

## АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК: 616-053.2/31-056.7:615

DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.20

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ:  
ВІД ТЕОРІЇ ДО ПРАКТИКИ  
В ПЕРИНАТОЛОГІЇ ТА ПЕДІАТРІЇ

О. О. Скавінська<sup>1</sup>, Ю. І. Чернявська<sup>2</sup>,  
Л. Є. Фіщук<sup>1</sup>, В. І. Похилько<sup>2</sup>,  
О. Г. Євсєнкова<sup>3</sup>, З. І. Россоха<sup>1</sup>

ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики  
МОЗ України»<sup>1</sup> (м. Київ, Україна),  
Полтавський державний медичний університет<sup>2</sup>  
(м. Полтава, Україна),  
Національний університет охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика<sup>3</sup> (м. Київ, Україна)

**Резюме**

Фармакогенетичне тестування (ФТ) – сучасний інструмент у практиці лікаря, який робить можливим прийняття правильного клінічного рішення у складних випадках при відсутності очікуваного результату від вжитих лікувальних заходів. Зрозуміло, що так само, як цілий ряд захворювань, запрограмованими генетично є і певні метаболічні процеси людського організму. Тому, незважаючи на велику кількість нез'ясованих механізмів індивідуальної реакції на лікарські засоби, генетичне тестування займає одну з провідних позицій серед методів підбору медикаментозної терапії у складних клінічних випадках.

Проте для успішного впровадження цього перспективного методу необхідно подолати цілу низку перешкод, серед яких – лімітованість доказів ефективності, етичні, юридичні і соціальні фактори. Метою даного огляду є висвітлення сучасних концепцій та практичних аспектів використання ФТ. У статті розглянута проблематика розширення показань до ФТ, коли воно не обмежується лише превентивним застосуванням. ФТ дозволяє ідентифікувати препарати з підвищеним ризиком спричинення побічних ефектів, визначити ліки з вузьким терапевтичним індексом, зменшити кількість лікарських засобів при лікуванні, підібрати дозування препарату. У практиці лікаря можуть використовуватися різноманітні платформи ФТ, які, в основному, можна поділити на дві категорії – тести на основі генотипування та секвенування. В залежності від того, який ген тестується, можуть бути використані різні алгоритми побудови результатів. Деякі варіанти генів можна описати з точки зору метаболічної активності, деякі – за їхньою загальною функцією, а інші – лише як присутні або відсутні. Результати для варіантів генів також можна повідомити у вигляді нормальної, проміжної або низької функції відповідного гена. Фармакогенетичні клінічні системи підтримки прийняття рішень (Pharmacogenetic Clinical Decision Support Systems, CDSS) – це комп'ютерні системи, які допомагають постачальникам медичних послуг призначати ліки на місці надання медичної допомоги. Ці системи надають лікарям та іншим постачальникам медичних послуг належним чином відфільтровану фармакогенетичну інформацію, таку як попередження про взаємодію варіантів генів з ліками або рекомендації щодо лікування для конкретного пацієнта. Фармакогенетичну CDSS можна або інтегрувати в локальну лікарняну інформаційну систему, або використовувати як окрему програму, таку як веб-сервіс або мобільний додаток. Фармакогенетика може збільшити кількість та якість інформації, доступної вагітним жінкам та їхнім лікарям про застосування лікарських засобів під час вагітності. Впровадження рекомендацій з ФТ в рутинну педіатричну практику вимагає ретельно скоординованих стратегій на національному, регіональному рівнях і в медичних установах. Поки що фармакогенетика надає мозаїчну інформацію, пов'язану з асоціацією між відповіддю на медикаментозну терапію залежно від генетичного фону. Очікується, що наступним етапом буде дослідження на більшій групі учасників, вивчення внеску епігенетичних факторів, і надання клінічних рекомендацій для коригування або вибору терапії на основі особистих характеристик пацієнта.

**Ключові слова:** фармакогенетичне тестування; генотипування; секвенування, клінічні системи прийняття рішень; вагітні жінки і діти.

**Вступ**

Фармакогенетика – це розділ медицини, що вивчає генетично зумовлені реакції організму на введення лікарських засобів. Термін «фармакогенетика» уперше був запропонований німецьким вченим Фрідріхом Фогелем у 1959 році, який звернув увагу на участь генетичних факторів у реакції організму на речовини, що надходять ззовні, особливо на фармацевтичні препарати [1].

На сьогодні загальновідомо, що відповідь організму людини на лікування фармацевтичними препаратами часто контролюється генами, що кодують білки, які беруть участь у метаболізмі даних препаратів, їх трансформації, зумовлюють особливості їх фармакокінетики та

фармакодинаміки [2]. Недоліком значної частки досліджень у галузі фармакогенетики є невірна інтерпретація результатів через необ'єктивний дизайн експерименту, недостатній період спостереження, малий обсяг вибірки, неврахування популяційних відмінностей, тощо. Тому викликом сьогодення є необхідність розробки та проведення валідних досліджень у цій галузі.

У клінічній практиці лікар дотримується національних стандартів та протоколів спеціалізованої медичної допомоги, заснованих на засадах доказової медицини [3]. Проте лікар значною мірою може змінювати терапію з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта, керуючись альтернативними препаратами, що не заборонені

інструкцією до застосування, його фінансових можливостей, уподобань і способу життя. Ще однією причиною зміни терапії є побічні реакції та випадки відсутності ефективної дії при застосуванні лікарських засобів. Не зважаючи на те, що причини резистентності до дії лікарських засобів є досі не вивченими, існує припущення про генетичну детермінованість цього явища, що вже доведено на прикладі існування декількох генетично детермінованих типів обміну нітратів в організмі, і пояснює різні терміни виникнення толерантності до терапії серцево-судинних захворювань препаратами групи нітратів [4]. Зрозуміло, що так само, як цілий ряд захворювань, запрограмованими генетично є і певні метаболічні процеси людського організму. Тому, незважаючи на велику кількість нез'ясованих механізмів індивідуальної реакції на лікарські засоби, генетичне тестування займає одну з провідних позицій серед методів підбору медикаментозної терапії у складних клінічних випадках.

У статті розглянуто досягнення фармакогенетики у галузі охорони здоров'я та персоналізованої медицини. Даний огляд узагальнює інформацію про фармакогенетику та сучасні напрямки фармакогенетичного тестування, його клінічного застосування, практичних підходів, та має на меті окреслення проблем і недоліків даного методу.

### Технічні особливості фармакогенетичного тестування.

Фармакогенетичне тестування (ФТ) полягає у визначенні генетичних особливостей пацієнтів з метою підбору дієвого лікарського засобу, його ефективної дози та визначення схеми лікування. Слід зазначити, що ФТ вже близько 20 років є доступним для клінічного використання. У практиці лікаря можуть використовуватися різноманітні платформи ФТ, які, в основному, можна поділити на дві категорії – тести на основі генотипування та секвенування.

Під час виконання тестів на основі генотипування проводять ідентифікацію конкретних варіантів генів, що пов'язані з певною реакцією на лікарські засоби, і на основі визначеного генотипу пацієнта/досліджуваної особи прогнозують його фенотип. Застосування таких тестів є особливо ефективним для добре вивчених і поширених варіантів генів. Недоліком є те, що частота таких варіантів генів, як правило, має популяційні відмінності. Тому безпека і ефективність застосування лікарських засобів можуть дуже відрізнятися залежно від етногеографічного походження пацієнта [5]. Також тести на основі генотипування не можуть виявити варіанти генів, які не були включені в початковий дизайн тесту, що значно знижує можливості прогнозування щодо ефективності застосування конкретного лікарського засобу. Ще одним недоліком може бути невірне визначення фенотипу. Наприклад, у пацієнта/досліджуваної особи проводять ФТ гена *CYP2C9* лише за варіантом *rs1799853* (також відомий, як варіант *CYP2C9\*2*). Результатом даного тестування визначено генотип  $*1/*1$ . Але цей пацієнт/досліджувана особа є носієм генотипу  $*3/*3$  за варіантом *rs1057910* гена *CYP2C9* (також відомий, як варіант *CYP2C9\*3*), який не включений до дизайну даного ФТ. Отже, цей пацієнт/досліджувана особа буде помилково визначений як носій «дикого типу» (або носій генотипу  $*1/*1$ ) і, відповідно, прогнозуватися, що він є «normal metabolizer», тобто має фермент із нормальною активністю [6].

Тести на основі секвенування, на протигагу, можуть виявити всі варіанти, розташовані в будь-якому місці секвенуваної ділянки гена, включно з новими, не ідентифікованими раніше. Застосування цього виду тестування є особливо ефективним для високоваріабельних генів. Проте, цей вид тестів відзначається складною інтерпретацією результатів, адже часто визначені варіанти генів мають невідомий/суперечливий вплив на метаболізм ліків або взагалі є нововизначеними варіантами генів із взагалі невизначеним впливом. Також можуть виникнути технічні труднощі, які пов'язані із псевдогенами, конверсією генів, тощо [7]. Ще одним значним недоліком ФТ на основі секвенування є його висока вартість. Тим не менш, застосування обох видів тестування у сучасній клінічній практиці з діагностичною та профілактичною метою (у фенотипово здорових людей з факторами ризику) все більше зростає.

Цілком зрозуміло, що існують відмінності в результатах ФТ лабораторій, які використовують різні методи. Проте слід знати, що можуть відрізнятися і результати лабораторій, які використовують однакові методи. Для прикладу, лабораторії, які використовують тести на основі генотипування, можуть визначати різні варіанти одного і того ж гена. А лабораторії, які використовують тести на основі секвенування, можуть секвенувати різні ділянки одного і того ж гена. Така різниця у результатах лабораторій не є неправдивим результатом ФТ, це скоріше пов'язано із розробленням нових сучасних методик тестування та відсутністю їх належної стандартизації [7].

### Час та контингент фармакогенетичного тестування.

Сьогодні ФТ використовуються у різних галузях медицини – психіатрії, кардіології, онкології та анестезіології, але прийняття рішення щодо показань та виду ФТ є складним. Історично склалося так, що тестування робилося тільки тоді, коли пацієнту мали призначити специфічне лікування (у цьому випадку тест міг стати основою для вибору лікарського засобу та його дозуванням) або якщо пацієнт повідомив про певну побічну реакцію на лікарський засіб в анамнезі. Оскільки таке ФТ виконується при конкретному зверненні пацієнта і необхідності призначенні певного лікарського засобу воно називається «point-of-care test» [8]. При використанні даного тестування велику роль відіграє час проведення дослідження. Адже, у більшості випадків час виконання ФТ в лабораторії зазвичай триває від декількох днів до декількох тижнів. В деяких випадках такі часові рамки є неприйнятними для ефективного впровадження в повсякденну клінічну практику. Прикладом може слугувати назначення антигемоблицитарного препарату клопідогрелю на основі визначення варіантів гена *CYP2C19*, де генотип пацієнта необхідно знати до початку терапії [9]. Для вирішення цієї проблеми біотехнологічні компанії розробляють спеціальні платформи генотипування, завдяки яким можна проводити швидкий аналіз зразків безпосередньо на місці надання медичної допомоги [10]. Незважаючи на успіх застосування таких типу ФТ, залишаються певні проблеми, зокрема, нормативно-правові, при їх впровадженні від наукового дослідження в повсякденну клінічну практику [9].

Тому зараз, все більш поширеним стає превентивне ФТ. При його проведенні дані про наявність певних фармакогенетичних маркерів у пацієнта/досліджуваної особи

збираються проспективно та зберігаються для можливого використання в майбутньому. Серед переваг даного виду ФТ виділяють наступні: переважна більшість пацієнтів є носіями принаймні одного дієвого генотипу; суттєве зменшення навантаження на лабораторії, що проводять ФТ, порівняно із реактивною стратегією; економія грошей та ресурсів; результати ФТ доступні негайно в пункті надання допомоги; менше невизначеності щодо необхідності проведення ФТ, що, в свою чергу, призводить до зникнення перешкод у застосуванні фармагеноміки в клінічній практиці [9, 11]. В ідеалі – дані ФТ вносяться в електронний профіль пацієнта та є доступними для лікарів і фармацевтів при призначенні певної групи лікарських засобів. З іншого боку, виникає питання щодо найкращого часу для проведення ФТ. Зокрема, наразі бракує вказівок та настанов, які б орієнтували клініцистів щодо показань до тестування. Проблематичним є і страхове покриття витрат на превентивне та реактивне ФТ, що відіграє не малу роль у медицині розвинутих країн і може негативно впливати на рішення лікаря щодо проведення ФТ [6].

Проведене опитування показало високий інтерес пацієнтів до фармакогенетичного тестування [12]. Згідно результатів цього опитування, пацієнтів особливо цікавить можливість отримання рекомендацій на основі резуль-

татів ФТ для зменшення побічних ефектів ліків і вибору правильної терапії. Однак вартість тестів, страхове покриття та доступність результатів тестування є суттєвим обмеженням [12]. Зважаючи на невизначеність деяких питань, пов'язаних з ФТ, пацієнти повинні бути належним чином проінформовані про всі можливості тестування.

Підсумовуючи вищевказане, слід зазначити, що ФТ дозволяє: 1) ідентифікувати препарати з підвищеним ризиком спричинення побічних ефектів; 2) визначити ліки з вузьким терапевтичним індексом; 3) зменшити кількість лікарських засобів при лікуванні; 4) підібрати дозування препарату [13]. Водночас ФТ буде неефективним для прогнозування: 1) виникнення всіх можливих побічних реакцій на лікарський засіб; 2) ризику специфічного побічного ефекту для всіх препаратів, 3) ризику виникнення ускладнень [13]. Тобто, ФТ дає можливість прийняти рішення щодо обрання препарату та вибору стратегії лікування.

### Інтернет-ресурси.

Через швидку появу інноваційних технологій в генетичній медицині, важливо вчасно відслідковувати інформацію щодо змін в рекомендаціях стосовно тестування чи інтерпретації результатів ФТ. Це завдання можна спростити за допомогою низки сучасних інтернет-джерел (табл. 1).

Таблиця 1

#### Найбільш популярні інтернет-ресурси у фармакогенетичному секторі

Назва ресурсу, посилання	Опис
The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), <a href="https://cpicpgx.org/">https://cpicpgx.org/</a>	Міжнародний консорціум, який спеціалізується на публікації рекомендацій щодо застосування лікарських засобів на основі генотипування, щоб допомогти клініцистам зрозуміти можливість використання доступних результатів генетичних тестів для оптимізації медикаментозної терапії
The Genetic Testing Registry (GTR), <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/</a>	Безкоштовний ресурс, який надає узагальнене сховище вичерпної інформації про генетичні тести, що надається та підтримується постачальниками лабораторних послуг
The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB), <a href="https://www.pharmgkb.org/">https://www.pharmgkb.org/</a>	Інтернет-база знань, відповідальна за агрегацію, підбір, інтеграцію та розповсюдження даних про вплив варіантів генів на реакцію людини на лікарські засоби.
The Implementing GeNomics In pracTice (IGNITE), <a href="https://gmkb.org/ignite-gdp/">https://gmkb.org/ignite-gdp/</a>	Мережа, розроблена для покращення використання геномної медицини шляхом підтримки включення геномної інформації в клінічну практику та вивчення методів ефективного впровадження, розповсюдження та стійкості в різних клінічних умовах
The Pharmacogenomics Clinical Annotation Tool (PharmCAT), <a href="https://pharmcat.org/">https://pharmcat.org/</a>	Програмний інструмент для вилучення варіантів рекомендацій із генетичного набору даних (представлених у вигляді vcf), інтерпретації варіантних алелей і створення звіту з рекомендаціями щодо призначення на основі генотипу, які можна використовувати для прийняття рішень щодо лікування пацієнта.
The Drug-Gene Interaction Database (DGIdb), <a href="https://www.dgidb.org/">https://www.dgidb.org/</a>	Веб-ресурс, який надає інформацію про взаємодію між лікарськими засобами та генами, яку взято з публікацій, баз даних та інших веб-джерел. Дані про ліки, гени та взаємодію нормалізуються та об'єднуються в концептуальні групи. Інформація, що міститься в цьому ресурсі, доступна користувачам через простий інтерфейс пошуку.
The Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), <a href="https://www.pharmvar.org/">https://www.pharmvar.org/</a>	Міжнародна група експертів, яка підтримує стандартизовану систему номенклатури генів, що входять до ФТ.

Крім того, є також менш відомі, локальні ресурси. Наприклад, Афро-американський серцево-судинний фармакогеномічний консорціум (The African-American Cardiovascular Pharmacogenomics Consortium, ACCOuNT), який має на меті вивчити доцільність впровадження превентивного ФТ для афроамериканців [14]. Підтримка та розвиток такого виду ресурсів може бути

цінним інструментом для вивчення майбутніх або менш відомих фармакогенетичних взаємодій.

### Який тест обрати?

Після того, як клініцист вирішив замовити ФТ, наступним важливим кроком є визначення виду тесту та вибір відповідної клінічної лабораторії для проведення тестування [15]. Залежно від умов, може бути доступним

внутрішнє тестування в лікарні або ж ФТ може бути проведене в сторонній лабораторії. Хоча медичні генетики добре знають доступні варіанти генетичного тестування, для багатьох лікарів ФТ може бути одним із перших генетичних тестів, які вони замовляють. Таким чином, однією з перешкод для вибору відповідного тесту може бути пошук інформації щодо варіантів тестування. Тому надзвичайно актуальним є створення спеціальних каталогів, які міститимуть інформацію про лабораторії, які проводять ФТ, їх панелі, методи та терміни проведення тестування.

Якщо тестування проводиться за певним показанням, пацієнту може знадобитися тестування лише одного або декількох генів. Однак, завдяки зниженню витрат можливо отримати панель, яка надасть інформацію про багато генів і може впливати на майбутню терапією приблизно за таку саму вартість, як і тестування одного гена. У цьому випадку лікар повинен розглянути, чи включає панель необхідний ген(и), чи страхування пацієнта рівною мірою покриває обидва варіанти, чи є два тести рівноцінними (тобто чи панель включає ті самі варіанти, що й тест з одним геном), та особисті вподобання пацієнта. Також слід враховувати, що ФТ панелі генів може бути дорожчим, ніж аналіз одного гена, але він гарантує, що лікарські засоби, призначені одночасно, також будуть враховані.

Панелі генів, що використовують у ФТ є дуже різноманітними і зазвичай згруповані за певною категорією. Більшість панелей охоплює кілька найкраще вивчених і «найпотужніших» генів. Панель може містити комбінації однонуклеотидних варіантів генів, підібраних в результаті огляду проспективних досліджень. Слід також зауважити, що панель, яка включає багато генів, може не обов'язково бути цінною для пацієнта, через те, що не всі варіанти мають однакову клінічну значущість. Деякі варіанти генів, що включені до панелі, можуть бути надзвичайно рідкісними за межами певних популяцій, але можуть бути досить поширеними в інших. Наприклад, варіант HLA-B\*15: 02, пов'язаний із підвищеним ризиком тяжких побічних ефектів у пацієнтів, яким призначено карбамазепін, має частоту алелей 0,04 % у пацієнтів європейського походження та 6,88 % у пацієнтів східноазіатського походження [16]. Тому панель буде більш корисною для пацієнта, якщо вона аналізує варіанти генів, які точніше відповідають його етнічному походженню.

Окрім вмісту панелі, слід враховувати такі фактори, як тип біоматеріалу (букальний зішкряб, слина, кров тощо), оскільки спосіб забору біоматеріалу може становити проблему для пацієнта. Доступ до результатів і методи їх отримання також є факторами, які слід враховувати, оскільки деякі панелі не надають нічого, окрім необроблених генетичних даних. Зрештою, слід розглянути потенційну вартість тестування.

### Тлумачення результатів фармакогенетичного тестування.

Як згадувалося раніше, ще одним потенційним джерелом труднощів є відсутність стандартизації вираження результатів. Деякі лабораторії можуть повідомляти лише про визначені генотипи та фенотипи, тоді як інші можуть також надавати перелік ліків, на які впливають конкретні виявлені генотипи (з рекомендаціями щодо дозування або без них). Однак такі фармакогеномні звіти можуть міс-

тити понад 300 ліків, які розділені залежно від ризику-вості побічних реакцій або відсутність ефективності для пацієнта на «червоні» (високого ризику), «жовті» (середнього ризику) чи «зелені» (низького ризику) [6]. І виходячи з того, як метаболізується лікарський засіб, фенотип пацієнта може вказувати на вищий ризик токсичності або потенційну відсутність ефективності. На перший погляд ця система групування ліків здається дуже простою, але повний обсяг інформації, який може знадобитися лікарю для прийняття клінічних рішень, може бути не отриманий. Лікарю також важливо усвідомлювати, що ФТ є прогностичним виключно на основі генетичних знахідок і що інші змінні, такі як одночасний прийом ліків, дієта, функція печінки, нирок, тощо, можуть бути настільки ж важливими або навіть пересилувати вплив генетичного компонента для прогнозування реакції на ліки. Тому коли «найкращий» препарат визначається за допомогою ФТ, це не обов'язково означає, що його слід використовувати в терапії, оскільки в анамнезі пацієнта можуть бути серйозні побічні реакції на даний препарат. І навпаки, визначення підвищеного ризику побічних реакцій за допомогою ФТ, не повинно призводити до припинення лікування, якщо поточна терапія є ефективною.

В залежності від того, який ген тестується, можуть бути використані різні алгоритми побудови результатів [17]. Деякі варіанти генів можна описати з точки зору метаболічної активності, деякі – за їхньою загальною функцією, а інші – лише як присутні або відсутні. Результати для варіантів генів також можна повідомити у вигляді нормальної, проміжної або низької функції відповідного гена. Наприклад, «нормальна функція гена» вказує на те, що зміна режиму дозування для пацієнта не потрібна. В інших випадках (знижена або проміжна функція) рекомендації лікаря будуть базуватися на інформації про знижену функціональну активність (або повну неактивність) аналізованих генів.

Спосіб представлення результатів може значно відрізнятися від одного звіту до іншого. Результати можуть бути надані або як необроблені генетичні дані, або як остаточна терапевтична рекомендація. Як бачимо, у звіті можна використовувати різні способи подання інформації, слід бути обережним, щоб вірно інтерпретувати отримані результати.

### Системи підтримки прийняття клінічних рішень

Головним результатом розвитку геномних і постгеномних технологій стало значне розширення можливостей вивчення генетичної природи цілого спектру захворювань людини. Дослідження загальногеномних асоціацій (GWAS) клінічних зразків зібрало дані про генетичний склад, характерний для конкретних груп (сімей або популяцій), що сприяло розробці персоналізованого підходу до лікування. У зв'язку з цим на сьогодні особливої актуальності набувають дослідження механізмів генетичної схильності до мультифакторних захворювань та виявлення специфічних генетичних маркерів.

Секвенування наступного покоління (Next-generation sequencing, NGS) використовується для поглибленого читання генетичного матеріалу, яке необхідно, наприклад, для повторного секвенування та складання нових геномів (*de novo*), транскриптомів та епігеномних до-

сліджень. Цей метод дозволяє виявити рідкісні варіанти та краще зрозуміти генетичну функцію. Однак лавина нових даних також створить проблеми для дослідників і клініцистів, даючи багато «варіантів невідомого значення» за відсутності чітких вказівок.

Фармакогенетичні клінічні системи підтримки прийняття рішень (Pharmacogenetic Clinical Decision Support Systems, CDSS) – це комп'ютерні системи, які допомагають постачальникам медичних послуг призначати ліки на місці надання медичної допомоги. Ці системи надають лікарям та іншим постачальникам медичних послуг належним чином відфільтровану фармакогенетичну інформацію, таку як попередження про взаємодію варіантів генів з ліками або рекомендації щодо лікування для конкретного пацієнта. Фармакогенетичну CDSS можна або інтегрувати в локальну лікарняну інформаційну систему, або використовувати як окрему програму, таку як веб-сервіс або мобільний додаток [18]. Крім того, фармакогенетична CDSS може забезпечити пасивну або активну підтримку клінічних рішень. Активні CDSS містять правила та сповіщення. Попередження, наприклад, може виникнути через те, що пацієнту призначено препарат високого ризику, і є показання до ФТ перед застосуванням препарату. Пасивні CDSS вимагають від користувача активного пошуку інформації, наприклад, натискання кнопки або відкриття звіту про певний клінічний випадок [19]. Зміни у CDSS необхідні для забезпечення зберігання та використання нової архітектури даних і нових програм доступу до даних.

Кілька систем охорони здоров'я використовують інструменти CDSS для інтеграції даних фармакогенетичних досліджень у процес прийняття медичних рішень і надання інформації кінцевим користувачам [20]. Системи CDSS можна використовувати для введення препаратів високого ризику та надання автоматизованих рекомендацій, які вказують, чому слід застосувати певні модифікації до вибраного препарату чи дози. Схожі інформаційні системи вже активно використовуються в алергології [21].

Підвищення обізнаності лікарів та пацієнтів може стимулювати використання ФТ. Лабораторії, в свою чергу, коригуватимуть обсяг і тип доступних тестів на основі клінічних вимог. Внаслідок значних досягнень в онкології, мікробіології та інших галузях очікувано зростає рівень розробки мультигенних панельних тестів. Однак належне клінічне використання результатів ФТ є більш складним та вимагатиме підтримки і участі багатьох зацікавлених сторін.

### Основні проблеми впровадження фармакогенетичного тестування.

#### Підготовка фахівців.

Масштаб проведення ФТ, в першу чергу, визначається готовністю і здатністю медичних працівників їх використовувати. Слід зазначити, що більшість клініцистів все ще не впевнені в ФТ і подальшій інтерпретації даних, що пояснюється недостатніми знаннями в цій галузі. Недостатня поінформованість практикуючих лікарів про можливість ФТ та погане або недостатнє пояснення результатів тестування погіршують розвиток персоналізованого підходу до пацієнта. Окрім розробки програм для проведення тематичних навчальних курсів у медичних університетах, необхідне включення освітніх заходів у системи безперервної

професійної освіти, безкоштовне розміщення інформації для практикуючих лікарів. Клінічний фармаколог відіграє вирішальну роль у проведенні фармакогенетичного тестування завдяки своїй мультидисциплінарній підготовці [22]. Компетентність клінічного фармаколога в галузі фармакогенетики є критично важливою: він організовує застосування ФТ в клінічній практиці, інтерпретує результати тестів, інформує лікарів про можливості застосування ФТ щодо для пацієнтів із певними нозологіями [23].

#### Якість доказів і клінічна значущість.

Багато фармакогенетичних біомаркерів мають незначний або суперечливий зв'язок із результатами лікування [24]. Наприклад, у дослідженні проведеному Porcelli та ін. було визначено статистично значущий вплив варіанта гена *5-HTTLPR* на ефективність застосування антидепресантів, проте сила цього впливу (оцінена згідно величини OR) була незначною [25].

Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) вважаються дослідженнями найвищої якості, але вони не завжди необхідні для фармакогенетичних досліджень. Наприклад, відомо, що наявність варіанту гена *CYP2D6* є небезпечним для життя немовлят, матері яких вживали кодеїн [26]. Зрозуміло, що в дослідженнях такого типу (коли відомо про вплив досліджуваного варіанту гена на розвиток токсичних реакцій лікарського засобу), обсерваційне дослідження типу «випадок-контроль» буде більш етичним дизайном дослідження.

Багато компаній або клінічних лабораторій пропонують ФТ. Вони регулярно тестують сотні варіантів генів і надають інформацію про асоціації між генами та ліками. Однак рівень доказів, які використовуються для звітності про асоціації між генами та ліками, часто є недостатнім. Наприклад, повідомляючи лише про кількість досліджень, які виявили асоціацію між варіантом гена і лікарськими засобами, і пропускаючи важливі деталі дослідження (кількість пацієнтів, їх віковий склад, силу визначеної асоціації, тощо), компанії обмежують тим самим цінність тестування. Крім того, повідомлення про суперечливі результати досліджень без оцінки якості кожного дослідження також обмежує цінність ФТ.

#### Небезпечні для життя побічні реакції на ліки.

Низька частота важких і небезпечних для життя побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів створює ще одну проблему при впровадженні ФТ. Адаже для визначення клінічно значимих біомаркерів, може бути складно залучити достатню кількість випадків у дослідження.

Різниця в частотах варіантів генів між різними популяціями означає, що ФТ повинно враховувати і ці потенційні відмінності. У різних країнах для певного препарату можуть бути значимими різні варіанти в межах одного гена. Це, в свою чергу, може впливати на регуляторні дії у системі охорони здоров'я різних країн світу. Наприклад, у Таїланді тестування HLA-B\*15:02 перед призначенням карбамазепіну фінансується державою [27]. У більшості країн Європи витрати на цей вид генотипування не покриваються державними програмами через низьку частоту цього варіанту у пацієнтів.

#### Економічні аспекти фармакогенетичного тестування

Донедавна ФТ було дорогим, часто в діапазоні від сотень доларів до понад 1000 доларів США для тестування одного гена та до тисяч доларів для панелей генів.

Таким чином, широке призначення лікарських засобів на основі результатів ФТ було не можливим через його вартість. Проте, швидке вдосконалення технологій дозволило значно знизити витрати на тестування, і сьогодні панелі генів стають дедалі доступнішими для пацієнтів. Розпочався перехід від реактивного до превентивного тестування. Розвиток та вдосконалення технологій, як зазначалося вище, також допомогли скоротити час виконання ФТ, завдяки чому результати тестів можуть бути отриманими до призначення терапії.

Перегляд Управлінням продовольства та медикаментів (Food and Drug Administration, *FDA*) економічної оцінки ФТ показав, що 57 % тестів були економічно ефективними: 30 % за прийнятної додаткової вартості, а 27 % – низької вартості [28]. Звичайно, економічна ефективність застосування ФТ також залежить від конкретної країни, наприклад, економіки охорони здоров'я країни, в якій це тестування впроваджується, а також від поширеності конкретних фармакогенетичних біомаркерів серед населення країни.

Щоб реалізація впровадження ФТ була успішною, важливою є оцінка економічної ефективності в кожній країні для пошуку оптимальної стратегії. Так, ФТ з надійними доказами можуть оплачуватися агентствами медичного страхування. Економічні оцінки найчастіше розглядають економічну ефективність на основі можливої кількості пацієнтів з відповідним фармакогенетичним варіантом. Однак у разі серйозних наслідків, які можуть бути спричинені вживанням ліків, знання того, що у пацієнта немає підвищеного ризику такої реакції, також надає додаткову цінність, і це також слід враховувати.

Проте, не зважаючи на позитивні результати фармакоеконічних досліджень, де застосування ФТ дозволило знизити вартість лікування за рахунок зменшення витрат на корекцію наслідків неефективності терапії чи небажаних побічних реакцій, не всі страхові компанії та системи охорони здоров'я готові до включення генотипування в свої програми.

### **Зберігання та використання результатів**

Разом із широким розповсюдженням превентивного ФТ виникає проблема тривалого зберігання та використання його результатів. Головною метою превентивного тестування є отримання результатів, які можна використовувати для призначення препаратів в майбутньому. Щоб цей підхід був ефективним, клініцист, який використовує результати, повинен знати, що пацієнт уже пройшов тестування та має доступ до його результатів. Цю проблему часто можна подолати шляхом введення результатів у відповідну електронну базу даних, але процес може бути ускладненим, якщо використовуються та вводяться результати кількох випробувальних лабораторій через різницю у форматах тестування та звітності [6]. Отже, майбутнє використання результатів буде відбуватися завдяки ручному введенню цих результатів в електронну медичну карту і в майбутньому лікарю необхідно буде вручну знаходити введені дані серед усіх інших приміток пацієнтів і результатів досліджень. Ще однією проблемою є те, що пацієнти протягом життя можуть змінювати місце проживання, відповідно, змінювати системи охорони здоров'я, а взаємодія між електронними медичними картами різних країн неможлива. Досліджуються й інші механізми для перенесення даних, включаючи QR-

коди, «картки» ФТ, портали тощо [29], але вони вимагають безпосередньої участі та відповідальності пацієнта.

### **Призначення лікарських засобів вагітним жінкам**

Велика кількість жінок приймають лікарські засоби під час вагітності, і з плином часу їхнє використання збільшується: за останніми даними 93,9 % вагітних жінок приймали принаймні один препарат (за винятком вітамінів) під час вагітності [30]. Настороженість з приводу застосування лікарських засобів під час вагітності набула значного поширення після визначення несподіваних побічних ефектів талідоміду та діетилstilбестролу [31]. Коли тератогенна дія цих препаратів стала очевидною, Управління продовольства та медикаментів розробило вказівки, спрямовані на захист жінок репродуктивного віку від несприятливого впливу на час клінічних випробувань. Проте участь вагітних жінок у дослідженнях залишається недостатньою. Так Scaffidi та ін. провівши глобальний аналіз клінічних досліджень, виявили що лише 0,32 % усіх активних клінічних випробувань були випробуваннями препаратів для вагітності [32]. При цьому менш ніж 6 % активних клінічних випробувань були зосереджені на здоров'ї матері чи плода як конкретному первинному результату.

Оскільки часто не існує рекомендацій щодо дозування препаратів окремо для вагітних, лікарі часто змушені призначати препарати методом проб і помилок. Оцінки співвідношення ризику і користі від застосування лікарських засобів у вагітних часто проводиться хибно, оскільки оцінюється лише вплив ліків, а треба враховувати і наслідки нелікованого захворювання для здоров'я жінки і плода. Треба розуміти, що під час обговорення участі вагітних жінок у фармацевтичних дослідженнях реальний компроміс полягає в співвідношенні ризику участі в дослідженнях та прийняття лікарями вагітних жінок рішень про лікування на основі обмеженої або відсутньої інформації. Низка напрямів досліджень може допомогти усунути цю прогалину шляхом збільшення кількості та якості інформації, доступної вагітним жінкам та їхнім лікарям про застосування лікарських засобів під час вагітності. Крім того, постмаркетингове спостереження і реєстри вагітних можуть надати реальні дані про результати застосування окремих лікарських засобів під час вагітності.

Моделі *in vitro* являють собою зручну систему для вивчення можливості метаболічних ефектів, характерних для вагітності, і для розуміння механізмів, що лежать в основі фармакокінетичних змін під час вагітності. Останнім часом все частіше використовується математичне фізіологічне фармакокінетичне моделювання в контексті вагітності [33]. Не зважаючи на суттєві недоліки, можна сподіватися, що доступність даних *in vitro* і клінічних випробувань дасть змогу підвищити якість цих прогностичних моделей і, зрештою, зіграти певну роль у поліпшенні медикаментозної терапії вагітних жінок.

### **Підходи впровадження фармакогенетичного тестування в педіатрії**

Впровадження рекомендацій з ФТ в рутинну практику вимагає ретельно скоординованих стратегій на національному, регіональному рівнях і в медичних установах. Рекомендації щодо потреб педіатричного ФТ та стратегій його реалізації не обов'язково мають бути відокремленими від роботи консорціумів, що займаються розробкою рекомендацій і підходів для дорослих пацієнтів [34]. Існують

очевидні переваги інтеграції впровадження педіатричного ФТ у національні підходи, а не відкладання його на майбутні роки, щоб уникнути непотрібних затримок в отриманні дітьми реальної користі від фармакогеніки.

Рекомендується, щоб планування впровадження педіатричного ФТ у кожній країні ґрунтувалося на фактичних даних, досвіді та науковому підтвердженні результатів впровадження. Державна програма ФТ повинна постійно контролюватися на предмет отримання клінічно значущих результатів з оцінкою заздалегідь визначених показників успішності та економічної ефективності. Швидкий обмін інформацією через рецензовані публікації та педіатричні бази даних ФТ дасть змогу спільно розробляти адаптивні моделі впровадження, застосовні до різних систем охорони здоров'я. Концепція застосування ФТ повинна враховувати особливості призначення лікарських засобів у педіатрії у кожній країні. Важливо продовжувати обмін досвідом між країнами, щоб забезпечити доступність переваг ФТ у педіатрії в усьому світі, наскільки це дозволяють ресурси. Слід визнати важливість заохочення впровадження серед здобувачів медичної освіти та включити це до запланованих освітніх стратегій.

### Висновки

Впровадження ФТ неминуче стимулюватиме розвиток методів зберігання та аналізу даних, необхідних для інтеграції сучасних інформаційних технологій у рутинну клінічну практику. Проте вдосконалення цифрових систем обробки інформації, збільшення обсягу та доступності баз даних – не єдина проблема інтеграції

генетичного тестування в охорону здоров'я. Це, у свою чергу, вимагає змін у взаємодії між окремим пацієнтом і системою охорони здоров'я, оскільки кінцевою метою є одужання пацієнта або контроль перебігу хвороби, незалежно від того, які лабораторні методи та технології аналізу даних використовуються. Іншими словами, лікування має враховувати як вимоги пацієнта, так і результати отриманого тестування. Сьогодні фармакогенетика знаходиться в зародковому стані. Вже накопичено значний об'єм експериментальних, але, в основному, пілотних досліджень в цій області. Однак узагальнення цих даних досі є недоступним, що ускладнює пояснення спостережуваних кореляцій між наявністю варіанту окремого гена та епігенетичними факторами, тяжкістю перебігу захворювання, резистентністю до терапії. Поки що фармакогенетика надає мозаїчну інформацію, пов'язану з асоціацією між відповіддю на медикаментозну терапію залежно від генетичного фону. Очікується, що наступним етапом буде дослідження на більшій групі учасників, вивчення внеску епігенетичних факторів, і надання клінічних рекомендацій для коригування або вибору терапії на основі особистих характеристик пацієнта. Тим не менш, галузь фармакогенетики активно розвивається і обговорюється.

**Конфлікт інтересів.** Автори статті не мають конфлікту інтересів, пов'язаних з публікацією статті.

**Фінансування.** Написання статті, публікація відбувалось без жодної фінансової підтримки.

### Література:

1. Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. In: Heilmeyer L, Schoen R, de Rudder B, editors. *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde*. Vol 12. Berlin, Heidelberg: Springer; 1959. p. 52-125. doi: 10.1007/978-3-642-94744-5\_2
2. Hassan R, Allali I, Agamah FE, Elsheikh SSM, Thomford NE, Dandara C, et al. Drug response in association with pharmacogenomics and pharmacomicrobiomics: towards a better personalized medicine. *Brief Bioinform* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 10];22(4): bbaa292. Available from: <https://academic.oup.com/bib/article-pdf/22/4/bbaa292/39136767/bbaa292.pdf> doi: 10.1093/bib/bbaa292
3. Державний експертний центр МОЗ України [Інтернет]. 2023 [цитовано 2023 Лис 10]. Доступно: <https://www.dec.gov.ua/>
4. Компендіум. Клінічна настанова «Контроль безпеки серцево-судинних лікарських засобів при їх застосуванні» [Інтернет]. 2009[цитовано 2023 Лис 10] Доступно: <https://compedium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-6-uk/glava-6-kontrol-bezpeki-sertsevo-sudinnih-likarskih-zasobiv-pri-yih-zastosuvanni/>
5. Zhou Y, Lauschke VM. Population pharmacogenomics: an update on ethnogeographic differences and opportunities for precision public health. *Hum Genet*. 2022;141(6):1113-36. doi: 10.1007/s00439-021-02385-x
6. Moyer AM, Caraballo PJ. The challenges of implementing pharmacogenomic testing in the clinic. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(6):567-77. doi: 10.1080/14737167.2017.1385395
7. Caudle KE, Keeling NJ, Klein TE, Whirl-Carrillo M, Pratt VM, Hoffman JM. Standardization can accelerate the adoption of pharmacogenomics: current status and the path forward. *Pharmacogenomics*. 2018;19(10):847-60. doi: 10.2217/pgs-2018-0028
8. Obeng AO, Samwald M, Scott SA. Reactive, Point-of-Care, Preemptive, and Direct-to-Consumer Pharmacogenomics Testing. In: Lam F, Scott SA, editors. *Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities in Therapeutic Implementation*. 2nd ed. Academic Press; 2019. p. 369-84. doi: 10.1016/B978-0-12-812626-4.00013-9
9. Collet JP, Hulot JS, Anzaha G, Pena A, Chastre T, Caron C, et al. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2). *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(4):392-402. doi: 10.1016/j.jcin.2011.03.002
10. Abul-Husn NS, Owusu Obeng A, Sanderson SC, Gottesman O, Scott SA. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmgenomics Pers Med*. 2014;7:227-40. doi: 10.2147/PGPM.S48887
11. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, Schildcrout JS, Peterson JF, Pulley J, et al. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):423-31. doi: 10.1038/clpt.2013.229
12. Gawronski BE, Cicali EJ, McDonough CW, Cottler LB, Duarte JD. Exploring perceptions, knowledge, and attitudes regarding pharmacogenetic testing in the medically underserved. *Front Genet* [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 10];13:1085994. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2022.1085994/full> doi: 10.3389/fgene.2022.1085994
13. Wake DT, Ilbawi N, Dunnenberger HM, Hulick PJ. Pharmacogenomics: Prescribing Precisely. *Med Clin North Am*. 2019;103(6):977-90. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.002
14. The University of Chicago. Center for Personalized Therapeutics [Internet]. 2023[cited 2023 Nov 10]. Available from: <https://cpt.uchicago.edu>
15. Vo TT, Bell GC, Owusu Obeng A, Hicks JK, Dunnenberger HM. Pharmacogenomics Implementation: Considerations for Selecting a Reference Laboratory. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1014-22. doi: 10.1002/phar.1985

16. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Müller DJ, Dunnenberger HM, Chantratita W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):574-81. doi: 10.1002/cpt.1004
17. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med.* 2017;19(2):215-23. doi: 10.1038/gim.2016.87
18. Hinderer M, Boeker M, Wagner SA, Lablans M, Neue S, Hülsemann JL, et al. Integrating clinical decision support systems for pharmacogenomic testing into clinical routine – a scoping review of designs of user-system interactions in recent system development. *BMC Med Inform Decis Mak [Internet].* 2017[cited 2023 Nov 10];17(1):81. Available from: <https://bmcmmedinformdecismak.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12911-017-0480-y.pdf> doi: 10.1186/s12911-017-0480-y
19. Blagec K, Koopmann R, Crommentuijn-van Rhenen M, Holsappel I, van der Wouden CH, Konta L, et al. Implementing pharmacogenomics decision support across seven European countries: The Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx) project. *J Am Med Inform Assoc.* 2018;25(7):893-8. doi: 10.1093/jamia/ocy005
20. Krebs K, Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. *Hum Genomics [Internet].* 2019[cited 2023 Nov 10];13(1):39. Available from: <https://humgenomics.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s40246-019-0229-z.pdf> doi: 10.1186/s40246-019-0229-z
21. Allouet J, Anto JM, Bachert C, Haahtela T, Zuberbier T, Czarlewski W, et al. ARIA digital anamorphosis: Digital transformation of health and care in airway diseases from research to practice. *Allergy.* 2021;76(1):168-90. doi: 10.1111/all.14422
22. Grisafi D, Ceschi A, Avalos Clerici V, Scaglione F. The Contribution of Clinical Pharmacologists in Precision Medicine: An Opportunity for Health Care Improvement. *Curr Ther Res Clin Exp [Internet].* 2021[cited 2023 Nov 10];94:100628. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011393X21000060?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.curtheres.2021.100628
23. Klein ME, Parvez MM, Shin JG. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *J Pharm Sci.* 2017;106(9):2368-79. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.051
24. Chang WC, Tanoshima R, Ross CJD, Carleton BC. Challenges and Opportunities in Implementing Pharmacogenetic Testing in Clinical Settings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021;61:65-84. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-030920-025745
25. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(4):239-58. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003
26. Sistonen J, Madadi P, Ross CJ, Yazdanpanah M, Lee JW, Landsmeer ML, et al. Prediction of codeine toxicity in infants and their mothers using a novel combination of maternal genetic markers. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(4):692-9. doi: 10.1038/clpt.2011.280
27. Kloypan C, Koomdee N, Satapornpong P, Tempark T, Biswas M, Sukasem C. A Comprehensive Review of HLA and Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for Clinical Pharmacogenomics and Precision Medicine. *Pharmaceuticals (Basel) [Internet].* 2021[cited 2023 Nov 10];14(11):1077. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/11/1077> doi: 10.3390/ph14111077
28. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *Pharmacogenomics J.* 2017;17(5):395-402. doi: 10.1038/tpj.2017.21
29. Sukasem C, Chantratita W. A success story in pharmacogenomics: genetic ID card for SJS/TEN. *Pharmacogenomics.* 2016;17(5):455-8. doi: 10.2217/pgs-2015-0009
30. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):51.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029
31. Heyrana K, Byers HM, Stratton P. Increasing the Participation of Pregnant Women in Clinical Trials. *JAMA.* 2018;320(20):2077-8. doi: 10.1001/jama.2018.17716
32. Scaffidi J, Mol BW, Keelan JA. The pregnant woman as a drug orphan: a global survey of registered clinical trials of pharmacological interventions in pregnancy. *BJOG.* 2017;124(1):132-40. doi: 10.1111/1471-0528.14151
33. Pinheiro EA, Stika CS. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. *Semin Perinatol [Internet].* 2020[cited 2023 Nov 10];44(3):151221. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000520300021?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.semperi.2020.151221
34. Barker CIS, Groeneweg G, Maitland-van der Zee AH, Rieder MJ, Hawcutt DB, Hubbard TJ, et al. Pharmacogenomic testing in paediatrics: Clinical implementation strategies. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(10):4297-310. doi: 10.1111/bcp.15181

## MODERN ASPECTS OF PHARMACOGENETICS: FROM THEORY TO PRACTICE IN PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

*O. O. Skavinska<sup>1</sup>, Yu. I. Cherniavska<sup>2</sup>, L. Ye. Fishchuk<sup>1</sup>, V. I. Pokhylko<sup>2</sup>, O. H. Yevseienkova<sup>3</sup>, Z. I. Rossokha<sup>1</sup>*

SI «Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine»<sup>1</sup> (Kyiv, Ukraine), Poltava State Medical University<sup>2</sup> (Poltava, Ukraine), Shupyk National Healthcare University Ukraine<sup>3</sup> (Kyiv, Ukraine)

### Summary.

Pharmacogenetic testing (PT) is a modern tool in the doctor's practice, which allows to make the right clinical decision in difficult cases, when the expected result of medical measures is not achieved. It is clear that certain metabolic processes in the human body, as well as a number of diseases, are genetically programmed. Therefore, despite the large number of unexplained mechanisms of individual response to drugs, genetic testing occupies one of the leading positions among methods of selecting drug therapy in complex clinical cases.

However, the successful implementation of this promising method must overcome a number of obstacles, including limited evidence of effectiveness, ethical, legal, and social factors. The purpose of this review is to highlight modern concepts and practical aspects of the use of PT. The article addresses the problem of expanding the indications for PT when it is not limited to preventive use only. PT allows to identify drugs associated with an increased risk of causing side effects, with a narrow therapeutic index, to reduce the number of drugs in treatment, to choose the dosage of the drug. A variety of PT platforms can be used in a physician's office, which can be broadly divided into two categories – genotyping-based tests and sequencing-based tests. Depending on the gene being tested, different algorithms can be used to generate results. Some gene variants can be described in terms of metabolic activity or general function, while others can only be described as present or absent. Results for gene variants can also be reported as normal, intermediate or low function for the corresponding gene. Pharmacogenetic clinical decision support systems (CDSS) are computer-based systems that assist



healthcare providers in prescribing medications at the point of care. These systems provide physicians and other healthcare providers with appropriately filtered pharmacogenetic information, such as drug-gene interaction alerts or patient-specific treatment recommendations. A pharmacogenetic CDSS can either be integrated into a local hospital information system or used as a stand-alone application such as a web service or mobile application. Pharmacogenetics can increase the quantity and quality of information available to pregnant women and their physicians about medication use during pregnancy. Implementation of PT recommendations into routine pediatric practice requires carefully coordinated strategies at the national, regional, and health system levels. To date, pharmacogenetics provides mosaic information on the association between response to drug therapy and genetic background. It is expected that the next step will be a study in a larger group of participants to investigate the contribution of epigenetic factors and to provide clinical recommendations for adjusting or selecting therapy based on the personal characteristics of the patient.

**Keywords:** Pharmacogenetic Testing; Genotyping; Sequencing; Clinical Decision-Making Systems; Pregnant Women and Children.

#### Контактна інформація:

**Скавінська Олександра Олександрівна** – біолог державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м.Київ, Україна)

**e-mail:** skavinskaa1234@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0003-7506-8384>

**Чернявська Юлія Ігорівна** – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).

**e-mail:** [yu.cherniavska@pdmu.edu.ua](mailto:yu.cherniavska@pdmu.edu.ua)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-4522-7538>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAP-0661-2023>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700>

**Фішук Лілія Євгенівна** – кандидат біологічних наук, біолог державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м.Київ, Україна)

**e-mail:** [medgen@ukr.net](mailto:medgen@ukr.net)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-9999-7389>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-5082-2022>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56049055200>

**Похилько Валерій Іванович** – доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).

**e-mail:** [v.i.pokhytko@gmail.com](mailto:v.i.pokhytko@gmail.com)

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/H-6284-2017>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

**Євсєєнкова Олена Геннадіївна** – кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м.Київ, Україна)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-9315-6108>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/471809>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504040771>

**Россоха Зоя Іванівна** – кандидат медичних наук, директор державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м.Київ, Україна)

**e-mail:** [zoiroh071@gmail.com](mailto:zoiroh071@gmail.com)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/792854>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621241300>

[uri?authorId=36621241300](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621241300)

#### Contact Information:

**Skavinska Oleksandra** – biologist in a State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

**e-mail:** [skavinskaa1234@gmail.com](mailto:skavinskaa1234@gmail.com)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0009-0003-7506-8384>

**Yuliia Cherniavska** – PhD, associate professor, associate professor of Pediatrics Department № 1 with Propaedeutics and Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).

**e-mail:** [yu.cherniavska@pdmu.edu.ua](mailto:yu.cherniavska@pdmu.edu.ua)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-4522-7538>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAP-0661-2023>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700>

**Lilija Fishchuk** – PhD, biologist in a State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

**e-mail:** [medgen@ukr.net](mailto:medgen@ukr.net)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-9999-7389>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-5082-2022>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56049055200>

**Valeriy Pokhytko** – Doctor of Medical Science, PhD, MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department № 1 with Propaedeutics and Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).

**e-mail:** [v.i.pokhytko@gmail.com](mailto:v.i.pokhytko@gmail.com)

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/H-6284-2017>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

**Olena Yevseienkova** – PhD, associate professor of the Department of Medical and Laboratory Genetics of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-9315-6108>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/471809>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504040771>

**Zoia Rossokha** – PhD, director of State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

**e-mail:** [zoiroh071@gmail.com](mailto:zoiroh071@gmail.com)

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/792854>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621241300>

Надійшло до редакції 13.07.2023 р.  
Підписано до друку 10.10.2023 р.

