

Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении (обзор литературы)

Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Росздрава»

РЕЗЮМЕ. Настоящий обзор литературы посвящен анализу предикторов и маркеров терапевтического эффекта клозапина – мощного дибензодиазепинового антипсихотика с широким профилем рецепторной активности и выраженным противорезистентным действием. Проведен систематический анализ англоязычной научной литературы, рассмотрен ряд клинко-демографических, фармакокинетических, нейрохимических и генетических параметров с присвоением им категорий доказательности. Обнаружено несколько показателей, достоверно связанных с терапевтической эффективностью клозапина: исходно высокая тяжесть психопатологической симптоматики и высокий преморбидный уровень социального функционирования (положительные предикторы), табакокурение (отрицательный предиктор), плазменная концентрация клозапина ≥ 350 нг/мл (положительный маркер), исходно низкое отношение плазменных концентраций гомованилиновой кислоты/5-оксииндолуксусной кислоты (положительный предиктор), возраст >65 лет (отрицательный предиктор).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения; терапевтическая резистентность; клозапин; биологические маркеры; биологические предикторы; клинические предикторы

ТЕМАТИЧЕСКИЕ РУБРИКИ (КОДЫ): УДК 616.89; ГРНТИ 76.29.52; ВАК 14.01.06

КОНТАКТ: Алфимов Павел Викторович, pavelalfimov@yandex.ru

Введение

Клозапин – антипсихотик второго поколения, признанный «золотым стандартом» в лечении терапевтически резистентной шизофрении (Kane J. и соавт., 1988). Клозапин обладает самой высокой глобальной антипсихотической активностью среди всех антипсихотиков первого и второго поколения (Отчет секции психофармакотерапии Всемирной психиатрической ассоциации, 2008). Ввиду относительно неблагоприятного спектра побочных эффектов сфера применения клозапина ограничена случаями резистентной шизофрении, а также ограниченным контингентом больных с высоким риском агрессивного и суицидального поведения. Доля больных шизофренией, не реагирующих на терапию клозапином, составляет, по разным данным, от 40 до 70 %. Эти больные составляют популяцию «ультрарезистентных» или «суперрефрактерных» больных, представляющих наибольшую сложность для клиницистов и служб социальной опеки. С понятием резистентности тесно смыкается проблема прогнозирования (предикции) терапевтического эффекта. В настоящем обзоре авторы предприняли попытку систематизировать современные данные о предикторах (параметрах, фиксируемых до начала лечения) и маркерах (параметрах, фиксируемых во время или после лечения) терапевтического эффекта клозапина. В настоящий обзор вошли англоязычные¹ публикации, найденные в базах данных MEDLINE и PubMed (критерии: clozapine, response, efficacy, markers, predictors; с января 1980 г. по декабрь 2012 г.) и проведенные в соответствии с принципами доказательной медицины и надлежащей клинической практики. Кроме того, выполнялся поиск вручную по библиографиям найденных публикаций. Проведен анализ клинко-демографических, нейро-

химических, фармакокинетических и генетических параметров. В настоящий обзор не вошли данные эндокринологических и морфологических (нейровизуализационных) исследований, а также нейрофизиологические находки (например, дефицит «фильтрации» вызванного потенциала P50 при звуковой стимуляции). Это связано с небольшим объемом доступных доказательных данных и низкой применимостью соответствующих показателей в клинической практике.

Общие сведения

Механизм действия, фармакокинетика и метаболизм

Клозапин обладает самым широким профилем рецепторной активности среди всех психофармакологических средств (Stahl S., 2008). Он имеет низкий аффинитет к дофаминовым D1-, D2-, D3- и D5-рецепторам, при этом обладая очень высоким аффинитетом к D4-рецепторам. Преимущественное действие на дофаминовые рецепторы в лимбической системе (но не в стриатуме), а также высокий аффинитет к мускариновым рецепторам M1–M5 (Miller R.J., Hiley C.R., 1974), то есть «внутренняя холинергическая активность», вероятно, объясняют практически полное отсутствие у клозапина экстрапиримидных побочных эффектов. Предполагается, что антагонизм клозапина к D1-рецепторам частично обуславливает его антинегативное действие и способность предотвращать позднюю дискинезию (Kinon B.J., Lieberman J.A., 1996). Клозапин имеет высокий аффинитет ко многим серотониновым рецепторам, в частности он является частичным агонистом рецепторов 5-HT_{1A}, антагонистом/обратным агонистом рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}, а также нейтраль-

¹ К сожалению, в настоящее время в отечественной литературе интересующая авторов тема не получила достаточного освещения.

ным антагонистом рецепторов 5-HT3, 5-HT6 и 5-HT7. Широкую известность получила гипотеза Meltzer H.Y. и Nash F.Y. (1991), в соответствии с которой терапевтическая эффективность антипсихотиков второго поколения (в первую очередь клозапина) обусловлена их действием на рецепторы 5-HT2A, а точнее, коэффициентом, отражающим отношение 5-HT2A-аффинитета к D2-аффинитету. Кроме того, клозапин обладает сродством к гистаминовым рецепторам H1 и H3, а также адренергическим рецепторам $\alpha 1$ и $\alpha 2$, что, по всей вероятности, обуславливает седацию и сердечно-сосудистые эффекты. В табл. 1 приведен сравнительный профиль рецепторной активности клозапина (эталонного атипичного антипсихотика) и галоперидола (эталонного типичного антипсихотика). Константа связывания K_i отражает аффинитет к рецептору (чем меньше K_i , тем выше аффинитет).

Биодоступность клозапина при пероральном приеме² составляет лишь 60–70%, что связывают с эффектом первого прохождения через печень. Прием пищи не оказывает значимого влияния на биодоступность. Период достижения пиковой концентрации в плазме составляет приблизительно 2,5 часа, период полувыведения – приблизительно 14 часов (при равновесной концентрации). Существуют два основных полярных метаболита клозапина: фармакологически нейтральный N-оксид и активный N-дезметилклозапин (норклозапин). Норклозапин обладает схожим с клозапином профилем рецепторной активности и рядом уникальных фармакологических свойств: он увеличивает выброс дофамина и ацетилхолина в префронтальной коре путем стимуляции корковых мускариновых M1-рецепторов, является агонистом внутриклеточных σ -рецепторов, а также усиливает активность NMDA-рецепторов в гиппокампе (Li Z.

и соавт., 2005). Клозапин преимущественно метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450 CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4. Экскреция метаболитов клозапина в значительной степени обусловлена трансмембранным белком ABCB1 (пояснения см. в разделе «Генетические параметры»).

Меры эффективности

В большинстве исследований мерой эффективности являлась редукция общего балла Шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS), общего балла Краткой шкалы оценки психического статуса (BPRS) и (или) балла по Шкале глобального клинического впечатления (CGI-S) на 20% (в некоторых случаях на 40%). В ряде исследований в качестве отдельных мер эффективности использовались негативная и позитивная подшкалы PANSS, Шкала оценки негативных симптомов (SANS), Шкала оценки позитивных симптомов (SAPS), а также меры качества жизни и социального функционирования, в частности Шкала общей оценки функционального статуса (GAF), Опросник качества жизни Лемана (QOLI), Опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-100) и другие.

