

Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина

Д.Н. Сосин^{1, 2}, А.К. Хасанова^{1, 2}, С.Ю. Мощевитин², С.Н. Мосолов^{1, 3}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Россия

³ Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии
имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Около трети пациентов с шизофренией имеют проявления терапевтической резистентности. Золотой стандарт лечения таких больных — назначение клозапина. Наиболее распространенными нежелательными лекарственными реакциями на этот препарат являются метаболические нарушения, которые встречаются более чем у половины пациентов. В данной обзорной статье изложены результаты клинических исследований, посвященных изучению фармакогенетических предикторов метаболических нарушений у пациентов, принимающих клозапин. При написании обзора использовались рекомендации PRISMA. В настоящее время на метаболические нарушения при приеме клозапина изучено влияние следующих полиморфизмов генов: *CYP1A2*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *ABCC1* и *UGT1A4*. К наиболее изученным вариантам относятся rs762551 *CYP1A2*, rs1045642 *ABCB1* и rs4244285 *CYP2C19*. Результаты по другим полиморфизмам малочисленны и противоречивы. Все исследования, включенные в настоящий обзор, имеют существенные ограничения. Необходимо проводить новые исследования с более строгим проспективным дизайном, а также комплексной оценкой генетических, эпигенетических, фармакокинетических и других факторов. Именно такой подход позволит не только более точно спрогнозировать метаболические побочные эффекты, но и пролить свет на патогенетические механизмы их развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клозапин, метаболические нарушения, метаболический синдром, полиморфизмы генов, антипсихотики, терапевтическая резистентность, шизофрения

КОНТАКТЫ: Сосин Дмитрий Николаевич, sosin.dmitriy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2314-7174
Хасанова Айпери Кылычбековна, ORCID: 0000-0001-5391-0786
Мощевитин Сергей Юрьевич, ORCID: 0000-0002-5840-4708
Мосолов Сергей Николаевич, ORCID: 0000-0002-5749-3964

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Сосин Д.Н., Хасанова А.К., Мощевитин С.Ю., Мосолов С.Н. Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 30–40. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.88.88.004

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР № 124021200054–3).

Pharmacogenetic Predictors of Clozapine Metabolic Disturbances

D.N. Sosin^{1,2}, A.K. Khasanova^{1,2}, S.U. Moshevitin², S.N. Mosolov^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² State budgetary institution of health care "Psychiatric Clinical Hospital No 4 of Department of health care of Moscow named after P.B. Gannushkin", Moscow, Russia

³ Moscow Research Institute of Psychiatry — branch of the Federal State Budgetary Institution V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

About one-third of patients with schizophrenia have treatment resistance. The gold standard of treatment for such patients is the prescription of clozapine. The most common adverse effect of clozapine are metabolic disorders, which occur in more than half of patients. This review article summarizes the results of clinical studies investigating pharmacogenetic pharmacokinetic predictors of metabolic abnormalities in patients taking clozapine. PRISMA recommendations were used in writing the review. To date, the following gene polymorphisms have been studied for their influence on metabolic disorders during clozapine administration: *CYP1A2*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *ABCC1*, and *UGT1A4*. The most studied variants include rs762551 *CYP1A2*, rs1045642 *ABCB1* and rs4244285 *CYP2C19*. Results for other polymorphisms are few and inconsistent. All studies included in this review have significant limitations. New studies with a more rigorous, prospective design as well as a comprehensive evaluation of genetic, epigenetic, and environmental factors are needed. This approach will allow not only to predict metabolic side effects but also will shed light on the pathogenetic mechanisms of their development.

KEYWORDS: clozapine, metabolic disturbance, metabolic syndrome, genes polymorphisms, antipsychotics, treatment resistant schizophrenia

CONTACTS: Sosin Dmitry Nikolaevich, sosin.dmitriy@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2314-7174

Khasanova Aiperi Kylychbekovna, ORCID: 0000-0001-5391-0786

Moshevitin Sergey Yurievich, ORCID: 0000-0002-5840-4708

Mosolov Sergey Nikolaevich, ORCID: 0000-0002-5749-3964

CITATION: Sosin D.N., Khasanova A.K., Moshevitin S.U., Mosolov S.N. Pharmacogenetic Predictors of Clozapine Metabolic Disturbances // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 30–40. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.88.88.004 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: This work was financially supported by the Ministry of Health of the Russian Federation; the subject of the state assignment "Development of pharmacogenetic test-system to improve the efficacy and safety of pharmacotherapy for cardiologic and psychiatric patients" (EGISU NIOCTR No. 124021200054-3).

Введение

Шизофрения — тяжелое хроническое психическое расстройство, сопровождающееся высокой инвалидизацией пациентов. Несмотря на прогресс психофармакотерапии, около трети пациентов не отвечают на лечение антипсихотиками [1]. В научной литературе подобное свойство этого контингента обычно обозначается как терапевтическая резистентность при шизофрении (ТРШ) [2]. Золотым стандартом лечения таких пациентов является клозапин [2]. Его эффективность в отношении позитивных симптомов при ТРШ не вызывает сомнения [3]. Кроме того, он снижает риск суицида [4] и улучшает долгосрочный прогноз пациентов с ТРШ, особенно при раннем назначении [5].

Однако терапия клозапином ассоциирована с множеством нежелательных лекарственных реакций (НЛР): седация [6], слюнотечение [7], гипотензия [8] или гипертензия [9], миокардиты и кардиомиопатии [10], снижение судорожного порога [11], запоры [12], нейтропения и агранулоцитоз [13]. Наиболее распространенными НЛР являются метаболические побочные эффекты, которые встречаются более чем у половины пациентов, принимающих клозапин [14]. Подтверждено, что он чаще других антипсихотиков вызывает метаболические НЛР [15, 16].

К клозапин-индуцированным метаболическим нарушениям (МН) относятся инсулинорезистентность, гипергликемия, абдоминальное ожирение, дислипидемия и повышение артериального давления [17]. В совокупности эти нарушения приводят к формированию метаболического синдрома (МС), который, в свою очередь, значительно повышает риск сахар-

ного диабета второго типа [18], сердечно-сосудистых заболеваний, острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, внезапной смерти [19] и является одной из основных причин смертности пациентов с шизофренией [20].

Не все пациенты, длительное время принимающие клозапин, имеют метаболические НЛР [21]. Это может быть связано как с фармакодинамическими, так и с фармакокинетическими особенностями препарата, на которые влияют генетические факторы [22]. К настоящему времени имеется достаточно убедительных данных, демонстрирующих роль различных полиморфизмов генов, кодирующих фармакодинамические мишени действия клозапина, в развитии МН. Кроме того, они могут быть опосредованы пептидными гормонами, такими как лептин и грелин, которые регулируют метаболический контроль [23]. В частности, результаты исследований пациентов с повышением веса при приеме клозапина указывают на влияние rs3813929 и rs1414334 *HTR2C* (ген рецептора серотонина типа 2C), rs7799039 *LEP* (ген лептина) и rs1137101 *LEPR* (ген рецептора лептина) [24–26].

Полиморфизмы генов, кодирующих фармакокинетические факторы, играют не менее важную роль в метаболизме клозапина. Они могут существенно влиять на элиминацию, биотрансформацию и концентрацию клозапина в организме пациента [27]. Однако в настоящее время проведено крайне небольшое количество исследований, оценивающих фармакогенетические предикторы безопасности клозапина. Выделение фармакогенетических биомаркеров позволит создать алгоритм индивидуального прогнозирования риска развития МН при терапии клозапином.

Цель настоящего обзора — определение роли носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов в развитии метаболических нарушений при приеме клозапина.

Материалы и методы

При написании обзора использовались рекомендации PRISMA (см. рисунок). Поиск осуществлялся двумя независимыми авторами в базах научных данных, перечисленных ниже. При расхождении мнения авторов относительно каждого конкретного исследования проводили дискуссию до полного выяснения всех разногласий.

В базе научных публикаций PubMed поиск осуществлялся по поисковым запросам *genetic OR single nucleotide polymorphism OR pharmacogenetics AND pharmacokinetics OR CYP1A2 OR CYP2D6 OR CYP2C9 OR CYP3A4 OR CYP2C19 OR CYP2A6 OR CYP2C8 OR FMO3 OR UGT1A4 OR CYP1A1 OR ORM1 OR ALB OR ABCB1 OR SLC22A1 OR SLC22A2 OR SLC22A3 AND metabolic syndrome OR MetS OR obesity OR weight OR diabetes OR insulin OR glucose OR triglycerides OR cholesterol AND clozapine*. В базе Google Scholar поиск осуществлялся по ключевым словам *polymorphism, metabolic syndrome, MetS, obesity, weight, diabetes, insulin, glucose, triglycerides, cholesterol, clozapine, gene*.

