

# Clozapin farmakokinetikáját befolyásoló nem genetikai tényezők

Tóth Eleonóra<sup>1</sup>, Becske Melinda<sup>2</sup>, Pestality Péter<sup>1</sup>, Almási Csaba<sup>1</sup>, Nagy Timea<sup>1</sup>, Pálinkás Sarolta<sup>1</sup>, Driesz Annamária<sup>1</sup>, Kappanyos Mária<sup>1</sup>, Körtély Gábor<sup>1</sup>, Lászlóffy-Veréb Fanni<sup>1</sup>, Csukly Gábor<sup>2</sup>, Makkos Zoltán<sup>1</sup>

- Nyíró Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, „C” Pszichiátriai és Klinika Farmakológiai Osztály
- Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Klinikai Idegtudomány és Képzéskutatás Kutatócsoport

## Bevezetés

A clozapin a második generációs antipszichotikumok prototípusa. Régóta ismert, hogy azonos gyógyszerdózisok mellett plazmaszintjének jelentős változékonyságát figyelték meg, ami metabolizmusának jelentős különbségeire utal. Ez azért is lényeges, mert kimutatták, hogy a plazmakoncentráció (és nem a dózis) szorosan összefügg a legtöbb mellékhatással.<sup>1</sup>

A clozapin kiterjedten metabolizálódik, két fő metabolitot képezve: a farmakológiailag aktív norclozapin és az inaktív clozapin-N-oxid. Metabolizmusában különböző citokróm P450 (CYP) enzimek vesznek részt: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6. Szakirodalmi adatok szerint a CYP-aktivitások több mint százszoros interindividuális variabilitást mutathatnak. Ez részben genetikai tényezőknek (CYP enzimek genetikai polimorfizmusai) tulajdonítható, azonban nem genetikai tényezők is módosíthatják a CYP-aktivitást – pl. életkor, hormonok (ösztrogén), betegségek, **dohányzás** és az alkalmazott **gyógyszerkombinációk**.<sup>1,2,3</sup>

Ez utóbbi tényezővel kapcsolatosan vizsgálatunk szempontjából kiemelendő a valproát, melyet antiepileptikumként vagy hangulatstabilizálóként alkalmazhatunk clozapin terápia mellett. Ez a kombináció szakirodalmi adatok szerint a clozapin-indukálta myocarditis megnövekedett kockázata miatt körültekintést igényel, azonban azzal kapcsolatban, hogy a **valproát** hogyan befolyásolja a clozapin szintet ellentmondásos eredmények ismertek.<sup>6,7</sup>

Mindezekre való tekintettel a személyre szabott, optimális farmakoterápia-beállítás céljából a terápiás gyógyszer-szint monitorozás erősen ajánlott.<sup>1,2,4</sup>

## Célkitűzések

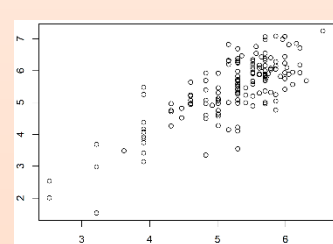
Előző vizsgálatunkhoz képest nagyobb mintán szeretnénk volna a **clozapin és norclozapin plazmaszintjét** vizsgálni az alkalmazott **dózis függvényében** magyar populáción. Illetve másik célkitűzésünk a clozapin farmakokinetikájának nem genetikai befolyásoló tényezői közül az **életkor, nem, testsúly, dohányzás** és az egyidejűleg alkalmazott **valproát terápia** hatásának vizsgálata volt a **plazma clozapin- és norclozapinszintjére**.

## Módszerek

Pszichiátriai osztályon kezelt páciensek clozapin terápia beállítása kapcsán történt plazma gyógyszer- és metabolitszint (norclozapin) mérések eredményeinek retrospektív elemzése történt. A vizsgálatba bevont betegek részben a Nyíró Gyula OPAI, részben a SE PPK páciensei voltak, az elemzést az összesített mintán végeztük. Betegek száma: 153 (72 férfi és 81 nő), mérések száma: 179. A betegek életkora 17 és 74 év között volt.

Az adatok statisztikai vizsgálata **ANOVA rendszerben történt, lineáris kevert modellek segítségével**, melyekben a függő változók a log(gyógyszerszint) és a log(metabolitszint), a gyógyszer-szint/dózis és a log(gyógyszerszint)/log(dózis) voltak. Random hatás maga a beteg volt, míg a hely fix hatásként került bele a modellbe. Azoknál a betegeknél, ahol több mérés történt, ezek átlagát vettük alapul. A valproát kombináció vizsgálatokor a betegeket két csoportra osztottuk az alapján, hogy kapták-e vagy nem a második hatóanyagot (itt a valproát dózis vagy vérszint még nem került vizsgálatra).