Продолжительность терапии

В настоящее время не установлен оптимальный срок ожидания терапевтического эффекта клозапина. По данным Meltzer H. Y. (1992), до 37% пациентов реагируют на клозапин в течение первых 6 недель и до 81% – через 1 год. Стойкое улучшение в сфере позитивной симптоматики происходит у большинства больных через 8 недель (Tandon R., 1993), а в сфере негативной симптоматики – еще через 7 недель (Lieberman J. A. и соавт., 1994). Преимущества клозапина над другими антипсихотиками второго поколения обнаруживаются через 6 недель терапии (Rosenheck R. и соавт., 1999). В исследованиях, вошедших в обзор, срок ожидания терапевтического эффекта широко варьировался – от 3 недель до 1,5 лет (в большинстве фармакогенетических исследований этот срок составил 6–12 недель). По нашим собственным клиническим наблюдениям, оптимальный срок, в ходе которого стоит ожидать эффекта клозапина, составляет 6–10 недель; в течение последующих месяцев можно ожидать дополнительного усиления терапевтического эффекта.

Клинико-демографические параметры

Наиболее достоверными (воспроизводимыми) предикторами терапевтического эффекта клозапина являются исходно высокая тяжесть психопатологических симптомов (по общему баллу PANSS и BPRS), а также высокий преморбидный уровень качества жизни и социально-бытового функционирования (по шкале GAF и опросникам качества жизни) (Fenton W. S., Lee B., 1993; Honer W.G. и соавт., 1995;

Таблица 1. Сравнительный профиль рецепторной активности клозапина и галоперидола (адаптировано из Collier A., Arranz M. и соавт., 2004)

Рецептор	Клозапин (K_i , нмоль/л)	Галоперидол (K_i , нмоль/л)
D1	141	120
D2	83	1,3
D3	200	3,2
D4	20	2,3
D5	320	–
5HT-1A	6,46	> 1000
5HT-2A	2,5	78
5HT-2C	8,6	> 1000
5HT-3	95	> 1000
5HT-6	11	6000
H1	23	> 1000
M1	1,9	> 1000
$\alpha 1$	39	46
$\alpha 2$	11,6	360

² На отечественном рынке не представлены парентеральные формы клозапина.

Meltzer H.Y., 1989a, 1996; Hasegawa M. и соавт., 1993; Stern R.G. и соавт., 1994; Rosenheck R. и соавт., 1998; Umbricht D.S. и соавт., 2002).

Получены недостоверные и подчас противоречивые данные для других клинических предикторов, в частности женского пола (отрицательный предиктор), общей продолжительности и возраста начала заболевания, исходной тяжести ЭПС (экстрапирамидных симптомов), диагностического подтипа (диагноза параноидной шизофрении) и наличия аффективных симптомов (Owen R.R. и соавт., 1989; Honigfeld G., Patin J., 1989; Meltzer H.Y. и соавт., 1989a; Lieberman J.A. и соавт. 1994a; Pickar D. и соавт., 1994; Zarate C.A. и соавт., 1995; Rosenheck R. и соавт., 1998; Umbricht D.S. и соавт., 2002; Ciapparelli A. и соавт., 2004).

Расовая принадлежность не имеет четкой связи с реагированием на клозапин (Lieberman и соавт., 1994a; Rosenheck и соавт., 1998).

Недавно опубликованная датская работа (Nielsen J. и соавт., 2012) выделяется на общем фоне своим ретроспективным дизайном и необычной мерой эффективности – использовалась продолжительность терапии клозапином от его амбулаторного назначения до госпитализации. Анализ 633 историй болезни методом множественной логистической регрессии показал, что значимыми предикторами эффективности (то есть длительного периода до госпитализации) являются женский пол, меньшее число предшествующих госпитализаций и меньшее число предшествующих курсов терапии другими антипсихотиками.

Важно отметить, что клинико-демографические находки не являются уникальными для клозапина, соотносятся с основополагающими принципами психофармакотерапии и характерны для большинства антипсихотиков второго поколения (АВП). Возрастные особенности применения клозапина (большая токсичность и меньшая эффективность в позднем возрасте) хорошо известны клиницистам и не требуют дополнительных комментариев.

Фармакокинетические параметры

Плазменная концентрация клозапина

По разным данным, плазменный порог эффективности клозапина составляет от 250 до 550 нг/мл (Lieberman J. и соавт. 1994b; Perry P. и соавт., 1991; Hasegawa M. и соавт., 1993; Miller D. и соавт., 1994; Potkin S.G. и соавт., 1994; Spina E. и соавт., 2000 и др.). Некоторым исследователям не удалось обнаружить достоверных различий в концентрации клозапина среди респондеров и нонреспондеров (Mauri M. и соавт., 2003, 2004; Olesen O. и соавт., 1995; Centorrino F. и соавт., 1994 и др.).

В 2008 г. T. Raedler и соавт. определили современный исследовательский консенсус – оптимальный порог концентрации, необходимый для развития клинического эффекта клозапина, составляет ≥ 350 нг/мл. Этот маркер эффективности обладает чувствительностью 64–86 % и специфичностью 55–78 % (Perry P. и соавт., 1991; Miller D. и соавт., 1994; Kronig M. и соавт., 1995; Spina E. и соавт., 2000).

Метаболический коэффициент (норклозапин/клозапин)

В отношении метаболического коэффициента (отношение плазменных концентраций норклозапина и клозапина) как маркера эффективности клозапина нет однозначных данных (Hasegawa M. и соавт., 1993; Mauri M., и соавт., 2003). В публикации Weiner D. и соавт. (2004) показано, что высокий метаболический коэффициент является достоверным предиктором улучшения когнитивных функций и качества жизни (но не психопатологической симптоматики).

Курение

Полициклические ароматические углеводороды, содержащиеся в табачном дыме и препаратах конопли, вызывают стойкую индукцию изофермента цитохрома P450 CYP1A2, а также других ферментов (в частности, уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы), участвующих в метаболизме дибензодиазепиновых антипсихотиков. Фактор курения необходимо учитывать при подборе дозировки у всех пациентов, получающих клозапин. В среднем у курящих пациентов плазменная концентрация клозапина в 1,2–1,5 раза ниже, чем у некурящих, на одной и той же дозе. Во множестве исследований показано, что одномоментный отказ от курения приводит к быстрому нарастанию плазменной концентрации клозапина на 30–70 %. На высоких дозах клозапина это может привести к быстрому развитию серьезных токсических эффектов. Обзор современных данных о мониторинге концентрации клозапина и табакокурении см. в публикациях van der Weide J. (2003) и Lowe E. (2010).

