

Амлаев К. Р., Хрипунова А. А., Максименко Л. Л., Хрипунова И. Г., Максименко Е. В., Степанян Т. О.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА КАК НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, г. Ставрополь

Рассмотрены вопросы внедрения в клиническую практику принципов 5P-медицины в части индивидуализации терапевтической тактики с учетом генетических особенностей пациентов. Проведен анализ исследований влияния аллельных вариаций на метаболизм, безопасность и переносимость наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов, рассмотрены основные положения фармакогеномики. Несмотря на широкие перспективы применения полученных данных в клинической практике, существует ряд нерешенных проблем, касающихся доступности генетического тестирования широким слоям населения, неоднозначности подходов к интерпретации получаемых результатов, а также этических вопросов и правового регулирования.

Ключевые слова: фармакогеномика; здравоохранение; персонализированная медицина; генетические варианты; медикаментозная терапия.

Для цитирования: Амлаев К. Р., Хрипунова А. А., Максименко Л. Л., Хрипунова И. Г., Максименко Е. В., Степанян Т. О. Фармакогенетика как неотъемлемая часть персонализированной медицины: проблемы и перспективы. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2024;32(2):173–179. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2024-32-2-173-179>

Для корреспонденции: Амлаев Карэн Робертович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: kum672002@mail.ru

Amlaev K. R., Khripunova A. A., Maksimenko L. L., Khripunova I. G., Maksimenko E. V., Stepanyan T. O.
THE PHARMACOGENETICS AS INTEGRAL PART OF PERSONALIZED MEDICINE: PROBLEMS AND PROSPECTS

The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “The Stavropol State Medical University” of Minzdrav of Russia, 355017, Stavropol, Russia

The article considers issues of implementation into clinical practice the principles of 5P medicine in its part of individualization of therapeutic tactics considering genetic characteristics of patients. The analysis of studies concerning influence of allelic variations on metabolism, safety and tolerance of the most often prescribed medicinal preparations was implemented. The main assumptions of pharmacogenomics were considered. Despite broad perspective of applying obtained data in clinical practice, there are a number of unresolved problems related to accessibility of genetic testing to population, ambiguity of approaches to interpretation of obtaining results, ethical issues and legal regulation.

Keywords: pharmacogenomics; health care; personalized medicine; genetic variations; medicinal therapy.

For citation: Amlaev K. R., Khripunova A. A., Maksimenko L. L., Khripunova I. G., Maksimenko E. V., Stepanyan T. O. The pharmacogenetics as integral part of personalized medicine: problems and prospects. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini*. 2024;32(2):173–179 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2024-32-2-173-179>

For correspondence: Amlaev K. R., doctor of medical sciences, professor, the Head of the Chair of Public Health and Health Care, Medical Prevention and Informatics of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “The Stavropol State Medical University” of Minzdrav of Russia. e-mail: kum672002@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 25.04.2023
Accepted 02.11.2023

На современном этапе развития здравоохранения персонализированная медицина стала настоящим трендом развития науки и клинической практики. Это направление является важнейшей частью подхода, называемого «5P-медицина», характеризующегося максимальной ориентированностью на пациента и использованием индивидуализированных схем диагностики и лечения в зависимости от состояния здоровья конкретного человека.

Наиболее значимый вклад в формирование персонализированного подхода к лечению вносит фармакогеномика — наука, которая использует генетические вариации для индивидуализации медикаментозной терапии [1]. Однако, несмотря на бурное развитие в последние десятилетия и большой

потенциал фармакогеномики, существует ряд нерешенных проблем, касающихся доступности этих исследований широким слоям населения, неоднозначности получаемых результатов, а также этических вопросов и правового регулирования [2].

Общеизвестно, что такие факторы, как пол, возраст, сопутствующие заболевания, факторы окружающей среды и особенности образа жизни, оказывают выраженное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, что, соответственно, меняет ответ на проводимое лечение [3]. Однако, даже если врач учитывает все традиционные факторы риска, в ряде случаев эффективность терапии может быть ниже, а риск нежелательных побочных эффектов выше, чем ожидалось. Тра-

диционно в клинических рекомендациях и инструкциях по применению лекарственных средств указывается необходимость корректировки дозы у пациентов со сниженной функцией почек [4], при наличии тяжелых заболеваний печени [5], а также у детей [6, 7]. Относительно недавно в литературе появились данные о том, что генетические полиморфизмы в большинстве случаев (до 95%) влияют на проявления индивидуальной вариабельности реакции на лекарственные препараты [8].

Несколько исследований показали, что полиморфизмы генов, кодирующих ферменты и транспортеры, могут значительно изменять всасывание, метаболизм и выведение лекарственных средств, что связано со значительными различиями в эффективности, безопасности и переносимости препаратов [9]. Более того, генетические варианты некоторых компонентов иммунной системы, главным образом лейкоцитарных антигенов человека (HLA) и Т-клеточных рецепторов (TCR), могут объяснять клинически значимые побочные эффекты лекарств [10].