Поиск по базам:

GeneCards (<https://www.genecards.org/>),

PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>),

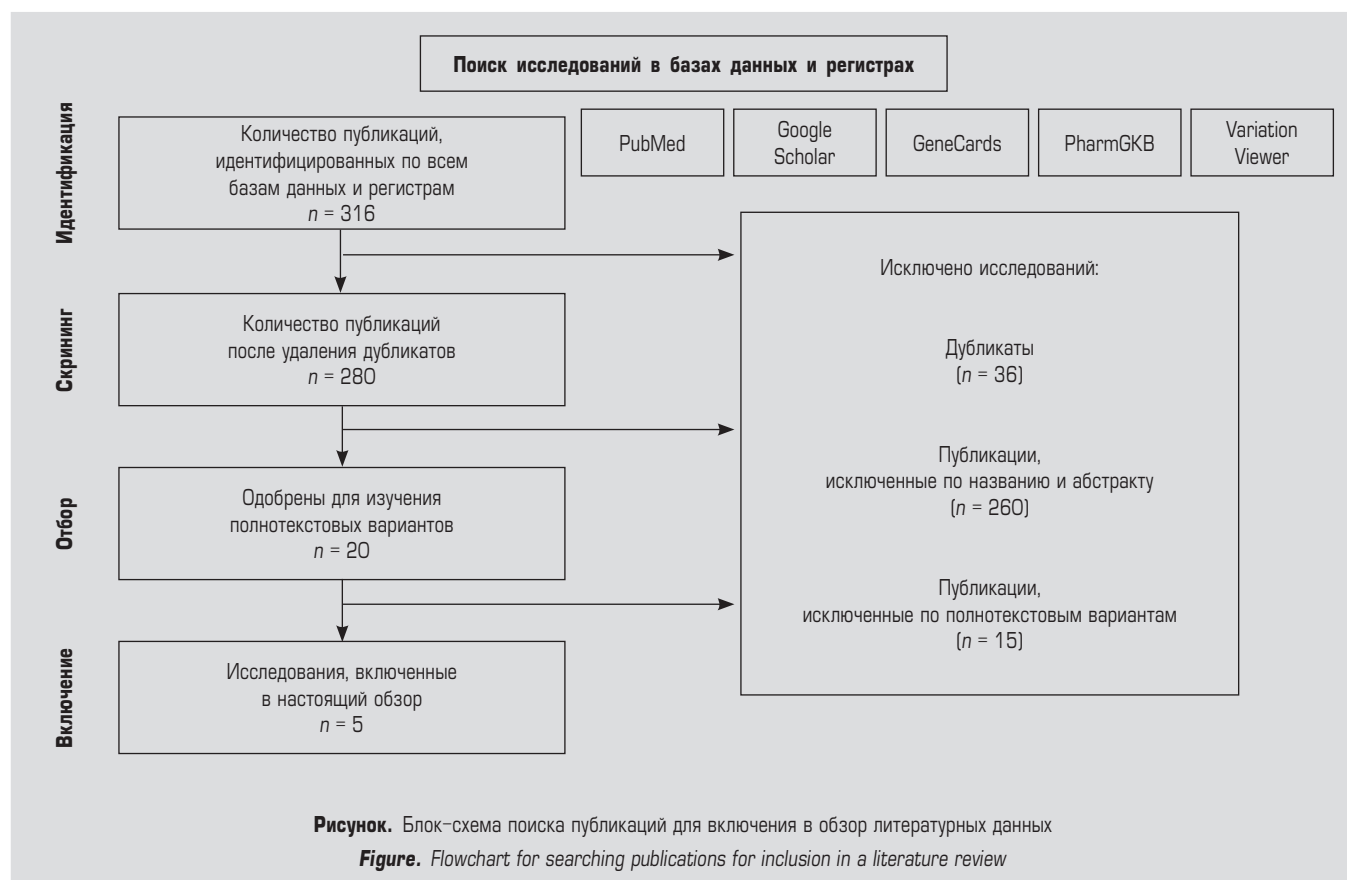
Variation Viewer (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/>)

осуществлялся по ключевым генам, участвующим в фармакокинетике клозапина: *CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8, FMO3, UGT1A4, CYP1A1, ORM1, ALB, ABCB1, SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3*.

При осуществлении поиска источников литературы мы сознательно не использовали формулировку «терапевтическая резистентность при шизофрении», учитывая тот факт, что исследований в данной области проведено крайне мало.

Критериями включения были публикации: 1) в которых возраст исследуемых составлял менее 65 лет; 2) сообщающие о связи генов белков фармакокинетической системы клозапина с развитием МН и МС; 3) указано, что клозапин должен являться основным антипсихотиком, однако возможны его сочетания с другими психофармакологическими препаратами; 4) исследования (за исключением доклинических) могут иметь любой дизайн, если он соответствует критериям, указанным выше, и могут предусматривать любую сравнительную группу или ее отсутствие; 5) исследования должны быть опубликованы в рецензируемых научных журналах; 6) публикации осуществлялись на английском и русском языках; 7) временных ограничений не было.

Критериями невключения были: 1) материалы конференций, докладов и тезисов, результаты доклинических исследований; 2) отсутствие сообщений о влиянии полиморфизмов на МН или МС.



После выявления и удаления всех дубликатов изучали аннотаций статей. На данном этапе отсеивали статьи, которые не соответствовали критериям включения. Затем изучали полные тексты тех работ, которые были отобраны. После этого были удалены публикации, не отвечающие критериям отбора. На стадии изучения полнотекстовых вариантов использовали метод «снежного шара» (англ. *snowball*), при котором авторы просматривали списки литературы всех найденных работ на предмет отбора статей согласно критериям включения.

Не получен доступ к полнотекстовому варианту исследования К. Melkersson с соавторами (2007), однако работа включена в обзор, поскольку в резюме статьи была приведена вся необходимая информация. Из работ извлечены следующие данные: цель исследования, дизайн исследования, целевая группа, диагноз, лечение, вид клозапин-индуцированных МН или наличие МС, изучаемый полиморфизм гена и значимость p .

Качество, риск смещения и предвзятости исследований не оценивали по причине малочисленности включенных исследований, из-за этого же проведение метаанализа было нецелесообразным.

Был проведен анализ полученных данных. Для удобства восприятия результаты разделены по генам.

Результаты

Подробные данные об отборе публикаций представлены на рисунке.

В настоящий обзор включено 5 публикаций. В двух исследованиях использовался проспективный дизайн, в оставшихся трех — кросс-секционный. В одном исследовании изучали пациентов исключительно с шизофренией [28]; в другом — пациентов с шизофренией, шизоаффективным или бредовым расстройствами; в еще одном — пациентов с шизофренией и другими психическими расстройствами [29]; в двух не сообщалось о нозологической принадлежности пациентов (отбирали пациентов, принимающих клозапин вне зависимости от основного диагноза) [30, 31]. Подробные данные о включенных исследованиях приведены в таблице.

Ген *CYP1A2* кодирует одноименный фермент, который является членом суперсемейства P450. У человека на долю данного фермента приходится 15 % всех цитохромов [32, 33], с его помощью метаболизируется широкий круг лекарственных средств, в том числе большинство психотропных препаратов.

CYP1A2 является основным ферментом, участвующим в метаболизме клозапина [34]. Его вклад в фармакокинетику клозапина оценивается в 70 %, оставшиеся 30 % берут на себя *CYP2C19*, *CYP2D6* и *CYP3A4* [35]. В 1983 г. H.W. Devonshire с соавторами выявили, что генетическая предрасположенность объясняет около 50 % скорости метаболизма фермента *CYP1A2* [36], оставшиеся 50 % зависят от других факторов, к которым относится, например, потребление табака [37]. Современные исследования с применением полногеномного секвенирования, показали, что ген *CYP1A2* имеет 49 вариабельных

участков [39]. Неудивительно, что ген *CYP1A2* является наиболее изученным в качестве биомаркера метаболических нарушений при терапии клозапином.

