

## Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике клозапин-индуцированного удлинения интервала QT

Р.Ф. Насырова<sup>1,2,3</sup>, А.В. Кидяева<sup>1,3</sup>, В.В. Гречкина<sup>1</sup>, М.М. Петрова<sup>4</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Центр общего пользования, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Кафедра психиатрии, общей и клинической психологии, Тульский государственный университет, Тула, Россия

<sup>3</sup> Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярск, Россия

Автор для корреспонденции: Алла Викторовна Кидяева, [alla.kid@mail.ru](mailto:alla.kid@mail.ru)

### Резюме

**Обоснование:** антипсихотики широко используются в психиатрии. Клозапин остается незаменимым антипсихотиком в силу своей эффективности. Однако он обладает достаточно широким спектром нежелательных эффектов, в том числе повышает риск развития удлинения интервала QT — потенциально фатального осложнения, которое может привести к развитию пируэтной желудочковой тахикардии Torsade de Pointes (TdP) и внезапной сердечной смерти. **Цель:** систематизировать информацию для практикующих психиатров о персонализированном подходе к профилактике удлинения интервала QT у пациентов с психическими расстройствами при приеме клозапина. **Методы:** поиск полнотекстовых статей, опубликованных с 01.02.2014 по 01.02.2024, проведен в PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar. **Результаты:** в обзоре проанализированы и обобщены результаты исследований, посвященных влиянию клозапина на интервал QT, роли факторов риска и наследственной предрасположенности в развитии клозапин-индуцированного удлинения интервала QT и тахикардии Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами. Основной механизм кардиотоксического действия клозапина заключается в дозозависимом ингибировании калиевых каналов мембраны кардиомиоцитов. Клозапин активно метаболизируется в печени, что может вызывать значительную индивидуальную вариабельность его фармакокинетики. Снижение скорости метаболизма клозапина может привести к росту его концентрации в крови и тем самым повысить риск развития кардиотоксических эффектов. Для снижения риска развития клозапин-индуцированного удлинения интервала QT целесообразно использовать предиктивное фармакогенетическое тестирование. **Заключение:** обобщенные данные о влиянии клозапина на длительность интервала QT, риск развития TdP у пациентов с психическими расстройствами могут быть востребованы психиатрами при подборе дозы и длительности приема клозапина. Предиктивное фармакогенетическое тестирование может способствовать снижению вероятности возникновения потенциально фатальных желудочковых нарушений ритма.

**Ключевые слова:** антипсихотик, клозапин, удлинение интервала QT, кардиотоксичность, фармакогенетическое тестирование, изоферменты цитохрома P450, метаболизм, психическое расстройство

**Для цитирования:** Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Гречкина В.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике клозапин-индуцированного удлинения интервала QT. *Психиатрия*. 2024;22(5):75–86. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-75-86>

### REVIEW ARTICLE

UDC 615.21: 615.065:616-08-06

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-75-86>

## Personalized Approach to Prediction and Prevention Clozapine-Induced QT Prolongation

R.F. Nasyrova<sup>1,2,3</sup>, A.V. Kidyayeva<sup>1,3</sup>, V.V. Grechkina<sup>1</sup>, M.M. Petrova<sup>4</sup>, N.A. Shnyder<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Shared Use Center, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Department of Psychiatry, General and Clinical Psychology, Tula State University, Tula, Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg State Psychiatric Hospital of Nicholas the Wonderworker, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup> V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Shared Use Center "Molecular and Cellular Technologies", Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author: Alla V. Kidyayeva, [alla.kid@mail.ru](mailto:alla.kid@mail.ru)

### Summary

**Background:** antipsychotics are widely used in psychiatry. Clozapine remains an indispensable antipsychotic due to its effectiveness. However, it has a wide range of undesirable effect, including an increased risk of QT prolongation, a potentially fatal complication that can lead to Torsade de Pointes (TdP) and sudden cardiac death. **Objective:** to systematize information for practicing psychiatrists about a personalized approach to the prevention of QT interval prolongation in patients with mental disorders when taking clozapine. **Methods:** a search for full-text articles published from 02/01/2014 to 02/01/2024 was carried

out in PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar. **Results:** this review analyzed and summarized the results of studies on the effect of clozapine on the QT interval, the role of risk factors and hereditary predisposition in the development of clozapine-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. The main mechanism of clozapine's cardiotoxic effect is dose-dependent inhibition of potassium channels in the cardiomyocyte membrane. Clozapine is extensively metabolized in the liver, which may cause significant interindividual variability in its pharmacokinetics. A decrease in the rate of metabolism of clozapine may lead to an increase in its concentration in the blood, and thereby increase the risk of developing cardiotoxic adverse reactions. To reduce the risk of clozapine-induced QT prolongation, it is advisable to use predictive pharmacogenetic testing. **Conclusion:** Generalized data on the effect of clozapine on the duration of the QT interval and the risk of developing TdP in patients with mental disorders may be needed by psychiatrists when selecting the dose and duration of clozapine. Predictive pharmacogenetic testing can help reduce the incidence of potentially fatal ventricular arrhythmias.

**Keywords:** antipsychotic, clozapine, prolongation of the QT interval, cardiotoxicity, pharmacogenetic testing, cytochrome P450 isoenzymes, metabolism, mental disorder

**For citation:** Nasyrova R.F., Kidyayeva A.V., Grechkina V.V., Petrova M.M., Shnyder N.A. Personalized Approach to Prediction and Prevention Clozapine-Induced QT Prolongation. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):75–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-75-86>

## ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность жизни пациентов с хроническими психическими расстройствами короче, чем в общей популяции, более чем на 20 лет [1]. У таких пациентов чаще встречаются сердечно-сосудистые, респираторные и метаболические нарушения [1], при этом наиболее частой причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания. Предупреждение тяжелых исходов зависит от своевременной, адекватно подобранной терапии и достижения высокого уровня комплаенса пациента. Так как терапия хронических психических расстройств продолжается длительно, нередко в течение всей жизни пациента, психиатр должен оценивать не только эффективность, но и безопасность психофармакотерапии, включая субъективный комфорт пациента при приеме лекарственных средств (ЛС).

Для лечения психических расстройств широко используются психотропные ЛС группы антипсихотиков (АП) [2], которые способны прежде всего редуцировать психотическую (галлюцинаторно-бредовую) симптоматику и психомоторное возбуждение [3]. Доказано, что АП снижают частоту рецидивов психических расстройств и применяются в качестве эффективной поддерживающей терапии длительно, на протяжении многих лет [4].

Несмотря на создание новых АП, проблема АП-индуцированных нежелательных реакций (НР) остается нерешенной [5]. Накопленный опыт прогнозирования и целенаправленной профилактики НР, вызванных АП, свидетельствует о том, что большинство из них можно предотвратить или существенно снизить их частоту и выраженность симптомов [6].