К сожалению, системы жидкостной хроматографии и стандарты мониторинга плазменной концентрации антипсихотиков пока не получили широкого распространения в отечественном здравоохранении. В подборе дозировки клозапина клиницисты в первую очередь опираются на индивидуальную переносимость (использование максимальных переносимых доз). С одной стороны, такой подход сопоставим с широким терапевтическим диапазоном клозапина (50–900 мг). С другой стороны, метаболические, кардиологические, гематологические и другие побочные эффекты клозапина являются дозозависимыми и подчас «обгоняют» его терапевтический эффект на несколько недель (а то и месяцев), при этом дозозависимость собственно антипсихотического эффекта не доказана. Во многих исследованиях обнаружено, что плазменная концентрация клозапина выше 350 нг/мл связана с хорошим терапевтическим эффектом лишь в 60–70 % случаев. Вероятно, в оставшихся случаях недостаточная эффективность клозапина обусловлена его низкой внутриклеточной концентрацией, индивидуальными особенностями внутриклеточных рецепторных систем, эпигенетическими и другими малоизученными факторами. Общими рекомендациями являются медленная (50–100 мг в неделю) титрация суточной дозы, соблюдение надлежащего периода экспозиции, учет фактора курения и тщательный мониторинг побочных эффектов (тахикардии, седации, гиперсаливации, миоклоний, формулы крови и др.).

Нейрохимические параметры

В исследовании Pickar D. и соавт. (1992) не обнаружено значимых отличий в изменениях концентрации дофамина в моче у пациентов, получающих клозапин и флуфеназин. В исследовании Green A.I. и соавт. (1993) показано увеличение плазменной концентрации дофамина в ходе терапии клозапином, однако не обнаружена связь этого показателя с клиническим улучшением. В исследовании Brier A. и соавт. (1994) показано увеличение плазменных концентраций диоксифенилаланина (ДОФА, прекурсор моноаминов) и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК, метаболит дофамина) в ходе терапии клозапином и количественная, но статистически недостоверная связь этого феномена с клиническим улучшением. В ряде исследований (Ackenheil M. и соавт., 1989; Pickar D. и соавт., 1992; Green A.I. и соавт., 1993; Meltzer H.Y. и соавт., 1989; Potter W.Z. и соавт., 1989) показано уменьшение центральных и периферических концентраций гомованилиновой кислоты (ГБК, основной метаболит дофамина) в ходе терапии клозапином. В нескольких других исследованиях эту находку подтвердить не удалось (Davidson M. и соавт., 1993; Lieberman J.A. и соавт., 1994; Sumiyoshi T. и соавт., 2004). При использовании ГБК в качестве предиктора получены более обнадеживающие данные: показано, что низкая исходная концентрация ГБК в плазме связана с клиническим улучшением в ходе терапии клозапином (Lieberman J.A. и соавт., 1994; Brown A.S. и соавт., 1997; Sumiyoshi T. и соавт., 2004).

В нескольких исследованиях показано уменьшение плазменной концентрации триптофана (прекурсора серотонина) (Meltzer H.Y. и соавт., 1989 и др.) и увеличение плазменных концентраций серотонина (Banki C.M., 1978; Schulz E. и соавт., 1996, 1997) и его основного метаболита, 5-оксииндолуксусной кислоты (ОИУК), (Banki C.M., 1978) на фоне терапии клозапином. В работе C.M. Banki (1978) не обнаружена связь между этими нейрохимическими находками и клинической эффективностью терапии. E. Schulz и соавт. (1996, 1997) показали, что повышение концентрации серотонина связано с улучшением в сфере негативной симптоматики.

Наиболее достоверным (воспроизводимым) результатом оказалась связь между низким отношением ликворных концентраций ГБК/ОИУК с хорошей клинической реакцией на терапию клозапином. В двух исследованиях (Risch S.C., Lewine R.R., 1994; Lieberman J.A. и соавт., 1994) это отношение использовалось в качестве предиктора, в одном (Pickar D. и соавт., 1992) – в качестве маркера эффективности терапии.

Во многих исследованиях показано увеличение центральной и периферических концентраций норадреналина (НА) на фоне терапии клозапином (Sarafoff M. и соавт., 1979; Green A.I. и соавт., 1993; Pickar D. и соавт., 1992; Davidson M. и соавт., 1993; Lieberman J.A. и соавт., 1994; Schulz E. и соавт., 1996, 1997; Brown A. S., 1997). Схожие, однако не столь обнадеживающие данные получены и для 3-метокси-4-гидроксифенилгликола (МГФГ, основной метаболит НА) в исследованиях Green A.I. и соавт. (1993),

Pickar D. и соавт. (1992), Schulz E. и соавт. (1996, 1997) и Brown A.S. и соавт. (1997), а также адреналина (Schulz E. и соавт., 1996). К сожалению, эти данные не имеют достоверной связи с фактом реагирования на терапию. E. Schulz (1997), проведя анализ доступных источников, выдвинул предположение о том, что низкая плазменная концентрация адреналина может служить предиктором реагирования на клозапин.

Научные интересы исследователей шизофрении в 2000-х годах сместились в сторону новых АВП, нейровизуализационных и фармакогенетических исследований, поэтому в настоящее время наблюдается определенная нехватка доказательных данных в сфере нейрохимических маркеров и предикторов терапевтического эффекта клозапина.

В нейрохимических исследованиях параметры выбирались в соответствии с существующей фармакологической моделью для АВП (отношение степеней сродства к рецепторам 5-HT₂ и D₂), а также основными рецепторами – мишенями клозапина: это дофамин, серотонин, норадреналин и их основные метаболиты. Нужно отметить, что нейрохимические находки не являются уникальными для клозапина и скорее являются «родовыми» для многих АВП. Лишь в нескольких публикациях авторы проводили анализ спинномозговой жидкости, во всех остальных использовались периферические показатели (концентрации в плазме и моче). Предполагается, что ликворная концентрация того или иного вещества является более информативной, чем периферическая, однако ни то ни другое измерение не отражает концентрации моноаминов в разных отделах головного мозга. В существующих условиях психиатрической службы спинномозговая пункция (СМП) является трудновыполнимой задачей, требующей анестезиологического пособия. Основными показаниями для СМП являются подозрение на менингоэнцефалит и кровоизлияние, и возможные побочные эффекты процедуры не допускают ее широкого применения. С другой стороны, периферические концентрации (в частности, плазменные концентрации основных метаболитов серотонина и дофамина) так же, как и ликворные, могут служить интегративными показателями активности соответствующих моноаминовых систем головного мозга, которые можно использовать для определения терапевтической тактики. Этот вопрос остается дискуссионным.

