

Получена: 03.05.2024/Принята: 01.08.2024/Опубликована online: 30.08.2024

УДК 615.015

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.39.95.027](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.39.95.027)

**Н.Т. Алдиярова<sup>1</sup>, Л.Г. Макалкина<sup>2</sup>, Р.С. Кузденбаева<sup>3</sup>, А.В. Авдеев<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> РОО «Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»,  
Астана, Республика Казахстан

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана»,  
Астана, Республика Казахстан

<sup>3</sup> РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» МЗ РК,  
Алматы, Республика Казахстан

<sup>4</sup> РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан»,  
Астана, Казахстан

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В КАЗАХСТАНЕ

**Резюме:** В последние десятилетия фармакогенетика, наука о влиянии индивидуальных генетических различий на реакцию организма на лекарственные средства, стала ключевым направлением в развитии персонализированной медицины. Внедрение фармакогенетических исследований в клиническую практику предоставляет возможность значительно повысить эффективность лечения, минимизировать риск побочных эффектов и снизить экономические затраты на здравоохранение за счет более целенаправленного подхода к выбору лекарственных препаратов.

Казахстан, страна с многонациональным населением, стоит на пороге значительных изменений в системе здравоохранения, обусловленных внедрением новых биомедицинских технологий. Рассмотрение возможностей и вызовов, связанных с адаптацией фармакогенетики на национальном уровне, является актуальной задачей для медицинского сообщества и государственных органов.

В данной статье предлагаем изучить перспективы развития фармакогенетики в Казахстане. Анализируются основные этапы внедрения этой науки в медицинскую практику, включая образовательные программы для специалистов, создание необходимой лабораторной инфраструктуры, разработку национальных руководств и нормативных документов, а также вопросы этики и конфиденциальности. Статья также освещает международный опыт и практики, которые могут быть адаптированы для использования в Казахстане.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, фармакогенетическое тестирование

**Н.Т. Алдиярова<sup>1</sup>, Л.Г. Макалкина<sup>2</sup>, Р.С.Кузденбаева<sup>3</sup>, А.В. Авдеев<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> «Клиникалық фармакологтар мен фармацевтердің кәсіби қауымдастығы» РҚБ, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> КЕАҚ «Астана Медицина университеті», Астана, Қазақстан

<sup>3</sup> Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Дәрілік заттар мен медициналық мақсаттағы бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы, Қазақстан

<sup>4</sup> «Қазақстан Республикасы Президентінің Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК, Астана, Қазақстан

## ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКАНЫҢ ДАМУ БОЛАШАҒЫ

**Түйін:** Соңғы онжылдықта фармакогенетика, ғылым туралы әсері жеке генетикалық айырмашылықтардың реакциясын дәрілік заттардың болды негізгі бағыты дамытуда персоналды медицина. Енгізу фармакогенетических зерттеулер клиникалық тәжірибеге мүмкіндік береді айтарлықтай арттыруға емдеудің тиімділігі, жанама әсерлер тәуекелін азайту және азайту экономикалық денсаулық сақтау шығындары есебінен мақсатты тәсіл таңдау дәрілік препараттар.

Қазақстан ел көп ұлтты халық алдында түр елеулі өзгерістер денсаулық сақтау жүйесінде негізделген жаңа технологияларды биомедициналық технологиялар. Қарау мүмкіндіктер мен қауіп-қатерлерді байланысты бейімделуін фармакогенетики ұлттық деңгейде, өзекті міндет болып табылады медициналық қоғамдастық пен мемлекеттік органдар.

Бұл бапта ұсынамыз зерттеп, даму болашағы фармакогенетики Қазақстанда. Талданады негізгі кезеңдері енгізу бұл ғылым медициналық практикаға қоса алғанда, білім беру бағдарламалары үшін мамандарды құру, қажетті зертханалық инфрақұрылымын әзірлеу бойынша ұлттық нұсқаулар мен нормативтік құжаттар, сондай-ақ этика және құпиялылық. Бап сондай-ақ көрсетеді халықаралық тәжірибесі мен практикасын, бейімделуі мүмкін пайдалану үшін Қазақстанда.