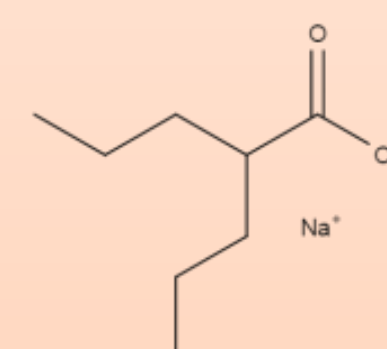
## Eredmények



Az összesített minta vizsgálata alapján az alkalmazott **clozapin dózis megközelítőleg lineáris összefüggést mutat, logaritmikus skálán értékelve**, mind a **clozapin-**, mind a **norclozapinszinttel**. A kor, nem és testsúly nem befolyásolja egyik értéket sem (utóbbinak a dózissal sincs szignifikáns korrelációja).



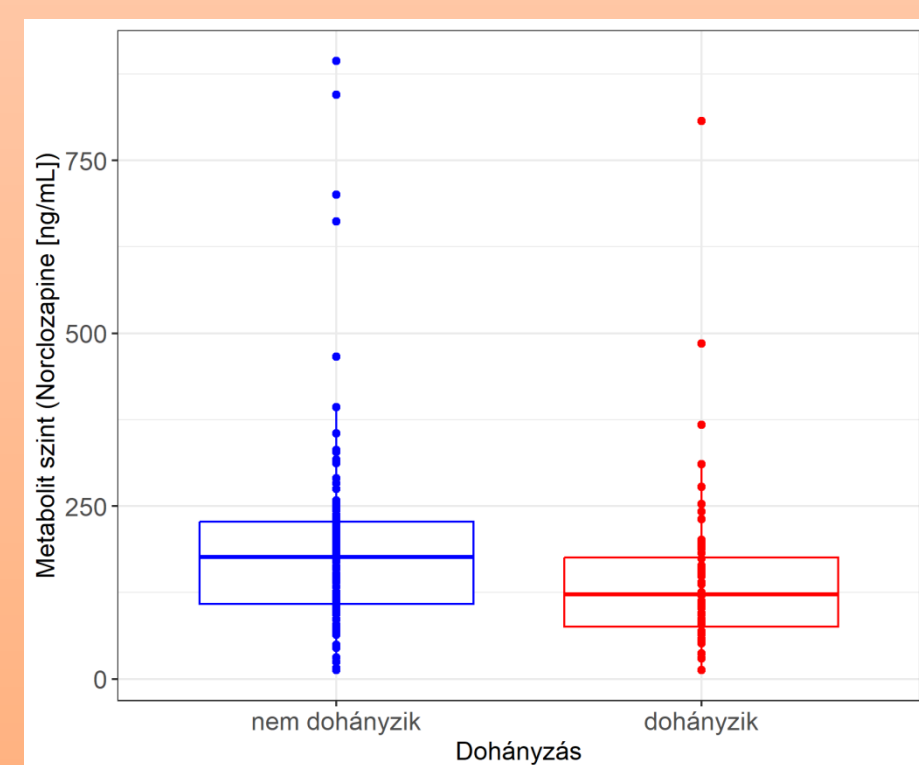
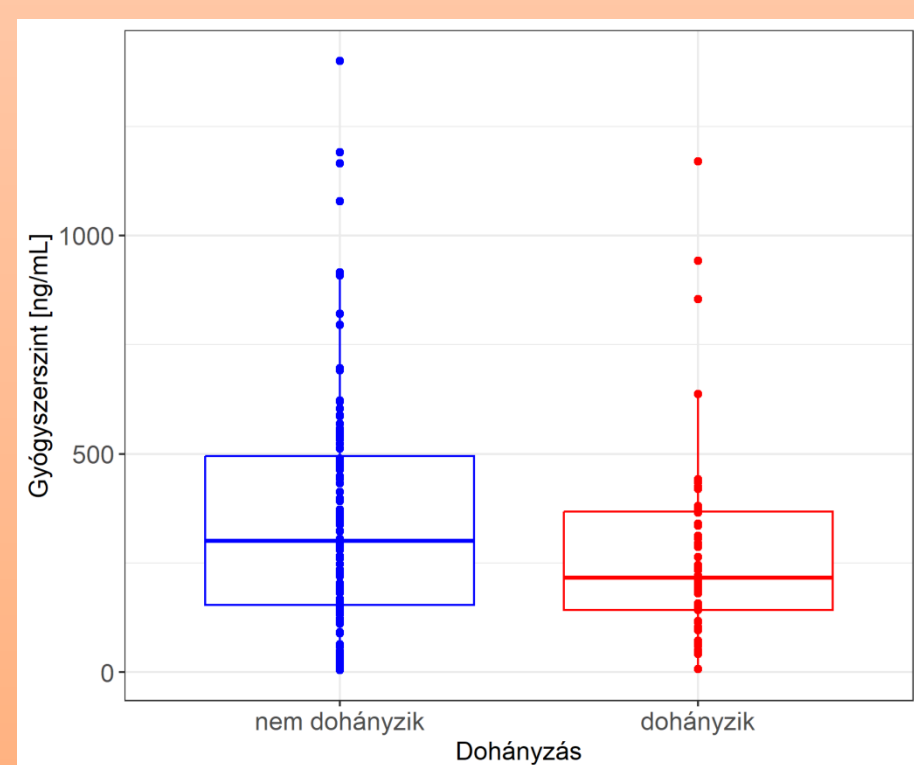
	Nem dohányzik		Dohányzik		Nincs adat	
	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő
N	36	60	33	19	3	3