Одной из потенциально жизнеугрожающих НР является АП-индуцированное удлинение интервала QT, которое может привести к желудочковой тахикардии типа «пируэт» (Torsade de Pointes, TdP) и внезапной сердечной смерти (ВСС) пациентов с психическими расстройствами [7]. Частота встречаемости АП-индуцированного удлинения интервала QT достигает 8%, вдвое превышая среднепопуляционную [8].

Вопрос о предрасположенности к развитию фатальных аритмий в зависимости от степени удлинения

интервала QT на фоне приема ЛС различных фармакологических групп продолжает обсуждаться, однако АП-индуцированное удлинение скорректированного (по ЧСС) интервала QT ( $QT_c$ ) < 5 мс, как правило, не считается проаритмическим, а удлинение на  $\geq 20$  мс рассматривается как определенный фактор риска TdP [9].

Генетическая предрасположенность к развитию НР, индуцированных АП, обусловлена полиморфизмом однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, кодирующих ключевые ферменты и белки, участвующие в метаболизме и транспорте АП и их активных метаболитов [10]. Определение индивидуальных особенностей метаболизма пациента с психическим расстройством возможно с помощью фармакогенетического тестирования (ФГТ) [11], что, возможно, объяснит развитие кардиотоксических НР на фоне приема АП [12].

В норме  $QT_c$  составляет 340–450 мс для женщин и 340–430 мс для мужчин [13]. Определение АП-индуцированного удлинения интервала  $QT_c$  продолжает обсуждаться. По одним руководствам, АП-индуцированным удлинением интервала  $QT_c$  считается интервал  $QT_c \geq 500$  мс или увеличение интервала  $QT_c$  на  $\geq 60$  мс по сравнению с исходным интервалом до лечения [13]. По другим — настороженность должны вызывать АП, применение которых связано с удлинением интервала  $QT_c$  от исходного уровня на  $\geq 20$  мс [14] или  $\geq 10$  мс [15]. Среди пациентов с психическими расстройствами распространенность удлинения интервала  $QT_c \geq 500$  мс варьирует от 0,9 до 2,6% [16]. АП-индуцированное удлинение интервала  $QT_c$  может приводить к развитию потенциально опасной для жизни формы полиморфной желудочковой тахикардии TdP [17]. Вероятно, данные о частоте АП-индуцированной TdP занижены [18]. Одна из причин заключается в том, что для точного диагноза требуется регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) во время нарушения сердечного ритма, что не всегда возможно. Другая причина в том, что значительная часть пациентов не выживает после пароксизма желудочковой аритмии [18]. Женщины подвергаются более высокому риску развития АП-индуцированного TdP, чем мужчины [19]. Однако не уточнен порог удлинения интервала  $QT_c$ , при котором обязательно возникает TdP, хотя интервал  $QT_c \geq 500$  мс был связан с двукратным

или трехкратным увеличением риска развития TdP, и каждые 10 мс удлинения интервала QTc увеличивают риск развития TdP примерно на 5–7% [20]. AP-индуцированное удлинение интервала QTc < 5 мс, как правило, не считается проаритмическим, а удлинение на ≥ 20 мс рассматривается как определенный фактор риска TdP [9].

Таким образом, AP-индуцированное удлинение интервала QTc является серьезной междисциплинарной проблемой на стыке между психиатрией и кардиологией, поскольку может в конечном итоге привести к ВСС [3] пациента с психическим расстройством на фоне проводимой психофармакотерапии.

**Цель исследования** — проанализировать и систематизировать информацию для практикующих психиатров о персонализированном подходе к прогнозированию и профилактике удлинения интервала QT и развития Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами при приеме клозапина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск информации проведен в библиографических базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и поисковой системе Google Scholar по ключевым словам: «клозапин», «удлинение интервала QT», «clozapine», «prolongation of the QT interval», «Torsade de Pointes». Были проанализированы статьи, опубликованные за последние 10 лет: с 01.03.2014 по 01.03.2024. Повторяющиеся статьи были исключены из данного обзора.

## РЕЗУЛЬТАТ

Несмотря на современные методы лечения, примерно 20–30% больных психическими расстройствами остаются резистентными к психофармакотерапии [1]. Среди множества AP клозапин занимает уникальное место благодаря своей роли при шизофрении, резистентной к терапии, где он зачастую является единственным эффективным методом лечения [21]. Это объясняется уникальным механизмом действия, основанным на его сложной фармакологии [22].

Клозапин впервые был синтезирован в 1958 г. [23]. В 1962 г. были начаты клинические исследования, по результатам которых клозапин в 1971 г. был зарегистрирован для лечения шизофрении в Европе [24]. Этот дибензодиазепиновый AP был классифицирован как первый атипичный AP второго поколения, поскольку, в отличие от AP первого поколения, он проявлял клиническую эффективность без мощной блокады дофаминовых D2-рецепторов, тем самым снижая риск экстрапирамидных НР [25].

Клозапин быстро завоевал популярность благодаря своей эффективности и отсутствию экстрапирамидных НР. Однако вскоре была признана его потенциальная способность вызывать нейтропению и агранулоцитоз, что привело к прекращению его использования. Двойное слепое рандомизированное исследование,

которое продемонстрировало превосходящую эффективность клозапина по сравнению с хлорпромазином [26] при шизофрении, резистентной к терапии, привело к его повторному появлению в психиатрической практике в 1989 г. в Европе и в 1990 г. в США [24].

Клозапин действует как антагонист дофаминовых, серотониновых, альфа-адренергических, гистаминовых H1 и холинергических рецепторов, обладая самым высоким сродством к дофаминовым рецепторам D4 и слабым сродством к рецепторам D2 [23].

Современные руководства рекомендуют клозапин для лечения шизофрении, резистентной к терапии, при риске повторного возникновения суицидального поведения у пациентов с шизофренией или шизоаффективным психозом [27], а также для коррекции психотических расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона [28].

Имеются доказательства того, что клозапин превосходит любой другой AP в снижении частоты госпитализаций и смертности от всех причин [24].

Однако клозапин назначают только 10–20% подходящих пациентов из-за широкого спектра НР [29]. В частности, зарубежные исследования показали высокий риск удлинения интервала QTc и развития TdP при приеме клозапина [8, 16, 30, 31, 32].

Так, обсервационное исследование М.Е. Friedrich и соавт. (2020) [8] было основано на данных AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie), многоцентровой программы надзора за ЛС в Австрии, Германии и Швейцарии, согласно требованиям которой регистрировали тяжелые НР, возникшие при приеме ЛС у пациентов психиатрических стационаров. В период с 1993 по 2013 г. под наблюдением находились в общей сложности 404 009 стационарных пациентов, из них 291 510 получали лечение AP в режиме моно- или политерапии в средних терапевтических дозах. За указанный период времени было зарегистрировано 376 случаев тяжелых сердечно-сосудистых НР, что соответствует относительной частоте 0,13%. Исследование показало, что частота возникновения НР со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе удлинение интервала QTc, при приеме клозапина была одной из самых высоких (0,23%,  $p < 0,001$ ). В целом, 30% НР среди AP второго поколения были вызваны клозапином [8].