**Түйінді сөздер:** фармакогенетика, фармакогенетическое тестілеу.

**N.T. Aldiyarova<sup>1</sup>, L.G. Makalkina<sup>1,2</sup>, R.S. Kuzdenbayeva<sup>3</sup>, A.V. Avdeyev<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> RPA "Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists", Astana, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> JSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup> RSE on REM "National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>4</sup> RSE on REU "Medical Center Hospital of the President's affairs Administration of the Republic of Kazakhstan", Astana, Republic of Kazakhstan

## PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF PHARMACOGENETICS IN KAZAKHSTAN

**Resume:** In recent decades, pharmacogenetics, the science of the influence of individual genetic differences on the body's response to drugs, has become a key area in the development of personalized medicine. The introduction of pharmacogenetic studies into clinical practice provides an opportunity to significantly improve the effectiveness of treatment, minimize the risk of side effects and reduce the economic costs of health care through a more targeted approach to drug selection.

Kazakhstan, a country with a multinational population, is on the threshold of significant changes in the healthcare system due to the introduction of new biomedical technologies. Consideration of opportunities and challenges associated with the adaptation of pharmacogenetics at the national level is an urgent task for the medical community and government agencies.

In this article we propose to study the prospects of pharmacogenetics development in Kazakhstan. The main stages of introduction of this science into medical practice are analyzed, including educational programs for specialists, creation of necessary laboratory infrastructure, development of national guidelines and regulatory documents, as well as issues of ethics and confidentiality. The article also highlights international experience and practices that can be adapted for use in Kazakhstan.

**Keywords:** pharmacogenetics, pharmacogenetic testing

### Актуальность

В последние десятилетия фармакогенетика, наука о влиянии индивидуальных генетических различий на реакцию организма на лекарственные средства, стала ключевым направлением в развитии персонализированной медицины. Внедрение фармакогенетических исследований в клиническую практику предоставляет возможность значительно повысить эффективность лечения, минимизировать риск побочных эффектов и снизить экономические затраты на здравоохранение за счет более целенаправленного подхода к выбору лекарственных препаратов.

Казахстан, страна с многонациональным населением, стоит на пороге значительных изменений в системе здравоохранения, обусловленных внедрением новых биомедицинских технологий. Рассмотрение возможностей и вызовов, связанных с адаптацией фармакогенетики на национальном уровне, является актуальной задачей для медицинского сообщества и государственных органов.

### Основная часть

**Фармакогенетика** (ФГ) – наука, изучающая место и роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства: эффективность, неэффективность, развитие неблагоприятных побочных реакций [1]. Целью ФГ является использование генетики для оптимизации медикаментозной терапии, повышения эффективности лекарств и минимизации побочных реакций [2, 3].

В последние годы были приложены значительные усилия для внедрения фармакогенетики в рутинную клиническую практику. Эти усилия опирались на исследования, предоставляющие надежные доказательства в пользу терапевтических стратегий, управляемых фармакогенетикой. В 2009 году был создан Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium – далее CPIC; [www.cpicpgx.org](http://www.cpicpgx.org)). Данный консорциум – совместный проект между Базой знаний по фармакогеномике (PharmGKB, <http://www.pharmgkb.org>) и Национальным институтом здравоохранения (National Institutes of Health), создает и предоставляет в свободном доступе рецензируемые и обновленные руководящие принципы фармакогенетической клинической практики.

Генетические полиморфизмы, влияющие на метаболизм лекарств, распространены. Например, сообщалось, что примерно 91-99% пациентов имеют по крайней мере один генотип, который связан с действенными препаратами ФГ, и что эти препараты составляют до 18% всех выписанных лекарств [4].

При изучении биобанка Великобритании были изучены аллели и фенотипы 487 409 участников [5]. Согласно Руководствам Консорциума по фармакогенетике были проанализированы данные для 45 препаратов, которые включают рекомендации по 14 генам, включенным в это исследование. Было установлено, что 99,5% людей могут иметь атипичный ответ по крайней мере на один препарат. В среднем у них может быть атипичный ответ на 10,3 препаратов. 24% участникам выписан препарат, на который по прогнозам у них может возникнуть нетипичная реакция. В среднем 12,2 препарата требуют альтернативного препарата или изменения дозировки в соответствии с рекомендациями CPIC. Полученные данные подчеркивают широкое распространение действенных фармакогенетических аллелей среди широко используемых лекарств и могут мотивировать более широкое внедрение клинической фармакогенетики.