V.S. Basile с соавторами в 2001 г. первыми провели проспективное исследование с шестинедельным периодом наблюдения ($n = 80$), в котором изучили влияние полиморфизма интрон 1 *CYP1A2* на набор веса при терапии клозапином [29]. В исследование включались пациенты с диагнозом шизофрении (согласно DSM-III R (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам)), которые находились на монотерапии клозапином. В результате они выявили, что носители гомозиготного генотипа по аллелю С чаще набирали вес при приеме клозапина (критерий Фишера $F = 1,56$; степень свободы $df = 2,68$; достоверность $p = 0,22$).

Мы обнаружили два исследования, посвященные изучению связи полиморфизма rs762551 *CYP1A2* с комплексом метаболических нарушений при приеме клозапина. Первая работа представлена кросс-секционным дизайном по типу «случай — контроль» ($n = 60$) [22]. В исследование включались пациенты с диагнозами шизофрении, шизоаффективного расстройства, а также бредового расстройства. Все пациенты получали клозапин в качестве основного антипсихотика (диапазон доз от 50 до 600 мг; средняя доза $333,75 \pm 131,55$ мг). В дополнение к клозапину 61,9 % получали второй антипсихотик, 21,4 % — нормотимик, 14,3 % — антидепрессант. В данной работе авторы показали, что курящие носители генотипа АА по данному полиморфизму имели риск развития метаболического синдрома в 4,6 раз выше по сравнению с генотипами СС и СА ($p < 0,05$). При этом некурящие носители генотипа АА по данному полиморфизму имели риск метаболических нарушений ниже на 92 % по сравнению с носителями генотипа СС при лечении клозапином ($p < 0,05$).

Вторая работа, посвященная изучению полиморфизма rs762551 *CYP1A2*, также представлена кросс-секционным дизайном по типу «случай — контроль» ($n = 113$) [38]. Авторы оценивали связь полиморфизма с рядом метаболических нарушений при приеме клозапина. В исследование включали пациентов с диагнозами шизофрении, шизоаффективного расстройства и других психических расстройств (согласно DSM-IV). В качестве основного антипсихотика пациенты получали клозапин (диапазон доз от 50 до 875 мг; средняя доза 324 ± 160 мг). Помимо клозапина пациенты принимали карбамазепин (3 %), омепразол (3 %), метопролол (3 %), пропранолол (3 %), пароксетин (3 %). У носителей генотипа АА полиморфизма rs762551 *CYP1A2* был меньше риск повышения уровня глюкозы натощак. Носители генотипов СС и СА имели уровни глюкозы в 3,7 раз выше по сравнению с генотипом АА (соотношение шансов (odds ratio — OR) = 0,27; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,10–0,72). При этом логистическая регрессия не показала влияния курения на вышеописанные результаты.

Влияние полиморфизма rs35694136 *CYP1A2* на МН изучалось в трех исследованиях. В двух вышеописанных исследованиях авторы не выявили связи

Таблица. Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при приеме клозапина
Table. *Pharmacogenetic predictors of of clozapine metabolic disturbances*

Ген, OMIM	Полиморфизм	Дизайн	Диагноз	Этническая принадлежность	Терапия	Исучаемые параметры	Результат	Авторы, год [источник]
CYP1A2, 124060	Intron 1	Проспективный (n = 80)	Шизофрения	Европейцы, афро-американцы	Клозапин (монотерапия)	Масса тела	Генотип CC связан с повышенным риском набора веса	V. Basile с соавт. (2001) [29]
	rs762551	Кросс-секционный (n = 60)	Шизофрения, шизоаффективное и бредовое расстройства	Европейцы, азиаты	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Метаболический синдром	У курящих пациентов с генотипом CYP1A2*1F AA выше риск развития ИС в 4,6 раз по сравнению с генотипами CC и CA. У некурящих носителей генотипа AA CYP1A2*1F риск на 92 % ниже по сравнению с носителями генотипа CC CYP1A2 *1F	K. Vasudev с соавт. (2017) [21]
		Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное р-во и другие психотические расстройства	Нет данных	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови	У носителей генотипа AA rs762551 риск повышения уровня глюкозы ниже. У носителей генотипа CC и CA уровни глюкозы в 3,7 раз выше по сравнению с генотипом AA	E. Olsson с соавт. (2015) [38]
	rs35694136	Кросс-секционный (n = 60)	Шизофрения, шизоаффективное и бредовое расстройства	Европейцы, азиаты	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Метаболический синдром	Нет связи	K. Vasudev с соавт. (2017) [21]
		Нет данных (n = 17)	Нет данных	Нет данных	Клозапин (без уточнения)	Глюкоза крови, уровень инсулина в плазме, C-пептид, триглицериды, холестерин	Связан с повышенным уровнем инсулина, липидов и инсулинорезистентностью	K. Melkersson с соавт. (2007) [39]
		Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное и другие психотические расстройства	Нет данных	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови, вес	Нет связи	E. Olsson с соавт. (2015) [38]
	rs2069514	Кросс-секционный (n = 60)	Шизофрения, шизоаффективное и бредовое расстройства	Европейцы, азиаты	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Метаболический синдром	Нет связи	K. Vasudev с соавт. (2017) [21]
		Нет данных (n = 17)	Нет данных	Нет данных	Клозапин (без уточнения)	Глюкоза крови, инсулин, C-пептид, триглицериды, холестерин	Связан с повышенным уровнем инсулина, липидов и инсулинорезистентностью	K. Melkersson с соавт. (2007) [39]
	*1K	Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное и другие психотические расстройства	Нет данных	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови, вес	Нет связи	E. Olsson с соавт. (2015) [38]

CYP2C19, 124020	rs4244285	Кросс-секционный (n = 60)	Шизофрения, шизоаффективное и бредовое расстройство	Европейцы, азиаты	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Метаболический синдром	Носительство CYP2C19*2 и высокая концентрация клозапина в плазме крови связано с MC	K. Vasudev (2017) [21]
	rs12248560						Нет связи	
CYP2D6, 124030	Нет данных	Нет данных (n = 17)	Нет данных	Нет данных	Клозапин (без уточнения)	Глюкоза крови, инсулин, С-пептид, триглицериды, холестерин	Нет связи	K. Melkersson с соавт. (2007) [39]
	rs1045642	Перспективный (n = 187)	Нет данных	Европейцы, азиаты, жители Океании другие	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Вес, ИМТ, артериальное давление, глюкоза крови, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, пролактин, гликозилированный гемоглобин	У носителей аллели Т выше набор веса через 3 и через 12 месяцев. У них ниже ИМТ до приема клозапина. Носительство rs1045642 связано с повышением диастолического давления у мужчин	
ABCC1, 158343		Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное и другие психотические расстройства	Нет данных	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови, вес	Нет связи	E. Olsson с соавт. (2015) [38]
	rs1128503	Кросс-секционный (n = 60)	Шизофрения, шизоаффективное и бредовое расстройство	Европейцы, азиаты	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Метаболический синдром	Нет связи	
	rs2032582	Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное и другие психотические расстройства	Нет данных	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови, вес	Нет связи	
ABCC1, 158343	rs212090	Перспективный (n = 187)	Нет данных	Европейцы, азиаты, жители Океании другие	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Вес, ИМТ, артериальное давление, глюкоза крови, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, пролактин, гликозилированный гемоглобин	У носителей аллели А АВСС1 более выраженный набор веса через 3 и через 12 месяцев. У них ниже ИМТ до приема клозапина. Носительство rs212090 связано с повышением диастолического давления у мужчин. Носительство rs212090 связано с повышением систолического артериального давления у женщин	I. Piatkov с соавт. (2017) [30]
	*3	Кросс-секционный (n = 113)	Шизофрения, шизоаффективное и другие психотические расстройства	Нет данных	Клозапин (допускалась сопутствующая терапия)	Окружность талии, глюкоза крови, вес	Нет данных	
UGT1A4, 606429								E. Olsson с соавт. (2015) [38]

Примечания. ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности вещества.

данного полиморфизма с МН и/или МС при приеме клозапина [22, 38]. В другом исследовании с кросс-секционным дизайном ($n = 17$) исследователи выявили связь носительства данного полиморфизма с повышением уровней инсулина, липидов и развитием инсулинорезистентности при приеме клозапина [39]. Ввиду недоступности полнотекстового варианта у нас нет информации о нозологической принадлежности пациентов, режиме приема клозапина и диапазоне его доз, а также более подробной статистической информации.

