утверждение опросника отношения к лекарствам DAI-30 «Я должен продолжать прием лекарств, даже если чувствую себя хорошо», медианы индексов враждебности и злости были выше, чем у 36 пациентов с положительным ответом: 71,8 [67,0; 75,0] против 45,0 [33,3; 72,0] (критерий Манна – Уитни  $U = 160,5$ ,  $p = 0,001$ ) и 74,3 [65,3; 75,0] против 52,5 [32,5; 71,8] ( $U = 155,0$ ,  $p < 0,001$ ) соответственно (рисунок). Этот результат характеризует отношение к продолжению терапии и не должен интерпретироваться как объективная оценка фактического приема лекарственного средства.

**Амбулаторный компонент.** Субтерапевтическая концентрация антипсихотического лекарственного средства либо отсутствие определяемого лекарственного средства в плазме крови отмечены у 13 (72,2 %) из 18 пациентов с документированным несоблюдением режима лече-

ния и у 17 (37,8 %) из 45 пациентов без такого анамнеза ( $\chi^2 = 6,115$ ,  $p = 0,013$ ) (табл. 4). Абсолютная разница долей составила 34,4 процентного пункта. Регистрация терапевтического диапазона концентрации у 5 (27,8 %) пациентов с документированным несоблюдением режима лечения, вероятно, связана с тем, что значимое снижение концентрации лекарственного средства в плазме крови еще не успело произойти и требуется ее дальнейший мониторинг. Регистрация у 17 (37,8 %) пациентов с отсутствием несоблюдения режима лечения субтерапевтической концентрации антипсихотического лекарственного средства в плазме крови может объясняться различными причинами, в частности недостаточной дозой лекарственного средства, и требует проведения дальнейшего мониторинга после определения показаний для коррекции лечения.

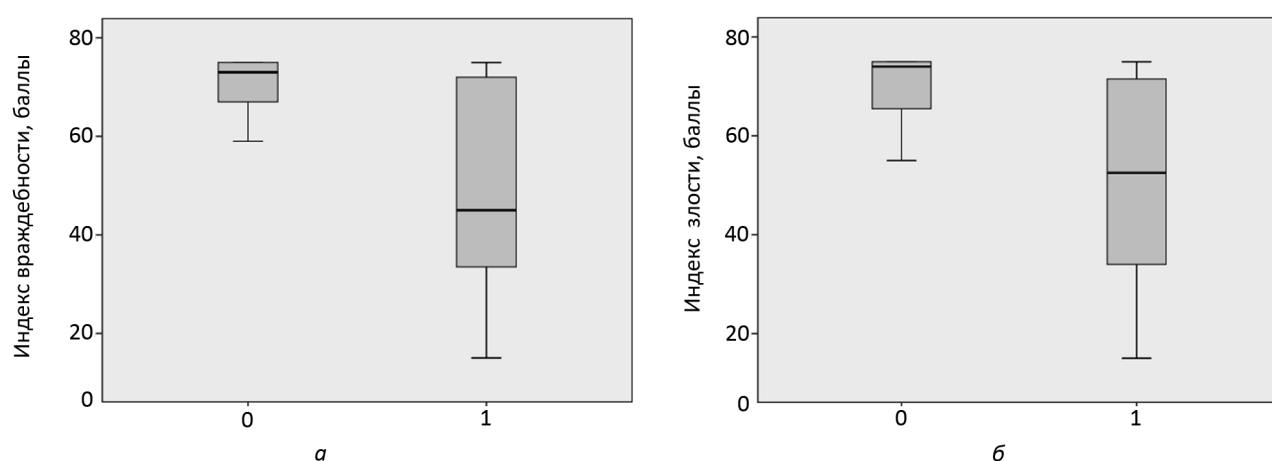
В исследовании получены два взаимодополняющих результата. В стационарной выборке враждебность и злость были связаны прежде всего с выраженностью психопатологической симптоматики; наиболее устойчивыми оказались связи с показателями PANSS и шкалой 4 опросника «Мини-Мульт».

Таблица 3. Корреляции клинико-патофизиологических показателей в стационарной выборке