В. Salvati и соавт. (2022) [16] проанализировали демографическую, клиническую, антропометрическую, лабораторную и электрокардиографическую информацию, извлеченную из электронных записей когорты пациентов, госпитализированных в психиатрический стационар Италии в период с 1 июля 2017 г. по 22 июля 2019 г. Всего было включено 597 пациентов. У 1,4% было зарегистрировано удлинение интервала QTc > 500 мс, у 11,6% — интервал QTc > 460 мс. Доля женщин с интервалом QTc > 470 мс составила 3,6%, мужчин с интервалом QTc > 450 мс — 7,3%. В многомерной модели лечение клозапином (бета-распределение ( $\beta$ ) = 14,43, Р-значение ( $P$ ) = 0,003) было связано с удлинением интервала QTc [16].

S.R. Veach и соавт. (2018) [30] в несистематическом обзоре на основании анализа публикаций, найденных с помощью структурированного поиска PubMed с 2012 по 2018 г., показали клинически значимое удлинение интервала QTc при приеме клозапина [30].

В исследовании Y.T. Xiang и соавт. (2015) [31] изучали тенденции удлинения интервала QTc у стационарных пациентов с шизофренией в Китае, Гонконге, Тайване в период с 2004 по 2008/2009 г., а также его независимые демографические и клинические корреляты. Данные о 3482 госпитализированных пациентах с шизофренией (2004 г. — 1826 пациентов и 2008/2009 гг. — 1656 пациентов) были собраны путем анализа стационарных карт в течение одного месяца. Социально-демографические и клинические характеристики пациентов, назначения психотропных ЛС и интервал QTc регистрировали с использованием стандартизированного протокола и процедуры сбора данных. Частота удлинения интервала QTc (> 456 мс) составила 2,4% во всей выборке. Множественный логистический регрессионный анализ всей выборки показал, что клозапин часто вызывал удлинение интервала QTc (отношение шансов (ОШ) 2,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–4,2) [31].

Е. Raschi и соавт. (2016) [32] проанализировали НР, ассоциированные с АП-индуцированной TdP, в трех национальных системах спонтанной отчетности о НР в Европейском Союзе, в том числе: Итальянской системе спонтанной отчетности (1969–2010 гг.); Немецкой системе спонтанной отчетности (2005–2010 гг.); Французской системе спонтанной отчетности (2000–2010 гг.). Кроме того, авторы идентифицировали потенциальные сигналы индуцирования TdP посредством комбинированной оценки литературы. Для выделения НР, связанных с TdP, была применена общая стратегия поиска: 1) TdP; 2) удлинение интервала QT; 3) фибрилляция желудочков/тахикардия; 4) ВСС. В результате было показано, что спонтанные отчеты о клозапин-индуцированном удлинении интервала QT и развитии TdP были зарегистрированы в двух из трех национальных систем спонтанной отчетности, хотя общее число зарегистрированных случаев было невелико (5 — во Франции, 8 — в Германии, 0 — в Италии) [32].

Однако, согласно клиническим рекомендациям Британского общества сердечного ритма (British Heart Rhythm Society) по ведению пациентов, у которых развивается удлинение интервала QT при приеме АП (Clinical Practice Guidelines on the Management of Patients Developing QT Prolongation on Antipsychotic Medication [3]), клозапин оказывает незначительное влияние на интервал QTc, вызывая его удлинение в терапевтических дозах < 10 мс, а > 10 мс только при передозировке. Также авторы этого документа не рекомендуют отмену клозапина, в отличие от других АП, даже если интервал QTc значительно удлинен (> 500 мс), так как у пациента резко и быстро произойдет рецидив психического расстройства [3].

Согласно сайту CredibleMeds, разработанному специалистами Аризонского центра образования и исследований в области фармакотерапии (Arizona Center for Education and Reserch on Therapeutics, AzCERT) [33], клозапин относится к группе ЛС с «возможным риском», а именно — веские доказательства подтверждают вывод о том, что эти АП могут вызывать удлинение интервала QT, но в настоящее время недостаточно доказательств того, что эти АП при использовании в соответствии с официальными указаниями в инструкции связаны с риском развития TdP.

Предполагаемым механизмом удлинения интервала QTc при приеме клозапина является ингибирование быстрого калиевого тока замедленного выпрямления (IKr), обусловленное блокадой калиевых каналов hERG (по новой номенклатуре Kv11.1) [34]. Хотя эта гипотеза подвергается критике некоторыми исследователями, не обнаружившими прямой связи между ингибированием IKr, степенью удлинения интервала QTc и риском развития TdP [35], рассматриваемый механизм кардиотоксичности клозапина наиболее вероятен.

Помимо этого, клозапин может повышать чувствительность кардиомиоцитов к эффекту удлинения интервала QTc других одновременно принимаемых с ним АП [36], а также может вызывать клозапин-индуцированный миокардит [23], факторами риска развития которого являются генетический полиморфизм, влияющий на метаболизм ЛС, одновременный прием с другими психотропными ЛС и быстрое титрование дозы [23].

В исследование К. Kim и соавт. (2022), проводившееся в Корее, было включены 111 пациентов, принимавших клозапин [37]. Удлинение интервала QTc было зарегистрировано у 31,3% мужчин и 23,2% женщин. Многомерная логистическая регрессия показала, что уровень клозапина в крови может быть прогностическим фактором удлинения интервала QTc ( $p = 0,018$ ). Увеличение концентрации клозапина в крови выше терапевтического диапазона (> 600 нг/мл) было связано с высоким риском удлинения интервала QTc (ОШ 6,5; 95% ДИ 1,7–25,2;  $p = 0,006$ ). Имела место прямая корреляция между дозой клозапина и длительностью интервала QTc [37].

Терапевтический диапазон клозапина составляет от 350 до 600 нг/мл [21]. Концентрация клозапина в сыворотке крови менее 350 нг/мл может объяснять плохой ответ на лечение и быстрый рецидив психического расстройства, а увеличение концентрации свыше 600 нг/мл связано с повышением риска кардиотоксичности.