Связь полиморфизма rs2069514 *CYP1A2* с МН клозапина изучалась в двух исследованиях. В работе К. Vasudev с соавторами (2017) такой связи найдено не было [22]. Но в вышеописанной работе К. Melkersson с соавторами (2007) показана связь rs2069514 с повышением уровней инсулина, липидов и развитием инсулинорезистентности при приеме клозапина [39].

В вышеупомянутой работе Е. Olsson с соавторами (2015), помимо прочего, оценивалось влияние *CYP1A2*1K* (гаплотип: rs2069526, rs12720461, rs762551) [38]. Связи с изменением окружности талии, уровнем глюкозы крови натощак и набором массы тела на фоне приема клозапина найдено не было.

Ген *CYP2C19* кодирует одноименный фермент, который имеет большое клиническое значение, поскольку участвует в метаболизме широкого спектра лекарственных средств [40]. Как указано выше, клозапин также метаболизируется в печени с помощью цитохрома *CYP2C19* [35].

Различные полиморфизмы *CYP2C19* влияют на метаболизм соответствующего изофермента, ускоряя или замедляя его [41]. Это, в свою очередь, сказывается на эффективности и безопасности различных лекарственных средств [42]. Считается, что экспрессия данного гена в большей степени обусловлена генетическими факторами, т. е. в отличие от цитохрома *CYP1A2* вклад внешних факторов минимален [43].

В единственном фармакогенетическом исследовании, упомянутом выше, оценивалась предиктивная роль двух полиморфизмов данного гена: rs4244285 и rs12248560 [22]. Доказано, что носительство полиморфизма rs4244285 связано с МС при приеме клозапина ($p = 0,033$). Полиморфизм rs12248560 такой взаимосвязи не показал.

Ген *CYP2D6* кодирует одноименный фермент, который имеет большое клиническое значение, поскольку метаболизирует большинство психотропных средств [44]. Клозапин также частично метаболизируется при участии этого фермента [35]. Скорость метаболизма, который опосредован геном *CYP2D6*, может различаться в 60 раз между отдельными людьми [45]. Такая изменчивость в большой степени обусловлена генетическими факторами, поскольку ген *CYP2D6* имеет множество различных полиморфных вариантов.

Предиктивная роль полиморфизмов *CYP2D6* в качестве биомаркеров МН при приеме клозапина изучали лишь в одном исследовании, которое упоминалось выше [39]. Авторы не нашли связи изучаемых

полиморфных вариантов с изменением метаболических параметров [39].

Ген *ABCB1* кодирует трансмембранный переносчик — Р-гликопротеин (относится к семейству ABC-транспортных белков). При активном участии гликопротеина Р происходит вывод из клетки различных ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов [46]. Экспрессия данного гена происходит в плазматических мембранах различных клеток, в том числе клеток эндотелия гематоэнцефалического барьера [46]. Клозапин и кветиапин не являются его субстратами, но они могут ингибировать его экспрессию в организме, что, в свою очередь, отражается на эффективности и безопасности препаратов [47]. В ранних исследованиях показано, что полиморфизмы гена *ABCB1* обусловлены эффективностью терапии клозапином [48]. В связи с вышеописанным роль гликопротеина Р в фармакокинетике клозапина остается недостаточно изученной.

Фармакогенетические исследования, посвященные изучению влияния носительства полиморфизмов данного гена на экспрессию гликопротеина Р или концентрацию лекарственных средств в организме, показывают неоднозначные результаты [49]. На основании полученных данных нельзя однозначно сказать, какие именно факторы и в какой степени вносят вклад в уровень экспрессии гликопротеина Р. При этом показано, что степень экспрессии в некоторой мере зависит от носительства различных полиморфизмов гена *ABCB1* [50].

В двух найденных нами исследованиях анализировалось влияние полиморфизма rs1045642 *ABCB1*. Первое исследование представлено 12-месячным проспективным дизайном ($n = 187$) [30]. Авторы включали в него пациентов, находящихся на терапии клозапином, вне зависимости от нозологической принадлежности. В качестве основного антипсихотика пациенты получали клозапин (диапазон доз от 50 до 825 мг; средняя доза $356,84 \pm 169,35$ мг). Помимо клозапина 6 % пациентов принимали антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Показано, что у носителей аллели Т данного полиморфизма отмечается больший набор веса при приеме клозапина, особенно у мужчин ($p = 0,026$). Интересно, что носители данных генотипов имели более низкие показатели индекса массы тела (ИМТ) до начала терапии клозапином. Кроме того, в данном исследовании показано, что мужчины, носители rs1045642, чаще имели повышение диастолического давления на фоне приема клозапина ($p = 0,002$). В вышеупомянутой работе Е. Olsson с соавторами (2015), помимо полиморфизмов гена *CYP1A2*, также оценили взаимосвязь rs1045642 гена *ABCB1* [38]. Они не нашли никаких ассоциаций с МН при приеме клозапина. Кроме того, в исследовании оценивалось влияние полиморфизма rs2032582 *ABCB1*. Данный вариант не показал взаимосвязи с МН, индуцированными клозапином [38]. В работе К. Vasudev с соавторами (2017) также не найдено связи rs2032582 *ABCB1* с МН и/или МС на фоне приема клозапина [21].

Ген *ABCC1* кодирует белок MRP1 (белок мультилекарственной резистентности 1), который также как гликопротеин Р относится к семейству ABC-транспортных белков [51]. Данный белок отвечает за транспортировку различных эндогенных веществ, ксенобиотиков и их метаболитов [51]. В отличие от других ABC-транспортных белков он расположен внутриклеточно на плазматической мембране. MRP1 отвечает за транспорт лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер, возможно, что клозапин также транспортируется с его участием [30].

Мы обнаружили одно исследование, в котором оценена предиктивная роль полиморфизма гена *ABCC1* в отношении прогноза клозапин-индуцированных МН. В ранее упомянутой работе наших коллег из Австралии [30] авторы определили, что у носителей аллели А rs212090 *ABCC1*, как и у носителей аллеля Т rs1045642 *ABCB1*, наблюдался более выраженный набор веса на терапии клозапином как через 3, так и через 12 месяцев его приема ($p = 0,022$). Они также имели более низкие показатели ИМТ до назначения клозапина. Кроме этого, носительство rs212090 *ABCC1* у мужчин при приеме клозапина было ассоциировано с подъемом диастолического артериального давления ($p = 0,031$).

Ген *UGT1A4* кодирует ферменты семейства УДФ-гликозилтрансфераз (уридин-5-дифосфат глюкуро-нилтрансфераза), которые в результате присоединения глюкуроновой кислоты к химическим субстратам трансформируют их в водорастворимые глюкурониды [52]. В результате этого субстраты инактивируются и легче выводятся через почки или желчевыводящие пути [53]. К настоящему времени известно, что в метаболизме клозапина активно участвуют УДФ-гидроксизалы, в частности, *UGT1A4* катализирует образование третичных и четвертичных метаболитов клозапина [54, 55].

Фармакогенетические исследования показывают, что различные полиморфизмы генов системы УДФ-гликозилтрансфераз оказывают клинически значимое влияние на фармакокинетику лекарственных средств и тем самым на их безопасность [56]. В том числе есть данные о влиянии фармакогенетических факторов на уровень клозапина в плазме крови [55, 57]. По теме нашей статьи мы нашли только одно исследование, в которой Olsson и соавторы (2015) не обнаружили связи полиморфизма *UGT1A4*3* с МН при приеме клозапина [38].

Обсуждение

Метаболические нарушения — одни из самых распространенных НЛР при приеме клозапина [58]. Именно проблемы с безопасностью антипсихотиков часто приводят к преждевременному прекращению их приема при длительной амбулаторной терапии [56, 57], что может привести к достаточному серьезным последствиям, особенно у пациентов с ТРШ, для которых клозапин является препаратом выбора [59]. В связи с этим поиск возможных путей повышения безопасности является приоритетной задачей психофармакотерапии.

В результате проведенного нами анализа данных литературы показано, что на сегодняшний день есть лишь отдельные данные по связи пяти генов фармакокинетических факторов с МН при приеме клозапина. К ним относятся *CYP1A2*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *ABCC1* и *UGT1A4*.