	Nincs valproát komb.		Valproát komb.		Nincs adat	
	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő
N	59	68	13	14	0	0

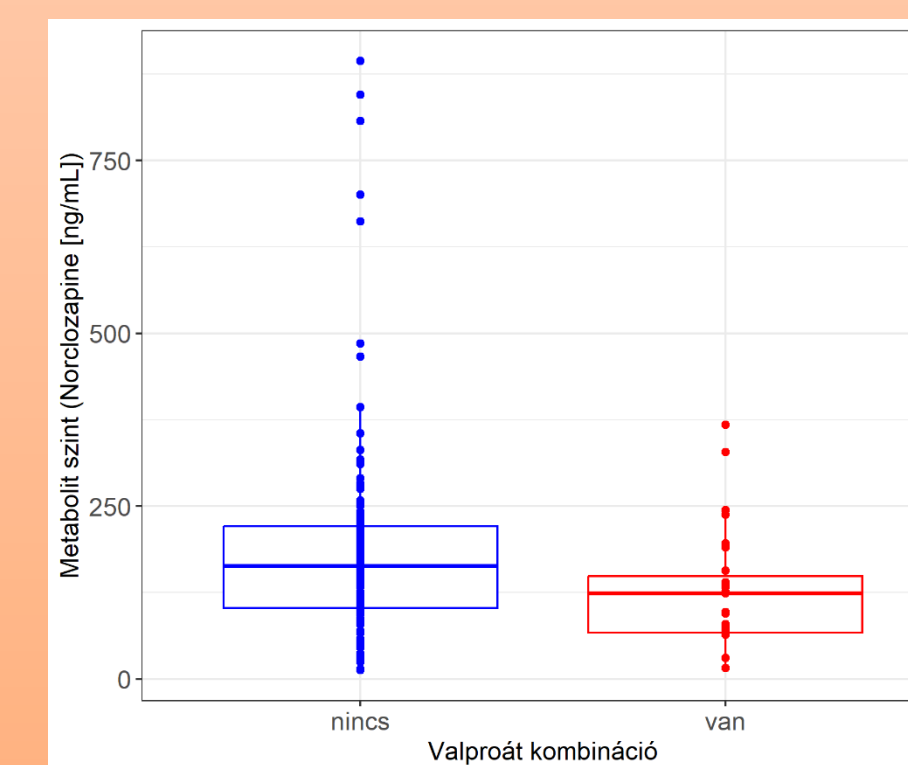
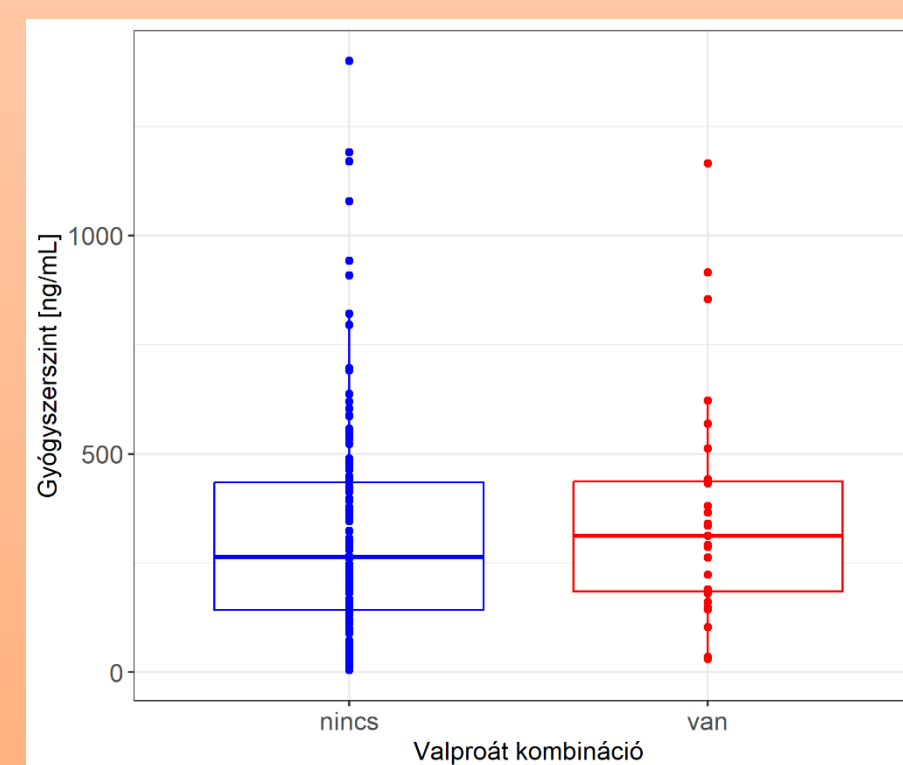
Dohányzás	Gyógyszerszint medián (ng/mL)	Gyógyszerszint IQR (ng/mL)	Metabolitszint medián (ng/mL)	Metabolitszint IQR (ng/mL)
nem dohányzik	288,5	313	182,5	124
dohányzik	192,8	248	121	114,4
nincs adat	159	430,6	104	27,4