С учетом данных этих и многих других исследований Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) [11] и Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (U. S. Food and Drug Administration, FDA) [12] считают изучение фармакогеномики важной частью процесса разработки и регистрации лекарственных средств. Кроме того, рекомендуется, чтобы в инструкции по применению лекарственных средств были включены сведения о зависимости клинических эффектов от генетических вариантов. В США эти данные присутствуют в инструкциях более 100 коммерчески доступных препаратов [13]. Для внедрения фармакогеномики в клиническую практику было создано несколько консорциумов, включая Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) [14]. Эти учреждения публикуют рекомендации по применению препаратов на основе генотипа, чтобы помочь клиницистам понять, как результаты доступных к использованию генетических тестов могут повлиять на оптимизацию медикаментозной терапии у конкретного пациента. Располагая этой информацией, несколько медицинских организаций США включили генетическое тестирование в рутинную клиническую практику [15, 16]. Однако внедрение фармакогеномики в стандарты лечения очень ограничено, что связано с несколькими важными аспектами.

Большинство доступных рандомизированных клинических исследований в области фармакогенетики либо проводились с участием лиц европейского происхождения, либо основывались на исследованиях общегеномных ассоциаций, которые долгое время не обновлялись [17]. В обзоре, посвященном перспективам персонализированной медицины, авторы проанализировали 146 исследований, из которых 104 (71%) были проведены в Северной Америке, 26 (18%) в Азии и только 16 в других странах (Африка, Австралия, Европа и Южная Америка)

[18]. Учитывая, что более 77% населения мира проживает в Азии и Африке (ООН, 2022), концентрация исследований в области фармакогеномики за пределами этих континентов существенно влияет на их клиническую полезность.

В дополнение к необходимости определения генетических характеристик в наименее изученных популяциях не менее важно использовать данные, отражающие генетическое разнообразие различных предковых групп [19]. Доказано, что даже те терапевтические модели, которые были разработаны с учетом геномных исследований, более эффективны, когда принимается во внимание принадлежность к определенной гаплогруппе [20, 21].

Пол также играет важную роль в формировании ответа на медикаментозное лечение. По данным разных авторов, количество побочных реакций на лекарственные препараты у женщин в 1,5—1,7 раза выше, чем у мужчин [22]. Этот факт может объясняться тем, что протоколы лечения основаны на клинических исследованиях, в которых преобладают участники мужского пола, в них не учитывается влияние гендерной принадлежности на безопасность и эффективность назначаемых препаратов [23, 24]. Различия в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств у мужчин и женщин объясняются многими факторами, включая биологические (различия в генах всасывания, метаболизма и экскреции, большее количество жировой ткани у женщин, количество рецепторов и др.) или физиологические (беременность, менопауза) [25, 26]. Хотя во время беременности медикаментозная терапия также применяется, особенности действия препаратов у данной категории женщин остаются плохо изученными, далеко не все доступные к применению лекарственные средства тестируются на безопасность и эффективность во время беременности [27]. Это также касается и периода менопаузы, поскольку, несмотря на изученность влияния генетических вариаций на эффективность и метаболизм эстрогена, по-прежнему существует повышенный риск развития тромбоемболических осложнений, связанный с его применением [28, 29]. Необходимы широкие клинические исследования для лучшего понимания генетических механизмов, лежащих в основе предрасположенности к тромбозам, которые могли бы существенно повлиять на безопасность применения заместительной гормональной терапии у женщин в менопаузе [30, 31]. Учет генетических особенностей, связанных с половой принадлежностью, может стать потенциальным решением существующих на сегодняшний день проблем, связанных с различиями в результатах лечения и частоте развития побочных реакций у мужчин и женщин [32].

Важной проблемой считается также отсутствие общих подходов к определению уровня доказательности, необходимого для внедрения фармакогенетической информации в клинические рекомендации. Организации, которые собирают фармакогенетические данные, включая CPIC и FDA, существенно различаются в интерпретации полученных ре-