После приема внутрь клозапин всасывается из желудочно-кишечного тракта на 90–95% [38]. Значительная межиндивидуальная вариабельность фармакокинетики клозапина обусловлена интенсивным метаболизмом в печени. В неизменном виде клозапин обнаруживается в моче и кале лишь в следовых количествах [39]. Основными путями метаболизма являются деметилирование до N-десметилклозапина и окисление до N-оксида клозапина. Эксперименты *in vitro* показывают, что на изофермент CYP3A4 приходится

**Таблица 1.** Ключевые ферменты и белки, участвующие в метаболизме и транспорте клозапина  
**Table 1** Key enzymes and proteins involved in the metabolism and transport of clozapine

Путь метаболизма	Фермент	Ген (OMIM)	Хромосома (локализация)	Ссылки	
P-окисление	<i>Основные ферменты окисления</i>				
	Изофермент 1A2 цитохрома P450	CYP1A2 (124060)	15q24.1 (GRCh38): 15:74,748,845-74,756,607	[55–57]	
	Изофермент 3A4 цитохрома P450	CYP3A4 (124010)	7q22.1 (GRCh38): 7:99,756,967-99,784,184		
	<i>Дополнительные (вспомогательные) ферменты окисления</i>				
	Изофермент 3A5 цитохрома P450	CYP3A5 (605325)	7q22.1 (GRCh38): 7:99,648,194-99,679,996		
	Изофермент 2C9 цитохрома P450	CYP2C9 (601130)	10q23.33 (GRCh38): 10:94,938,658-94,990,091		
	Изофермент 2C19 цитохрома P450	CYP2C19 (124020)	10q23.33 (GRCh38): 10:94,762,681-94,855,547		
	Изофермент 2D6 цитохрома P450	CYP2D6 (124030)	22q13.2 (GRCh38): 22:42,126,499-42,130,810		
	Изофермент 2E1 цитохрома P450	CYP2E1 (124040)	10q26.3 (GRCh38): 133,520,406-133,561,220		
	Диметиланилин монооксигеназа 3	FMO3 (136132)	1q24.3 (GRCh38): 171,090,901-171,117,819		
Глюкуронидация	УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1-1	UGT1A1 (191740)	2q37.1 (GRCh38): 233,760,270-233,773,300		[55–57]
	УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1-3	UGT1A3 (606428)	2q37.1 (GRCh38): 233,729,042-233,773,300		
	УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1-4	UGT1A4 (606429)	2q37.1 (GRCh38): 2: 233,718,736-233,773,300		
	УДФ-глюкуронозилтрансфераза 2B10	UGT2B10 (600070)	4q13.2 (GRCh38): 68,815,994-68,832,023		
Транспорт (эф-флюкс через гематоэнцефалический барьер)	Белок множественной лекарственной устойчивости (P-гликопротеин)	ABCB1 (171050)	7q21.12 (GRCh38): 7:87,503,017-87,713,295	[55–57]	
	Белок, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (ABCC1)	ABCC1 (158343)	16p13.11 (GRCh38): 15,949,138-16,143,257		
	Белок устойчивости рака молочной железы (ABCG2)	ABCG2 (603756)	4q22.1 (GRCh38): 88,090,264-88,231,626		
	Представитель 1 семейства 22 белков переносчиков растворенных веществ	SLC22A1 (602607)	6q25.3 (GRCh38): 160,121,815-160,158,718		
	Представитель 2 семейства 22 белков переносчиков растворенных веществ	SLC22A2 (602608)	6q25.3 (GRCh38): 160,171,061-160,277,638		
	Представитель 3 семейства 22 белков переносчиков растворенных веществ	SLC22A3 (604842)	6q25.3 (GRCh38): 160,348,378-160,452,577		

около 70% клиренса клозапина, на CYP1A2 — около 15% и по 5% или менее на каждый из CYP2C19, CYP2C8 и диметиланилин-монооксигеназу-3 (FMO3) [40]. Роль CYP2D6 в метаболизме клозапина незначительна [41]. Основным катализатором окисления клозапина до N-оксид *in vivo* считается CYP1A2, несмотря на способность некоторых изоферментов (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, FMO3) генерировать N-оксид *in vitro* [41]. Исследования *in vivo* показывают, что определенную роль также могут играть изоферменты CYP3A5 и CYP3A4 [40, 42].

Среди метаболитов только N-десметилклозапин обладает фармакологической активностью [43]. Его эффект подобен действию клозапина, но значительно слабее и менее длителен. Было установлено, что низкий показатель соотношения клозапина и N-десметилклозапина ассоциирован с более высокими показателями рабочей памяти и исполнительных функций у пациентов с шизофренией [43]. N-оксид клозапина неактивен и может метаболизироваться обратно в клозапин [44]. В моче пациентов, принимавших клозапин, были обнаружены и другие метаболиты, но их клиническое значение пока неясно. За счет умеренного метаболизма при «первом прохождении» через печень,

абсолютная биодоступность клозапина составляет 50–60% [45]. Связывание клозапина с белками плазмы крови составляет примерно 95% [38]. Около 50% принятой дозы клозапина выводится в виде метаболитов почками и 30% — через кишечник [39].

В целом доза АП, возраст, пол пациента и интенсивность курения объясняют примерно 50% вариабельности уровня клозапина в плазме крови, а остальные 50% ассоциированы с генетически обусловленной активностью изоферментов, метаболизирующих это ЛС [46]. Курение влияет на концентрацию клозапина в крови, понижая ее примерно на 20–30% за счет индукции CYP1A2. После прекращения курения эффективность клозапина увеличивается более чем на 50% [40]. Сильные ингибиторы CYP1A2 могут значительно повышать концентрацию клозапина в крови и приводить к фатальным взаимодействиям [47]. Кроме того, провоспалительные цитокины, вырабатываемые в организме пациента под воздействием инфекционного агента, могут ингибировать CYP1A2, что также усиливает действие клозапина [48].

Уровень клозапина в плазме крови у мужчин ниже, чем у женщин [49]. Более высокая концентрация этого ЛС наблюдается у лиц старше 45 лет по сравнению

с более молодыми пациентами [40]. У беременных женщин выявлено незначительное снижение концентрации клозапина в плазме, что, вероятно, обусловлено тем, что во время беременности происходит индукция CYP3A4 и, как следствие, ускоряется метаболизм этого АП [50].

Анализ трансмембранного транспорта клозапина проводился на различных типах клеток, но не дал четкого представления о том, какие белки-транспортёры участвуют в эффлюксе этого АП. Исследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии клозапина, меченного  $C^{11}$ , показало, что клозапин эффективно транспортируется через гематоэнцефалический барьер в головной мозг при внутривенном введении [51], однако ответственные за его эффлюкс переносчики не были идентифицированы.

Транспорт клозапина в печени может катализироваться белком SLC22A1 [40]. В экспериментах *in vitro* клозапин также взаимодействовал с транспортерами SLC22A2 и SLC22A3 [40].

Участие Р-гликопротеина, кодируемого геном *ABCB1*, в транспорте клозапина дискуссионно. Ранние эксперименты *in vitro* с клетками CaCo2 (линия кишечных клеток) показали, что клозапин и N-десметилклозапин являются субстратами с низким сродством к *ABCB1* и ингибиторами *ABCB1*-опосредованного транспорта талинолола [40]. Однако в более поздних публикациях сообщалось, что клозапин не является ни субстратом, ни ингибитором *ABCB1* [41].

Установлено, что в транспорте клозапина участвует белок *ABCG2* [41]. Также в транспорте АП, вероятно, принимает участие белок *ABCC1* [52] (табл. 1, рис. 1).

Среди пациентов с психическими расстройствами в зависимости от скорости метаболизма клозапина можно идентифицировать пять фармакогенетических фенотипов: экстенсивный (ЭМ), медленный (ММ), промежуточный (ПМ), быстрый (БМ) и сверхбыстрый (СБМ) метаболизаторы [11] (рис. 2).