Наиболее изученным с этой точки зрения является *CYP1A2*. В настоящее время есть данные о четырех полиморфизмах этого гена: intron1, rs762551, rs35694136, rs2069514 и гаплотип *CYP1A2*1K*, в который входят полиморфизмы rs2069526, rs12720461, rs762551. Результаты фармакогенетических исследований по данным полиморфизмам противоречивы. Три исследования изучили rs35694136 [22, 38, 39], лишь в одном выявили связь с повышением инсулина, липидов и инсулинорезистентностью, в двух других никаких ассоциаций выявлено не было. Авторы двух работ, изучавшие rs2069514, разошлись во мнении о связи этого полиморфизма с МН: в одном исследовании rs2069514 был ассоциирован с повышением уровней инсулина, липидов и развитием инсулинорезистентности, в другом — не был связан ни с какими МН [39, 41]. В других исследованиях показана связь полиморфизмов intron 1 [29] и rs762551 [38, 41] с метаболическими нарушениями при приеме клозапина.

Следующим геном по количеству проведенных исследований является *ABCB1*. В четырех работах изучены его три полиморфизма: rs1045642, rs1128503 и rs2032582. В двух исследованиях, изучающих rs1045642, результаты оказались противоположны [30, 38]. rs2032582 не показал связи с МН или МС в результате двух исследований [38, 41]. А rs212090 в результате одного исследования оказался связан с набором веса при приеме клозапина [30]. Известно, что именно rs1045642 ассоциирован с низкой экспрессией *ABCB1* [60], у таких пациентов наблюдается высокая концентрация клозапина в крови, что приводит к более выраженным НЛР [61].

Несмотря на вовлеченность фермента *CYP2C19* в метаболизм клозапина, полиморфизмы одноименного гена изучены всего в одном исследовании [21]. При этом положительные результаты получены только для полиморфного варианта rs4244285 *CYP2C19*. Известно, что данный вариант связан со сниженной скоростью метаболизма [62], что может объяснить его влияние на риск развития НЛР.

Одиночными исследованиями представлены гены *CYP2D6* и *UGT1A4*. Несмотря на активное участие фермента семейства УДФ-гликозилтрансфераз, кодируемого геном *UGT1A4*, в глюкуронировании клозапина [63], влияние генотипа на развитие МН при приеме клозапина не было обнаружено. В исследовании, посвященном гену *CYP2D6*, также не была показана связь с МН.

Большая часть исследований представлены кросс-секционный дизайном. Только в исследованиях V. Basile с соавторами (2001) и I. Piatkov с соавторами (2017) использован проспективный дизайн. В первой работе срок наблюдения составляет 6 недель, что может быть недостаточным для полноценной оценки МН при приеме антипсихотиков. Во

втором исследовании авторы оценивали МН в течение 12 месяцев, что является достаточным для полноценной оценки. В настоящих исследованиях авторы изучали разные полиморфизмы генов, в связи с этим их результаты несопоставимы.

Кроме того, все включенные исследования немногочисленны. Размеры выборок варьируются от 17 пациентов в исследовании К. Melkersson с соавторами (2007) до 187 пациентов в работе I. Piatkov с соавторами (2017). Подобные размеры выборок при проведении фармакогенетических исследований часто недостаточны, тем более при кросс-секционном дизайне. Ни в одном исследовании авторы не изучали контингент пациентов с ТРШ, что также является некоторым ограничением, поскольку пациенты с ТРШ могут иметь особые биологические характеристики [1]. К ограничениям также можно отнести тот факт, что ни в одном исследовании выборка не состояла исключительно из пациентов, которые принимали клозапин в режиме монотерапии. Зачастую пациенты вместе с клозапином принимали и другие психотропные препараты.

Существенным ограничением проведенных исследований является оценка одиночных ассоциаций изолированных фармакокинетических факторов, при том что в метаболизме клозапина участвует большое количество факторов, каждый из которых может играть роль в формировании вариации развития НЛР у конкретного пациента.

Заключение

К настоящему времени опубликовано сравнительно мало информации о фармакокинетических предикторах МН при приеме клозапина.

Для разработки алгоритма персонализации назначения клозапина необходимы новые исследования с большими выборками, более строгим проспективным наблюдением, достаточной продолжительности и приемом клозапина в режиме монотерапии. Кроме этого, возможно проведение кросс-секционных исследований с большими размерами выборок, а также группой контроля. Целесообразно оценивать фармакокинетические параметры, в частности, проводить лекарственный мониторинг. По причине большого количества экзогенных воздействий на фармакокинетику клозапина необходимо также учитывать такие внешние факторы, как курение, пол, возраст, пищевые предпочтения и др. [64]. Именно комплексный подход с оценкой генетических, эпигенетических и внешних факторов, а также репликация полученных данных смогут помочь в разработке персонализированной терапии клозапином. Определение фармакогенетических маркеров приведет не только к повышению безопасности терапии в результате персонализации выбора препарата, но также к открытию возможных биологических путей, которые участвуют в патогенезе метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2002. – С. 47–81.
2. Howes O.D., McCutcheon R., Agid O. et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology // American Journal of Psychiatry. – 2017. – Vol. 174 (3). – Pp. 216–229. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
3. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A Guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // CNS Drugs. – 2022. Vol. 36 (7). – Pp. 659–679. – <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
4. Mizuno Y., McCutcheon R., Brugger S.P., Howes O.D. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: A meta-analysis // Neuropsychopharmacology. 2020. – Vol. 45 (4). – Pp. 622–631. – <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3>
5. Хасанова А.К., Коврижных И.В., Мосолов С.Н. Антисуицидальный эффект клозапина [алгоритм применения и клинического мониторинга] // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 4. – С. 48–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
6. Agid O., Arenovich T., Sajeev G. et al. An Algorithm-based approach to first-episode schizophrenia // J Clin Psychiatry. – 2011. – Vol. 72 (11). – Pp. 1439–1444. – <https://doi.org/10.4088/jcp.09m05785yel>
7. Correll C.U., Howes O.D. Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options // J Clin Psychiatry. – 2021. – Vol. 82 (5). – <https://doi.org/10.4088/jcp.my20096ah1c>
8. Schoretsanitis G., Kuzin M., Kane J.M. et al. Elevated clozapine concentrations in clozapine-treated patients with hypersalivation // Clin Pharmacokinet. – 2021. – Vol. 60 (3). – Pp. 329–335. – <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00944-5>
9. Tanzer T.D., Brouard T., Pra S.D. et al. Treatment strategies for clozapine-induced hypotension: A systematic review // Ther Adv Psychopharmacol. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253221092931>
10. Deepak M.B., Deeksha K., Pallavi R. et al. Clozapine induced hypertension and its association with autonomic dysfunction // Psychopharmacol Bull. – 2021. – Vol. 51 (4). – Pp. 122–127.
11. Vickers M., Ramineni V., Malacova E. et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. – 2022. – Vol. 145 (5). – Pp. 442–455. – <https://doi.org/10.1111/acps.13398>

REFERENCES

1. Mosolov S.N. Polveka nejrolepticheskoy terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi // Noveye dostizheniya v terapii psichicheskikh zabolevanij. – M.: BINOM. Laboratorija znaniy, 2002. – S. 47–81.
2. Howes O.D., McCutcheon R., Agid O. et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology // American Journal of Psychiatry. – 2017. – Vol. 174 (3). – Pp. 216–229. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
3. Correll C.U., Agid O., Crespo-Facorro B. et al. A Guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia // CNS Drugs. – 2022. Vol. 36 (7). – Pp. 659–679. – <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
4. Mizuno Y., McCutcheon R., Brugger S.P., Howes O.D. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: A meta-analysis // Neuropsychopharmacology. 2020. – Vol. 45 (4). – Pp. 622–631. – <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3>
5. Khasanova A.K., Kovrizhnyh I.V., Mosolov S.N. Antisuidicidal'nyj jeffekt klozapina [algoritm primeneniya i klinicheskogo monitoringa] // Sovremennaa Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv. – 2023. – № 4. – S. 48–63. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
6. Agid O., Arenovich T., Sajeev G. et al. An Algorithm-based approach to first-episode schizophrenia // J Clin Psychiatry. – 2011. – Vol. 72 (11). – Pp. 1439–1444. – <https://doi.org/10.4088/jcp.09m05785yel>
7. Correll C.U., Howes O.D. Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options // J Clin Psychiatry. – 2021. – Vol. 82 (5). – <https://doi.org/10.4088/jcp.my20096ah1c>
8. Schoretsanitis G., Kuzin M., Kane J.M. et al. Elevated clozapine concentrations in clozapine-treated patients with hypersalivation // Clin Pharmacokinet. – 2021. – Vol. 60 (3). – Pp. 329–335. – <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00944-5>
9. Tanzer T.D., Brouard T., Pra S.D. et al. Treatment strategies for clozapine-induced hypotension: A systematic review // Ther Adv Psychopharmacol. – 2022. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.1177/20451253221092931>
10. Deepak M.B., Deeksha K., Pallavi R. et al. Clozapine induced hypertension and its association with autonomic dysfunction // Psychopharmacol Bull. – 2021. – Vol. 51 (4). – Pp. 122–127.
11. Vickers M., Ramineni V., Malacova E. et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. – 2022. – Vol. 145 (5). – Pp. 442–455. – <https://doi.org/10.1111/acps.13398>