Здоровье и общество

зультатов, что частично объясняет, почему рекомендации для персонализации терапии, вырабатываемые разными профессиональными сообществами, бывают противоречивы [33]. Некоторые эксперты считают, что для каждого препарата перед его внедрением в клиническую практику следует собрать результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), четко показывающих, что персонализированная терапия гарантирует более высокие преимущества, чем стандартная терапия [34, 35]. Однако на сегодняшний день результаты РКИ фактически доступны для ограниченного числа препаратов (аценокумарол, фенпрокумон, клопидогрел, статины, варфарин, ингибиторы протонной помпы, азатиоприн, такролимус, тиопурины, абакавир, препараты для высокоактивной антиретровирусной терапии, изониазид, нестероидные противовоспалительные препараты, опиоиды, антидепрессанты, нейропсихиатрические препараты, нортриптилин и венлафаксин). При этом в большинстве исследований показано, что терапевтические стратегии, основанные на фармакогеномике, имеют преимущества в сравнении с традиционными схемами лечения. Так, в группах пациентов, где препараты назначались с учетом генетического тестирования, наблюдается меньше побочных эффектов (21%), чем в контрольной группе, получающей стандартное лечение (27,7%) [36]. Более того, было обнаружено, что использование фармакогенетического тестирования коррелирует со снижением частоты госпитализаций по поводу токсичности лекарств, повышением эффективности терапии и снижением затрат на медицинскую помощь [37]. К сожалению, доступные данные, собранные с помощью РКИ, часто оспариваются из-за методологических ограничений большинства исследований. Наиболее важным ограничением является то, что число включенных пациентов слишком мало для проведения надежного статистического анализа. Поскольку только часть включенных в исследование пациентов несут генную вариацию, связанную с низкой эффективностью или повышенной токсичностью препарата, при фармакогенетической оценке требуется очень большое число пациентов, превышающее количество участников, необходимое для типичного РКИ [38]. Более того, результаты РКИ могут быть противоречивыми и затруднять принятие решения о необходимости рекомендовать проведение специфического фармакогенетического тестирования пациентам, получающим данный препарат. Типичным в этом отношении является случай тестирования на полиморфизм изофермента CYP2D6 у пациентов, получающих тамоксифен. Этот тест первоначально был рекомендован некоторыми экспертами из-за предполагаемого влияния варианта CYP2D6 на эффективность препарата. Однако в настоящее время онкологи обычно не проводят этот тест перед назначением тамоксифена из-за наличия серьезных ошибок генотипирования в нескольких исследованиях [39].

Некоторые ограничения РКИ могут быть преодолены путем проведения масштабного начального скрининга, чтобы оценить важность фармакогенетического тестирования только у пациентов с известной аллельной вариацией. Но этот метод также вызывает споры, поскольку он накладывает серьезные этические ограничения. Если исследуемый вариант связан с повышенным риском опасных для жизни нежелательных явлений, включение пациентов из группы риска в контрольную группу, получающую стандартную терапию, считается неэтичным [40].

С другой стороны, даже данные о возможных экономических преимуществах применения фармакогенетики не всегда свидетельствуют в пользу ее обязательного внедрения в широкую клиническую практику. Систематический анализ 108 исследований, оценивавших 39 препаратов, показал, что определение генетического варианта при назначении лечения было экономически эффективно в 48 случаях (44,4%). Наименьшие преимущества были обнаружены в исследованиях, оценивающих HLA-тестирование на абакавир, аллопуринол или карбамазепин. Всего было проведено 26 исследований, но экономия средств была выявлена только в 15 (57,7%) [41].

Каким бы ни был используемый метод, нет никаких сомнений в том, что внедрение фармакогенетики в клиническую практику может быть очень затратным для системы здравоохранения, особенно когда речь идет о редко назначаемых препаратах и относительно необычных генетических вариантах. Более того, вопрос широкого использования генетического тестирования остается очень сложным, поскольку включает в себя несколько этапов и вовлекает в процесс принятия решения разные заинтересованные стороны. Выбор изучаемых признаков осуществляется с учетом того, какие тесты разрешены в конкретной стране и доступны для исследования, а также характеристик пациентов с определенной патологией. Исследования инициируются фармацевтическими компаниями или медицинскими центрами, при этом в процесс вовлекаются лаборатории, непосредственно осуществляющие анализ аллельных вариантов генов. Ответственность при принятии решения, какой пациент должен пройти тестирование, интерпретации результатов теста и, наконец, выбора определенной терапевтической тактики лежит на медицинских работниках. Сложность организации таких исследований, высокие затраты на оплату труда сотрудников лабораторий, приобретение реактивов и расходных материалов для анализа в сочетании с необходимостью объяснения пациентам преимуществ генетического тестирования еще больше затрудняют внедрение фармакогенетики в клиническую практику [42].

Реализация подходов персонализированной медицины дополнительно осложняется в педиатрической практике, что связано с дефицитом знаний о клинической полезности и экономической эффективности фармакогенетики для детского населения.

На данный момент CPIC опубликовал 26 рекомендаций, используя данные исследований, проведенных в основном на взрослых людях. Около половины этих препаратов не изучались у детей или имеют ограниченные доказательства безопасности в педиатрической практике. Использование этих рекомендаций применительно к детям и подросткам остается спорным [43]. Однако фармакогенетические исследования в этой области продолжаются, что ведет к лучшему пониманию наследственных основ мультифакторных заболеваний и повышению эффективности их лечения [44].

Также существуют пробелы в понимании роли фармакогенетики у пожилых людей. Заболеваемость, смертность и расходы на медицинскую помощь из-за побочных реакций на лекарственные препараты являются серьезной проблемой в гериатрической практике, хотя многие из них предсказуемы и их можно избежать [45]. С увеличением продолжительности жизни и старением населения экономическое бремя госпитализации в связи с нежелательными реакциями и недостаточной эффективностью медикаментозной терапии будет только усугубляться [46]. Растет число исследований, подтверждающих позитивный эффект учета генетических полиморфизмов при составлении схем лечения пожилых пациентов [47]. Учитывая широкую распространенность полипрагмазии в гериатрической практике, значимость фармакогенетических исследований у пожилых трудно переоценить.