Table 3. Correlations of clinical and psychological variables in the inpatient sample

| Вид диагностики                                                        | Шкала «Неоднозначные враждебные намерения» |                              | Шкала открыто проявляемой агрессии (OASCL) | Шкала оценки риска суицида   |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                        | индекс враждебности                        | индекс злости                |                                            |                              |
| Шкала позитивных симптомов PANSS                                       | $R_s = 0,718$ , $p < 0,001$                | $R_s = 0,699$ , $p < 0,001$  | $R_s = 0,074$ , $p = 0,588$                | $R_s = -0,176$ , $p = 0,194$ |
| Шкала негативных симптомов PANSS                                       | $R_s = 0,507$ , $p < 0,001$                | $R_s = 0,443$ , $p = 0,001$  | $R_s = -0,091$ , $p = 0,507$               | $R_s = 0,02$ , $p = 0,988$   |
| Шкала общей психопатологии PANSS                                       | $R_s = 0,771$ , $p < 0,001$                | $R_s = 0,740$ , $p < 0,001$  | $R_s = 0,084$ , $p = 0,540$                | $R_s = -0,062$ , $p = 0,650$ |
| Шкала дополнительных признаков PANSS                                   | $R_s = 0,738$ , $p < 0,001$                | $R_s = 0,720$ , $p < 0,001$  | $R_s = 0,125$ , $p = 0,359$                | $R_s = -0,090$ , $p = 0,509$ |
| Общий балл PANSS                                                       | $R_s = 0,780$ , $p < 0,001$                | $R_s = 0,762$ , $p < 0,001$  | $R_s = 0,105$ , $p = 0,443$                | $R_s = -0,135$ , $p = 0,320$ |
| Шкала социальной поддержки                                             | $R_s = 0,006$ , $p = 0,965$                | $R_s = -0,032$ , $p = 0,818$ | $R_s = 0,100$ , $p = 0,461$                | $R_s = -0,468$ , $p < 0,001$ |
| Методика экспресс-диагностики неуправляемой эмоциональной возбудимости | $R_s = 0,340$ , $p = 0,010$                | $R_s = 0,324$ , $p = 0,015$  | $R_s = -0,028$ , $p = 0,836$               | $R_s = -0,282$ , $p = 0,035$ |
| Шкала ASSIST                                                           | $R_s = 0,315$ , $p = 0,018$                | $R_s = 0,270$ , $p = 0,044$  | $R_s = 0,097$ , $p = 0,478$                | $R_s = 0,199$ , $p = 0,141$  |
| Шкала 4 опросника «Мини-Мульт»                                         | $R_s = 0,639$ , $p < 0,001$                | $R_s = 0,633$ , $p < 0,001$  | $R_s = 0,018$ , $p = 0,894$                | $R_s = 0,077$ , $p = 0,574$  |

Примечание: представленные в таблице р-значения являются номинальными; после поправки Бонферрони статистически значимы  $p < 0,0014$ ; после коррекции сохраняют значимость результаты с  $p < 0,001$  и  $p = 0,001$ ; остальные ассоциации требуют подтверждения в независимой выборке.



Индексы враждебности (а) и злости (б) в подгруппах с различной оценкой утверждения «Я должен продолжать прием лекарств, даже если чувствую себя хорошо» опросника отношения к лекарствам (DAI-30): 0 – нет (20 человек); 1 – да (36 человек)

Hostility (a) and Anger (b) Indexes in subgroups with different ratings of the statement "I must continue taking my medication even if I feel well" from the Drug Attitudes Inventory (DAI-30): 0 – no (20 people); 1 – yes (36 people)

Таблица 4. Связь документированного несоблюдения режима лечения с диапазоном концентрации антипсихотических лекарственных средств в плазме крови

Table 4. Association of documented treatment nonadherence with the range of plasma antipsychotic concentrations

| Показатель                                                                                                   | Отсутствие нарушений режима лечения (n = 45) | Наличие нарушений режима лечения (n = 18) | Критерий хи-квадрат, р-уровень значимости различий |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Достигнут терапевтический диапазон концентрации антипсихотических лекарственных средств                      | 28 (62,2 %)                                  | 5 (27,8 %)                                | $\chi^2 = 6,115$ ,<br>p = 0,013                    |
| Имеется субтерапевтический диапазон концентрации, или антипсихотическое лекарственное средство не обнаружено | 17 (37,8 %)                                  | 13 (72,2 %)                               |                                                    |

В отдельной амбулаторной выборке документированное несоблюдение режима лечения было связано с более высокой частотой субтерапевтической или неопределяемой концентрации антипсихотического лекарственного средства в плазме крови. Эти результаты подтверждают практическую целесообразность сочетания клинической оценки с объективной оценкой приема лекарственных средств.

Полученные корреляции не являются доказательством того, что отдельный психометрический показатель непосредственно предсказывает агрессивное поведение или насильственные действия. Современные обзоры результатов проведенных исследований в данной области подчеркивают многофакторность риска: наряду с текущей симптоматикой значение имеют предшествующие

факты проявления агрессивного поведения или насильственных действий, злоупотребление психоактивными веществами, социальная дезадаптация и динамические изменения клинического состояния [1–3]. Поэтому результаты исследования по шкалам AIHQ, PANSS, OASCL или краткосрочным шкалам должны использоваться как элементы структурированной клинической оценки, а не как изолированные пороговые тесты.