12. Osborne I.J., Mclvor R.J. Clozapine-induced myoclonus: A case report and review of the literature // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 5 (6). – Pp. 351–356. – <https://doi.org/10.1177/2045125315612015>
13. Shirazi A., Stubbs B., Gomez L. et al. Prevalence and predictors of clozapine-associated constipation: A systematic review and meta-analysis // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (6). – Art. 863. – <https://doi.org/10.3390/ijms17060863>
14. Verdoux H., Quiles C., Bachmann C.J., Siskind D. Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: A systematic review // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 201. – Pp. 10–19. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.046>
15. Lappin J.M., Wijaya M., Watkins A., et al. Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 199. – Pp. 367–373. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.035>
16. Henderson D.C. Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, suppl. 1. – Pp. 18–26.
17. De Hert M., Detraux J., Winkel R. et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs // *Nat Rev Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8 (2). – Pp. 114–126. – <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
18. Rojas E., Ana Castro A., Manzano A. et al. Diagnostic criteria and management of metabolic syndrome: Evolution overtime // *Gac Med Caracas.* – 2020. – Vol. 128 (4). – Pp. 480–504. – <http://dx.doi.org/10.47307/GMC.2020.128.4.5>
19. Gurcan G., Şenol S.H., A Yağcıoğlu E.A. et al. Common side effects and metabolic syndrome due to clozapine: Relationship with the clinical variables and disability // *Turkish Journal of Psychiatry.* – 2020. – <https://doi.org/10.5080/u25737>
20. Jae S.Y., Kunutsor S., Sudhir Kurl S., Laukkanen J.A. Impact of diabetes and hypertension on the heightened risk of sudden cardiac death associated with metabolic syndrome: Interrelationship with cardiorespiratory fitness // *CardioMetabolic Syndrome Journal.* – 2024. – Vol. 4 (2). – Art. 106. – <http://dx.doi.org/10.51789/cmsj.2024.4.e12>
21. Dickerson F., Khan S., Origoni A. et al. Risk factors for natural cause mortality in schizophrenia // *JAMA Netw Open.* – 2024. – Vol. 7 (9). – e2432401. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.32401>
22. Vasudev K., Choi Y.H., Norman R. et al. Genetic determinants of clozapine-induced metabolic side effects // *The Canadian Journal of Psychiatry.* – 2017. – Vol. 62 (2). – Pp. 138–149. – <https://doi.org/10.1177/0706743716670128>
23. Brennan M.D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics.* 2014. – Vol. 15 (6). – Pp. 869–884. – <https://doi.org/10.2217/pgs.14.50>
24. Jin H., Meyer J.M., Mudaliar S., Jeste D.V. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 100 (1–3). – Pp. 70–85. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.026>
25. De Luca V., Mueller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: A meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 10 (05). – <https://doi.org/10.1017/s1461145707007547>
26. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K. et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: An update and meta-analysis // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol. 11 (11). – Pp. 1561–1571. – <https://doi.org/10.2217/pgs.10.123>
27. Miller D.D., Ellingrod V.L., Holman T.L. et al. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* – 2005. – Vol. 133B (1). – Pp. 97–100. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30115>
28. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Vol. 25 (11). – Pp. 933–969. – <https://doi.org/10.2165/11595380-000000000-00000>
29. Basile V.S., Masellis M., McIntyre R. S. et al. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: Novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle // *J Clin Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, suppl. 2. – Pp. 45–66.
30. Piatkov I., Caetano D., Assur Y. et al. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine // *Pharmacogenomics Pers Med.* – 2017. – Vol. 10. – Pp. 235–242. – <https://doi.org/10.2147/pgpm.s142314>
31. Melkersson K.I., Scordo M.G., Gunes A., Dahl M.-L. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68 (05). – Pp. 697–704. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0506>
32. Landi M.T., Sinha R., Lang N.P., Kadlubar F.F. Human cytochrome P4501A2 // *IARC Sci Publ.* – 1999. – No. 148. – Pp. 173–195.
33. Guengerich F.P., Distlerath L.M., Reilly P.E. et al. Human-liver cytochromes P-450 involved in polymorphisms of drug oxidation // *Xenobiotica.* – 1986. – Vol. 16 (5). – Pp. 367–378. – <https://doi.org/10.3109/00498258609050245>
34. Ruan C.-J., de Leon J. Is there a future for CYP1A2 Pharmacogenetics in the optimal dosing of clozapine? // *Pharmacogenomics.* – 2020. – Vol. 21 (6). – Pp. 369–373. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0015>
35. Bertilsson L., Carrillo J.A., Dahl M.L. et al. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test // *Br J Clin Pharmacol.* – 1994. – Vol. 38 (5). – Pp. 471–473. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04385.x>
12. Osborne I.J., Mclvor R.J. Clozapine-induced myoclonus: A case report and review of the literature // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 5 (6). – Pp. 351–356. – <https://doi.org/10.1177/2045125315612015>
13. Shirazi A., Stubbs B., Gomez L. et al. Prevalence and predictors of clozapine-associated constipation: A systematic review and meta-analysis // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (6). – Art. 863. – <https://doi.org/10.3390/ijms17060863>
14. Verdoux H., Quiles C., Bachmann C.J., Siskind D. Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: A systematic review // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 201. – Pp. 10–19. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.046>
15. Lappin J.M., Wijaya M., Watkins A., et al. Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients // *Schizophr Res.* – 2018. – Vol. 199. – Pp. 367–373. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.035>
16. Henderson D.C. Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, suppl. 1. – Pp. 18–26.
17. De Hert M., Detraux J., Winkel R., et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs // *Nat Rev Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8 (2). – Pp. 114–126. – <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
18. Rojas E., Ana Castro A., Manzano A. et al. Diagnostic criteria and management of metabolic syndrome: Evolution overtime // *Gac Med Caracas.* – 2020. – Vol. 128 (4). – Pp. 480–504. – <http://dx.doi.org/10.47307/GMC.2020.128.4.5>
19. Gurcan G., Şenol S.H., A Yağcıoğlu E.A. et al. Common side effects and metabolic syndrome due to clozapine: Relationship with the clinical variables and disability // *Turkish Journal of Psychiatry.* – 2020. – <https://doi.org/10.5080/u25737>
20. Jae S.Y., Kunutsor S., Sudhir Kurl S., Laukkanen J.A. Impact of diabetes and hypertension on the heightened risk of sudden cardiac death associated with metabolic syndrome: Interrelationship with cardiorespiratory fitness // *CardioMetabolic Syndrome Journal.* – 2024. – Vol. 4 (2). – Art. 106. – <http://dx.doi.org/10.51789/cmsj.2024.4.e12>
21. Dickerson F., Khan S., Origoni A. et al. Risk factors for natural cause mortality in schizophrenia // *JAMA Netw Open.* – 2024. – Vol. 7 (9). – e2432401. – <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.32401>
22. Vasudev K., Choi Y.H., Norman R. et al. Genetic determinants of clozapine-induced metabolic side effects // *The Canadian Journal of Psychiatry.* – 2017. – Vol. 62 (2). – Pp. 138–149. – <https://doi.org/10.1177/0706743716670128>
23. Brennan M.D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics.* 2014. – Vol. 15 (6). – Pp. 869–884. – <https://doi.org/10.2217/pgs.14.50>
24. Jin H., Meyer J.M., Mudaliar S., Jeste D.V. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 100 (1–3). – Pp. 70–85. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.026>
25. De Luca V., Mueller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: A meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 10 (05). – <https://doi.org/10.1017/s1461145707007547>
26. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K. et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: An update and meta-analysis // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol. 11 (11). – Pp. 1561–1571. – <https://doi.org/10.2217/pgs.10.123>
27. Miller D.D., Ellingrod V.L., Holman T.L. et al. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* – 2005. – Vol. 133B (1). – Pp. 97–100. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30115>
28. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Vol. 25 (11). – Pp. 933–969. – <https://doi.org/10.2165/11595380-000000000-00000>
29. Basile V.S., Masellis M., McIntyre R. S. et al. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: Novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle // *J Clin Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, suppl. 2. – Pp. 45–66.
30. Piatkov I., Caetano D., Assur Y. et al. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine // *Pharmacogenomics Pers Med.* – 2017. – Vol. 10. – Pp. 235–242. – <https://doi.org/10.2147/pgpm.s142314>
31. Melkersson K.I., Scordo M.G., Gunes A., Dahl M.-L. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68 (05). – Pp. 697–704. – <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0506>
32. Landi M.T., Sinha R., Lang N.P., Kadlubar F.F. Human cytochrome P4501A2 // *IARC Sci Publ.* – 1999. – No. 148. – Pp. 173–195.
33. Guengerich F.P., Distlerath L.M., Reilly P.E. et al. Human-liver cytochromes P-450 involved in polymorphisms of drug oxidation // *Xenobiotica.* – 1986. – Vol. 16 (5). – Pp. 367–378. – <https://doi.org/10.3109/00498258609050245>
34. Ruan C.-J., de Leon J. Is there a future for CYP1A2 Pharmacogenetics in the optimal dosing of clozapine? // *Pharmacogenomics.* – 2020. – Vol. 21 (6). – Pp. 369–373. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0015>
35. Bertilsson L., Carrillo J.A., Dahl M.L. et al. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test // *Br J Clin Pharmacol.* – 1994. – Vol. 38 (5). – Pp. 471–473. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04385.x>