Фармакогенетические параметры

Фармакогенетика изучает связь между полиморфизмом генов, которые кодируют определенные белковые структуры, и клиническими эффектами лекарственных средств. Накоплен большой объем данных, посвященных генетическому полиморфизму белков, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике клозапина. В настоящий обзор вошли недавние исследования, проведенные на относительно крупных популяциях, посвященные полиморфизму генов изоферментов цитохрома P450, Р-гликопротеина, а также ряда основных фармакодинамических мишеней клозапина (серотониновых и дофаминовых рецепто-

Таблица 2. Полиморфизм генов дофаминовых и серотониновых рецепторов и его связь с терапевтическим эффектом клозапина

Рецептор	Генетический вариант	Положительная связь	Отрицательная связь
D1	rs265976	Hwang R. и соавт. (2007); для негроидов	
	rs4532		Hwang R. и соавт. (2007); для негроидов и европеоидов
D2	-141 Ins/Del в промоторном регионе	Malhotra A. и соавт., 1999	Arranz M. и соавт., 1998
D3	Ser9→Gly	Scharfetter J. и соавт., 1998	Shaikh S. и соавт., 1996; Malhotra A. и соавт., 1998
D4	D4.4/D4.7		Rao P.A. и соавт., 1994; Shaikh S. и соавт., 1993, 1995; Kohn Y. и соавт., 1997
	Val194→Gly	Liu I.S. и соавт., 1996	
	Gly11→Arg		Rietschel M. и соавт., 1996
	Повторение 12-й пары оснований		Rietschel M. и соавт., 1996
	Удаление 13-й пары оснований		Rietschel M. и соавт., 1996
	Повторение 48-й пары оснований	Hwu H.G. и соавт., 1998	Rietschel M. и соавт., 1996
	Повторение мононуклеотида (G)n	Ozdemir V. и соавт., 1999	
5HT-2A	102 T/C	Arranz M. и соавт., 1998	Nothen M. и соавт., 1995; Malhotra A. и соавт., 1996a; Jonssen E. и соавт., 1996; Lin C. и соавт., 1999; Nimgaonkar V. и соавт., 1996
	His452→Tyr	Arranz M. и соавт., 1998	Malhotra A. и соавт., 1996a
	Thr25→Asp		Masellis M. и соавт., 1995
5HT-2C	Cys23→Ser	Sodhi M. и соавт., 1995	Rietschel M. и соавт., 1997; Malhotra A. и соавт., 1996b
5HT-3A	rs1062613	Rajkumar A. и соавт., 2012	
	rs2276302	Rajkumar A. и соавт., 2012	
5HT-6	267T/T	Yu Y. и соавт., 1999	Masellis M. и соавт., 2001

ров). К сожалению, сведения о связи между генетическим полиморфизмом в других нейромедиаторных системах (адренергической, глутаматергической, гистаминергической и др.) и эффективностью клозапина недостоверны и противоречивы. Нужно отметить, что на клинический эффект клозапина оказывают влияние эпигенетические факторы, в частности плотность рецепторов³, сопряжение с вторичными мессенджерами (например, с циклическим аденозинмонофосфатом), связывание с аллостерическими модуляторами⁴ и др. Обзор этих механизмов не входит в задачи настоящего обзора.

Дофаминовые и серотониновые рецепторы

Сводные данные по генетическому полиморфизму различных подтипов дофаминовых и серотониновых рецепторов (аллельные варианты, удаление и повторение участков цепи и др.) и реагированию на клозапин приведены в табл. 2. Под положительной связью понимается наличие клинического эффекта клозапина, под отрицательной – недостаточность эффекта или его отсутствие.

Транспортер серотонина

Предполагается, что транспортер серотонина (5HTT) играет важную роль в фармакодинамике клозапина. 5HTT участвует в удалении серотонина из синаптической щели и его транспортировке в концевые участки аксонов. В исследовании Sour C. и соавт. (2001) после «нокаута» (удаления) гена 5HTT наблюдалась выраженная десенситизация ауторецепторов 5HT-1A в дорсальном ядре шва. В исследовании M. Arranz и соавт. (2000) оценивалась связь между реагированием на клозапин и двумя вариантами гена 5HTT. Обнаружено, что пациенты с вариантом 5-HTTLPR лучше реагируют на лечение (эта находка была статистически недостоверной).

Цитохромы P450

Основной изофермент P450, участвующий в метаболизме клозапина, – это CYP1A2. Выделено более 30 аллельных вариантов гена, кодирующего этот фермент. Наиболее распространенным аллельным вариантом является немутантный (нормальный) ва-

³ Плотность рецепторов обуславливается усилением или ослаблением экспрессии генов, стабильностью белков, нарушением их транспорта и другими факторами.
⁴ Вещества, которые изменяют активность рецептора путем изменения хода процессов инактивации и десенситизации.

Таблица 3. Аллельные варианты гена изофермента CYP1A2, влияющие на скорость и интенсивность метаболизма клозапина

Аллельные варианты CYP1A2, замедляющие метаболизм клозапина (высокая плазменная концентрация на стандартных дозах)	Аллельные варианты CYP1A2, ускоряющие метаболизм клозапина (низкая плазменная концентрация на стандартных дозах)
CYP1A2*1C	CYP1A2*1F
CYP1A2*1K	–
CYP1A2*3	–
CYP1A2*4	–
CYP1A2*6	–
CYP1A2*7	–
CYP1A2*8	–
CYP1A2*11	–
CYP1A2*15	–
CYP1A2*16	–

риант CYP1A2*1A1. Аллельные варианты, влияющие на метаболизм клозапина, приведены в табл. 3 (адаптировано из публикации Bersani F. и соавт., 2011).

Для того чтобы оценить активность CYP1A2 в клинических условиях, не требуется трудоемкое и дорогое генотипирование. Простым и быстрым методом является кофеиновый тест (Fuhr U. и соавт., 1996). Он включает пероральный прием 150 мг кофеина и последующее измерение концентрации кофеина в моче в течение суток. Этот тест помогает выявить «быстрых» и «медленных» метаболизаторов CYP1A2 и соответствующим образом оптимизировать терапевтическую тактику. Важно отметить, что кофеиновый тест нужно выполнять, когда в схеме лечения нет индукторов и ингибиторов CYP1A2, а также лекарственных средств, «конкурирующих» с кофеином за доступ к этому ферменту (в том числе клозапина).

В исследовании Pirmohamed M. и соавт. (1995) не обнаружено влияния фенотипа CYP2D6 на метаболизм клозапина. В отношении CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C8 получены плохо воспроизводимые и противоречивые данные (Linnet K., Olesen O., 1997; Fang J. и соавт., 1998; Eiermann B. и соавт., 1997; Tugnait M. и соавт., 1999). По всей видимости, это отражает небольшой вклад этих ферментов в биотрансформацию клозапина.

P-гликопротеин (ABCB1)

Трансмембранный P-гликопротеин (ABCB1) является связывающим «кассетным» транспортером аденозинтрифосфата, который локализуется преимущественно в паренхиме печени и почек. Активность

этого белка обуславливает экскрецию двух основных метаболитов клозапина (N-оксида и норклозапина), а также в значительной степени влияет на его распределение и плазменную концентрацию.

В исследовании G. Consoli и соавт. (2009) показано, что два аллельных варианта этого гена (с.3435CC и с.2677GG) экспрессируют три фенотипических варианта белка: СТ, СС и ТТ. На относительно крупном материале (n = 60) показано, что фенотипический вариант СС связан с меньшей плазменной концентрацией клозапина по сравнению с двумя другими вариантами.