Снижение скорости метаболизма ЛС у ММ и ПМ может привести к росту концентрации клозапина в крови, что повышает риск развития НР, в том числе удлинения интервала QTc. Чтобы это предотвратить, целесообразно использовать предиктивное фармакогенетическое тестирование (ФГТ), которое проводится до назначения клозапина. Оно позволяет определить носительство нефункциональных аллельных вариантов генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма клозапина, влияющих таким образом на скорость метаболизма клозапина, и предсказать безопасность его применения у конкретного пациента. Это один из методов персонализированной медицины, который может помочь практикующим психиатрам выбрать оптимальную дозу клозапина для каждого пациента на основе его фармакогенетического профиля [11].

Несмотря на то что ФГТ все больше внедряется в психиатрическую практику в связи с разработкой и повышением доступности скрининговых и расширенных ФГТ-панелей, предиктивное ФГТ все еще не имеет широкого распространения. Большинство психиатров продолжает подбирать дозу клозапина эмпирически или использует реактивное ФГТ у пациентов с длительным анамнезом НР и/или терапевтической резистентностью к клозапину [53], хотя предиктивное ФГТ экономически и клинически более целесообразно.

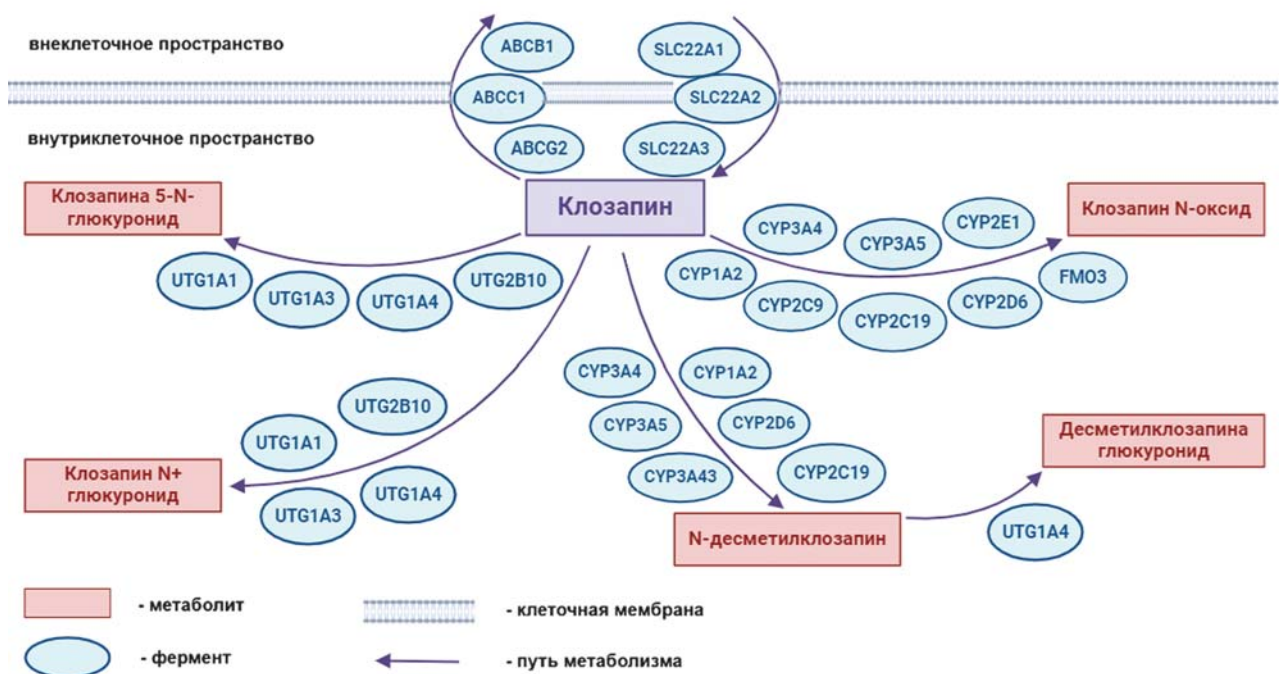
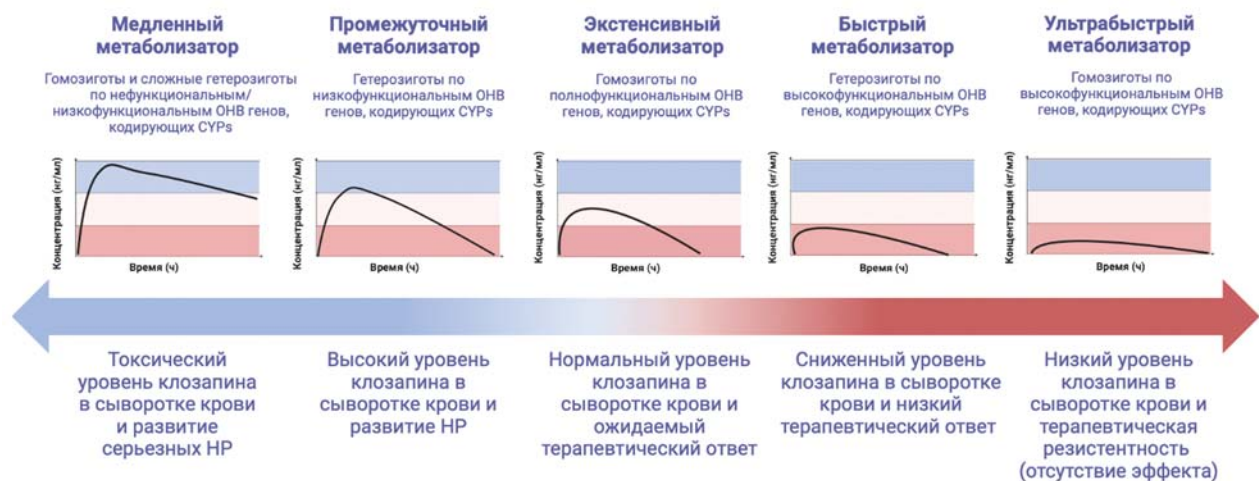


Рис. 1. Пути метаболизма и транспорта клозапина в печени  
Fig. 1 Pathways of metabolism and transport of clozapine in the liver



**Рис. 2.** Варианты скорости метаболизма клозапина в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования пациентов

*Примечания:* НР — нежелательная реакция, ОНВ — однонуклеотидный вариант, CYPs — изоферменты цитохрома P450; голубая полоса — токсический уровень клозапина; желтая полоса — терапевтический уровень клозапина; красная полоса — субтерапевтический уровень клозапина.

**Fig. 2** Variations in the rate of metabolism of clozapine depending on the results of pharmacogenetic testing of patients  
*Notes:* AR — adverse reaction, SNV — single nucleotide variant, CYPs — cytochrome P450 isoenzymes; the blue band indicates the toxic level of clozapine; the yellow band indicates the therapeutic level of clozapine; the red band indicates the subtherapeutic level of clozapine.