36. Devonshire H, Kong I, Cooper M. et al. The contribution of genetically determined oxidation status to inter- individual variation in phenacetin disposition // *Br J Clin Pharmacol.* – 1983. – Vol. 16 (2). – Pp. 157–166. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb04980.x>
37. Barrangou-Pouey-Darlas M, Guerlais M, Laforgue E.-J. et al. CYP1A2 and tobacco interaction: a major pharmacokinetic challenge during smoking cessation // *Drug Metab Rev.* – 2021. – Vol. 53 (1). – Pp. 30–44. – <https://doi.org/10.1080/03602532.2020.1859528>
38. Olsson E, Edman G, Bertilsson L. et al. Genetic and clinical factors affecting plasma clozapine concentration // *Prim Care Companion CNS Disord.* – 2015. – <https://doi.org/10.4088/pcc.14m01704>
39. Browning S.L., Tarekegn A., Bekele E. et al. CYP1A2 is more variable than previously thought: A genomic biography of the gene behind the human drug-metabolizing enzyme // *Pharmacogenet Genomics.* – 2010. – Vol. 20 (11). – Pp. 647–664. – <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e32833e90eb>
40. Waring R.H. Cytochrome P450: Genotype to phenotype // *Xenobiotica.* – 2020. – Vol. 50 (1). – Pp. 9–18. – <https://doi.org/10.1080/00498254.2019.1648911>
41. Blaisdell J., Mohrenweiser H., Jackson J. et al. Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19 // *Pharmacogenetics.* – 2002. – Vol. 12 (9). – Pp. 703–711. – <https://doi.org/10.1097/00008571-200212000-00004>
42. Botton M.R., Whirl-Carrillo M., Del Tedici A. L. et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19 // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 109 (2). – Pp. 352–366. – <https://doi.org/10.1002/cpt.1973>
43. Rao S. Uppugunduri C., Daali Y., Desmeules J. et al. Transcriptional regulation of CYP2C19 and its role in altered enzyme activity // *Curr Drug Metab.* – 2012. – Vol. 13 (8). – Pp. 1196–1204. – <https://doi.org/10.2174/138920012802850146>
44. Taylor C., Crosby I., Yip V. et al. A Review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics // *Genes (Basel).* – 2020. – Vol. 11 (11). – Art. 1295. – <https://doi.org/10.3390/genes11111295>
45. Pan X., Ning M., Jeong H. Transcriptional regulation of CYP2D6 expression // *Drug Metabolism and Disposition.* – 2017. – Vol. 45 (1). – Pp. 42–48. – <https://doi.org/10.1124/dmd.116.072249>
46. Seo J., Lee C.R., Paeng J.C. et al. Biallelic mutations in ABCB1 display recurrent reversible encephalopathy // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2020. – Vol. 7 (8). – Pp. 1443–1449. – <https://doi.org/10.1002/acn3.51125>
47. Moons T., de Roo M., Claes S., Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics.* – 2011. – Vol. 12 (8). – Pp. 1193–1211. – <https://doi.org/10.2217/pgs.11.55>
48. Lee S.-T., Ryu S., Kim S.R. et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32 (4). – Pp. 441–448. – <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31825ac35c>
49. Breitenstein B., Brückl T.M., Ising M. et al. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* – 2015. – Vol. 168 (4). – Pp. 274–283. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32309>
50. Brückl T.M., Uhr M. ABCB1 genotyping in the treatment of depression // *Pharmacogenomics.* – 2016. – Vol. 17 (18). – Pp. 2039–2069. – <https://doi.org/10.2217/pgs.16.18>
51. Li M., Mei L., He C. et al. Extrusion pump ABCB1 was first linked with nonsyndromic hearing loss in humans by stepwise genetic analysis // *Genet Med.* – 2019. – Vol. 21 (12). – Pp. 2744–2754. – <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0594-y>
52. Tukey R.H., Strassburg C.P. Genetic multiplicity of the human UDP-glucuronosyltransferases and regulation in the gastrointestinal tract // *Mol Pharmacol.* – 2001. – Vol. 59 (3). – Pp. 405–414. – <https://doi.org/10.1124/mol.59.3.405>
53. Malhi V., Nowicka M., Chen Y.C. et al. UGT1A4 Polymorphism is not associated with a clinically relevant change in giredestrant exposure // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2024. – Vol. 94 (1). – Pp. 117–122.
54. Breyer-Pfaff U., Wachsmuth H. Tertiary N-glucuronides of clozapine and its metabolite desmethylclozapine in patient urine // *Drug Metab Dispos.* – 2001. – Vol. 29 (10). – Pp. 1343–1348.
55. Mori A., Maruo Y., Iwai M. et al. UDP-glucuronosyltransferase 1a4 polymorphisms in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation // *Drug Metabolism and Disposition.* – 2005. – Vol. 33 (5). – Pp. 672–675. – <https://doi.org/10.1124/dmd.104.002576>
56. Marcuello E., Altés A., Menoyo A. et al. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer // *Br J Cancer.* – 2004. – Vol. 91 (4). – Pp. 678–682. – <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602042>
57. Erickson-Ridout K.K., Sun D., Lazarus P. Glucuronidation of the second-generation antipsychotic clozapine and its active metabolite N-desmethylclozapine. Potential importance of the UGT1A1 A(TA),TAA and UGT1A4 L48V polymorphisms // *Pharmacogenet Genomics.* – 2012. – Vol. 22 (8). – Pp. 561–576. – <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e3283354026b>
58. Yuen J.W.Y., Kim D.D., Procyshyn R.M. et al. A focused review of the metabolic side-effects of clozapine // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – Art. 609240. – <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609240>
36. Devonshire H, Kong I, Cooper M. et al. The contribution of genetically determined oxidation status to inter- individual variation in phenacetin disposition // *Br J Clin Pharmacol.* – 1983. – Vol. 16 (2). – Pp. 157–166. – <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb04980.x>
37. Barrangou-Pouey-Darlas M, Guerlais M, Laforgue E.-J. et al. CYP1A2 and tobacco interaction: a major pharmacokinetic challenge during smoking cessation // *Drug Metab Rev.* – 2021. – Vol. 53 (1). – Pp. 30–44. – <https://doi.org/10.1080/03602532.2020.1859528>
38. Olsson E, Edman G, Bertilsson L. et al. Genetic and clinical factors affecting plasma clozapine concentration // *Prim Care Companion CNS Disord.* – 2015. – <https://doi.org/10.4088/pcc.14m01704>
39. Browning S.L., Tarekegn A., Bekele E. et al. CYP1A2 is more variable than previously thought: A genomic biography of the gene behind the human drug-metabolizing enzyme // *Pharmacogenet Genomics.* – 2010. – Vol. 20 (11). – Pp. 647–664. – <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e32833e90eb>
40. Waring R.H. Cytochrome P450: Genotype to phenotype // *Xenobiotica.* – 2020. – Vol. 50 (1). – Pp. 9–18. – <https://doi.org/10.1080/00498254.2019.1648911>
41. Blaisdell J., Mohrenweiser H., Jackson J. et al. Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19 // *Pharmacogenetics.* – 2002. – Vol. 12 (9). – Pp. 703–711. – <https://doi.org/10.1097/00008571-200212000-00004>
42. Botton M.R., Whirl-Carrillo M., Del Tedici A. L. et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19 // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 109 (2). – Pp. 352–366. – <https://doi.org/10.1002/cpt.1973>
43. Rao S. Uppugunduri C., Daali Y., Desmeules J. et al. Transcriptional regulation of CYP2C19 and its role in altered enzyme activity // *Curr Drug Metab.* – 2012. – Vol. 13 (8). – Pp. 1196–1204. – <https://doi.org/10.2174/138920012802850146>
44. Taylor C., Crosby I., Yip V. et al. A Review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics // *Genes (Basel).* – 2020. – Vol. 11 (11). – Art. 1295. – <https://doi.org/10.3390/genes11111295>
45. Pan X., Ning M., Jeong H. Transcriptional regulation of CYP2D6 expression // *Drug Metabolism and Disposition.* – 2017. – Vol. 45 (1). – Pp. 42–48. – <https://doi.org/10.1124/dmd.116.072249>
46. Seo J., Lee C.R., Paeng J.C. et al. Biallelic mutations in ABCB1 display recurrent reversible encephalopathy // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2020. – Vol. 7 (8). – Pp. 1443–1449. – <https://doi.org/10.1002/acn3.51125>
47. Moons T., de Roo M., Claes S., Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics.* – 2011. – Vol. 12 (8). – Pp. 1193–1211. – <https://doi.org/10.2217/pgs.11.55>
48. Lee S.-T., Ryu S., Kim S.R. et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32 (4). – Pp. 441–448. – <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31825ac35c>
49. Breitenstein B., Brückl T.M., Ising M. et al. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* – 2015. – Vol. 168 (4). – Pp. 274–283. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32309>
50. Brückl T.M., Uhr M. ABCB1 genotyping in the treatment of depression // *Pharmacogenomics.* – 2016. – Vol. 17 (18). – Pp. 2039–2069. – <https://doi.org/10.2217/pgs.16.18>
51. Li M., Mei L., He C. et al. Extrusion pump ABCB1 was first linked with nonsyndromic hearing loss in humans by stepwise genetic analysis // *Genet Med.* – 2019. – Vol. 21 (12). – Pp. 2744–2754. – <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0594-y>
52. Tukey R.H., Strassburg C.P. Genetic multiplicity of the human UDP-glucuronosyltransferases and regulation in the gastrointestinal tract // *Mol Pharmacol.* – 2001. – Vol. 59 (3). – Pp. 405–414. – <https://doi.org/10.1124/mol.59.3.405>
53. Malhi V., Nowicka M., Chen Y.C. et al. UGT1A4 Polymorphism is not associated with a clinically relevant change in giredestrant exposure // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2024. – Vol. 94 (1). – Pp. 117–122.
54. Breyer-Pfaff U., Wachsmuth H. Tertiary N-glucuronides of clozapine and its metabolite desmethylclozapine in patient urine // *Drug Metab Dispos.* – 2001. – Vol. 29 (10). – Pp. 1343–1348.
55. Mori A., Maruo Y., Iwai M. et al. UDP-glucuronosyltransferase 1a4 polymorphisms in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation // *Drug Metabolism and Disposition.* – 2005. – Vol. 33 (5). – Pp. 672–675. – <https://doi.org/10.1124/dmd.104.002576>
56. Marcuello E., Altés A., Menoyo A. et al. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer // *Br J Cancer.* – 2004. – Vol. 91 (4). – Pp. 678–682. – <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602042>
57. Erickson-Ridout K.K., Sun D., Lazarus P. Glucuronidation of the second-generation antipsychotic clozapine and its active metabolite N-desmethylclozapine. Potential importance of the UGT1A1 A(TA),TAA and UGT1A4 L48V polymorphisms // *Pharmacogenet Genomics.* – 2012. – Vol. 22 (8). – Pp. 561–576. – <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e3283354026b>
58. Yuen J.W.Y., Kim D.D., Procyshyn R.M. et al. A focused review of the metabolic side-effects of clozapine // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – Art. 609240. – <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609240>