В недавнем исследовании южнокорейских авторов (Lee S.T. и соавт., 2012) также изучался аллельный полиморфизм гена ABCB1. Аллельные варианты rs7787082 G и 10248420 A этого гена были статистически достоверно (p = 0,0005 и p = 0,0013 соответственно; n = 96) связаны с низкой терапевтической эффективностью клозапина. Предполагается, что эти варианты белка связаны со снижением как плазменной, так и внутриклеточной концентрации клозапина.

Заключение

В табл. 4 приведена сводная информация по всем показателям, вошедшим в обзор. В таблицу не включен ряд клинико-демографических и фармакогенетических параметров, для которых получены недостоверные и (или) плохо воспроизводимые результаты. Предикторы регистрируются до начала терапии клозапином, а маркеры – в ходе терапии. Положительные показатели связаны с достаточным клиническим эффектом клозапина, отрицательные – с недостатком или отсутствием такого эффекта (↑ = увеличение; ↓ = уменьшение).

Изучение индивидуальных особенностей реагирования на психотропную терапию открывает нам новые сведения о механизмах работы мозга и его нейромедиаторных систем. Широкое внедрение систем мониторинга плазменной концентрации лекарственных средств и комплектов для генотипирования позволит клиницистам оптимизировать терапевтическую тактику в популяции наиболее сложных пациентов с резистентными формами психических заболеваний. В настоящее время наиболее достоверными и применимыми в клинической практике являются следующие показатели: исходно высокая тяжесть психопатологической симптоматики и высокий преморбидный уровень социального функционирования (положительные предикторы, характерные для большинства АВП), табакокурение (отрицательный предиктор), плазменная концентрация клозапина ≥ 350 нг/мл (положительный маркер), исходно низкое отношение плазменных концентраций ГВК/ОИУК (положительный предиктор), возраст > 65 лет (отрицательный предиктор).

Таблица 4. Предикторы и маркеры терапевтической эффективности клозапина

Показатель	Тип	Категория доказательности
Клинико-демографические параметры		
Исходно высокая тяжесть психопатологической симптоматики	Положительный предиктор	A
Высокий преморбидный уровень социального функционирования	Положительный предиктор	A
Женский пол	Отрицательный предиктор	C
Наличие в структуре синдрома аффективных расстройств	Положительный предиктор	C
Поздний возраст (> 65 лет)	Отрицательный предиктор	A
Фармакокинетические параметры		
Плазменная концентрация клозапина ≥ 350 нг/мл	Положительный маркер	A
Высокий метаболический коэффициент (отношение плазм, концентраций норклозапина и клозапина)	Положительный маркер (в отношении когнитивных симптомов и качества жизни)	C
Курение табака	Отрицательный предиктор	A
Нейрохимические параметры		
↑ плазменной концентрации ДОФА и ДОФУК в ходе терапии	Положительный маркер	B
Низкая исходная концентрация ГВК в плазме крови	Положительный предиктор	B
↓ ликворной и плазменной концентрации ГВК в ходе терапии	Положительный маркер	C
↓ плазменной концентрации триптофана в ходе терапии	Положительный маркер	C
↑ плазменной концентрации серотонина и ОИУК в ходе терапии	Положительный маркер (в отношении негативной симптоматики)	B
Исходно низкое отношение плазменных концентраций ГВК/ОИУК	Положительный предиктор	A
↓ отношения плазменных концентраций в ходе терапии ГВК/ОИУК	Положительный маркер	B
Низкая плазменная концентрация адреналина в плазме	Положительный предиктор	C
↑ ликворной и плазменной концентраций НА в ходе терапии	Положительный маркер	B
↑ ликворной и плазменной концентраций МГФГ в ходе терапии	Положительный маркер	C
Исходно низкая плазменная концентрация адреналина	Положительный предиктор	C
Фармакогенетические параметры		
Вариант rs265976 гена рецептора D1	Положительный предиктор (у негроидов)	C
Вариант rs4532 гена рецептора D1	Отрицательный предиктор	C
Варианты D4.4/D4.7 гена рецептора D4	Отрицательный предиктор	B
Вариант с заменой Val194→Gly гена рецептора D4	Положительный предиктор	C
Повторение 12-й пары оснований в гене рецептора D4	Отрицательный предиктор	C
Удаление 13-й пары оснований в гене рецептора D4	Отрицательный предиктор	C
Повторение мононуклеотида (G)n в гене рецептора D4	Положительный предиктор	C
Вариант 5-HTTLPR гена транспортера серотонина	Отрицательный предиктор	C
Вариант 102 T/C гена рецептора 5HT-2A	Положительный предиктор ¹	B
Вариант с заменой His452→Tyr гена рецептора 5HT-2A	Положительный предиктор ²	B
Вариант с заменой Thr25→Asp гена рецептора 5HT-2A	Отрицательный предиктор	C
Аллельный вариант CYP1A2*1F	Отрицательный предиктор	B
Фенотипический вариант CC белка ABCB1	Отрицательный предиктор	C
Вариант rs7787082 G гена ABCB1	Отрицательный предиктор	B
Вариант 10248420 A гена ABCB1	Отрицательный предиктор	B

Категории доказательности

A – статистическая связь показателя с терапевтическим эффектом клозапина выявлена в нескольких крупных исследованиях и (или) мета-анализах и (или) подтверждена многолетней клинической практикой; отсутствуют противоречивые результаты.

B – статистическая связь показателя с терапевтическим эффектом клозапина выявлена в нескольких исследованиях на небольших группах пациентов; отсутствуют противоречивые результаты.

C – статистическая связь показателя с терапевтическим эффектом клозапина неочевидна; имеются единичные и (или) противоречивые результаты.

¹ Несмотря на противоречивые данные, полученные в ранних исследованиях, этот показатель был включен в таблицу в качестве положительного предиктора со средней категорией доказательности. Авторам удалось подтвердить его достоверность в крупном мета-анализе (Arranz M. и соавт., 1998; n = 733).

² То же, что и для предыдущего показателя.