Еще одной важной проблемой, препятствующей активному внедрению фармакогеномики в клиническую практику, является низкая информированность медицинских работников об этом методе персонализации терапии. Так, в исследовании [48] показано, что курсы по фармакогеномике включены в учебные программы по медицине и фармации лишь в 10% случаев.

И если большинство программ по внедрению фармакогеномики, реализованных на сегодняшний день, проводятся в рамках городских систем здравоохранения или крупных академических институтов [49], то в отдаленных районах, особенно сельской местности, применение принципов персонализированной медицины крайне затруднительно. Таким образом может усугубляться и без того существующее неравенство в получении медицинской помощи [2]. Чтобы преодолеть возникающие барьеры, необходимо рассмотреть инновационные подходы, в том числе использование инструментов телемедицины [50].

Заключение

Персонализированная медицина может значительно улучшить эффективность терапии различных мультифакторных заболеваний, а также стратегии популяционной профилактики. Учет генетических вариаций может привести к корректировке обычно рекомендуемых дозировок препаратов, улучшению фармакологической безопасности и

снижению побочных эффектов, связанных с приемом лекарств. Однако в настоящее время очень немногие медицинские центры руководствуются результатами генетического тестирования при выборе терапевтической тактики. Наиболее важными факторами, препятствующими активному внедрению фармакогенетики, являются недостаточное знание частоты генетических вариаций в данной популяции, высокие затраты на проведение исследований, пробелы в знаниях медицинских работников, а также этические и правовые коллизии. Клиницисты наряду с традиционно учитываемыми факторами риска должны научиться использовать данные генетического исследования при назначении лечения. При этом следует понимать, что фармакогеномика — это лишь одна из переменных, которые следует учитывать при персонализации терапии. Существенно помочь в этом отношении могли бы алгоритмы, включающие клинические и генетические факторы. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования роли аллельных вариантов в обеспечении эффективности и безопасности медикаментозной терапии. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на проведении упреждающего фармакогенетического панельного тестирования для пациентов с хроническими заболеваниями и на оценке истинной частоты изученных генетических отклонений в различных популяциях. Поскольку большинство рекомендаций основаны на оценке влияния генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность одного лекарственного средства, для пожилых людей с полипрагмазией крайне важно разработать методы и инструменты для прогнозирования множественных взаимодействий препаратов с генами. Кроме того, необходимо разработать эффективные, удобные для пользователя инструменты поддержки принятия клинических решений, стандартизировать терминологию и практику, доказать экономическую эффективность фармакогеномики. Этот процесс растянут во времени и требует больших усилий систем здравоохранения разных стран, но ожидаемый результат станет основополагающим шагом в решении проблем безопасности и эффективности лекарственной терапии.

Исследование не имело спонсорской поддержки.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Principi N., Petropoulos K., Esposito S. Impact of Pharmacogenomics in Clinical Practice. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(11):1596. doi: 10.3390/ph16111596
2. Shaaban S., Ji Y. Pharmacogenomics and health disparities, are we helping? *Front. Genet.* 2023;14:1099541. doi: 10.3389/fgene.2023.1099541
3. Thummel K. E., Lin Y. S. Sources of interindividual variability. In: *Enzyme Kinetics in Drug Metabolism*; Humana Press: Totowa, NJ, USA, 2014. P. 363—415.
4. Joy M. S. Impact of glomerular kidney diseases on the clearance of drugs. *J. Clin. Pharmacol.* 2012;52(Suppl. S1):23S—34S.
5. Weersink R. A., Bouma M., Burger D. M., Drenth J. P., Hunfeld N. G., Kranenburg M., Monster-Simons M. H., van Putten S. A., Metselaar H. J., Taxis K. Evaluating the safety and dosing of drugs in patients with liver cirrhosis by literature review and expert opinion. *BMJ Open.* 2016;6:e012991.

