ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

© М.С. Застрожин^{1,2*}, Д.А. Сычев¹, Е.А. Гришина¹, Л.М. Савченко¹, Е.А. Брюн^{1,2}

¹ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

² ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

При применении антипсихотических лекарственных средств (ЛС) как первого, так и последующего поколений достаточно часто развиваются нежелательные лекарственные реакции (НЛР), которые могут снижать приверженность больных лечению, качество их жизни. Одними из наиболее серьезных НЛР, возникающих в период применения антипсихотических расстройств у пациентов, являются экстрапирамидные нарушения (острая дистония, дискинезия), злокачественный нейролептический синдром и поздняя дискинезия. За год терапии с применением антипсихотических ЛС 1-го поколения признаки поздней дискинезии появляются у 3–5% пациентов, а у пожилых пациентов этот показатель в 5 раз выше.

Достижением последних лет в медицине является применение фармакогенетического подхода для прогнозирования индивидуальной реакции пациента на прием ЛС. В основе фармакогенетического подхода к назначению ЛС лежит изучение влияния полиморфизма генов, кодирующих синтез изоферментов биотрансформации и транспорта ксенобиотиков, а также синтез элементов, ответственных за фармакодинамический компонент.

В данной статье мы попытаемся охарактеризовать основные НЛР, возникающие при применении антипсихотических ЛС, а также рассмотреть фармакогенетические аспекты их возникновения с целью обобщения имеющейся на сегодняшний день актуальной информации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: галоперидол; фармакогенетика; фармакодинамика; нежелательные лекарственные реакции

PHARMACODYNAMIC GENE POLYMORPHISM AND ADVERSE DRUG REACTIONSTHEN APPLYING ANTIPSYCHOTIC DRUGS

© M.S. Zastrozhin^{1,2*}, D.A. Sychev¹, E.A. Grishina¹, L.M. Savchenko¹, E.A. Bryun^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² Moscow Research and Practical Centre for Narcology of the Department of Public Health, Moscow, Russia

Application of antipsychotic drugs of both the first and subsequent generations quite often causes adverse side effects, which can reduce the compliance to the treatment of patients, reducing their quality of life. One of the most serious NLRs that occur during the period of application of antipsychotic disorders in patients are extrapyramidal disorders (acute dystonia, dyskinesia), malignant neuroleptic syndrome and tardive dyskinesia. During the year of therapy with the use of antipsychotic drugs of the first generation, signs of late dyskinesia appear in 3 to 5% of patients, and in elderly patients this figure is 5 times higher.

The achievement of recent years in medicine is the application of the pharmacogenetic approach for predicting the patient's individual response to taking the drug.

Recent advances in medicine is the practice of pharmacogenetic approach to predict the patient's individual response to receiving the drug. The pharmacogenetic approach to the prescription of medicines is based on the study of the effect of polymorphism of genes encoding the synthesis of isoenzymes of biotransformation and transport of xenobiotics, as well as the synthesis of elements responsible for the pharmacodynamic component.

In this article, we will attempt to describe the main adverse side effects arising from the use of antipsychotic drugs, as well as consider pharmacogenetic aspects of their appearance, to summarize the relevant information currently available. arising from the use of antipsychotic drugs, as well as consider pharmacogenetic aspects of their appearance, to summarize the relevant information currently available.

KEYWORDS: haloperidol; pharmacogenetics; pharmacodynamics; adversedrugreactions

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ ЛС

При применении антипсихотических ЛС достаточно часто возникают НЛР, основными из которых являются острые экстрапирамидные расстройства и поздняя дискинезия [1]. В результате масштабных исследований выяснилось, что признаки ранних и поздних экстрапирамидных расстройств наблюдались по крайней мере у одного из пяти пациентов, а по

некоторым оценкам – у каждого второго [2]. За год терапии с применением антипсихотических ЛС 1-го поколения признаки поздней дискинезии появляются у 3–5% пациентов, а у пожилых пациентов этот показатель в 5 раз выше [3].

Кроме очевидного дискомфорта и снижения качества жизни, пациенты, страдающие поздней дискинезией, в целом имеют более тяжелое течение шизофрении, меньшее количество ремиссий и впоследствии – более худший прогноз [4].

Даже при терапии малыми дозами и/или терапии пеприодическими курсами высокая частота развития поздней дискинезии стала основным стимулом для популяризации антипсихотических ЛС 2-го поколения в качестве основного медикаментозного средства терапии, по крайней мере в США [5, 6]. Несмотря на то что терапия с использованием антипсихотических ЛС не исключает риск возникновения поздней дискинезии полностью, случаи ее возникновения по сравнению с применением антипсихотических ЛС первого поколения ниже на 80% [7, 8].

Несмотря на то что экстрапирамидные расстройства (включая паркинсоноподобные двигательные нарушения и акатизию) поддаются лечению, все же они весьма часто приводят к снижению комплаенса, разочарованию в лечении и в дальнейшем - отказу от него [1].

Несмотря на изначальные оптимистические ожидания, что применение антипсихотических ЛС 2-го поколения значительно понизит частоту появления у пациентов экстрапирамидных расстройств, большинство из них, тем не менее, все же их вызывают, хоть и в меньшем объеме [9, 10]. В крупных исследованиях было показано, что при лечении пациентов, страдающих шизофренией, частота возникновения экстрапирамидных синдромов при терапии антипсихотическими ЛС 2-го поколения была практически сопоставима с таковой при терапии малыми дозами антипсихотических ЛС 1-го поколения - от 5% до 10% в каждом случае, вне зависимости от назначенных препаратов [11]. Тем не менее проведенные метаанализы демонстрируют, что общая частота возникновения у пациентов экстрапирамидных расстройств может быть снижена на 30-50% путем применения антипсихотических ЛС 2-го поколения [12].

Поскольку общепринятым механизмом действия всех ныне используемых антипсихотических ЛС является блокада дофаминовых рецепторов [13], НЛР в двигательной и других сферах (например, повышение пролактина) все еще остаются проблемой при лечении шизофрении.

В то время как терапия с применением антипсихотических ЛС 2-го поколения показала умеренное снижение риска возникновения ранних экстрапирамидных расстройств и значительное снижение риска возникновения поздней дискинезии по сравнению с терапией антипсихотическими ЛС 1-го поколения, эти новые антипсихотические ЛС получили известность как препараты, вызывающие увеличение массы тела пациентов [14], а также сопутствующие метаболические расстройства, такие как гипертриглицеридемия и гипергликемия [15].

Клозапин и оланзапин являются препаратами, наиболее часто ассоциирующимися с набором веса; но при этом абсолютно все антипсихотические ЛС, даже 1-го поколения, отличаются, в той или иной степени, наличием подобного побочного эффекта [16]. Например, широко-масштабное исследование среди пациентов, принимающих антипсихотические ЛС, показало наличие клинически значимого набора веса ($\geq 7\%$ от общего числа) более чем у половины пациентов, принимающих галоперидол [17]. Ожирение оказывает серьезное влияние на здоровье и жизнь пациентов в связи с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых и прочих расстройств [16]; эти риски могут нести серьезную опасность для тех пациентов с шизофренией, доступ которых к медицинской помощи ограничен, а также для людей, которым привычная масса тела важнее их психопатологической симптоматики [18].

К сожалению, вызываемый применением антипсихотических ЛС набор веса является очень стойким и трудно корригируемым даже с применением сложных психологических, диетических и фармакологических вмешательств [19].

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИПСИХОТИКОВ

В целом НЛР при применении антипсихотических ЛС являются достаточно тяжелыми, но частота их возникновения и тяжесть являются весьма переменными у разных пациентов [5]. Несмотря на проводившиеся в течение последних 20 лет обширные исследования, было получено крайне мало информации о клинических и биологических предикторах появления побочных эффектов при применении антипсихотиков.

Можно сформулировать общие выводы, которые, однако, требуют дальнейшего изучения:

- НЛР могут развиваться как у молодых, так и у пожилых пациентов [3, 19];
- пациенты с экстрапирамидными расстройствами в два раза более часто демонстрируют развитие поздней дискинезии;
- оланзапин и клозапин характеризуются большей частотой возникновения метаболических НЛР, при этом вызывая меньшее количество двигательных расстройств по сравнению с другими антипсихотиками [12, 16, 17, 20];
- возникающие НЛР являются дозозависимыми; тем не менее, применение даже небольшой дозы может вызвать НЛР [1, 2, 19].

Предварительное выявление пациентов с более высоким риском развития НЛР могло бы помочь врачам улучшить профиль безопасности при терапии антипсихотическими ЛС и снизить частоту развития НЛР у пациентов.

С середины 1990-х гг. фармакогенетический подход дает возможность использования генетического анализа для предсказания индивидуальной эффективности и безопасности при применении различных ЛС. Тем не менее по состоянию на сегодняшний момент перспективные возможности персонализированной медицины так и остаются неиспользованными. Поскольку фармакогенетические исследования зачастую характеризуются небольшими по объему выборками людей, это приводит к тому, что часто нельзя сделать однозначных и научно обоснованных выводов; появляется несколько точек зрения, иногда полностью противоречащих друг другу. Выход видится в продолжении исследований, включающих большее число испытуемых, разные национальности и пр.

Что касается фармакогенетики антипсихотических ЛС, в последнее время ряд полученных результатов позволил сузить область поиска до нескольких генов, связанных с обменом серотонина и дофамина, являющихся, как представляется, наиболее значимыми нейротрансмиттерами, на обмен которых влияют антипсихотические ЛС.

Ниже мы подробнее остановимся на хорошо изученных фармакогенетических маркерах НЛР антипсихотических ЛС. Особое внимание будет уделено влиянию одиночных нуклеотидных полиморфизмов, имеющих наибольшую доказательную базу.

ПОЗДНЯЯ ДИСКИНЕЗИЯ

Поздняя дискинезия на данный момент является наиболее изученной НЛР, вызываемой применением антипсихотических ЛС. Было проведено множество исследований, в основном ретроспективных, включающих многотысячные выборки пациентов. Основное внимание в этих исследованиях уделено генам, кодирующим рецепторы дофамина D2 и D3.