Подбор оптимальной дозы АП, основанный на результатах ФГТ, позволяет предупредить развитие НР и повысить безопасность терапии, что позволяет уменьшить дозы клозапина у ММ и ПМ, а также экономические затраты на лечение НР.

Для снижения риска развития кардиотоксических НР в некоторых руководствах рекомендуется проводить базовую ЭКГ до начала лечения, избегать терапии клозапином у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QTc, у лиц со стойким удлинением QTc ≥ 500 мс, а также консультировать у кардиолога пациентов из группы повышенного риска, например, с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [23].

Однако, несмотря на потенциально летальную кардиотоксичность, ассоциированную с приемом клозапина, за рубежом пока нет рекомендаций по периодическому мониторингу ЭКГ на предмет изменений, которые могли бы предвещать развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий [23].

В России косвенный мониторинг ЭКГ при приеме клозапина осуществлялся благодаря Стандарту специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе, с резистентностью, интолерантностью к терапии, утвержденному Приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. №1233н [54], согласно которому регистрация, расшифровка, описание и интерпретация ЭКГ проводились каждые 20 дней. Однако приказом Минздрава России от 30 июля 2024 г. №397Н настоящий документ признан утратившим силу с 13 сентября 2024 г., а область применения клозапина

значительно шире. В связи с этим отсутствие четких указаний в инструкции по применению клозапина и клинических рекомендаций по регулярному мониторингу ЭКГ при приеме этого АП может приводить к недостаточному прогнозированию и профилактике клозапин-индуцированных кардиотоксических НР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что клозапин может вызывать удлинение интервала QTc и повышать риск развития TdP посредством дозозависимого ингибирования калиевых каналов мембраны кардиомиоцитов. Для снижения риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий с последующей внезапной сердечной смертью целесообразно проведение электрокардиографического исследования до назначения клозапина с оценкой исходной длительности интервала QTc и последующий регулярный мониторинг изменения длительности интервала QTc при приеме клозапина. Вариабельность концентрации клозапина в крови зависит от принимаемой дозы этого антипсихотика, возраста, пола, курения, но в наибольшей степени от фармакогенетического фенотипа пациента. Исходя из этого, для уменьшения вероятности кардиотоксических нежелательных реакций целесообразно использовать предиктивное фармакогенетическое тестирование с оценкой основных путей Р-окисления (гены CYP1A2 и CYP3A4), а также других ферментов метаболизма клозапина.

В настоящее время недостаточно информации о белках-транспортерах, субстратами которых является клозапин, а данные экспериментов *in vitro* и *in vivo* противоречивы. В связи со значимым влиянием этих белков на эффективность и безопасность антипсихотической терапии необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение транспортеров клозапина и включение в фармакогенетическую панель их распространенных генетических полиморфизмов, ассоциированных со значительным снижением или отсутствием функциональной активности.

Такой персонализированный подход может помочь практикующему психиатру индивидуализировать дозу клозапина, исходя из имеющихся у пациента факторов риска, и минимизировать вероятность развития клозапин-индуцированного удлинения интервала QTc и фатальных исходов при терапии хронического психического расстройства.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Khasanova AK. Pharmacogenetic factors of clozapine-induced metabolic syndrome. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(2):38–47. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-38-47
2. Gorobets LN, Semenova ND, Litvinov AV. Application of antipsychotic medication: gender differences in tolerance and medication response. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):57–66. doi: 10.52667/2712-9179-2022-2-2-57-66
3. Lambiase PD, de Bono JP, Schilling RJ, Lowe M, Turley A, Slade A, Collinson J, Rajappan K, Harris S, Collison J, Carpenter V, Daw H, Hall A, Roberts E, Holding S, Paisey J, Sopher M, Wright I, Wiles B, Murgatroyd F, Taylor D. British heart rhythm society clinical practice guidelines on the management of patients developing QT prolongation on antipsychotic medication. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(3):161–165. doi: 10.15420/aer.2019.8.3.G1
4. Wunderink L. Personalizing antipsychotic treatment: evidence and thoughts on individualized tailoring of antipsychotic dosage in the treatment of psychotic disorders. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319836566. doi: 10.1177/2045125319836566
5. Vaiman EE, Linova LP. Antipsychotic-induced parkinsonism and dyskinesia in a 43-years old male with schizophrenia: clinical case. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):48–52. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-1-48-52
6. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2020;172:107704. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107704
7. Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415
8. Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–67. (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415
8. Friedrich ME, Winkler D, Konstantinidis A, Huf W, Engel R, Toto S, Grohmann R, Kasper S. Cardiovascular adverse reactions during antipsychotic treatment: results of AMSP, a drug surveillance program between 1993 and 2013. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(2):67–75. doi: 10.1093/ijnp/pyz046
9. Shnayder NA, Kidyayeva AV, Vaiman EE, Asadullin AR, Petrova MM, Kaskaeva DS, Matyushin GV, Evsyukov AA, Galko EV, Garganeeva NP, Chumakova GA, Lareva NV, Neznanov NG, Nasyrova RF. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(2):72–119. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119
10. Nasyrova RF, Shnayder NA, Osipova SM, Khasanova AK, Efremov IS, Al-Zamil M, Petrova MM, Narodova EA, Garganeeva NP, Shipulin GA. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: role of transport proteins. *Genes*. 2023;14(5):1085. doi: 10.3390/genes14051085
11. Клиническая психофармакогенетика / под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова. СПб.: Издательство ДЭАН, 2019. 405 с.  
Clinical psychopharmacogenetics, ed. R.F. Nasyrova, N.G. Neznanova. SPb.: DEAN Publishing House, 2019. 405 p. (In Russ.). ISBN 978-5-6043573-7-8
12. Zhuravlev NM, Otmachov AP, Bartasinskaya AE. Clinical case of a 36-year-old patient with paranoid schizophrenia and drug-induced QT prolongation. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):78–83. doi: 10.52667/2712-9179-2022-2-2-78-83
13. Клинические рекомендации «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.  
Clinical recommendations “Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death”. Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (Accessed on February 4, 2024). Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/569\\_1#doc\\_a2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/569_1#doc_a2)
14. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2021;97(1149):452–458. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138661
15. Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(6):297–308. doi: 10.1177/2042098618772979