Здоровье и общество

6. Ruggiero A., Ariano A., Triarico S., Capozza M. A., Ferrara P., Attina G. Neonatal pharmacology and clinical implications. *Drugs Context*. 2019;8:212608.
7. Porta A., Esposito S., Menson E., Spyridis N., Tsofia M., Sharland M., Principi N. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010;66:919–27.
8. Kalow W., Tang B. K., Endrenyi L. Hypothesis: Comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*. 1998;8:283–9.
9. Relling M., Evans W. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015;526:343–50.
10. Wang C.-W., Preclaro I. A. C., Lin W.-H., Chung W.-H. An Updated Review of Genetic Associations with Severe Adverse Drug Reactions: Translation and Implementation of Pharmacogenomic Testing in Clinical Practice. *Front. Pharmacol.* 2022;13:886377.
11. European Medicines Agency. Use of Pharmacogenetic Methodologies in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products — Scientific Guideline. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/use-pharmacogenetic-methodologies-pharmacokinetic-evaluation-medicinal-products-scientific-guideline> (дата обращения 01.09.2023).
12. U.S Food and Drug Administration. Administration Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling. Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacogenomics-premarket-evaluation-early-phase-clinical-studies-and-recommendations> (дата обращения 01.09.2023).
13. U. S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenetic Associations. Режим доступа: www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations (дата обращения 01.09.2023).
14. Relling M. V., Klein T. E., Gammal R. S., Whirl-Carrillo M., Hoffman J. M., Caudle K. E. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 years later. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020;107:171–5.
15. Borobia A. M., Dapia I., Tong H. Y., Arias P., Munoz M., Tenorio J., Hernandez R., Garda Garda I., Gordo G., Ramirez E. Clinical Implementation of Pharmacogenetic Testing in a Hospital of the Spanish National Health System: Strategy and Experience over 3 Years. *Clin. Transl. Sci.* 2018;11:189–99.
16. Chen T., O'Donnell P. H., Middlestadt M., Ruhnke G. W., Danahey K., van Wijk X. M., Choksi A., Knoebel R., Hartman S., Yeo K. T. J. Implementation of pharmacogenomics into inpatient general medicine. *Pharmacogenetics Genom.* 2023;33:19–23.
17. Magavern E. F., Gurdasani D., Ng F. L., Lee S. S. J. Health equality, race and pharmacogenomics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2022;88(1):27–33. doi: 10.1111/bcp.14983
18. Popejoy A. B. Diversity in precision medicine and pharmacogenetics: Methodological and conceptual considerations for broadening participation. *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2019;12:257–71. doi: 10.2147/PGPM.S179742
19. Yang H. C., Chen C. W., Lin Y. T., Chu S. K. Genetic ancestry plays a central role in population pharmacogenomics. *Commun. Biol.* 2021;4:171. doi: 10.1038/s42003-021-01681-6
20. Alzubiedi S., Saleh M. I. Pharmacogenetic-guided warfarin dosing algorithm in african-Americans. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2016;67:86–92. doi: 10.1097/FJC.0000000000000317
21. Shendre A., Dillon C., Limdi N. A. Pharmacogenetics of warfarin dosing in patients of African and European ancestry. *Pharmacogenomics*. 2018;19:1357–71. doi: 10.2217/pgs-2018-0146
22. Madla C. M., Gavins F. K. H., Merchant H. A., Orlu M., Murdan S., Basit A. W. Let's talk about sex: Differences in drug therapy in males and females. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021;175:113804. doi: 10.1016/j.addr.2021.05.014
23. Manteuffel M., Williams S., Chen W., Verbrugge R. R., Pittman D. G., Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(2):112–9. doi: 10.1089/jwh.2012.3972
24. Ravindran T. S., Teerawattananon Y., Tannenbaum C., Vijayasingham L. Making pharmaceutical research and regulation work for women. *BMJ*. 2020;371:m3808. doi: 10.1136/bmj.m3808
25. Mezzalana S., Toffoli G. The effects of sex on pharmacogenetically guided drug treatment. *Pharmacogenomics*. 2021;22(15):959–62. doi: 10.2217/pgs-2021-0088