DRD2

Блокада рецепторов дофамина D2 присуща всем известным антипсихотическим ЛС как при исследованиях *in vitro*, так и *in vivo*, но взаимосвязь между полиморфизмом в гене *DRD2* (который кодирует этот рецептор) и НЛР при терапии антипсихотическими ЛС изучалась только в нескольких исследованиях. Больше всего известно о полиморфизме *Taq1A* (*rs1800497*; *g.32806C>T*), который связан со снижением плотности рецепторов D2, а также, возможно, с изменением его субстрат-специфичности [21]. При этом носительство мутантной T аллели (также именуемой аллелью A1) по полиморфному маркеру *rs1800497* ассоциируется с 40% снижением стриарной плотности рецепторов D2, что подтверждается исследованиями, проводимыми как *in vitro* [22], так и *in vivo* [23].

Носительство мутантной аллели T связано с меньшей вероятностью развития дискинезии. Два проведенных метаанализа показали более высокую частоту возникновения поздней дискинезии у носителей аллели C (A2) по сравнению с носителями мутантной аллели T [24, 25]. При этом наблюдался рост риска появления поздней дискинезии на 30% при носительстве одной аллели C и еще на 30% – при носительстве двух аллелей C; таким образом, гомозиготы CC по полиморфному маркеру *rs1800497* имеют практически на 80% более высокий риск появления поздней дискинезии по сравнению с гомозиготами TT.

При этом важно отметить, что дикий аллель C является обычным для этого однонуклеотидного полиморфизма, а мутантные гомозиготы TT обнаруживаются у менее чем 10% представителей европеоидной расы (вероятность наличия аллели T гораздо выше у представителей других национальностей).

DRD3

Антипсихотические ЛС, наряду с D2, связываются и с D3-дофаминовыми рецепторами, блокируя их. В результате своего исследования Schwartz J.C. et al. сообщают о том, что полиморфизмы гена *DRD3* связаны с различной частотой развития шизофрении, а также с частотой двигательных НЛР при этом заболевании [26, 27].

В настоящее время наличие только одного однонуклеотидного полиморфизма *rs6280C>T* гена *DRD3* (известного также как *Ser9Gly*) имеет доказанное значение для фармакогенетики антипсихотиков.

И дикие гомозиготы (CC, или *Gly/Gly*), и гетерозиготы (CT, или *Gly/Ser*) имеют повышенное сродство рецепторов D3 к дофамину по сравнению с носителями мутантной аллели, что определялось *in vitro* [28, 29]. Некоторые исследователи (но не все) [30, 31] обнаружили, что пациенты с диким аллелем CC (или *Gly/Gly*) лучше отвечали на терапию клозапином и рисперидоном.

Так же, как и в случае с обнаружением повышенной дофаминергической чувствительности для дикой аллели CC, некоторые исследования показали существенное повышение риска возникновения дискинезии среди носителей дикой аллели. Несмотря на несколько исследований, опровергающих это, три недавних метаанализа продемонстрировали, что этот эффект все-таки есть, даже несмотря на то, что исследования включали пациентов нескольких национальностей.

Что интересно, недавние исследования выявили сильную взаимосвязь между наличием дикой аллели C по полиморфному маркеру *rs6280 C>T* и частотой возникновения наследственного эссенциального тремора, самого часто наследуемого двигательного расстройства [29]. Тем не менее уровень риска возникновения дискинезии весьма скромен (относительный риск (ОР) 1,16 в самом крупном метаанализе), причем более поздние исследования показывают все меньший риск. Эта тенденция снижающегося со временем уровня возникновения побочного эффекта известна как «проклятие победителя»; она является весьма распространенной в фармакогенетических исследованиях и может в конце концов послужить причиной для отказа от признания первоначальных выводов и классификации их как ложноположительных [32].

Важно отметить, что этот феномен освещался в 13 опубликованных исследованиях полиморфизма *DRD3 Ser9Gly* (*rs6280 C>T*). Более того, самое недавнее клиническое исследование эффективности терапевтического вмешательства (207 случаев дискинезии против 503 случаев отсутствия дискинезии), которое не было учтено ни в одном из метаанализов, продемонстрировало отсутствие влияния полиморфизмов как *DRD3 Ser9Gly*, так и *DRD2Taq1A* на частоту возникновения дискинезии [33]. Тем не менее необходима предельная осторожность при интерпретации результатов небольших по объему выборки исследований.

COMT

Третьим геном, связанным с дофамином и изученным в нескольких фармакогенетических исследованиях поздней дискинезии, является ген, кодирующий катехол-О-метилтрансферазу (COMT). В основном дофамин удаляется из синаптической щели путем обратного захвата пресинаптическим окончанием, но еще одним механизмом утилизации дофамина является его разрушение с помощью катехол-О-метилтрансферазы [34].