Библиография

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
3. Пантелева Г.П., Цудульковская М.Я., Беляев Б.С. и соавт. Клиническая эффективность лепонекса по данным международного исследования // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1984. – Т. 84, № 3. – С. 393–401.
4. Ackenheil M. Clozapine – pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man // Psychopharmacology (Berl). – 1989. – Vol. 99 (Suppl). – P. 32–37.
5. Arranz M.J., Collier D., Sodhi M., Ball D. et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene // Lancet. – 1995. – Vol. 346, № 8970. – P. 281–282.
6. Arranz M.J., Bolonna A.A., Munro J., Curtis C.J. et al. The serotonin transporter and clozapine response // Mol Psychiatry. – 2000. – Vol. 5, № 2. – P. 24–125.
7. Arranz M.J., Li T., Munro J., Liu X. et al. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response // Pharmacogenetics. – 1998. – Vol. 8, № 6. – P. 481–484.
8. Arranz M.J., Lin M.W., Powell J., Kerwin R. et al. 5HT2A receptor polymorphism and schizophrenia // Lancet. – 1996. – Vol. 347, № 9018. – P. 1830–1831.
9. Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A. et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response // Lancet. 2000. – Vol. 355, № 9215. – P. 1615–1616.
10. Arranz M.J., Munro J., Sham P., Kirav G. et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response // Schizophr Res. – 1998. – Vol. 32, № 2. – P. 93–99.
11. Banki C.M. Alterations of cerebral fluid 5-hydroxyindoleacetic acid, and total blood serotonin content during clozapine treatment // Psychopharmacology (Berl). – 1978. – Vol. 56, № 2. – P. 195–198.
12. Bersani F.S., Capra E., Minichino A., Pannese R. et al. Factors affecting interindividual differences in clozapine response: a review and case report // Hum. Psychopharmacol Clin Exp. 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 177–187.
13. Breier A., Buchanan R.W., Waltrip R.W., Listwak S. et al. The effect of clozapine on plasma norepinephrine: relationship to clinical efficacy // Neuropsychopharmacology. – 1994. – Vol. 10, № 1. – P. 1–7.
14. Brown A.S., Gewirtz G., Harkavy-Friedman J., Cooper T. et al. Effects of clozapine on plasma catecholamines and relation to treatment response in schizophrenia: a within-subject comparison with haloperidol // Neuropsychopharmacology. – 1997. – Vol. 17, № 5. – P. 317–325.
15. Centorrino F., Baldessarini R.J., Kando J.C., Frankenburg F.R. et al. Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients // J Clin Psychopharmacol. – 1994. – Vol. 14, № 2. – P. 119–125.
16. Ciapparelli A., Ducci F., Carmassi C., Carlini M. et al. Predictors of response in a sample of treatment-resistant psychotic patients on clozapine // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2004. – Vol. 254, № 5. – P. 343–346.
17. Collier D.A., Arranz M.J., Osborne S., Aitchison K.J., Munro J., Mancama D., Kerwin R.W. Clozapine response and genetic variation in neurotransmitter receptor targets // Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs. – Edited by Lerer B. – Cambridge University Press. – 2004. – 458 p.
18. Consoli G., Lastella M., Ciapparelli A., Catena Dell'Ossio M. et al. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol. 10, № 8. – P. 1267–1276.
19. Cour C.M., Boni C., Hanoun N., Lesch K.P. et al. Functional consequences of 5-HT transporter gene disruption on 5-HT1A receptor-mediated regulation of dorsal raphe and hippocampal cell activity // J Neurosci. – 2001. – Vol. 21, № 6. – P. 2178–2185.
20. Davidson M., Kahn R.S., Stern R.G., Hirschowitz J. et al. Treatment with clozapine and its effect on plasma homovanillic acid and norepinephrine concentrations in schizophrenia // Psychiatry Res. – 1993. – Vol. 46, № 2. – P. 151–163.
21. Eiermann B., Engel G., Johansson I., Zanger U.M., Bertilsson L. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine // Br J Clin Pharmacol. – 1997. – Vol. 44, № 5. – P. 439–446.
22. Fang J., Coutts R.T., McKenna K.F., Baker G.B. Elucidation of individual cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of clozapine // Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. – 1998. – Vol. 358, № 5. – P. 592–599.
23. Fenton W.S., Lee B. Can clozapine response be predicted? A naturalistic pilot study // J Nerv Ment Dis. – 1993. – Vol. 181, № 1. – P. 62–64.
24. Fuhr U., Rost K.L., Engelhardt R. et al. Evaluation of caffeine as a test drug for CYP1A2, NAT2 and CYP2E1 phenotyping in man by in vivo versus in vitro correlations // Pharmacogenetics. – 1996. – Vol. 6, № 2. – P. 159–176.
25. Green A.J., Alam M.Y., Sobieraj J.T., Pappalardo K.M. et al. Clozapine response and plasma catecholamines and their metabolites // Psychiatry Res. – 1993. – Vol. 46, № 2. – P. 139–149.
26. Hasegawa M., Gutierrez-Esteinou R., Way L., Meltzer H.Y. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking // J Clin Psychopharmacol. – 1993. – Vol. 13, № 6. – P. 383–390.
27. Honer W.G., MacEwan G.W., Kopala L., Altman S. et al. A clinical study of clozapine treatment and predictors of response in a Canadian sample // Can J Psychiatry. – 1995. – Vol. 40, № 4. – P. 208–211.
28. Honigfeld G., Patin J. Predictors of response to clozapine therapy // Psychopharmacology (Berl). – 1989. – Vol. 99(Suppl). – P. 64–67.