Dohányzás vizsgálatokor a szakirodalmi adatoknak megfelelően a **dohányzóknál alacsonyabb a clozapinszint** (df = 21, t = -3.2, p = 0.0044) és **norclozapinszint** (df = 21, t = -3.8, p = 0.0011) akkor is, ha a dózis, nem, kor és testsúly változók hatására korrigálunk.



Valproát komb.	Gyógyszerszint medián (ng/mL)	Gyógyszerszint IQR (ng/mL)	Metabolitszint medián (ng/mL)	Metabolitszint IQR (ng/mL)
nincs valproát	264	292	163	118,15
valproát komb.	312	252,25	124	81,9

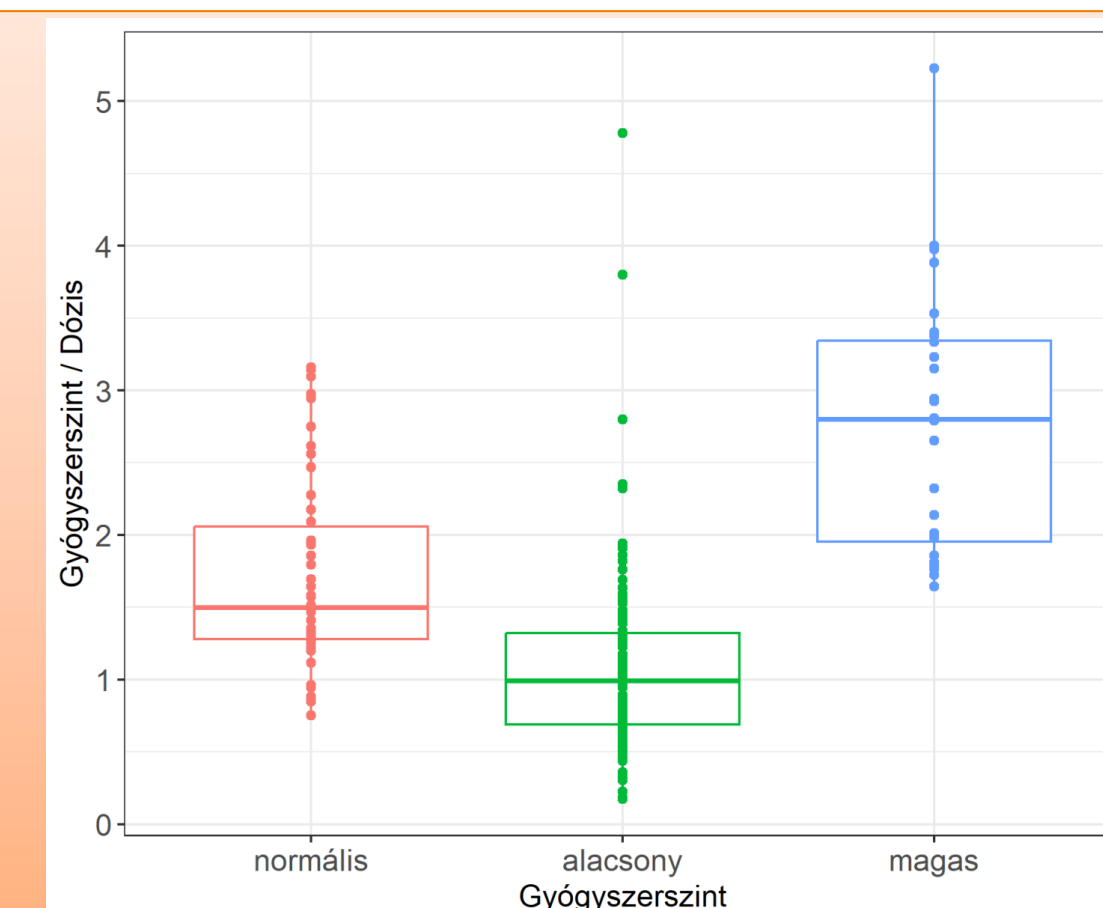
Valproát kombináció vizsgálatokor **gyógyszerszint esetében nincs eltérés** (df = 143, t = -1.6, p = 0.1210), azonban a **norclozapinszint szignifikánsan alacsonyabb a valproátot is szedő betegeknél** (df = 143, t = -3.6, p = 0.0004) akkor is, ha a dózis, nem, kor, testsúly és dohányzás változók hatására korrigálunk.



Dózis átlag	Dózis szórás	Dózis medián	Dózis IQR
228,22	122,95	200	150

N	Gyógyszerszint kategória	Gyógyszerszint medián (ng/mL)	Gyógyszerszint IQR (ng/mL)	Gyógyszerszint/dózis átlag	Gyógyszerszint/dózis szórás
46	normális (terápiás tartomány)	437,5	145,50	1,7208	0,66639
105	alacsony	181,0	160,00	1,0835	0,65942
28	magas	875,5	313,75	2,7637	0,90501

A **gyógyszerszint/dózis arány szignifikánsan eltér mind az alacsony, mind a magas gyógyszer-szint csoportban** a referencia csoportban mért aránytól (referencia → normális = referencia tartományon belüli). Az alacsony tartományban alacsonyabb (t = -4.964, p < 0.0001), a magas tartományban magasabb (t = 6.069, p < 0.0001) a gyógyszer-szint/dózis arány. (Ugyanezt megvizsgáltuk log(gyógyszerszint)/log(dózis) arány esetében is, hasonló eredményre jutottunk.)