Вдобавок к этому, распад дофамина катехол-О-метилтрансферазой является доминирующим механизмом утилизации дофамина в лобном отделе коры. Одним из функциональных полиморфизмов гена *COMT*, кодирующего катехол-О-метилтрансферазу, является полиморфизм *rs4680(Val158Met)*, который кодирует замену метионина (met) на валин (val) в кодоне 158.

Наличие «метиониновой» аллели, встречающейся у пациентов разной этнической принадлежности с частотой 36–48%, подразумевает снижение активности катехол-О-метилтрансферазы на 25% по сравнению с активностью «валинового» фермента [35]. Это приводит к тому, что у носителей «валиновой» аллели наблюдается более низкая концентрация дофамина в синапсе в связи с его более быстрой утилизацией. При назначении антипсихотических ЛС происходит блокада дофаминовых рецепторов,

а в дальнейшем, в качестве компенсаторного механизма, – увеличение их плотности и развитие гиперчувствительности, что и приводит к развитию дискинезии. Так как «валиновый» вариант характеризуется меньшей концентрацией дофамина в синапсе, то в сочетании с антипсихотическими ЛС дофамин еще хуже связывается с рецепторами, в результате чего чаще развивается компенсаторная реакция и впоследствии – дискинезия.

В пяти исследованиях, включенных в метаанализ Bakker P.R. и соавт., 2008 [25], «валиновая» аллель ассоциируется с умеренным риском возникновения поздней дискинезии (OR=1,19). Полиморфные варианты Val-Met и Met-Met ассоциированы с более низким риском развития поздней дискинезии (соответственно OR=0,63, 95% CI 0,46–0,86, P=0,004; OR=0,66, 95% CI 0,49–0,88, P=0,005).

HTR_{2A}

Наряду с блокадой дофаминовых рецепторов, одним из распространенных эффектов антипсихотических ЛС является антагонистическое действие на 5-HT_{2A}-рецепторы, что подтверждается исследованиями *in vivo* с применением позитронно-эмиссионной томографии [36, 37]. Взаимодействие с 5-HT₂-рецепторами, как правило, характерно для антипсихотических ЛС 2-го поколения, но также встречается и среди некоторых антипсихотических ЛС 1-го поколения [38, 39]. Ген рецептора 5-HT_{2A} (HTR_{2A}) изучался в нескольких фармакогенетических исследованиях поздней дискинезии. Один из изученных полиморфизмов – это rs6313 (T102C), который раньше связывали с различной реакцией на применение антипсихотических ЛС и антидепрессантов. Проведенные исследования показали, что носительство аллели С связано с меньшей эффективностью терапии клозапином [40], при этом тот же самый аллель С ассоциируется с повышенным риском возникновения поздней дискинезии [41]. Проведенный недавно метаанализ шести исследований выявил, что ОР возникновения поздней дискинезии носителей аллели С равен 1,6; более выраженной эта взаимосвязь была у пожилых пациентов (возраст >47 лет) [41].

Другой значимый полиморфизм – это rs6311 (1438G/A), который влияет на транскрипцию гена HTR_{2A} [40]. В частности, G аллель, как правило, была связана со снижением экспрессии рецептора. Поэтому можно сделать вывод, что сниженное количество рецепторов 5-HT_{2A} является фактором риска развития поздней дискинезии. Следует отметить, что 5-HT_{2A}-рецепторы располагаются в большом количестве в хвостатом ядре и скорлупе [42], а полученные недавно данные исследования на грызунах предполагают взаимодействие дофаминергической и серотонинергической систем в регуляции двигательной функции [43].

CYP2D6

В фармакогенетике поздней дискинезии имеют большое значение два гена, не относящихся к дофаминовой и серотониновой системам. Многие антипсихотические ЛС 1-го и 2-го поколений метаболизируются в печени системой цитохрома р450, а конкретно – изоферментом CYP2D6 [44]. Ген CYP2D6 очень полиморфен, имеет более чем 70 известных полиморфизмов. Существуют полиморфизмы,

которые делают фермент CYP2D6 высокоактивным, и тогда носители этого варианта называются быстрыми или сверхбыстрыми метаболиторами; также существуют медленные и промежуточные, нормальные метаболиторы [45]. Уменьшение активности фермента CYP2D6, скорее всего, приведет к снижению метаболизма, повышению концентрации лекарственного вещества в плазме крови и, соответственно, может привести к более частому возникновению НЛР.

Проведенный метаанализ восьми исследований показал умеренное влияние наличия «медленных» гетерозиготных полиморфных маркеров CYP2D6 (приводящих к снижению активности фермента CYP2D6) на увеличение риска возникновения поздней дискинезии (OR=1,43), в то время как гомозиготы (медленные метаболиторы) имели в 1,64 раза более высокий риск возникновения поздней дискинезии [5]. Недавнее небольшое исследование еще раз подтвердило эти результаты [46].

MnSOD

Похожий эффект был изучен для гена MnSOD, кодирующего марганец-супероксиддисмутазу (MnSOD), митохондриальный фермент, участвующий в окислительном метаболизме. Полиморфизм Ala9Val, влияя на активность MnSOD, был связан с риском возникновения поздней дискинезии; интересно, что менее активный «валиновый» аллель является также защитным [25]. Гомозиготы по T-аллелю (Ala) имели примерно в два раза больше шансов на развитие поздней дискинезии по сравнению с носителями «валиновой» аллели.

ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ СИМПТОМЫ

По сравнению с относительно большим количеством исследований по поздней дискинезии, фармакогенетических исследований по экстрапирамидным расстройствам проводилось намного меньше. Тем не менее несколько исследований сообщили о связи некоторых полиморфизмов и экстрапирамидных нарушений, которые согласуются с результатами, полученными для поздней дискинезии. Например, Eichhammer и соавт. сообщили об увеличении частоты появления акатизии среди носителей Gly – варианта rs6280 C>T гена DRD3 [54]; однако два других исследования не подтвердили эти результаты [47, 48].

Следующее исследование выявило еще один значимый полиморфизм DRD3 – rs167771, который ассоциировался с экстрапирамидными расстройствами в исследовании 270 пациентов, получавших рисперидон [49], но этот результат требует дальнейшего подтверждения. Одно небольшое исследование показало, что на риск возникновения экстрапирамидных расстройств может оказывать влияние наличие аллели С в полиморфизме гена HTR2A (rs6313), что также соответствует результатам относительно развития поздней дискинезии [47].

В двух других исследованиях полиморфизм rs4606 в гене RGS2, не изучавшийся при поздней дискинезии, был достоверно связан с риском развития экстрапирамидных симптомов [50, 51]. Несмотря на то что третье исследование показало отрицательные результаты, этот полиморфизм заслуживает дополнительного исследования [52].

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

В нескольких исследованиях, изучавших возникновение гиперпролактинемии, говорится о влиянии полиморфизма *DRD2 Taq1A* на уровень пролактина при лечении антипсихотическими ЛС. Несколько исследований дали смешанные результаты. Примечательно, что три исследования сообщили, что аллель *A1* был связан с повышенным риском развития гиперпролактинемии, а четвертое исследование продемонстрировало тот же эффект, но только у женщин. Это противоположно тому, что аллель *A1* был связан с поздней дискинезией, что может отражать тот факт, что влияние на уровень пролактина опосредовано через тубероинфундибулярный путь (гипоталамус и гипофиз) [53].

УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА

Достаточно давно предполагалось, что связывание и блокирование 5-HT_{2c}-гистаминовых рецепторов может быть причиной частого повышения массы тела при применении 2-го поколения антипсихотических ЛС [55, 56]; при этом стимуляция 5-HT_{2c} рецепторов приводит к снижению лактации у животных [57], соответственно, 5-HT_{2c}-антагонисты, в том числе большинство антипсихотических ЛС 2-го поколения, вызывают повышение уровня пролактина в крови и, как следствие, увеличение массы тела. Лучшим доказательством этому служат исследования полиморфизма *rs3813929* в гене *HTR2C*. Reynolds G.P. и соавт. провели исследование на 123 китайских пациентах, получавших лечение рисперидоном или аминазином [58]. Пациенты с *T*-аллелем в этом локусе показали значительно меньший прирост массы тела по сравнению с носителями *C*-аллеля, в течение 6- и 10-недельного лечения; никто из 27 субъектов с аллелем *T* не соответствовал критериям тяжелого (>7%) увеличения массы тела через 6 нед по сравнению с 28% из 96 пациентов без аллеля *T*.

Два исследования [59, 60] также сообщили о наличии связи между носительством аллеля *T* и снижением частоты увеличения массы тела на небольших выборках пациентов, получавших клозапин, хотя этот эффект был значимым только у мужчин в одном из этих исследований.

Ellingrod и соавт. [61] показали, что аллель *T* связан с меньшей массой тела у пациентов-европейцев, получавших оланзапин; Templeman L.A. и соавт. [70] сообщили о похожих результатах.

В последнее время Lane H.Y. и соавт. [62] показали сходные данные, но уже для рисперидона (123 китайских пациента); Ryu S. и соавт. продемонстрировали тот же эффект для аллеля *T* в исследовании на 84 корейских пациентах с монотерапией различными антипсихотическими ЛС [63].

Несколько исследований, однако, не выявили значительной ассоциации между полиморфизмом *-759 T/C* и клозапин-индуцированным увеличением массы тела, что может говорить о ранее полученных ложноположительных результатах; но следует отметить, что эти исследования проводились на хронических пациентах с более длительным лечением.

Метаанализ 8 исследований продемонстрировал более чем двукратное увеличение риска развития клинически значимого (от 7% до 10% или больше) увеличения массы тела у носителей аллеля *C* по полиморфизму *rs3813929* по сравнению с носителями аллеля *T* [64].

По аналогии с вышеупомянутой ролью полиморфизма *RGS2* в возникновении экстрапирамидных расстройств была изучена связь между одним из генов, участвующих во внутриклеточной сигнальной системе, и частотой лекарственно-индуцированного увеличения массы тела.