16. Salvati B, Miola A, Toffanin T, Pigato G, Pavan C, Favaro A, Sambataro F, Solmi M. Prevalence and risk factors for QTc prolongation in acute psychiatric hospitalization. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2022; 24(1):21m02915. doi: 10.4088/PCC.21m02915
17. Christensen L, Turner JR, Peterson GM, Naunton M, Thomas J, Yee KC, Kosari S. Identification of risk of QT prolongation by pharmacists when conducting medication reviews in residential aged care settings: a missed opportunity? *J Clin Med.* 2019;8(11):1866. doi: 10.3390/jcm8111866
18. Danielsson B, Collin J, Nyman A, Bergendal A, Borg N, State M, Bergfeldt L, Fastbom J. Drug use and torsades de pointes cardiac arrhythmias in Sweden: a nationwide register-based cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(3):e034560. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034560
19. Salem JE, Dureau P, Bachelot A, Germain M, Voiriot P, Lebourgeois B, Trégouët DA, Hulot JS, Funck-Brentano C. Association of oral contraceptives with drug-induced QT interval prolongation in healthy nonmenopausal women. *JAMA Cardiol.* 2018;3(9):877–882. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2251
20. Li M, Ramos LG. Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes. *P T.* 2017; 42(7):473–477. PMID: 28674475
21. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, Kopeček M, Švancer P, Olmos I, Ricciardi C, Iglesias-Garcia C, Iglesias-Alonso A, Spina E, Ruan CJ, Wang CY, Wang G, Tang YL, Lin SK, Lane HY, Kim YS, Kim SH, Rajkumar AP, González-Esquivel DF, Jung-Cook H, Baptista T, Rohde C, Nielsen J, Verdoux H, Quiles C, Sanz EJ, De Las Cuevas C, Cohen D, Schulte PFJ, Ertuğrul A, Anıl Yağcıoğlu AE, Chopra N, McCollum B, Shelton C, Cotes RO, Kaithi AR, Kane JM, Farooq S, Ng CH, Bilbily J, Hiemke C, López-Jaramillo C, McGrane I, Lana F, Eap CB, Arrojo-Romero M, Rădulescu FŞ, Seifritz E, Every-Palmer S, Bousman CA, Bebawi E, Bhattacharya R, Kelly DL, Otsuka Y, Lazary J, Torres R, Yecora A, Motuca M, Chan SKW, Zolezzi M, Ouanes S, De Berardis D, Grover S, Procyshyn RM, Adebayo RA, Kirilochev OO, Soloviev A, Fountoulakis KN, Wilkowska A, Cubała WJ, Ayub M, Silva A, Bonelli RM, Villagrán-Moreno JM, Crespo-Facorro B, Temmingh H, Declodt E, Pedro MR, Takeuchi H, Tsukahara M, Gründer G, Sagud M, Celofiga A, Ignjatovic Ristic D, Ortiz BB, Elkis H, Pacheco Palha AJ, Llerena A, Fernandez-Egea E, Siskind D, Weizman A, Masmoudi R, Mohd Saffian S, Leung JG, Buckley PF, Marder SR, Citrome L, Freudenreich O, Correll CU, Müller DJ. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. *Pharmacopsychiatry.* 2022;55(2):73–86. doi: 10.1055/a-1625-6388
22. Yin J, Barr AM, Ramos-Miguel A, Procyshyn RM. Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis: a comprehensive review. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(1):174–183. doi: 10.2174/1570159x14666160606093602
23. Adetiloye AO, Abdelmottaleb W, Ahmed MF, Victoria AM, Ozbay MB, Valencia Manrique JC, Alaameri R, Badero O, Mushiyeve S. Clozapine-induced myocarditis in a young man with refractory schizophrenia: case report of a rare adverse event and review of the literature. *Am J Case Rep.* 2022; 23:e936306. doi: 10.12659/AJCR.936306
24. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol.* 2020;99(11):2477–2482. doi: 10.1007/s00277-020-04215-y
25. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, Green AI. Unique effects of clozapine: a pharmacological perspective. *Adv Pharmacol.* 2018;82:137–162. doi: 10.1016/bs.apha.2017.09.009
26. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(9):789–796. doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800330013001
27. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabei R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong SH. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2020;177(9):868–872. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.177901
28. Государственный регистр лекарственных средств. Клозапин [State register of medicines. Clozapine]. (Accessed on March 1, 2024). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D0%B%D0%B%D0%B7%D0%B0%D0%B-F%D0%B8%D0%BD&m=INN>
29. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, Panenka WJ, Honer WG, Barr AM. A focused review of the metabolic side-effects of clozapine. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:609240. doi: 10.3389/fendo.2021.609240
30. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, Huffman JC. QT prolongation, Torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update. *Psychosomatics.* 2018; 59(2):105–122. doi: 10.1016/j.psym.2017.10.009
31. Xiang YT, Chiu HF, Ungvari GS, Correll CU, Lai KY, Wang CY, Si TM, Lee EH, He YL, Yang SY, Chong MY, Kua EH, Fujii S, Sim K, Yong MK, Trivedi JK, Chung EK, Udomratn P, Chee KY, Sartorius N, Tan CH, Shinfuku N. QTc prolongation in schizophrenia patients in Asia: clinical correlates and trends between 2004 and 2008/2009. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(2):94–99. doi: 10.1002/hup.2458
32. Raschi E, Poluzzi E, Salvo F, Koci A, Suling M, Antoniazzi S, Perina L, Hazell L, Moretti U, Sturkenboom M, Garbe E, Pariente A, De Ponti F. The contribution of national spontaneous reporting systems to detect signals of torsadogenicity: issues emerging from the ARITMO project. *Drug Saf.* 2016;39(1):59–68. doi: 10.1007/s40264-015-0353-1