## Következtetések

A plazma clozapin- és norclozapinszintje függ az alkalmazott gyógyszerdózistól, ugyanakkor megfigyelhető, hogy az egységnyi gyógyszerdózis emelésre nem ugyanúgy reagálnak a betegek – **egy részük érzékenyebb a nagyobb gyógyszeradagokra**. Szakirodalmi adatok alapján ennek hátterében **CYP3A4 poor metabolizer fenotípus** állhat.

Mintánkon is igazolódott, hogy a **dohányzó betegek** vélhetően **gyorsabban bontják a clozapint**, így a terápiás tartomány eléréséhez magasabb gyógyszerdózisra lehet szükség.

A valproát kombinációnak úgy tűnik klinikailag releváns hatása nem igazolódott, azonban további vizsgálatokra van szükség, melyek a valproát vérszintet is figyelembe veszik.

## Irodalom

- Tóth et al. (2017) - Potential Role of Patients' CYP3A-Status in Clozapine Pharmacokinetics, 2. Jonathan M. Meyer, Stephen M. Stahl (2021) - The Clinical Use of Antipsychotic Plasma Levels, 3. Schoresanitis et al. (2020) - Blood Levels to Optimize Antipsychotic Treatment in Clinical Practice, 4. Hiemke et al. (2011) - AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug, 5. Facciola et al. (1999) - Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders, 6. Diaz et al. (2014) - Can valproic acid be an inducer of clozapine metabolism?