GNB3 кодирует одну из субъединиц мембранного G-белка, который участвует во внутриклеточной системе вторичных мессенджеров [65]. Полиморфизм *C825T* в этом гене оказался связан с развитием гипертонической болезни и ожирения [66]. Согласно результатам недавнего метаанализа по пяти проведенным исследованиям, полиморфизм *C825T* влияет на антипсихотик-индуцированное увеличение массы тела: *T*-аллель оказался связан с более значительным увеличением массы тела ($p=0,053$), что требует дальнейшего изучения на больших выборках людей [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как было сказано выше, фармакогенетические исследования эффективности и безопасности антипсихотических ЛС позволили выделить несколько наиболее значимых полиморфизмов, которые оказывают выраженное влияние на возникновение НЛР при приеме антипсихотических ЛС.

Тем не менее в настоящее время три фактора ограничивают потенциально высокую эффективность фармакогенетического метода и указывают на важные вопросы, требующие решения.

- Во-первых, врач-психиатр будет не в состоянии использовать эту информацию, так как необходим специалист, который будет осуществлять перевод данных фармакогенетического тестирования на язык врача.
- Во-вторых, даже если найдена четкая связь между одним полиморфизмом и какой-либо НЛР, как, например, для *DRD3* и поздней дискинезии, этого недостаточно для того, чтобы принять однозначное решение о назначении и дозе препарата. Чтобы делать уверенные и верные прогнозы об эффективности и безопасности терапии, необходимо исследовать одновременно несколько полиморфных маркеров.
- В-третьих, широкое применение фармакогенетического метода, в том числе в государственном здравоохранении, требует серьезного экономического обоснования [68].
- При этом персонализированный подход к назначению любых лекарственных средств, в том числе антипсихотических ЛС, требует доказательного подхода в определении маркеров эффективности и безопасности и их роли [5].

Даже при правильном применении и при соблюдении режима дозирования примерно у 40% пациентов эффективность антипсихотических ЛС оказывается недостаточной [69]. К сожалению, изучить фармакогенетические аспекты эффективности ЛС оказывается намного сложнее, чем фармакогенетику НЛР; часто проводятся отдельные небольшие исследования, а из-за больших различий в методологии проведение метаанализов встречает большие трудности [38].

Таким образом, в данной статье были рассмотрены основные НЛР при применении антипсихотических ЛС, их распространенность и фармакогенетические аспекты. Были рассмотрены поздняя дискинезия, экстрапирамидные расстройства, гиперпролактинемия, лекарствен-

но-индуцированное увеличение массы тела. В первую очередь исследовались гены-кандидаты, участвующие в дофаминовом и серотониновом обмене: *DRD2* и *DRD3*, кодирующие рецепторы дофамина 2-го и 3-го типов, ген *COMT*, кодирующий катехол-О-метилтрансферазу, которая разрушает дофамин в синаптической щели, ген *HTR_{2A}*, кодирующий 5-HT_{2a}-серотониновые рецепторы. Также были рассмотрены работы по влиянию полиморфизмов гена *CYP2D6*, кодирующего соответствующий фермент системы цитохрома P-450, ген *MnSOD*, кодирующий митохондриальный фермент марганец-супероксиддисмутаза, гены *RGS2* и *GNB3*, кодирующие G-белки, входящие в систему вторичных внутриклеточных мессенджеров. Наибольшую доказательную базу в фармакогенетике НЛР антипсихотических ЛС имеют гены *DRD2*, *DRD3*, *COMT*, *HTR2A*, *CYP2D6*; при этом стоит отметить, что результаты ряда исследований являются противоречащими друг другу, и это говорит