29. Hwang R., Shinkai T., De Luca V. et al. Association study of four dopamine D1 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response // J Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 21, № 7. – P. 718–727.
30. Hwu H.G., Hong C.J., Lee Y.L., Lee P.C., Lee S. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia // Biol Psychiatry. – 1998. – Vol. 44, № 6. – P. 483–487.
31. Jönsson E., Nöthen M.M., Bunzel R., Propping P., Sedvall G. 5HT2A receptor polymorphism and schizophrenia // Lancet. – 1996. – Vol. 347, № 9018. – P. 1831.
32. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.Y. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45, № 9. – P. 789–796.
33. Kinon B.J., Lieberman J.A. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis // Psychopharmacology. – 1996. – Vol. 124, № 1–2. – P. 2–34.
34. Kohn Y., Ebsstein R.P., Heresco-Levy U. et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects // Eur Neuropsychopharmacol. – 1997. – Vol. 7, № 1. – P. 39–43.
35. Kronig M.H., Munne R.A., Szymanski S., Safferman A.Z., Pollack S., Cooper T., Kane J.M., Lieberman J.A. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients // Am J Psychiatry. – 1995. – Vol. 152, № 2. – P. 179–182.
36. Lee S.T., Ryu S., Kim S.R., Kim M.J., Kim S., Kim J.W., Lee S.Y., Hong K.S. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics: validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response // J Clin Psychopharmacol. – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 441–448.
37. Li Z., Huang M., Ichikawa J., Dai J., Meltzer H.Y. N-desmethylozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo via stimulation of M(1) muscarinic receptors // Neuropsychopharmacology. – 2005. – Vol. 30, № 11. – P. 1986–1995.
38. Lieberman J.A., Safferman A.Z., Pollack S., Szymanski S., Johns C. et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome // Am J Psychiatry. – 1994a. – Vol. 151, № 12. – P. 1744–1752.
39. Lieberman J.A., Kane J.M., Safferman A.Z., Pollack S., Howard A. et al. Predictors of response to clozapine // J Clin Psychiatry. – 1994b. – Vol. 55 (Suppl B). – P. 126–128.
40. Lin C.H., Tsai S.J., Yu Y.W. et al. No evidence for association of serotonin 2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population // Neuroreport. – 1999. – Vol. 10, № 1. – P. 57–60.
41. Linnet K., Olesen O.V. Metabolism of clozapine by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes // Drug Metab Dispos. – 1997. – Vol. 25, № 12. – P. 1379–1382.
42. Liu I.S., Seeman P., Suparna S. et al. Dopamine D4 receptor variant in Africans, D4 Valine194Glycine, is insensitive to dopamine and clozapine: report of a homozygous individual // Am J Med Genet. – 1996. – Vol. 61, № 3. – P. 277–282.
43. Lowe E.J., Ackman M.L. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment // Ann Pharmacother. – 2010. – Vol. 44, № 4. – P. 727–732.
44. Malhotra A.K., Buchanan R.W., Kim S. et al. Allelic variation in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene and clozapine response // Schizophr Res. – 1999. – Vol. 36. – P. 92–93.
45. Malhotra A.K., Goldman D., Buchanan R.W. et al. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response // Mol Psychiatry. – 1998. – Vol. 3, № 1. – P. 72–75.
46. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki H., Breier A., Buchanan R., Pickar D. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and the antipsychotic response to clozapine // Am J Psychiatry. – 1996a. – Vol. 153, № 8. – P. 1092–1094.
47. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki H. et al. Clozapine response and the 5HT2C Cys23Ser polymorphism // Neuroreport. – 1996b. – Vol. 7, № 13. – P. 2100–2102.
48. Masellis M., Basile V.S., Meltzer H.Y. et al. Lack of association between the T-3C267 serotonin 5-HT6 receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia // Schizophr Res. – 2001. – Vol. 47, № 1. – P. 49–58.
49. Masellis M., Basile V.S., Özdemir V., Meltzer H.Y., Macciardi F.M., Kennedy J.L. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine // Biol Psychiatry. – 2000. – Vol. 47, № 3. – P. 252–266.
50. Masellis M., Paterson A.D., Badri F. et al. Genetic variation of the 5-HT2A receptor and response to clozapine // Lancet. – 1995. – Vol. 346, № 8982. – P. 1108.
51. Mauri M., Volonteri L.S., Fiorentini A., Invernizzi G., Nerini T., Baldi M., Bareggi S.R. Clinical outcome and plasma levels of clozapine and nortclozapine in drug-resistant schizophrenic patients // Schizophr Res. – 2004. – Vol. 66, № 2–3. – P. 197–198.
52. Mauri M.C., Volonteri L.S., Dell'Ossio B., Regispani F., Papa P., Baldi M., Bareggi S.R. Predictors of clinical outcome in schizophrenic patients responding to clozapine // J Clin Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 23, № 6. – P. 660–664.
53. Meltzer H.Y., Bastani B., Kwon K.Y., Ramirez L.F., Burnett S., Sharpe J. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report // Psychopharmacology (Berl). – 1989a. – Vol. 99(Suppl). – P. 68–72.
54. Meltzer H.Y. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia // Psychopharmacology (Berl). – 1989b. – Vol. 99 (Suppl). – P. 18–27.
55. Meltzer H.Y., Nash F.J. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors // Pharmacol Rev. – 1991. – Vol. 43, № 4. – P. 587–604.
56. Meltzer H.Y. Dimensions of outcome with schizophrenia // Br J Psychiatry. – 1992. – Vol. 160 (Suppl 17). – P. 46–53.