Связь документированной неприверженности к лечению с низкой или неопределяемой концентрацией лекарственного средства в плазме крови согласуется с данными о недостаточной надежности только субъективных способов оценки приема лекарственных средств [6; 7; 13]. Терапевтический лекарственный мониторинг может выявлять отсутствие приема лекарственного средства,

недостаточную дозу либо несоответствие режима приема условиям лечения, но само по себе однократное измерение не позволяет установить причину результата. Это особенно важно при внедрении ТЛМ в систему организации медицинской помощи пациентам с шизофренией: лабораторное значение концентрации лекарственного средства в плазме крови должно сопровождаться данными о дозе, времени последнего приема, достижении равновесного состояния и о сопутствующей терапии [9–12].

Особого объяснения требует факт выявления субтерапевтических или неопределяемых концентраций у 37,8 % пациентов, не имеющих в анамнезе документированного несоблюдения режима лечения. Возможно, в этом случае имеет место переоценка приверженности, по анамнестическим данным, либо пациент нерегулярно принимал лекарственное средство в дни непосредственно перед взятием крови. Вероятно, для данных пациентов доза лекарственного средства недостаточна: оказывают влияние курение и индукция изофермента цитохрома CYP1A2, лекарственные взаимодействия, индивидуально быстрый метаболизм и аналитические ограничения. В частности, курение существенно снижает концентрацию клозапина в плазме крови и влияет на отношение концентрации к дозе [15].

## Заключение

В стационарной выборке индексы враждебности и злости сохраняли статистически значимые связи с выраженностью психопатологической симптоматики после коррекции на множественные сравнения. В независимой амбулаторной выборке субтерапевтические или неопределяемые концентрации антипсихотических лекарственных средств чаще выявлялись у пациентов с документированным несоблюдением режима лечения (72,2 % против 37,8 %).

Таким образом, ТЛМ может использоваться для объективизации приема антипсихотического лекарственного средства и уточнения причин недостаточной эффективности лечения, не являясь при этом самостоятельным инструментом оценки риска агрессивных или насильственных действий.

*Исследование проводилось в рамках научного обеспечения подпрограммы «Предупреждение и преодоление пьянства и алкоголизма, охрана психического здоровья» Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы, а также в рамках подпрограммы «Болезни внутренних органов» Государственной научно-технической программы «Инновационные технологии в медицине» на 2026–2030 годы.*

## Литература

1. Association of schizophrenia spectrum disorders and violence perpetration in adults and adolescents from 15 countries : a systematic review and meta-analysis / D. Whiting, G. Gulati, J. R. Geddes, S. Fazel // *Journal of the American Medical Association psychiatry*. – 2022. – Vol. 79, № 2. – P. 120–132.
2. Schizophrenia and violence : systematic review and meta-analysis / S. Fazel, G. Gulati, L. Linsell [et al.] // *Public Library of Science Medicine*. – 2009. – Vol. 6, № 8. – doi: 10.1371/journal.pmed.1000120.
3. Witt, K. Risk factors for violence in psychosis : systematic review and meta-regression analysis of 110 studies / K. Witt, R. van Dorn, S. Fazel // *Public Library of Science one*. – 2013. – Vol. 8, № 2. – doi: 10.1371/journal.pone.0055942.
4. Woods, P. The Broset violence checklist (BVC) / P. Woods, R. Almvik // *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*. – 2002. – Vol. 412. – P. 103–105.
5. Голенков, А. В. Агрессивное поведение психически больных при оказании им скорой психиатрической помощи / А. В. Голенков, Д. А. Ундеров // *Психическое здоровье*. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 9–15.
6. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia : a comprehensive review of recent literature / J. P. Lacro, L. B. Dunn, Ch. R. Dolder [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63, № 10. – P. 892–909.
7. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence : a systematic literature review / K. Higashi, G. Medic, K. J. Littlewood [et al.] // *Therapeutic advances in psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 3, № 4. – P. 200–218.
8. Dilla, T. Systematic review of the economic aspects of nonadherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia / T. Dilla, A. Ciudad, M. Alvarez // *Patient Preference and Adherence*. – 2013. – № 7. – P. 275–284.
9. Рекомендации по применению терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков для индивидуализации подбора терапии при обострении шизофрении / С. С. Потанин, М. А. Морозова, А. Г. Бениашвили [и др.] // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. – 2023. – Vol. 57, № 4. – P. 111–119.
10. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology : update 2017 / C. Hiemke, N. Bergemann, H. W. Clement [et al.] // *Pharmacopsychiatry*. – 2018. – Vol. 51, № 1–2. – P. 9–62.
11. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice: a joint consensus statement of the American society of clinical psychopharmacology and the Therapeutic drug monitoring task force of the Arbeitsgemeinschaft fur Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie / G. Schoretsanis, J. M. Kane, C. U. Correll [et al.] // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2020. – Vol. 81, № 3. – doi: 10.4088/JCP.19cs13169.