о необходимости проведения дальнейших исследований этого вопроса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Застрожин М.С. – разработка плана статьи и составление текста обзора; Сычев Д.А. – научное консультирование по разделу, касающемуся фармакогенетики; Гришина Е.А. – научное консультирование по разделу, касающемуся фармакогенетики; Савченко Л.М. – научное консультирование по разделу, касающемуся эпидемиологии нежелательных реакций; Брюн Е.А. – научное консультирование по разделу, касающемуся эпидемиологии нежелательных реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res.* 1991;4(2):109-120. doi: 10.1016/0920-9964(91)90029-q
- Kane J, Woerner M, Lieberman J. Tardive Dyskinesia. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 1988;8(SUPPLEMENT):57S. doi:10.1097/00004714-198808001-00010.
- Jeste DV, Caligiuri MP. Tardive Dyskinesia. *Schizophr Bull.* 1993;19(2):303-315. doi: 10.1093/schbul/19.2.303
- Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, et al. Tardive Dyskinesia and the 3-Year Course of Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2008;69(10):1580-1588. doi: 10.4088/JCP.v69n1008.
- Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;100(1-3):20-38. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.033
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2 Suppl):1-56.
- Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry.* 2004;65Suppl 9:16-20.
- Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry.* 2004;161(3):414-425. doi: 10.1176/appi.ajp.161.3.414
- Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, et al. Akathisia: an updated review focusing on second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(5):627-643. doi: 10.4088/JCP.08r04210
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2003;361(9369):1581-1589. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13306-5
- Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry.* 2008;193(4):279-288. doi: 10.1192/bjp.bp.108.050088
- Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet.* 2009;373(9657):31-41. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61764-x
- Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27(7):1081-1090. doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.004
- Parsons B, Allison DB, Loebel A, et al. Weight effects associated with antipsychotics: A comprehensive database analysis. *Schizophr Res.* 2009;110(1-3):103-110. doi: 10.1016/j.schres.2008.09.025
- Kane JM, Barrett EJ, Casey DE, et al. Metabolic Effects of Treatment With Atypical Antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2004;65(11):1447-1455. doi: 10.4088/JCP.v65n1102
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999;156(11):1686-1696. doi: 10.1176/ajp.156.11.1686
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet.* 2008;371(9618):1085-1097. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60486-9
- Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr.* 2007;12(10 Suppl 17):12-20, 35.
- Correll CU. Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry.* 2008;20(2):195-201. doi: 10.1080/09540260801889179
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209-1223. doi: 10.1056/NEJMoa051688
- Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat.* 2004;23(6):540-545. doi: 10.1002/humu.20039
- Thompson J, Thomas N, Singleton A, et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics.* 1997;7(6):479-484. doi: 10.1097/00008571-199712000-00006
- Pohjalainen T, Rinne JO, Nägren K, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry.* 1998;3(3):256-260. doi: 10.1038/sj.mp.4000350
- Zai CC, De Luca V, Hwang RW, et al. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry.* 2007;12(9):794-795. doi: 10.1038/sj.mp.4002023
- Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry.* 2008;13(5):544-556. doi: 10.1038/sj.mp.4002142
- Schwartz JC, Diaz J, Pilon C, Sokoloff P. Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;31(2-3):277-287.
- Schwartz JC, Levesque D, Martres MP, Sokoloff P. Dopamine D3 receptor: basic and clinical aspects. *Clin Neuropharmacol.* 1993;16(4):295-314.
- Lundstrom K, Turpin MP. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;225(3):1068-1072. doi: 10.1006/bbrc.1996.1296
- Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(28):10753-10758. doi: 10.1073/pnas.0508189103