26. Haas D. M., Marsh D. J., Dang D. T., Parker C. B., Wing D. A., Simhan H. N. Prescription and other medication use in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2018;131(5):789–98. doi: 10.1097/AOG.0000000000002579
27. Betcher H. K., George A. L., Jr. Pharmacogenomics in pregnancy. *Semin. Perinatol.* 2020;44(3):151222. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151222
28. Wall E. H., Hewitt S. C., Case L. K., Lin C. Y., Korach K. S., Teuscher C. The role of genetics in estrogen responses: A critical piece of an intricate puzzle. *FASEB J.* 2014;28(12):5042–54. doi: 10.1096/fj.14-260307
29. Moyer A. M., de Andrade M., Faubion S. S., Kapoor E., Dudenkov T., Weinshilboum R. M. SLC01B1 genetic variation and hormone therapy in menopausal women. *Menopause*. 2018;25(8):877–82. doi: 10.1097/GME.0000000000001109
30. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. doi: 10.1136/bmj.k4810
31. Abou-Ismaïl M. Y., Citla Sridhar D., Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb. Res.* 2020;192:40–51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.008
32. Mauvais-Jarvis F., Berthold H. K., Campesi I., Carrero J. J., Dakal S., Franconi F. Sex- and gender-based pharmacological response to drugs. *Pharmacol. Rev.* 2021;73(2):730–62. doi: 10.1124/pharmrev.120.000206
33. Huebner T., Steffens M., Scholl C. Current status of the analytical validation of next generation sequencing applications for pharmacogenetic profiling. *Mol. Biol. Rep.* 2023;50:9587–99.
34. Koch B. C., van Schaik R. H., van Gelder T., Mathijssen R. H. Rotterdam Clinical Pharmacology Pharmacogenetics Group. Doubt about the feasibility of preemptive genotyping. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013;93:233.
35. Wang B., Canestaro W. J., Choudhry N. K. Clinical evidence supporting pharmacogenomic biomarker testing provided in US Food and Drug Administration drug labels. *JAMA Intern. Med.* 2014;174:1938–44.
36. Swen J. J., van der Wouden C. H., Manson L. E., Abdullah-Koolmees H., Blagec K., Blagus T., Bohringer S., Cambon-Thomsen A., Cecchin E., Cheung K. C. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: An open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023;401:347–56.
37. Karamperis K., Koromina M., Papantoniou P., Skokou M., Kanelakis F., Mitropoulos K., Vozikis A., Muller D. J., Patrinos G. P., Mitropoulou C. Economic evaluation in psychiatric pharmacogenomics: A systematic review. *Pharmacogenom. J.* 2021;21:533–41.
38. Frueh F. W. Back to the future: Why randomized controlled trials cannot be the answer to pharmacogenomics and personalized medicine. *Pharmacogenomics*. 2009;10:1077–81.
39. Visvanathan K., Hurley P., Bantug E., Brown P., Col N. F., Cuzick J., Davidson N. E., DeCensi A., Fabian C., Ford L. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:2942–62.
40. Relling M. V., Altman R. B., Goetz M. P., Evans W. E. Clinical implementation of pharmacogenomics: Overcoming genetic exceptionalism. *Lancet Oncol.* 2010;11:507–9.
41. Morris S. A., Alsaïdi A. T., Verbyla A., Cruz A., Macfarlane C., Bauer J., Patel J. N. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022;112:1318–28.
42. Kabbani D., Akika R., Wahid A., Daly A. K., Cascorbi I., Zgheib N. K. Pharmacogenomics in practice: A review and implementation guide. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1189976.
43. Roberts T. A., Wagner J. A., Sandritter T., Black B. T., Gaedigk A., Stancil S. L. Retrospective review of pharmacogenetic testing at an academic children's hospital. *Clin. Transl. Sci.* 2021;14(1):412–1. doi: 10.1111/cts.12895
44. Ramsey L. B., Namerow L. B., Bishop J. R., Hicks J. K., Bousman C., Croarkin P. E. Thoughtful clinical use of pharmacogenetics in child and adolescent psychopharmacology. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2021;460(6):660–4. doi: 10.1016/j.jaac.2020.08.006
45. Hoel R. W., Giddings Connolly R. M., Takahashi P. Y. Polypharmacy management in older patients. *Mayo Clin. Proc.* 2021;96(1):242–56. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.012
46. Malki M. A., Pearson E. R. Drug-drug-gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenom. J.* 2020;20(3):355–66. doi: 10.1038/s41397-019-0122-0

47. Inventor B. R., Paun O. Pharmacogenomics in older adults: An integrative review. *Res. Gerontol. Nurs.* 2021;14(4):211–20. doi: 10.3928/19404921-20210428-01
48. Karas Kuzelicki N., Prodan Zitnik I., Gurwitz D., Llerena A., Cascorbi I., Siest S., Simmaco M., Ansari M., Pazzagli M., Di Resta C. Pharmacogenomics education in medical and pharmacy schools: Conclusions of a global survey. *Pharmacogenomics.* 2019;20:643–57.
49. Leitch T. M., Killam S. R., Brown K. E., Katseanes K. C., George K. M., Schwanke C. Ensuring equity: Pharmacogenetic implementation in rural and tribal communities. *Front. Pharmacol.* 2022;13:953142. doi: 10.3389/fphar.2022.953142
50. Naik H., Palaniappan L., Ashley E. A., Scot S. A. Digital health applications for pharmacogenetic clinical trials. *Genes. (Basel)* 2020;11(11):1261. doi: 10.3390/genes11111261
- Yeo K. T. J. Implementation of pharmacogenomics into inpatient general medicine. *Pharmacogenetics Genom.* 2023;33:19–23.
17. Magavern E. F., Gurdasani D., Ng F. L., Lee S. S. J. Health equality, race and pharmacogenomics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2022;88(1):27–33. doi: 10.1111/bcp.14983
18. Popejoy A. B. Diversity in precision medicine and pharmacogenetics: Methodological and conceptual considerations for broadening participation. *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2019;12:257–71. doi: 10.2147/PGPM.S179742
19. Yang H. C., Chen C. W., Lin Y. T., Chu S. K. Genetic ancestry plays a central role in population pharmacogenomics. *Commun. Biol.* 2021;4:171. doi: 10.1038/s42003-021-01681-6
20. Alzubiedi S., Saleh M. I. Pharmacogenetic-guided warfarin dosing algorithm in african-Americans. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2016;67:86–92. doi: 10.1097/FJC.0000000000000317
21. Shendre A., Dillon C., Limdi N. A. Pharmacogenetics of warfarin dosing in patients of African and European ancestry. *Pharmacogenomics.* 2018;19:1357–71. doi: 10.2217/pgs-2018-0146
22. Madla C. M., Gavins F. K. H., Merchant H. A., Orlu M., Murdan S., Basit A. W. Let's talk about sex: Differences in drug therapy in males and females. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021;175:113804. doi: 10.1016/j.addr.2021.05.014
23. Manteuffel M., Williams S., Chen W., Verbrugge R. R., Pittman D. G., Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J. Womens Health (Larchmt).* 2014;23(2):112–9. doi: 10.1089/jwh.2012.3972
24. Ravindran T. S., Teerawattananon Y., Tannenbaum C., Vijayasingham L. Making pharmaceutical research and regulation work for women. *BMJ.* 2020;371:m3808. doi: 10.1136/bmj.m3808
25. Mezzalana S., Toffoli G. The effects of sex on pharmacogenetically guided drug treatment. *Pharmacogenomics.* 2021;22(15):959–62. doi: 10.2217/pgs-2021-0088
26. Haas D. M., Marsh D. J., Dang D. T., Parker C. B., Wing D. A., Simhan H. N. Prescription and other medication use in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2018;131(5):789–98. doi: 10.1097/AOG.00000000000002579
27. Betcher H. K., George A. L., Jr. Pharmacogenomics in pregnancy. *Semin. Perinatol.* 2020;44(3):151222. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151222
28. Wall E. H., Hewitt S. C., Case L. K., Lin C. Y., Korach K. S., Teuscher C. The role of genetics in estrogen responses: A critical piece of an intricate puzzle. *FASEB J.* 2014;28(12):5042–54. doi: 10.1096/fj.14-260307
29. Moyer A. M., de Andrade M., Faubion S. S., Kapoor E., Dudenkov T., Weinshilboum R. M. SLC01B1 genetic variation and hormone therapy in menopausal women. *Menopause.* 2018;25(8):877–82. doi: 10.1097/GME.0000000000001109
30. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: Nested case-control studies using the QRResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019;364:k4810. doi: 10.1136/bmj.k4810
31. Abou-Ismael M. Y., Citla Sridhar D., Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb. Res.* 2020;192:40–51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.008
32. Mauvais-Jarvis F., Berthold H. K., Campesi I., Carrero J. J., Dakal S., Franconi F. Sex- and gender-based pharmacological response to drugs. *Pharmacol. Rev.* 2021;73(2):730–62. doi: 10.1124/pharmrev.120.000206
33. Huebner T., Steffens M., Scholl C. Current status of the analytical validation of next generation sequencing applications for pharmacogenetic profiling. *Mol. Biol. Rep.* 2023;50:9587–99.
34. Koch B. C., van Schaik R. H., van Gelder T., Mathijssen R. H. Rotterdam Clinical Pharmacology Pharmacogenetics Group. Doubt about the feasibility of preemptive genotyping. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013;93:233.
35. Wang B., Canestaro W. J., Choudhry N. K. Clinical evidence supporting pharmacogenomic biomarker testing provided in US Food and Drug Administration drug labels. *JAMA Intern. Med.* 2014;174:1938–44.
36. Swen J. J., van der Wouden C. H., Manson L. E., Abdullah-Koolmees H., Blagec K., Blagus T., Bohringer S., Cambon-Thomsen A., Cecchin E., Cheung K. C. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: An open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet.* 2023;401:347–56.
37. Karamperis K., Koromina M., Papantoniou P., Skokou M., Kanelakis F., Mitropoulos K., Vozikis A., Muller D. J., Patrinos G. P., Mi-

Поступила 25.04.2023
Принята в печать 02.11.2023

REFERENCES

1. Principi N., Petropoulos K., Esposito S. Impact of Pharmacogenomics in Clinical Practice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(11):1596. doi: 10.3390/ph16111596
2. Shaaban S., Ji Y. Pharmacogenomics and health disparities, are we helping? *Front. Genet.* 2023;14:1099541. doi: 10.3389/fgene.2023.1099541
3. Thummel K. E., Lin Y. S. Sources of interindividual variability. In: *Enzyme Kinetics in Drug Metabolism*; Humana Press: Totowa, NJ, USA, 2014. P. 363–415.
4. Joy M. S. Impact of glomerular kidney diseases on the clearance of drugs. *J. Clin. Pharmacol.* 2012;52(Suppl. S1):23S–34S.
5. Weersink R. A., Bouma M., Burger D. M., Drenth J. P., Hunfeld N. G., Kranenburg M., Monster-Simons M. H., van Putten S. A., Metselaar H. J., Taxis K. Evaluating the safety and dosing of drugs in patients with liver cirrhosis by literature review and expert opinion. *BMJ Open* 2016;6:e012991.
6. Ruggiero A., Ariano A., Triarico S., Capozza M. A., Ferrara P., Attina G. Neonatal pharmacology and clinical implications. *Drugs Context.* 2019;8:212608.
7. Porta A., Esposito S., Menson E., Spyridis N., Tsolia M., Sharland M., Principi N. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010;66:919–27.
8. Kalow W., Tang B. K., Endrenyi L. Hypothesis: Comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics.* 1998;8:283–9.
9. Relling M., Evans W. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature.* 2015;526:343–50.
10. Wang C.-W., Preclaro I. A. C., Lin W.-H., Chung W.-H. An Updated Review of Genetic Associations with Severe Adverse Drug Reactions: Translation and Implementation of Pharmacogenomic Testing in Clinical Practice. *Front. Pharmacol.* 2022;13:886377.
11. European Medicines Agency. Use of Pharmacogenetic Methodologies in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products — Scientific Guideline. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/use-pharmacogenetic-methodologies-pharmacokinetic-evaluation-medicinal-products-scientific-guideline> (accessed 01.09.2023).
12. U.S. Food and Drug Administration. Administration Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacogenomics-premarket-evaluation-early-phase-clinical-studies-and-recommendations> (accessed 01.09.2023).
13. U. S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenetic Associations. Available at: www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations (accessed 01.09.2023).
14. Relling M. V., Klein T. E., Gammal R. S., Whirl-Carrillo M., Hoffman J. M., Caudle K. E. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 years later. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020;107:171–5.
15. Borobia A. M., Dapia I., Tong H. Y., Arias P., Munoz M., Tenorio J., Hernandez R., Garda Garda I., Gordo G., Ramirez E. Clinical Implementation of Pharmacogenetic Testing in a Hospital of the Spanish National Health System: Strategy and Experience over 3 Years. *Clin. Transl. Sci.* 2018;11:189–99.
16. Chen T., O'Donnell P. H., Middlestadt M., Ruhnke G. W., Danahey K., van Wijk X. M., Choksi A., Knoebel R., Hartman S.,

Здоровье и общество

- tropoulou C. Economic evaluation in psychiatric pharmacogenomics: A systematic review. *Pharmacogenom. J.* 2021;21:533–41.
38. Frueh F. W. Back to the future: Why randomized controlled trials cannot be the answer to pharmacogenomics and personalized medicine. *Pharmacogenomics.* 2009;10:1077–81.
39. Visvanathan K., Hurley P., Bantug E., Brown P., Col N. F., Cuzick J., Davidson N. E., DeCensi A., Fabian C., Ford L. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:2942–62.
40. Relling M. V., Altman R. B., Goetz M. P., Evans W. E. Clinical implementation of pharmacogenomics: Overcoming genetic exceptionalism. *Lancet Oncol.* 2010;11:507–9.
41. Morris S. A., Alsaidi A. T., Verbyla A., Cruz A., Macfarlane C., Bauer J., Patel J. N. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022;112:1318–28.
42. Kabbani D., Akika R., Wahid A., Daly A. K., Cascorbi I., Zgheib N. K. Pharmacogenomics in practice: A review and implementation guide. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1189976.
43. Roberts T. A., Wagner J. A., Sandritter T., Black B. T., Gaedigk A., Stancil S. L. Retrospective review of pharmacogenetic testing at an academic children's hospital. *Clin. Transl. Sci.* 2021;14(1):412–1. doi: 10.1111/cts.12895
44. Ramsey L. B., Namerow L. B., Bishop J. R., Hicks J. K., Bousman C., Croarkin P. E. Thoughtful clinical use of pharmacogenetics in child and adolescent psychopharmacology. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2021;460(6):660–4. doi: 10.1016/j.jaac.2020.08.006
45. Hoel R. W., Giddings Connolly R. M., Takahashi P. Y. Polypharmacy management in older patients. *Mayo Clin. Proc.* 2021;96(1):242–56. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.012
46. Malki M. A., Pearson E. R. Drug-drug-gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenom. J.* 2020;20(3):355–66. doi: 10.1038/s41397-019-0122-0
47. Inventor B. R., Paun O. Pharmacogenomics in older adults: An integrative review. *Res. Gerontol. Nurs.* 2021;14(4):211–20. doi: 10.3928/19404921-20210428-01
48. Karas Kuzelicki N., Prodan Zitnik I., Gurwitz D., Llerena A., Cascorbi I., Siest S., Simmaco M., Ansari M., Pazzagli M., Di Resta C. Pharmacogenomics education in medical and pharmacy schools: Conclusions of a global survey. *Pharmacogenomics.* 2019;20:643–57.
49. Leitch T. M., Killam S. R., Brown K. E., Katseanes K. C., George K. M., Schwanke C. Ensuring equity: Pharmacogenetic implementation in rural and tribal communities. *Front. Pharmacol.* 2022;13:953142. doi: 10.3389/fphar.2022.953142
50. Naik H., Palaniappan L., Ashley E. A., Scot S. A. Digital health applications for pharmacogenetic clinical trials. *Genes. (Basel)* 2020;11(11):1261. doi: 10.3390/genes11111261