33. CredibleMeds [Internet]. (Accessed February 18, 2024). Available from: [www.CredibleMeds.org](http://www.CredibleMeds.org)
34. Sicouri S, Antzelevitch C. Mechanisms underlying the actions of antidepressant and antipsychotic drugs that cause sudden cardiac arrest. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(3):199–209. doi: 10.15420/aer.2018.29.2
35. Волков ВП. Кардиотоксичность антипсихотических препаратов. Тверь: ООО «Издательство “Триада”», 2018. 622с.  
Volkov VP. Cardiotoxicity of antipsychotic drugs. Tver: Triada Publishing House LLC, 2018. 622 p. (In Russ.) ISBN 978-5-94789-855-2
36. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. *QTc* prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108(41):687–693. doi: 10.3238/arztebl.2011.0687
37. Kim K, Kim YS, Joo EJ, Kim EJ, Bhang SY, Choi JW, Jeong JH, Lee KY. Clozapine blood concentration predicts corrected *QT*-interval prolongation in patients with psychoses. *J Clin Psychopharmacol.* 2022;42(6):536–543. doi: 10.1097/JCP.0000000000001605
38. Olmos I, Ibarra M, Vázquez M, Maldonado C, Fagiolino P, Giachetto G. Population pharmacokinetics of clozapine and norclozapine and switchability assessment between brands in Uruguayan patients with schizophrenia. *Biomed Res Int.* 2019;2019:3163502. doi: 10.1155/2019/3163502
39. Clozapine. DrugBank [Internet]. (Accessed on February 20, 2024). Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00363>
40. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics.* 2018;28(9):214–222. doi: 10.1097/FPC.0000000000000347
41. Akamine Y, Sugawara-Kikuchi Y, Uno T, Shimizu T, Miura M. Quantification of the steady-state plasma concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine in Japanese patients with schizophrenia using a novel HPLC method and the effects of CYPs and ABC transporters polymorphisms. *Ann Clin Biochem.* 2017;54(6):677–685. doi: 10.1177/0004563216686377
42. Okon-Rocha E, Ramudo-Cela L, Taylor D. Genetic analysis of clozapine metabolism in a patient with subtherapeutic clozapine plasma concentrations—the importance of CYP3A5: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2022;42(6):604–606. doi: 10.1097/JCP.0000000000001615
43. Molins C, Carceller-Sindreu M, Navarro H, Carmona C, Piñeiro M, Martínez E, Álvarez E, Portella MJ. Plasma ratio of clozapine to N-desmethylclozapine can predict cognitive performance in treatment-resistant psychotic patients. *Psychiatry Res.* 2017;258:153–157. doi: 10.1016/j.psychres.2017.10.010
44. Piatkov I, Caetano D, Assur Y, Lau SL, Coelho M, Jones T, Nguyen T, Boyages S, McLean M. CYP2C19\*17 protects against metabolic complications of clozapine treatment. *World J Biol Psychiatry.* 2017;18(7):521–527. doi: 10.1080/15622975.2017.1347712
45. Azmanova M, Pitto-Barry A, Barry NPE. Schizophrenia: synthetic strategies and recent advances in drug design. *Medchemcomm.* 2018;9(5):759–782. doi: 10.1039/c7md00448f
46. Khasanova AK, Nasyrova RF. Pharmacogenetic testing of cytochrome P450 system enzymes in the therapy of bipolar affective disorder. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2022;2(2):90–96. doi: 10.52667/2712-9179-2022-2-2-90-96
47. Meyer JM, Proctor G, Cummings MA, Dardashti LJ, Stahl SM. Ciprofloxacin and clozapine: a potentially fatal but underappreciated interaction. *Case Rep Psychiatry.* 2016;2016:5606098. doi: 10.1155/2016/5606098
48. Shah RR, Smith RL. Inflammation-induced phenocopy of polymorphic drug metabolizing enzymes: hypothesis with implications for personalized medicine. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(3):400–410. doi: 10.1124/dmd.114.061093
49. Hassab Errasoul A, Alarabi MA. Factors predicting serum clozapine levels in Middle Eastern patients: an observational study. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):269. doi: 10.1186/s12888-022-03910-6
50. Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Castberg I, Spigset O. Treatment with antipsychotics in pregnancy: changes in drug disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(3):477–484. doi: 10.1002/cpt.770
51. Park HS, Kim E, Moon BS, Lim NH, Lee BC, Kim SE. *In vivo* tissue pharmacokinetics of carbon-11-labeled clozapine in healthy volunteers: a positron emission tomography study. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2015;4(5):305–311. doi: 10.1002/psp4.38
52. Piatkov I, Caetano D, Assur Y, Lau SL, Jones T, Boyages SC, McLean M. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:235–242. doi: 10.2147/PGPM.S142314
53. Shnayder NA, Abdryakhmanova AK, Nasyrova RF. Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2022;2(1):4–21. doi: 10.52667/2712-9179-2022-2-1-4-21
54. Приказ № 1233н Минздрава РФ от 20 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе, с резистентностью, интолерантностью к терапии».  
Order # 1233n of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 20, 2012 “On approval of the standard of specialized medical care for schizophrenia, acute (subacute) phase, with resistance, intolerance to therapy”. (Accessed on March 1, 2024). Available from: <https://base.garant.ru/70338502/>

55. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Oxidation of antipsychotics. *Encyclopedia* 2022;2:974–989. doi: 10.3390/encyclopedia2020064
56. Shnayder NA, Grechkina VV, Khasanova AK, Bochanova EN, Dontceva EA, Petrova MM, Asadullin AR, Shipulin GA, Altynbekov KS, Al-Zamil M, Nasyrova RF. Therapeutic and toxic effects of valproic acid metabolites. *Metabolites*. 2023;13:134. doi: 10.3390/metabo13010134
57. OMIM [Updated February 2, 2024] (Accessed on February 4, 2024). Available from: <https://www.omim.org/>

### **Сведения об авторах**

*Регина Фаритовна Насырова*, доктор медицинских наук, невролог, психиатр, клинический фармаколог, главный научный сотрудник, научный руководитель, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; профессор, кафедра «Психиатрии, общей и клинической психологии», ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия, SPIN 3799-0099, <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

[regina\\_nmrcpn@mail.ru](mailto:regina_nmrcpn@mail.ru)

*Алла Викторовна Кидяева*, младший научный сотрудник, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; заведующая психиатрическим отделением, СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия, SPIN 6713-0375, <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

[alla.kid@mail.ru](mailto:alla.kid@mail.ru)

*Виолетта Владимировна Гречкина*, младший научный сотрудник, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; врач-стажер, Городской эпилептологический центр, СПб ГКУЗ Городская психиатрическая больница № 6, Санкт-Петербург, Россия, SPIN 7191-5739, <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

[grechkina.vv@mail.ru](mailto:grechkina.vv@mail.ru)

*Марина Михайловна Петрова*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, Россия, SPIN 3531-2179, <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

[Stk99@yandex.ru](mailto:Stk99@yandex.ru)

*Наталья Алексеевна Шнайдер*, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник, Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, Россия, SPIN 6517-0279, <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

[naschnaider@yandex.ru](mailto:naschnaider@yandex.ru)

### **Information about the authors**

*Regina F. Nasyrova*, Dr. Sci. (Med.), neurologist, psychiatrist, clinical pharmacologist, Chief Researcher, Scientific Director, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; Professor, Department of Psychiatry, General and Clinical Psychology, FSBEI HE “Tula State University”, Tula, Russia, SPIN 3799-0099, <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

[regina\\_nmrcpn@mail.ru](mailto:regina_nmrcpn@mail.ru)

*Alla V. Kidyayeva*, Junior Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Ministry of Health of Russian Federation; Head of the Psychiatric Unit, St. Petersburg State Psychiatric Hospital of Nicholas the Wonderworker, St. Petersburg, Russia, SPIN 6713-0375, <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

[alla.kid@mail.ru](mailto:alla.kid@mail.ru)

*Violetta V. Grechkina*, Junior Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Ministry of Health of Russian Federation; trainee physician, City Epileptology Centre, St. Petersburg State Clinical Institution, Municipal Psychiatric Hospital No. 6, St. Petersburg, Russia, SPIN 7191-5739, <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>  
grechkina.vv@mail.ru

*Marina M. Petrova*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of outpatient therapy and general practice with a PE-course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, SPIN 3531-2179, <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>  
stk99@yandex.ru

*Natalia A. Shnayder*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russian Federation, St. Petersburg; Leading Researcher, Centre for Collective Use "Molecular and Cellular Technologies", Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia, SPIN 6517-0279, <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

naschnaider@yandex.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflicts of interest.*

Дата поступления 18.03.2024  
Received 18.03.2024

Дата рецензирования 05.05.2024  
Revised 05.05.2024

Дата принятия 28.08.2024  
Accepted for publication 28.08.2024