12. *Clinical pharmacology of atypical antipsychotics : an update* / M. C. Mauri, S. Paletta, M. Maffini [et al.] // *Experimental and clinical sciences journal*. – 2014. – № 13. – P. 1163–1191.
13. *Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications* / D. I. Velligan, M. Wang, P. Diamond [et al.] // *Psychiatric services*. – 2007. – Vol. 58, № 9. – P. 1187–1192.
14. Мирошниченко, И.И., Определение сыровоточных/плазменных концентраций психотропных препаратов в терапевтическом лекарственном мониторинге / И. И. Мирошниченко, Н. В. Баймеева, А. И. Платова // *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. – 2021. – № 1. – P. 3–13.
15. *Impact of smoking behavior on clozapine blood levels – a systematic review and meta-analysis* / E. Wagner, L. McMahon, P. Falkai [et al.] // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 2020. – Vol. 142. – № 6. – P. 456–466.

## References

1. Whiting D., Gulati G., Geddes J.R., Fazel S. Association of schizophrenia spectrum disorders and violence perpetration in adults and adolescents from 15 countries. *JAMA Psychiatry*. 2022; 79(2): 120–132.
2. Fazel S., Gulati G., Linsell L., et al. Schizophrenia and violence. *PLoS Med*. 2009; 6(8). doi: 10.1371/journal.pmed.1000120.
3. Witt K., van Dorn R., Fazel S. Risk factors for violence in psychosis. *PLoS One*. 2013; 8(2). doi: 10.1371/journal.pone.0055942.
4. Woods P., Almvik R. The Broset violence checklist (BVC). *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2002; 412: 103–105.
5. Golenkov A.V., Underov D.A. Aggressive behavior of mentally ill patients during emergency psychiatric care. *Psihicheskoe zdorov'e*. 2016; 14(1): 9–15. (in Russian).
6. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(10): 892–909.
7. Higashi K., Medic G., Littlewood K.J., et al. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013; 3(4): 200–218.
8. Dilla T., Ciudad A., Alvarez M. Systematic review of the economic aspects of nonadherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence*. 2013; 7: 275–284.
9. Potanin S., Morozova M.A., Beniashvili A.G., et al. Guideline for the use of therapeutic drug monitoring of antipsychotics to individualize the selection of therapy in the treatment of exacerbation of schizophrenia. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psichologii imeni V. M. Bekhtereva*. 2023; 57(4): 111–119. (in Russian)
10. Hiemke C., Bergemann N., Clement H.W., et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology. *Pharmacopsychiatry*. 2018; 51(1–2): 9–62.
11. Schoretsanis G., Kane J.M., Correll C.U., et al. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice: a joint consensus statement of the American society of clinical psychopharmacology and the Therapeutic drug monitoring task force of the Arbeitsgemeinschaft fur Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *J Clin Psychiatry*. 2020; 81(3). doi: 10.4088/JCP.19cs13169.
12. Mauri M.C., Paletta S., Maffini M., et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: EXCLI J. 2014; 13: 1163–1191.
13. Velligan D.I., Medic G., Littlewood K.J., et al. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. *Psychiatr Serv*. 2007; 58(9): 1187–1192.
14. Miroshnichenko I.I., Bajmееva N.V., Platova A.I. Determination of serum/plasma concentrations of psychotropic drugs in therapeutic drug monitoring. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2021; (1): 3–13. (in Russian)
15. Wagner E., McMahon L., Falkai P., et al. Impact of smoking behavior on clozapine blood levels. *Acta Psychiatr Scand*. 2020; 142(6): 456–466.

### Контактная информация:

Голубева Татьяна Сергеевна – к. б. н., доцент, зав. отделом наркологии и клинко-эпидемиологических исследований  
Республиканский научно-практический центр психического здоровья  
Долгиновский тракт, 152, 220080, г. Минск  
Сл. тел. +375 17 320-51-29  
ORCID: 0009-0001-5159-3796

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. В. Х., Ю. М. К., М. М. С., Ю. Г. П., А. А. А., И. В. К.  
Сбор информации и обработка материала: Т. С. Г., М. Л. Г., И. А. Д., В. С. К., Е. Н. П., А. В. В., В. П. Ш., В. Л. А.  
Статистическая обработка данных: Т. С. Г.  
Написание текста: Т. С. Г.  
Редактирование: Ю. М. К., М. М. С.  
Ходжаев Александр Валерьевич. ORCID: 0009-0002-1318-6126  
Каминская Юлия Михайловна. ORCID: 0000-0002-9972-2120  
Скугаревская Марина Михайловна. ORCID: 0000-0003-0697-8993

**Конфликт интересов отсутствует**

Поступила 21.07.2026  
Принята к печати 15.09.2026