57. Meltzer H.Y. Predictors of response to clozapine // *Psychiatr Ann.* – 1996. – Vol. 26. – P. 385–389.
58. Meltzer H.Y. The role of serotonin in schizophrenia and the place of serotonin-dopamine antagonist antipsychotics // *J Clin Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 15 (Suppl 1). – P. 2–3.
59. Miller D.D., Fleming F., Holman T.L., Perry P.J. Plasma clozapine concentrations as a predictor of clinical response: a follow-up study // *J Clin Psychiatry.* – 1994. – Vol. 55 (Suppl B). – P. 117–121.
60. Miller R.J., Hiley C.R. Anti-muscarinic properties of neuroleptics and drug-induced parkinsonism // *Nature.* – 1974. – Vol. 248. № 499. – P. 596–597.
61. Nielsen J., Nielsen R.E., Correll C.U. Predictors of clozapine response in patients with treatment-refractory schizophrenia: results from a danish register study // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32. № 5. – P. 678–683.
62. Nimgaonkar V.L., Zhang X.R., Brar J.S., LeLeo M., Ganguli R. 5-HT₂ receptor gene locus: association with schizophrenia or treatment response not detected // *Psychiatr Genet.* – 1996. – Vol. 6. № 1. – P. 23–27.
63. Nöthen M.M., Rietschel M., Erdmann J. et al. Genetic variation of the 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346. № 8979. – P. 908–909.
64. Olesen O.V., Thomsen K., Jensen P.N., Wulff C.H. et al. Clozapine serum levels and side effects during steady state treatment of schizophrenic patients: a cross-sectional study // *Psychopharmacology (Berl).* – 1995. – Vol. 117. № 3. – P. 371–378.
65. Owen R.R., Beake B.J., Marby D., Dessain E.C., Cole J.D. Response to clozapine in chronic psychotic patients // *Psychopharmacol Bull.* – 1989. – Vol. 25. № 2. – P. 253–256.
66. Ozdemir V., Masellis M., Basile V. et al. Variability in response to clozapine: potential role of cytochrome P4501A2 and the dopamine D4 receptor gene // *CNS Spectr.* – 1999. – Vol. 4. № 6. – P. 30–56.
67. Perry P.J., Miller D.D., Arndt S.V., Cadoret R.J. Clozapine and nortclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients // *Am J Psychiatry.* – 1991. – Vol. 148. № 10. – P. 231–235.
68. Pickar D., Owen R.R., Litman R.E., Hsiao J.K., Su T.P. Predictors of clozapine response in schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 1994. – Vol. 55 (Suppl B). – P. 129–132.
69. Pickar D., Owen R.R., Litman R.E., Konicki E., Gutierrez R., Rapoport M.H. Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. Crossover comparison with fluphenazine // *Arch Gen Psychiatry.* – 1992. – Vol. 49. № 5. – P. 345–353.
70. Pickar D., Su T.P., Weinberger D.R., Coppola R., Malhotra A.K., Knable M.B., Lee K.S., Gorey J., Bartko J.J., Breier A., Hsiao J. Individual variation in D2 dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients // *Am J Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153. № 12. – P. 1571–1578.
71. Pirmohamed M., Williams D., Madden S., Templeton E., Park B.K. Metabolism and bioactivation of clozapine by human liver in vitro // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1995. – Vol. 272. № 3. – P. 984–990.
72. Potkin S.G., Bera R., Gulasekaram B., Costa J., Hayes S., Jin Y. et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 1994. – Vol. 55 (Suppl B). – P. 133–136.
73. Potter W.Z., Ko G.N., Zhang L.D., Yan W.W. Clozapine in China: a review and preview of US/PRC collaboration // *Psychopharmacology (Berl).* – 1989. – Vol. 99 (Suppl). – P. 87–91.
74. Raedler T.J., Hinkelmann K., Wiedemann K. Variability of the in vivo metabolism of clozapine // *Clin Neuropharmacol.* – 2008. – Vol. 31. № 6. – P. 347–352.
75. Rajkumar A.P., Poonkuzhali B., Kuruvilla A., Srivastava A., Jacob M., Jacob K.S. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR3A gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology (Berl).* – 2012. – Vol. 224. № 3. – P. 441–449.
76. Rao P.A., Pickar D., Gejman P.V., Ram A., Gershon E.S., Gelernter J. Allelic variation of the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine // *Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51. № 11. – P. 912–917.
77. Rietschel M., Naber D., Fimmers R., Moller H.J., Proppine P., Nothen M.M. Efficacy and side effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT_{2C} receptor // *Neuroreport.* – 1997. – Vol. 8. № 8. – P. 1999–2003.
78. Rietschel M., Naber D., Oberlander H. et al. Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene // *Neuropsychopharmacology.* – 1996. – Vol. 15. № 5. – P. 491–496.
79. Risch S.C., Lewine R.R. J. Low cerebrospinal fluid homovanillic acid-5-hydroxyindoleacetic acid ratio predicts clozapine efficacy: a replication // *Arch Gen Psychiatry.* – 1993. – Vol. 50. № 8. – P. 670.
80. Rosenheck R., Evans D., Herz L. et al. How long to wait for a response to clozapine: a comparison of time course of response to clozapine and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1999. – Vol. 25. № 4. – P. 709–719.
81. Rosenheck R., Lawson W., Crayton J., Cramer J., Xu W., Thomas J., Stolar M., Charney D. Predictors of differential response to clozapine and haloperidol. Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia // *Biol Psychiatry.* – 1998. – Vol. 44. № 6. – P. 475–482.
82. Sarafoff M., Davis L., Ruther E. Clozapine induced increase of human plasma norepinephrine // *J Neural Transm.* – 1979. – Vol. 46. № 2. – P. 175–180.
83. Scharfetter J., Chaudhry H.R., Hornik K. et al. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 1998. – Vol. 10. № 1. – P. 17–20.
84. Schulz E., Fleischhaker C., Clement H.W., Remschmidt H. Blood biogenic amines during clozapine treatment of early-onset schizophrenia // *J Neural Transm.* – 1997. – Vol. 104. № 10. – P. 1077–1089.
85. Schulz E., Fleischhaker C., Remschmidt H.E. Correlated changes in symptoms and neurotransmitter indices during maintenance treatment with clozapine or conventional neuroleptics in adolescents and young adults with schizophrenia // *J Child Adolesc Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 6. № 2. – P. 119–131.
86. Shaikh S., Collier D.A., Kerwin R.W. et al. Dopamine D4 receptor subtypes and response to clozapine // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. № 8837. – P. 116.
87. Shaikh S., Collier D.A., Sham P. et al. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia // *Hum Genet.* – 1996. – Vol. 97. № 6. – P. 714–719.
88. Shaikh S., Collier D.A., Sham P. et al. Analysis of clozapine response and polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) in schizophrenic patients // *Am J Med Genet.* – 1995. – Vol. 60. № 6. – P. 541–545.
89. Sodhi M.S., Arranz M.J., Curtis D. et al. Association between clozapine response and the allelic variation in the 5-HT_{2C} receptor gene // *Neuroreport.* – 1995. – Vol. 7. № 1. – P. 169–172.
90. Spina E., Avenoso A., Facciola G., Scordo M.G., Ancione M. et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and nortclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics // *Psychopharmacology (Berl).* – 2000. – Vol. 148. № 1. – P. 83–89.
91. Stahl S.M. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* – Cambridge University Press. – 2008. 1096 p.
92. Stern R.G., Kahn R.S., Davidson M., Nora R.M., Davis K.L. Early response to clozapine in schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. № 12. – P. 1817–1818.
93. Sumiyoshi T., Hasegawa M., Jayatilake K., Meltzer H.Y. Prediction of short-term changes in symptom severity by baseline plasma homovanillic acid levels in schizophrenic patients receiving clozapine // *Psychiatry Res.* – 1997. – Vol. 69. № 2–3. – P. 113–121.
94. Sumiyoshi T., Roy A., Kim C.H., Jayatilake K., Lee M.A., Sumiyoshi C., Meltzer H.Y. Prediction of changes in memory performance by plasma homovanillic acid levels in clozapine-treated patients with schizophrenia // *Psychopharmacology.* – 2004. – Vol. 177. № 1–2. – P. 79–83.
95. Tandon R. Neuropharmacologic basis for clozapine's unique profile // *Arch Gen Psychiatry.* – 1993. – Vol. 50. № 2. – P. 158–159.
96. Tugnait M., Hawes E.M., McKay G., Eichelbaum M., Midha K.K. Characterization of the human hepatic cytochromes P450 involved in the in vitro oxidation of clozapine // *Chem Biol Interact.* – 1999. – Vol. 118. № 2. – P. 171–189.
97. Umbricht D.S., Wirshing W.C., Wirshing D.A., McMeniman M. et al. Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. № 5. – P. 420–424.
98. Van der Weide J., Steijns L.S., van Weelden M.J. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement // *Pharmacogenetics.* – 2003. – Vol. 13. № 3. P. 169–172.
99. Weiner D.M., Meltzer H.Y., Veinbergs I., Donohue E.M. et al. The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethyldiazepam in the unique clinical effects of clozapine // *Psychopharmacology.* – 2004. – Vol. 177. № 1–2. – P. 207–216.
100. Yu Y.W., Tsai S.J., Lin C.H., Hsu C.P., Yang K.H., Hong C.J. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine // *Neuroreport.* – 1999. – Vol. 16. № 6. – P. 1231–1233.
101. Zarate C.A., Tohen M., Baldessarini R.J. Clozapine in severe mood disorders // *J Clin Psychiatry.* – 1995. – Vol. 56. № 9. – P. 411–417.

Predictors of therapeutic efficacy of clozapine in schizophrenia: a review

Alfimov P.V., Oleneva E.V., Mosolov S.N.

Moscow Research Institute of Psychiatry

Department of Therapy of Mental Disorders

SUMMARY: This paper presents a literature review on predictors and markers of therapeutic effect of clozapine, a potent dibenzodiazepine antipsychotic with a broad profile of receptor activity and significant anti-resistant qualities. An analysis of clinical, demographical, pharmacokinetic, neurochemical and genetic variables was conducted. Evidential categories were assigned to all variables. Several variables associated with clozapine response were identified as reliable: high initial severity of psychiatric symptoms and a high level of premorbid social functioning (positive predictors), smoking (negative predictor), clozapine plasma concentration ≥ 350 ng/mL (positive marker), the initial low plasma HVA/HIAA ratio (positive predictor), age > 65 (negative predictor).

KEY WORDS: schizophrenia; treatment resistance; clozapine; biological markers; biological predictors; clinical predictors

CONTACT: Pavel Alfimov – pavelalfimov@yandex.ru