59. Ying J., Chew G.H., McIntyre R.S., Sim K. Treatment-resistant schizophrenia, clozapine resistance, genetic associations, and implications for precision psychiatry: A scoping review // Genes (Basel). – 2023. – Vol. 14 (3). – P. 689. – <https://doi.org/10.3390/genes14030689>

60. Wu H., Kang H., Liu Y. et al. Roles of ABCB1 gene polymorphisms and haplotype in susceptibility to breast carcinoma risk and clinical outcomes // J Cancer Res Clin Oncol. – 2012. – Vol. 138 (9). – P. 1449–1462. – <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1209-z>

61. Consoli G., Lastella M., Ciapparelli A. et al. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol. 10 (8). – Pp. 1267–1276. – <https://doi.org/10.2217/pgs.09.51>

62. Li X. Notable drug-drug interaction between omeprazole and voriconazole in CYP2C19 *1 and *2 (rs4244285, 681G>A) alleles in vitro // Xenobiotica. – 2024. – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1080/00498254.2024.2421513>

63. Smith R.L., Wollmann B.M., Kausberg M. et al. Effects of a novel UGT2B haplotype and UGT1A4*3 allele variants on glucuronidation of clozapine in vivo // Curr Drug Metab. – 2022. – Vol. 23 (1). – Pp. 66–72. – <https://doi.org/10.2174/1389200223666220201152953>

64. Алфимов П.В. Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 21–29. – URL: <https://ctmd.psypharma.ru/index.php/ctmd/article/view/273>

59. Ying J., Chew G.H., McIntyre R.S., Sim K. Treatment-resistant schizophrenia, clozapine resistance, genetic associations, and implications for precision psychiatry: A scoping review // Genes (Basel). – 2023. – Vol. 14 (3). – P. 689. – <https://doi.org/10.3390/genes14030689>

60. Wu H., Kang H., Liu Y. et al. Roles of ABCB1 gene polymorphisms and haplotype in susceptibility to breast carcinoma risk and clinical outcomes // J Cancer Res Clin Oncol. – 2012. – Vol. 138 (9). – P. 1449–1462. – <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1209-z>

61. Consoli G., Lastella M., Ciapparelli A. et al. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol. 10 (8). – Pp. 1267–1276. – <https://doi.org/10.2217/pgs.09.51>

62. Li X. Notable drug-drug interaction between omeprazole and voriconazole in CYP2C19 *1 and *2 (rs4244285, 681G>A) alleles in vitro // Xenobiotica. – 2024. – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1080/00498254.2024.2421513>

63. Smith R.L., Wollmann B.M., Kausberg M. et al. Effects of a novel UGT2B haplotype and UGT1A4*3 allele variants on glucuronidation of clozapine in vivo // Curr Drug Metab. – 2022. – Vol. 23 (1). – Pp. 66–72. – <https://doi.org/10.2174/1389200223666220201152953>

64. Алфимов П.В. Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 21–29. – URL: <https://ctmd.psypharma.ru/index.php/ctmd/article/view/273>

Бланк бесплатной подписки на журнал
«Современная терапия психических расстройств»

Ф.И.О.

Место работы

Специальность

Почтовый адрес

индекс

республика, край, область

город

улица

дом №

корп.

кв. №

Адрес электронной почты

Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ “О защите персональных данных” от 27 июля 2006 г.

Дата _____ Подпись _____

Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником ☐ Да ☐ Нет

Заполненные бланки высылайте по адресу:
107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н.
или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru