



Стратегия и технологии распространения и внедрения фармакогеномики в клиническую практику: зарубежный опыт

© **Леонова М. В.**

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Внедрение генетики в медицину раскрыло возможности предсказывать эффективность и/или токсичность лекарственных препаратов, и в настоящее время фармакогеномика вносит важный вклад в персонализированную медицину и фармакотерапию. Фармакогенетическое тестирование идентифицирует генетические варианты, изменяющие реакцию на лекарственный препарат. При этом до 95 % населения являются носителями хотя бы одного генетического варианта, но пациент может быть носителем одновременно нескольких генетических вариантов, что может иметь значение не только в случаях назначения конкретного препарата, но и других препаратов в течение будущей жизни. В этой связи, актуальны два фармакогенетических подхода — реактивное или превентивное тестирование. Современным трендом является фармакогенетическое панельное тестирование как модель прецизионной медицины. В мультиплексной панельной модели одновременно тестируется несколько вариантов генов, влияющих на реакцию на лекарство, а данные сохраняются для использования в будущем.

Вместе с тем, практикующие врачи испытывают трудности с генетической информацией из-за низкой осведомленности о фармакогеномике или отсутствия надлежащей инфраструктуры и IT-инструментов. Несмотря на публикацию руководств по фармакогеномике, в США (CPIC) и в Евросоюзе (DPWG) большинство пациентов по-прежнему лечатся в соответствии со стандартной клинической практикой. Стратегически важным было создание в США и Евросоюзе междисциплинарных рабочих групп — консорциумов по фармакогеномике, целью которых ставится внедрение фармакогенетики в широкую клиническую практику. Представлены направления деятельности данных консорциумов и достигнутые результаты. В работе консорциумов используются различные исследования по анализу уровня знаний по фармакогеномике, применения фармакогенетического тестирования, клинических результатов, включая разные методологические подходы. Представлен зарубежный опыт (США, Евросоюз, Китай) по распространению и внедрению фармакогеномики в реальную практику.

Ключевые слова: фармакогеномика; превентивное тестирование; мультигенная панель; прецизионная медицина; консорциумы

Для цитирования:

Леонова М.В. Стратегия и технологии распространения и внедрения фармакогеномики в клиническую практику: зарубежный опыт. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(1):44–52. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-44-52>. EDN: OLYUOC

Поступила: 25.02.2024. **В доработанном виде:** 07.03.2024. **Принята к печати:** 22.03.2024. **Опубликована:** 15.05.2024.

Strategy and technologies for the distribution and implementation of pharmacogenomics in clinical practice: foreign experience

© Marina V. Leonova

Association of Clinical Pharmacologists, Moscow, Russian Federation

Abstract

The introduction of genetics into medicine has unlocked the ability to predict drug efficacy and/or toxicity, and pharmacogenomics makes an important contribution to personalized medicine and pharmacotherapy. Pharmacogenetic testing identifies genetic variants that alter the response to a drug. At the same time, up to 95 % of the population is a carrier of at least one genetic variant; however, a patient may be a carrier of several genetic variants at the same time, which may be important not only in cases of prescription of a particular drug but also of other drugs during the future life. In this regard, two pharmacogenetic approaches are relevant — reactive or preventive testing. The current trend is pharmacogenetic panel testing as a model for precision medicine. In a multiplex panel model, several gene variants affecting drug response are tested simultaneously, and the data are stored for future use.

However, practicing physicians have difficulty with genetic information because of low awareness of pharmacogenomics or lack of proper infrastructure and IT tools. Despite the publication of pharmacogenomics guidelines in the US (CPIC) and in the European Union (DPWG), most patients are still treated according to standard clinical practice. It was strategically important to establish interdisciplinary working groups — pharmacogenomics consortia — in the USA and the European Union, the purpose of which is to introduce pharmacogenetics into widespread clinical practice. The activities of these consortia and the results achieved are presented. In the work of consortia, various studies are used to analyze the level of knowledge on pharmacogenomics, application of pharmacogenetic testing, and clinical results, including different methodological approaches. The foreign experience (USA, European Union, China) in the dissemination and implementation of pharmacogenomics in real clinical practice is presented.

Keywords: pharmacogenomics; preventive testing; multigene panel; consortia; precision medicine

For citations:

Leonova MV. Strategy and technologies for the distribution and implementation of pharmacogenomics in clinical practice: foreign experience. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2024;(1):44–52. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-44-52>. EDN: OLYUOC

Received: 25.02.2024. **Revision received:** 07.03.2024. **Accepted:** 22.03.2024. **Published:** 15.05.2024.

Введение / Introduction

Одним из первых применений генетики в медицине является фармакотерапия, основанная на фармакогеномике. Фармакогеномика фокусируется на идентификации вариантов генома, которые влияют на эффекты лекарственного препарата посредством изменений в фармакокинетике (абсорбции, распределении, метаболизме, экскреции) или посредством модуляции фармакодинамики, например через влияние на функционирование фармакологической мишени, что изменяет чувствительность к фармакологическому действию и реакцию на лекарственный препарат [1, 2].

Фармакогеномное и фармакогенетическое тестирования, которые идентифицируют генетические варианты, могут помочь предсказать эффективность и/или токсичность лекарств и вносят важный вклад в область точной медицины, уточняя соответствующие методы лечения заболеваний [3]. Фармакогеномика создает основу для персонализированной медицины, чтобы определять оптимальный выбор лекарственных препаратов и дозировок [1, 2]. Это устраняет традиционный подход «проб и ошибок» при назначении лекарств, тем самым способствуя более безопасному и эффективному лечению [2]. Одним из главных направлений фармакогенетического тестирования является снижение побочных эффектов фармакотерапии.

Около 95 % населения являются носителями хотя бы одного генетического варианта, что требует корректировки фармакотерапии для повышения эффективности или безопасности. Однако пациент может быть носителем генетических вариантов одновременно нескольких генов, изменяющих реакцию на один или несколько препаратов, которые могут быть применены в течение жизни.

В настоящее время фенотипы прогнозируются с использованием категориального подхода. В этой модели генетические тесты назначаются по одному «по мере необходимости» или по мере реагирования: пациенту требуется назначение препарата фармакогенетически высокого риска, и врач назначает соответствующий генетический тест [4]. Эта методология реактивного тестирования проводится для принятия решения о назначении конкретного лекарственного препарата. Реактивное тестирование относится к подходу, когда генотипирование выполняется после принятия решения о назначении лекарства или в ответ на подозреваемые побочные эффекты, вызванные лекарством, или плохой ответ на фармакотерапию. Это требует, чтобы врач либо дождался результатов теста, прежде чем назначать лекарство, либо прописал лекарство с возможностью коррекции выбора после получения данных по генотипу. Реактивные фармакогеномные тесты часто представляют собой тесты одного гена, поскольку большинство действенных фармакогеномных решений основаны на доказательствах, касающихся вариантов одного гена. Преимуще-

ство реактивного тестирования состоит в том, что оно простое и часто является рутинной практикой. В то же время проведение такого тестирования сопряжено с задержкой по времени (до нескольких дней), что откладывает сроки начала фармакотерапии. Кроме того, тесты с одним геном малоэффективны, и может потребоваться панельное тестирование на все значимые для конкретного препарата генетические варианты.

С развитием технологий секвенирования ДНК стало возможным исследовать несколько генов в одном анализе с гораздо меньшими затратами, чем это было раньше для тестов с одним геном. Такая панельная модель позволяет более широко оценивать фармакогенетические особенности по многим генам.

Поэтому перспективы дальнейшего развития фармакогенетического тестирования связаны с оценкой целого ряда генотипов, с учётом разных генетических вариаций.

Такие мультигенные панели позволяют изменить практику с реактивного подхода, когда генетический тест проводится каждый раз в жизни пациента в связи с планом применения конкретного лекарственного препарата, на «упреждающий» или превентивный подход, когда тест включает ряд генов, которые могут оказаться значимыми в плане применения нескольких препаратов, обеспечивая таким образом результаты исследования пациента на всю жизнь. Упреждающее фармакогеномное тестирование с помощью мультигенной панели может быть проще в реализации и более экономически эффективным, чем реактивное фармакогеномное тестирование, если достаточное количество лекарств охвачено одним тестом и можно предвидеть будущее воздействие лекарств [5, 6]. Стратегии, используемые при превентивном фармакогенетическом тестировании, могут быть двух видов. Первая — полностью упреждающее тестирование включает генотипирование пациентов (возможно с использованием мультигенной панели) до того, как будет выписан какой-либо конкретный препарат высокого фармакогенетического риска, регламентируемый руководствами по фармакогеномике. Вторая — частично упреждающее тестирование предполагает генотипирование с использованием мультигенной панели при конкретном назначении препарата, требующего генетического тестирования (реактивный подход), но с включением дополнительных генетических вариантов, обеспечивающих упреждающие данные для последующего применения лекарственных препаратов.

Фармакогенетическое панельное тестирование представляет собой новую модель точной медицины. В мультиплексной панельной модели одновременно тестируется несколько вариантов генов, влияющих на реакцию на лекарство, и сохраняются в медицинской карте пациента для использования в будущем. Когда назначается соответствующий препарат, включённый в руководство по фармакогеномике, должна быть ис-

пользована система поддержки клинических решений в месте оказания медицинской помощи, что позволяет медицинским работникам использовать клинически значимую информацию по фармакогеномике во время назначения лекарств.

Мультигенные панели особенно актуальны для применения у мультиморбидных пациентов с вынужденной полипрагмазией. Так, в ряде небольших рандомизированных и обсервационных исследований были показаны потенциальные преимущества фармакогеномного панельного тестирования по улучшению клинических результатов, уменьшению количества используемых препаратов и побочных эффектов, сокращению обращения за медицинской помощью (снижение частоты госпитализаций и потребности в обращении за неотложной помощью) [7].

Внедрение фармакогенетического тестирования в клиническую практику / Introduction of pharmacogenetic testing into clinical practice

Среди наиболее широко признанных препятствий на пути внедрения фармакогенетического тестирования — отсутствие убедительных данных об экономической эффективности и финансовых последствиях. Вместе с тем, во многих случаях практикующие врачи испытывают трудности с генетической информацией пациентов из-за отсутствия понимания фармакогеномики, низкой осведомлённости о фармакогенетических проблемах, разногласия по поводу интерпретации результатов тестирования, а также из-за отсутствия надлежащей инфраструктуры или IT-инструментов для обработки генетических данных [1, 8].

Несмотря на публикацию авторитетных руководств, подготовленных научными консорциумами по клиническому внедрению фармакогеномики, такими как Консорциум по внедрению клинической фармакогеномики (Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium; CPIC) в США [9] и Голландская фармакогенетическая рабочая группа (Dutch Pharmacogenetics Working Group; DPWG) в Европе [10], большинство пациентов по-прежнему лечатся в соответствии со стандартной клинической практикой, не подозревая о том, что они являются потенциальными носителями значимых генетических вариантов риска.

В США и ЕС созданы междисциплинарные рабочие группы — консорциумы по фармакогеномике, целью которых ставится внедрение фармакогеномики в широкую клиническую практику.

Опыт внедрения фармакогеномики в США / Experience in the introduction of pharmacogenomics in the USA

В США в 2015 году Национальным институтом геномики был создан консорциум «Реализация геномики на практике» (IGNITE) для расширения

использования геномной медицины путём поддержки разработки и изучения методов эффективного внедрения геномной информации в клиническую практику, обмена опытом и коллективного распространения в различных клинических условиях [11]. Одной из задач работы IGNITE является поддержка в проведении прагматичных клинических исследований в области фармакогеномики.

В ряде медицинских центров США проводятся крупные программы по внедрению фармакогеномики в клиническую практику с использованием превентивного тестирования на основе руководства CPIC [12]. Был выявлен ряд препятствий, включая отсутствие понимания клинических руководств.

В нескольких передовых академических медицинских центрах ведётся клиническое внедрение фармакогеномики, что способствует расширению доказательств, подтверждающих клиническую полезность фармакогенетики.

В 2020 году опубликованы результаты объединённого ретроспективного анализа пилотных исследований в рамках программы внедрения в клиниках региона Вашингтон — Балтимор (США) с использованием панельного тестирования 12 генов и 65 лекарств в кардиологической службе и в периоперационных клиниках. 667 пациентов прошли клиническое фармакогенетическое тестирование с использованием панели. Наиболее часто назначаемыми препаратами, согласно перечню руководства CPIC, у пациентов кардиологических клиник были клопидогрел (90,23 %), симvastатин (43,11 %), варфарин (28,7 %), трамадол (18,5 %) и эсциталопрам (17,4 %). Наиболее часто назначаемыми препаратами в периоперационных клиниках были симvastатин (19,9 %), ондансетрон (14,7 %), клопидогрел (12,6 %), трамадол (10,5 %) и эсциталопрам (10,5 %). Наиболее распространёнными парами ген—лекарство в кардиологических клиниках были *CYP2C19* — клопидогрел (31,8 %), *VKORC1/CYP2C9* — варфарин (19,5 %) и *SLCO1B1* — симvastатин (9,2 %), а в периоперационных клиниках — *SLCO1B1* — симvastатин (9,5 %), *CYP2C19* — клопидогрел (6,3 %) и *VKORC1/CYP2C9* — варфарин (3,1 %) [13].

В 2021 году рабочая группа IGNITE представила результаты аналитического онлайн-опроса 15 медицинских учреждений из разных регионов США, включая 2 педиатрические клиники, участвующие в применении фармакогенетического тестирования в практике [14]. Вопросы касались использования превентивного и реактивного тестирования в реальной практике, с уточнением препарата/класса лекарств, категорий пациентов, количества проводимых тестов в год, видов панелей, генетических вариантов и пр. Результаты опроса показали одинаковую частоту использования подхода реактивного и превентивного тестирования. В большинстве случаев тестирование проводилось с использованием мультигенной панели. Однако в некоторых случаях тестирование оценивало

один ген, например, генотипирование *CYP2D6* перед операцией, чтобы помочь в послеоперационном обезболивании, или тестирование *CYP2C19* во время коронароангиографии с последующим проведением чрескожных вмешательств и потребностью в антиагрегантной терапии. Всего использовались 34 фармакогена для назначения 41 препарата из разных фармакологических классов. Наиболее часто используемыми генами, подвергавшимися фармакогенетическому тестированию почти во всех учреждениях (более 80 %), были *CYP2C19*, *CYP2C9*, *VKORC1* и *CYP2D6*, гены *CYP3A5* и *SLCO1B1* — в 75 % учреждений. Отражая популярность тестирования этих генов, наиболее частыми препаратами для оценки генотипов были селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), вориконазол, клопидогрел (доля более 80 %), опиоиды (кодеин, трамадол) и варфарин имели долю 75 %. Показана важность технологии хранения результатов превентивного тестирования в виде дискретных данных для оптимизации ценности, например в электронной медицинской карте пациента, которые легко доступны, но также имеется необходимость создания механизма оповещения врача, назначающего лекарство, о получении результатов и принятия решения с помощью автоматизированных инструментов.

Результаты данного анализа дают важную информацию о том, как внедряются методы фармакогенетического тестирования и методы распространения результатов в США, что также способствует дальнейшему распространению фармакогеномики на основе имеющегося опыта в других учреждениях.

Другой стороной эффективного внедрения фармакогеномики в практику является важность повышения осведомленности и готовности не только медицинских работников, но также потребителей и потенциальных пациентов по вопросам фармакогеномики. Признавая необходимость в специфическом инструменте для оценки знаний населения о ключевых концепциях фармакогеномики, в США был разработан специальный опросник — Миннесотская оценка фармакогеномной грамотности (Minnesota Assessment of Pharmacogenomic Literacy; MAPL) [15]. Это первый инструмент, позволяющий количественно измерить знания о фармакогеномике и повышать грамотность широкого круга участников тестирования в реальном мире. Опросник MAPL включает 15 вопросов, предназначенных для оценки четырёх основных областей знаний: основные концепции, ограничения, преимущества и конфиденциальность, которые имеют решающее значение для понимания результатов фармакогенетического тестирования. Он был валидирован в фокус-группах, а также в пилотном исследовании. Так, на этапе пилотной оценки результативности опросника было проведено тестирование среди 644 человек, среди которых были медицинские работники, потребители и пациенты, принимающие

лекарства. Среднее количество правильных ответов составило 7, что свидетельствует о недостаточной информированности потенциальных участников фармакогенетического тестирования в области фармакогеномики.

Опыт внедрения фармакогеномики в Евросоюзе / Experience in the introduction of pharmacogenomics in the European Union

Для преодоления барьеров в Европе в 2016 году при финансовой поддержке грантовой программы Horizon 2020 и в Евросоюзе стартовала уникальная инициатива — «Повсеместная фармакогеномика» (Ubiquitous Pharmacogenomics) — это амбициозная исследовательская программа, цель которой «сделать эффективную оптимизацию лечения доступной для каждого гражданина Европы», рассчитанная на 5 лет [8]. Реализация программы Ubiquitous Pharmacogenomics отражена в междисциплинарном консорциуме, в который входят врачи, генетики, IT-эксперты и эксперты в области оценки технологий здравоохранения (НТА), коммуникаций, этических, юридических и социальных вопросов [12]. Пятнадцать исследовательских центров из 10 европейских стран (Нидерланды, Великобритания, Германия, Швеция, Франция, Испания, Словения, Греция, Италия, Австрия) были включены в данную исследовательскую программу [16]. В основу программы заложены рекомендации Голландской фармакогенетической рабочей группы (DPWG) по фармакогенетическому тестированию в клинической практике, в которых опубликован полный список 163 взаимодействий ген—лекарство, включающий 53 препарата фармакогенетически «высокого риска» с конкретными рекомендациями [10]. Рекомендации включают генетические варианты генов *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *TPMT*, *DPYD*, *UGT1A1*, *SLCO1B1*, *VKORC1*, *HLA-B* и др., которые имеют наибольшую клиническую значимость.

Консорциум «Повсеместная фармакогеномика» направлен на исследование влияния на частоту нежелательных явлений и затраты на здравоохранение после широкого внедрения превентивного тестирования фармакогеномики с использованием панели клинически значимых маркеров [12]. Консорциум включает задачи по разработке инструментов, необходимых для интеграции результатов фармакогеномики в электронные медицинские карты и систему поддержки клинических решений, а также решения в области информационных технологий, инфраструктуры тестирования фармакогеномики, обучение медицинских работников использованию фармакогенетических подходов. Научным направлением Консорциума является применение инновационных методологий, таких как секвенирование следующего поколения, фармакокинетическое моделирование для обнаружения новых вариантов генов, связанных с реакцией на лекарство,

и для выяснения межлекарственных взаимодействий на уровне ген—лекарство.

Для изучения текущего уровня образования в области фармакогеномики среди медицинских работников, работающих на площадках реализации программы «Повсеместная фармакогеномика», был проведён предварительный анализ осведомлённости участников по вопросам знаний и отношения к фармакогеномике. Выбранная когорта была получена из медицинских учреждений, где уже используется фармакогеномика при конкретных медицинских проблемах в реальной практике. Результаты проведённого интернет-опроса 70 медицинских работников, несмотря на положительное отношение и интерес к фармакогеномным исследованиям (84,3 %), выявили невысокий уровень использования фармакогеномных тестов (65,7 %), недостаточную подготовленность в области фармакогеномики (40 %) как по идентификации лекарственных препаратов (41,4 %), так и по интерпретации результатов тестов (37,2 %) [17].

Следующей инициативой Консорциума Ubiquitous Pharmacogenomics была разработка мультигенной панели для превентивного тестирования, которую далее предполагалось исследовать и внедрять в клиническую практику [18]. Панель получила название «Паспорт фармакогеномики» и содержит большой набор генетически значимых и относительно распространённых вариантов — 58 вариантных аллелей в 14 генах, которые указаны в руководстве DPWG. Среди них 6 вариантов аллелей для *CYP2B6*, 4 — для *CYP2C9*, 9 — для *CYP2C19*, 12 — для *CYP2D6*, 3 — для *CYP3A5*, 4 — для *DPYD*, 1 — для *F5*, 1 — для *HLA-A*, 4 — для *HLA-B*, 4 — для *NUDT15*, 1 — для *SLCO1B1*, 4 — для *TPMT*, 4 — для *UGT1A1* и 1 — для *VKORC1*, что позволяет их использовать для оптимизации фармакотерапии 49 часто назначаемых препаратов, включая антидепрессанты, иммунодепрессанты, противоопухолевые препараты, противомикробные средства, антикоагулянты, противоэпилептические средства, нейролептики, ингибиторы протонной помпы, антиаритмики, анальгетики, гиполипидемические и антигипертензивные препараты и др.

Для дальнейшего внедрения панели необходимы доказательства клинической значимости и эффективности, что было реализовано в крупномасштабном международном исследовании в странах Евросоюза.

Так, в рамках исследовательской программы Европейский Консорциум Ubiquitous Pharmacogenomics в 2017 году инициировал крупномасштабное международное исследование PREPARE (PREemptive Pharmacogenomic Testing for Prevention Adverse Reactions Reactions) [19, 20]. Исследование PREPARE направлено на количественную оценку коллективной клинической значимости и экономической эффективности панели фармакогеномных маркеров для определения дозы и выбора лекарств для снижения риска клинически значимых побочных реакций на

лекарства и, таким образом, преодоления проблем, связанных с внедрением фармакогеномики.

Дизайн исследования PREPARE построен как проспективное блочно-рандомизированное контролируемое исследование, в котором в течение трёх лет наблюдались в общей сложности 8100 пациентов [19]. Набор пациентов происходил в одном или нескольких медицинских учреждениях в каждой из 7 стран-участниц; пациенты рандомизировались для назначения препаратов на основе генотипа или стандартной клинической практики. В рамках вмешательства пациенты, которым впервые назначался препарат из перечня руководства DPWG, проходили тестирование с помощью панели, состоящей из более чем 48 клинически значимых вариантов в 13 фармакогенах, необходимых для оптимизации дозы 43 лекарственных препаратов. Фармакогенетическое тестирование проводилось с преимущественным использованием превентивного подхода. Пациентам контрольной группы проводилось фармакогенетическое тестирование в конце участия в исследовании. Первичной конечной точкой исследования было возникновение нежелательной реакции на препарат высокого фармакогенетического риска, оцениваемой с помощью анкеты через 12 недель после начала приёма препарата. Анкетирование по выявлению нежелательных явлений проводилось с использованием онлайн-опросников (через 2 и 8 недель) и телефонных звонков (через 4 и 12 недель).

Всего было зарегистрировано в исследование 6944 пациента из 55 больниц, клиник, медицинских центров [21]. У 93,5 % был выявлен хотя бы один значимый генетический вариант, у 75,4 % было >1 значимых вариантов, а у 25,2 % пациентов имелся значимый вариант, соответствующий назначаемому препарату. В общей популяции у 21 % в группе фармакогенетического тестирования и у 29 % в контрольной группе наблюдались побочные реакции на лекарственные препараты ($p < 0,001$). Среди пациентов с значимым вариантом у 21 % в группе фармакогенетического тестирования и у 28 % в контрольной группе в течение 12-недельного периода наблюдения отмечались клинически значимые побочные реакции, которые считались связанными с приёмом препарата. В группе фармакогенетического тестирования отмечалось снижение риска клинически значимых побочных реакций на 30 % (ОР 0,70, 95 % доверительный интервал 0,54–0,91, $p = 0,0075$). В течение периода наблюдения до 18 месяцев 14 % пациентам назначали второй препарат из перечня руководства DPWG.

Таким образом, исследование продемонстрировало значительное снижение побочных реакций на лекарства в группе фармакогенетического тестирования как в подгруппе участников с значимым генотипом, так и в общей популяции в целом, что характеризует значительное снижение нежелательных явлений у лиц, не имеющих генетически значимого варианта генотипа. Подход, использованный в исследовании

PREPARE, согласно которому фармакогенетическое тестирование выполнялось для назначения конкретного препарата, но также включало и другие генотипы, показал значимость и полезность для клинической практики, так как у 14 % пациентов была проведена дальнейшая коррекция фармакотерапии и осуществлён выбор второго препарата на основе результатов генотипирования. Кроме того, превентивное фармакогенетическое тестирование продемонстрировало осуществимость данного подхода для внедрения и реализации фармакогеномики в реальной практике.

Опыт внедрения фармакогеномики в Китае / Experience in the introduction of pharmacogenomics in China

Развитие фармакогеномики и накопление данных, подтверждающих интеграцию фармакогенетической информации в клиническую практику, способствует распространению этого направления по всему миру и охватывает разные регионы со своими этническими и национальными особенностями. Вместе с тем, проблемы внедрения фармакогеномики в неевропейских странах очевидны в связи со значительными различиями в частоте и распределении генетических вариантов, влияющих на реакцию на лекарства.

Поиск значимых генетических вариантов для разработки панели фармакогеномного тестирования является важным и надёжным инструментом для решения методологических проблем. Однако разработанные в европейских странах мультигенные панели, такие как «Паспорт фармакогеномики» [18], требуют доработки с учётом особенностей генетических вариаций генов в новых этнических популяциях.

Проведение фармакогенетических тестов в Китае происходит на основе руководства по фармакогеномике Консорциума CPIC и руководства DPWG. Хотя, Национальная комиссия по здравоохранению и планированию семьи Китая (NHFPSC) в 2015 году опубликовала два руководства по фармакогеномному тестированию в клинической практике: «Временные рекомендации по методам обнаружения ферментов, метаболизирующих лекарства, и действующих целевых генов» и «Временные рекомендации по методам обнаружения индивидуализированной противопухольной терапии».

Опубликованы 2 крупных исследования по анализу практики применения фармакогеномики в медицинских учреждениях Китая.

Первое исследование было основано на электронном опросе с использованием онлайн-программного обеспечения в 32 государственных больницах провинций Северного Китая в 2019 году [22]. Ответили на опрос 29 учреждений, среди них в 19 (58,6 %) проводят фармакогенетическое тестирование для индивидуальной корректировки приёма лекарственных препаратов, в том числе в 16 больницах фармакогеномика

применяется менее 10 лет. Это были клиники с достоверно большим коечным фондом или более высокой амбулаторной посещаемостью. Список препаратов, оцениваемых с помощью фармакогенетического теста, включал клопидогрел, варфарин, аллопуринол, аспирин, статины, ингибиторы протонной помпы, нитроглицерин, β-блокаторы, психотропные средства. Среди самых часто тестируемых препаратов за 2016–2018 гг. были: клопидогрел (50 %), варфарин (28 %) и статины (9,5 %). Клопидогрел и варфарин были наиболее часто используемыми антикоагулянтами, для которых генные мутации, влияющие на эффективность этих препаратов, выше у китайцев, поэтому фармакогенетическое тестирование считается необходимым для индивидуализированной лекарственной терапии. Так, частота встречаемости вариантных аллелей гена *VKORC1* (1639G>A) у азиат достигает 66 % против 39 % среди европейцев [23], частота вариантных аллелей с потерей функции *CYP2C19* в азиатской популяции выше и имеет более высокий риск неблагоприятных клинических событий при применении клопидогрела (ОР 1,89; 95 % ДИ 1,32–2,72) по сравнению с европейскими популяциями (ОР 1,28; 95 % ДИ 1,00–1,64) [24]. Статины часто назначаются у пациентов пожилого возраста, и проведение тестирования может быть полезно для выбора и дозирования статинов с целью повышения эффективности и уменьшения побочных реакций.

Второе исследование представляло собой анализ применения фармакогеномики в крупнейшей больнице Университета Чжэнчжоу за период 2013–2018 гг. [25]. Анализ электронной сети больницы выявил 47265 результатов фармакогенетического тестирования (56,9 % мужчины, средний возраст 51,5 года) со среднегодовым темпом роста 63 % за 5 лет. Почти 50 % всех тестов приходилось на определение генотипов *CYP2C19**2,*3, а 41,7 % — на генотип метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). *MTHFR* представляет собой фермент, участвующий в метаболизме гомоцистеина, и имеет два генетических варианта: *C677T* и *A1298C*. В нескольких метаанализах сообщалось о возможной связи между генетическим вариантом *MTHFR C677T* и бесплодием, и необъяснимым привычным невынашиванием беременности в азиатских популяциях, тогда как эта связь не была очевидна в европеоидных популяциях. Так, в метаанализе китайской базы данных генетический вариант *C677T MTHFR* был достоверно связан с риском привычного невынашивания беременности при гетерозиготном аллельном варианте (*CT* против *CC*; ОР 1,77, 95 % ДИ 1,32–2,37), а при гомозиготном варианте (*TT* против *CC*; ОР 3,55, 95 % ДИ 2,76–4,56), чем обоснована необходимость длительного применения добавок фолиевой кислоты у беременных в Китае [26]. Проведение фармакогенетического тестирования *CYP2C19* в большинстве случаев пришлось на коррекцию дозы клопидогрела (70,4 %) и для назначения других препаратов:

15,9 % — для омепразола, 3,6 % — для сертралина, 3,1 % — для пантопразола и других (вальпроаты, вориконазол, эсциталопрам, циклофосфамид, лансопризол, флуоксетин, кломипрамин, эзомепризол, диазепам, фенобарбитал и рифампицин). Доля тестирования *CYP2C9*2,*3* и *VKORC1* при назначении варфарина составила 7,1 %.

Как свидетельствуют результаты данных исследований наибольшее клиническое значение для проведения фармакогенетического тестирования в Китае имеет использование действенных пар лекарство—ген.

В 2023 году опубликованы результаты ещё одного крупного общенационального исследования, охватившего население 20 провинций Китая, по оценке превентивного фармакогенетического тестирования [27]. Были включены в общей сложности 22918 субъектов, направленных на превентивное фармакогенетическое тестирование в рамках оказания медицинской помощи. В исследовании для тестирования использовалась панель целевого секвенирования по 52 генам. Из 52 генов, 15 фармакогенов соответствовали руководству CPIC для 31 лекарственного препарата, включая *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *SLCO1B1*, *VKORC1* и др., а остальные 37 генов были использованы для анализа частоты аллелей в популяции. Результаты показали, что из 22918 субъектов 99,97 % несли по крайней мере один значимый генотип по 15 генам; при этом, среднее число генов с значимыми генотипами на одного субъекта составило 4, а среднее количество препаратов, попадающих в ассоциацию ген—лекарство составило 8. По полученным результатам и их интерпретации в соответствии с рекомендациями CPIC у 99,3 % участников было проведено снижение дозы варфарина, а по 20 препаратам при наличии генотипов высокого риска (коэффициент был рассчитан для каждого препарата) были даны рекомендации по альтернативному препарату. Так, например, клопидогрел имел самый большой коэффициент высокого риска — 58,25 %, что означает, что только 41,75 % участников настоящего исследования могли безопасно использовать этот препарат.

Таким образом, данное исследование подтвердило целесообразность превентивного панельного генотипирования в популяционном исследовании в Китае. Тестирование большого количества генов позволяет выявить клинически значимые варианты и атипичные реакции на лекарства, степень воздействия для которых может быть недооценена в данной популяции.

Интересным событием явилось проведённое в Китае первое крупное общенациональное опросное исследование среди врачей [28]. Онлайн-опрос проводился по специально разработанной анкете, в которую были включены вопросы отношения к использованию фармакогенетического тестирования в рутинной клинической практике, практического опыта назначения тестирования и выявления препятствий на пути имплементации тестирования. В анкетиро-

вании приняли участие 450 врачей, из которых 366 анкет были включены в анализ. 75 % опрошенных показали осведомлённость о фармакогенетическом тестировании и отмечали важность тестирования для выбора и оптимизации дозирования лекарственных препаратов, при этом 56 % отметили опыт применения тестирования с частотой от 1 до 10 случаев в год. Вместе с тем, самооценка знаний по фармакогенетике как «отлично» и «хорошо» наблюдалась только у 20 % врачей и как «удовлетворительно» — у 61,5 %. Менее 10 % опрошенных врачей выявили плохие знания о ресурсах, связанных с фармакогенетическим тестированием, о соответствующих руководствах или базах данных. Таким образом, результаты опроса врачей выявили несоответствие между воспринимаемой врачами ценностью фармакогенетического тестирования их знаниями и способностью назначать такие тесты в Китае.

Дальнейшие перспективы распространения фармакогенетики в реальной практике в Китае связаны с обучением населения. Для реализации данного направления и повышения степени понимания общественностью значимости фармакогенетического тестирования и консультирования пациентов была создана китайская версия Миннесотской оценки фармакогенетической грамотности (MAPL-C) [29]. В начале 2023 года было проведено исследование по оценке грамотности с применением опросника MAPL-C среди взрослого населения Китая. В анализ были включены ответы 959 взрослых респондентов (средний возраст 25 лет). Почти 91 % участников слышали о фармакогенетике и около 17 % ранее проходили генетическое тестирование. Результаты анализа показали общий средний балл 7, что было сопоставимо по средним показателям между китайскими респондентами по MAPL-C и американскими респондентами по MAPL ($6,864 \pm 1,961$ и $7,020 \pm 2,492$, соответственно). В то же время среди китайского населения распространена низкая лекарственная грамотность, что связано с глубоким культурным значением традиционной китайской медицины. Данное обстоятельство может затруднять имплементацию фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику. В исследовании была выявлена статистически значимая положительная корреляция между общей медицинской грамотностью и знаниями по фармакогенетике среди участников. Отмечено, что среди медицинских работников, включённых в это исследование, наблюдался широкий диапазон показателей MAPL-C, но тот же средний балл 7 и средняя разница $\Delta 0,69$ по сравнению с лицами, не являющимися медицинскими работниками. Анализ ответов китайских медицинских работников в рамках MAPL-C продемонстрировал согласованность с ранее проведённым онлайн-опросом врачей в Китае в вопросах самооценки и фактических пробелов в знаниях о фармакогенетическом тестировании.

В целом MAPL-C имеет большие перспективы в качестве инструмента для будущей клинической практики и исследований, позволяющего оценивать грамотность по фармакогеномике и направлять индивидуальные образовательные программы для улучшения понимания и использования тестирования среди китайцев.

Заключение / Conclusion

Клиническое внедрение фармакогеномики в реальную практику повышает безопасность и эффективность лекарственной терапии. Десятилетия исследований фармакогенетики и фармакогеномики во всём мире накопили большое количество данных и убедительных доказательств, демонстрирующих связь генетических вариантов с межлическими различиями в реакции на лекарство.

Представленный обзор стратегий и технологий внедрения фармакогеномики в клиническую практику свидетельствует о повышении интереса к фармакогенетическому тестированию, его полезности и ценности для оптимизации и персонализации фармакотерапии.

С развитием секвенирования ДНК расширяются возможности и методики для фармакогеномного и фармакогенетического тестирования. Современным трендом развития является стратегия превентивного тестирования, раскрывающего возможности оценки вариантов нескольких генов для многих лекарственных препаратов, которые будут актуальны на протяжении всей жизни пациента.

Для реализации превентивного фармакогеномного и фармакогенетического тестирования разрабатываются методические подходы, такие как мультигенные панели.

Прогресс внедрения фармакогеномики в реальную практику очевиден в передовых медицинских учреждениях США и Евросоюза, где разработаны научно-обоснованные клинические руководства, внедряются вспомогательные технологии для успешной интеграции в повседневную клиническую практику.

За последние несколько лет произошёл заметный всплеск исследований фармакогеномики, нацеленной на неевропейское население, в частности в Китае, других азиатских странах и странах Ближнего Востока, где используются уже разработанные технологии, но с модификацией под национальные особенности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело финансирования.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declare that there is no conflict of interest.

Funding

The study had no funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марина Васильевна Леонова

Автор, ответственный за переписку

д. м. н., профессор, член-корр. РАЕН, клинический фармаколог, Член Московского регионального отделения организации Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов», Москва, Российская Федерация
e-mail: anti23@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

РИНЦ SPIN-код: 3281-7884

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Leonova

Corresponding author

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Member the Interregional Public Organization of the Association of Clinical Pharmacologists (Moscow Branch), Moscow, Russian Federation

e-mail: anti23@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

RSCI SPIN code: 3281-7884

Список литературы / References

1. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015 Oct 15;526(7573):343-50. doi: 10.1038/nature15817.
2. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2014;15:349-70. doi: 10.1146/annurev-genom-090413-025419.
3. Hess GP, Fonseca E, Scott R, Fagerness J. Pharmacogenomic and pharmacogenetic-guided therapy as a tool in precision medicine: current state and factors impacting acceptance by stakeholders. *Genet Res (Camb)*. 2015 Jun 1;97:e13. doi: 10.1017/S0016672315000099.
4. Haidar CE, Crews KR, Hoffman JM, Relling MV, Caudle KE. Advancing Pharmacogenomics from Single-Gene to Preemptive Testing. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2022 Aug 31;23:449-473. doi: 10.1146/annurev-genom-111621-102737.
5. Weitzel KW, Cavallari LH, Lesko LJ. Preemptive Panel-Based Pharmacogenetic Testing: The Time is Now. *Pharm Res*. 2017 Aug;34(8):1551-1555. doi: 10.1007/s11095-017-2163-x.
6. Roden DM, Van Driest SL, Mosley JD, et al. Benefit of Preemptive Pharmacogenetic Information on Clinical Outcome. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 May;103(5):787-794. doi: 10.1002/cpt.1035.
7. Meaddough EL, Sarasua SM, Fasolino TK, Farrell CL. The impact of pharmacogenetic testing in patients exposed to polypharmacy: a scoping review. *Pharmacogenomics J*. 2021 Aug;21(4):409-422. doi: 10.1038/s41397-021-00224-w.
8. Cecchin E, Roncato R, Guchelaar HJ, Toffoli G; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx): The Time for Implementation is Now. An Horizon2020 Program to Drive Pharmacogenomics into Clinical Practice. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(3):204-209. doi: 10.2174/1389201018666170103103619.
9. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metabol*. 2014;15(2): 209-217. doi: 10.2174/1389200215666140130124910.
10. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May;89(5):662-73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.
11. Implementing Genomics in Practice (IGNITE) [Internet]. Сайт: <https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Implementing-Genomics-in-Practice-IGNITE>
12. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, et al; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(3):341-358. doi: 10.1002/cpt.602.
13. Smith DM, Peshkin BN, Springfield TB, et al. Pharmacogenetics in practice: estimating the clinical actionability of pharmacogenetic testing in perioperative and ambulatory settings. *Clin Transl Sci*. 2020;13(3):618-627. doi: 10.1111/cts.12748.
14. Duarte JD, Dalton R, Elchynski AL, et al. Multisite investigation of strategies for the clinical implementation of pre-emptive pharmacogenetic testing. *Genet Med*. 2021 Dec;23(12):2335-2341. doi: 10.1038/s41436-021-01269-9.
15. Allen JD, Zhang L, Johnson ANK, et al. Development and Validation of the Minnesota Assessment of Pharmacogenomic Literacy (MAPL). *J Pers Med*. 2022;12(9):1398. doi: 10.3390/jpm12091398
16. Manson LE, van der Wouden CH, Swen JJ, Guchelaar HJ. The Ubiquitous Pharmacogenomics consortium: making effective treatment optimization accessible to every European citizen. *Pharmacogenomics*. 2017 Jul;18(11):1041-1045. doi: 10.2217/pgs-2017-0093.
17. Just KS, Steffens M, Swen JJ, et al. Medical education in pharmacogenomics—results from a survey on pharmacogenetic knowledge in healthcare professionals within the European pharmacogenomics clinical implementation project Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx). *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(10):1247-1252. doi: 10.1007/s00228-017-2292-5.
18. van der Wouden CH, van Rhenen MH, Jama WOM, et al. Development of the PGx-passport: a panel of actionable germline genetic variants for pre-emptive pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106:866-873. doi: 10.1002/cpt.1489.
19. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, et al; Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:341-358. doi: 10.1002/cpt.602.
20. Blagec K, Koopmann R, Crommentuijn-van Rhenen M, et al. Implementing pharmacogenomics decision support across seven European countries: the ubiquitous pharmacogenomics (U-PGx) project. *J Am Med Inform Assoc*. 2018;25:893-898. doi: 10.1093/jamia/ocy005.
21. Cavallari LH, Johnson JA. Use of a multi-gene pharmacogenetic panel reduces adverse drug effects. *Cell Rep Med*. 2023;4(5):101021. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101021.
22. Zhang C, Lei J, Liu Y, et al. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in Northern China. *Front Pharmacol*. 2021;12:754380. doi: 10.3389/fphar.2021.754380.
23. Kaye JB, Schultz LE, Steiner HE, et al. Warfarin Pharmacogenomics in Diverse Populations. *Pharmacotherapy*. 2017 Sep;37(9):1150-1163. doi: 10.1002/phar.1982.
24. Jang JS, Cho KI, Jin HY et al. Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of different ethnic groups treated with clopidogrel. *Am J Cardiol*. 2012;110(4):502-508. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.020.
25. Zhang J, Qi G, Han C, et al. The landscape of clinical implementation of pharmacogenetic testing in Central China: a single-center study. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2021;14:1619-1628. doi: 10.2147/PGPM.S338198/
26. Chen H, Yang X, Lu M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):283-290. doi: 10.1007/s00404-015-3894-8.
27. Huang Q, Liao Y, Yu T, et al. A retrospective analysis of preemptive pharmacogenomic testing in 22,918 individuals from China. *J Clin Lab Anal*. 2023;37(5):e24855. doi: 10.1002/jcla.24855.
28. Jia T, Wu C, Hu X, et al. Physicians' knowledge, attitude, and experience of pharmacogenomic testing in China. *J Pers Med*. 2022;12(12):2021. doi: 10.3390/jpm12122021.
29. Zhang L, Zhou S, Allen JD, et al. Assessing pharmacogenomic literacy in China through validation of the Chinese version of the Minnesota Assessment of Pharmacogenomic Literacy. *Clin Transl Sci*. 2023;16(11):2356-2368. doi: 10.1111/cts.13637.