30. Malhotra AK, Goldman D, Buchanan RW, et al. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol Psychiatry*. 1998;3(1):72-75.
31. Xuan J, Zhao X, He G, et al. Effects of the dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphisms on risperidone response: a pharmacogenetic study. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(2):305-311. doi: 10.1038/sj.npp.1301418
32. Xiao R, Boehnke M. Quantifying and correcting for the winner's curse in genetic association studies. *Genet Epidemiol*. 2009;33(5):453-462. doi: 10.1002/gepi.20398
33. Tsai HT, Caroff SN, Miller DD, et al. A candidate gene study of Tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(1):336-340. doi: 10.1002/ajmg.b.30981
34. Mannisto PT, Ulmanen I, Lundstrom K, et al. Characteristics of catechol O-methyl-transferase (COMT) and properties of selective COMT inhibitors. *Prog Drug Res*. 1992;39:291-350.
35. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*. 1996;6(3):243-250.
36. Farde L, Nyberg S, Oxenstierna G, et al. Positron Emission Tomography Studies on D2 and 5-HT2 Receptor Binding in Risperidone-Treated Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(1):195-235.
37. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, et al. 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry*. 1998;155(7):921-928. doi: 10.1176/ajp.155.7.921
38. Rasmussen K, Aghajanian GK. Potency of antipsychotics in reversing the effects of a hallucinogenic drug on locus coeruleus neurons correlates with 5-HT2 binding affinity. *Neuropsychopharmacology*. 1988;1(2):101-107.
39. Trichard C, Paillere-Martinot ML, Attar-Levy D, et al. Binding of antipsychotic drugs to cortical 5-HT2A receptors: a PET study of chlorpromazine, clozapine, and amisulpride in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1998;155(4):505-508. doi: 10.1176/ajp.155.4.505
40. Arranz MJ, Munro J, Sham P, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res*. 1998;32(2):93-99.
41. Lerer B, Segman RH, Tan EC, et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(3):411-425. doi: 10.1017/S1461145705005389
42. Waeber C, Palacios JM. Binding sites for 5-hydroxytryptamine-2 receptor agonists are predominantly located in striosomes in the human basal ganglia. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994;24(1-4):199-209.
43. Bishop C, Tessmer JL, Ullrich T, et al. Serotonin 5-HT2A receptors underlie increased motor behaviors induced in dopamine-depleted rats by intrastriatal 5-HT2A/2C agonism. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310(2):687-694. doi: 10.1124/jpet.104.066365
44. Caccia S. New antipsychotic agents for schizophrenia: pharmacokinetics and metabolism update. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3(7):1073-1080.
45. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(2):111-122. PMC1874287
46. Kobylecki CJ, Jakobsen KD, Hansen T, et al. CYP2D6 genotype predicts antipsychotic side effects in schizophrenia inpatients: a retrospective matched case-control study. *Neuropsychobiology*. 2009;59(4):222-226. doi: 10.1159/000223734
47. Gunes A, Scordo MG, Jaanson P, Dahl ML. Serotonin and dopamine receptor gene polymorphisms and the risk of extrapyramidal side effects in perphenazine-treated schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;190(4):479-484. doi: 10.1007/s00213-006-0622-x
48. Guzey C, Scordo MG, Spina E, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):233-241. doi: 10.1007/s00228-006-0234-8
49. Gasso P, Mas S, Bernardo M, et al. A common variant in DRD3 gene is associated with risperidone-induced extrapyramidal symptoms. *Pharmacogenomics J*. 2009;9(6):404-410. doi: 10.1038/tpj.2009.26
50. Greenbaum L, Strous RD, Kanyas K, et al. Association of the RGS2 gene with extrapyramidal symptoms induced by treatment with antipsychotic medication. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(7):519-528. doi: 10.1097/FPC.0b013e32800ffbb4
51. Greenbaum L, Smith RC, Rigbi A, et al. Further evidence for association of the RGS2 gene with antipsychotic-induced parkinsonism: protective role of a functional polymorphism in the 3'-untranslated region. *Pharmacogenomics J*. 2009;9(2):103-110. doi: 10.1038/tpj.2008.6
52. Al Hadithy AF, Wilffert B, Bruggeman R, et al. Lack of association between antipsychotic-induced Parkinsonism or its subsymptoms and rs4606 SNP of RGS2 gene in African-Caribbeans and the possible role of the medication: the Curacao extrapyramidal syndromes study X. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(2):123-128. doi: 10.1002/hup.997
53. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36(1):143-164.
54. Eichhammer P, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, et al. Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. *Am J Med Genet*. 2000;96(2):187-191.
55. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *The Lancet*. 2002;359(9323):2086-2087. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08913-4
56. Adan RA, Vanderschuren LJ, la Fleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(4):208-217. doi: 10.1016/j.tips.2008.01.008
57. Davis R, Faulds D. Dexfenfluramine. *Drugs*. 1996;52(5):696-724. doi: 10.2165/00003495-199652050-00007
58. Reynolds GP, Zhang Z-J, Zhang X-B. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *The Lancet*. 2002;359(9323):2086-2087. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08913-4
59. Miller DD, Ellingrod VL, Holman TL, et al. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;133B(1):97-100. doi: 10.1002/ajmg.b.30115
60. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT(2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):677-679. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.677
61. Ellingrod VL, Perry PJ, Ringold JC, et al. Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;134B(1):76-78. doi: 10.1002/ajmg.b.20169
62. Lane HY, Liu YC, Huang CL, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(2):128-134. doi: 10.1097/01.jcp.0000203196.65710.2b
63. Ryu S, Cho EY, Park T, et al. -759 C/T polymorphism of 5-HT2C receptor gene and early phase weight gain associated with antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(3):673-677. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.12.021
64. Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ. The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(6):1021-1028. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.03.019
65. Rosskopf D, Busch S, Manthey I, Siffert W. G protein beta 3 gene: structure, promoter, and additional polymorphisms. *Hypertension*. 2000;36(1):33-41.
66. Siffert W. G-protein beta3 subunit 825T allele and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(1):47-53.
67. Souza RP, De Luca V, Muscettola G, et al. Association of antipsychotic induced weight gain and body mass index with GNB3 gene: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(8):1848-1853. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.08.014
68. Perlis RH, Ganz DA, Avorn J, et al. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(5):427-434.
69. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;50(11):898-911.
70. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(4):195-200.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Застрожин Михаил Сергеевич, к.м.н. [Mikhail S. Zastrozhin, MD, PhD]; адрес: Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 [address: 2/1 Barrikadnaya street, 125993 Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 252-21-04; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0607-4812>; eLibrary SPIN: 5681-4767; e-mail: rudnmed@yandex.ru.
Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Dmitry A. Sychev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556; e-mail: dimasychev@mail.ru.
Гришина Елена Анатольевна, к.б.н., доцент [Elena A. Grishina, MD, PhD, professor associate]; eLibrary SPIN: 3357-3591; e-mail: gelena2010@yandex.ru.
Савченко Людмила Михайловна, к.м.н., доцент [Ludmila M. Savchenko, MD, PhD, professor associate]; eLibrary SPIN: 6638-6651; e-mail: ludmilasavchenkormapo@gmail.com.
Брюн Евгений Алексеевич, д.м.н., профессор [Evgeny A. Bryun, MD, PhD, professor]; e-mail: evgenybryunrmapo@gmail.com.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 14.03.2017. Одобрена к публикации: 27.06.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Застрожин М.С., Сычев Д.А., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А. Фармакодинамические полиморфизмы генов и нежелательные побочные реакции при применении антипсихотических средств // World Journal of Personalized Medicine. – 2017. – Т. 1. – №1. – С.5-12. doi: 10.14341/wjpm9265

TO CITE THIS ARTICLE:

Zastrozhin MS, Sychev DA, Grishina EA, Savchenko LM, Bryun EA. Pharmacodynamic gene polymorphism and adverse drug reactionsthen applying antipsychotics. *World Journal of Personalized Medicine*. 2017;1(1):5-12. doi: 10.14341/wjpm9265