В рамках проекта внедрения фармакогенетики в клиническую практику в Европе проведено крупномасштабное исследование Ubiquitous Pharmacogenomics U-PGx Horizon2020. Все пациенты были поделены на 2 группы, получающие стандартное лечение (3 620 пациентов) и лечение в соответствии с результатами фармакогенетического теста (3 342 пациента). Результаты исследования показали, что пациенты, которые лечились в соответствии с рекомендациями Королевской голландской ассоциации содействия развитию фармации – фармакогенетики привели к более низкому проценту (21%) клинически значимых побочных реакций по сравнению с контрольной группой, получавших стандартное лечение (27,7%). То есть использование результатов фармакогенетических тестов привело к снижению побочных реакций почти на 30% [6, 7].

При внедрении фармакогеномики в клиническую практику необходимо определить клиническую значимость и возможную финансовую экономию, которая может существовать при выполнении генетического тестирования [8, 9]. В частности, преимущества фармакогенетического тестирования могут снизить стоимость госпитализации и медицинского лечения из-за неэффективной терапии или серьезных побочных эффектов, которых можно было бы избежать с помощью генетического тестирования и персонализированного лечения. Большинство фармакоэкономических исследований поддерживают фармакогенетическое тестирование как экономически эффективную стратегию [10].

Лечение психических расстройств, таких как депрессия, доступно, но их эффект ограничен из-за (генетической) неоднородности пациентов, низкой приверженности лечению и частых побочных реакций. В целом, только треть пациентов реагируют на лечение. Исследования у пациентов с депрессией показывают, что генотипирование ферментов, метаболизирующих лекарства, может повысить эффективность лечения, что может принести пользу миллионам пациентов по всему миру.

Сегодня выбор лекарств в психиатрии основан на эмпирическом подходе (проб и ошибок), и определяется в основном опытом врачей. Фармакогенетическое тестирование может помочь в этом процессе, определяя специфические для человека генетические факторы, которые могут предсказывать клинический ответ и побочные эффекты, связанные с генетическими вариантами, которые влияют на метаболизирующие ферменты, транспортеры лекарств или мишени для лекарств [11].

Систематический обзор, в котором оценивалось лечение антидепрессантами и антипсихотическими препаратами под руководством ФГ, показал, что 50% и 39% включенных исследований выявили экономическую эффективность и экономию средств тестирования ФГ, соответственно [12].

Недавно Голландская клиническая психиатрическая ассоциация одобрила клиническое руководство по клиническому использованию ФГ в психиатрии. Основная цель заключалась в том, чтобы предоставить рекомендации, основанные на текущих данных, о том, как наилучшим образом использовать генотипирование в клинической психиатрической практике. Рекомендуется рассмотреть вопрос о генотипировании для *CYP2D6* и *CYP2C19*, когда есть показания – побочные эффекты или неэффективность проводимой терапии. В настоящее время предупреждающее генотипирование пока не рекомендуется для психотропных препаратов [13].

В Европе было проведено первое и крупнейшее многонациональное, открытое, контролируемое, кластерно-рандомизированное, перекрестное исследование PREPARE, которое исследует клиническую и экономическую эффективность внедрения предупреждающего фармакогенетического тестирования. В рамках данного исследования изучалось – является ли лечение клопидогрелом под руководством ФГ экономически эффективным по сравнению с обычным лечением у 243 пациентов испанского происхождения, страдающих острым коронарным синдромом и получающих лечение клопидогрелом. Лечение под руководством ФГ показало, что пациенты на 50% меньше госпитализировались и имели почти на 13% меньше побочных эффектов по сравнению со стандартным подходом, при идентичных QALY и количеству лет жизни в обеих группах.

Общая стоимость лечения под руководством ФГ была на 50% ниже, чем у группы со стандартной терапией клопидогрелом (883 евро по сравнению с 15 755 евро). Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что лечение клопидогрелом под руководством ФГ представляет собой экономически эффективный вариант для пациентов с острым коронарным синдромом в условиях здравоохранения Испании [14].

Проведенный систематический обзор доказательств экономической эффективности внедрения ФГ в терапии сердечно-сосудистых заболеваний показал подтверждающие доказательства для клопидогреля *CYP2C19* и варфарина *CYP2C9/VKORC1*, доказательства ограничены для других комбинаций лекарств и генов. Данный обзор определяет необходимость дальнейших исследований экономических оценок внедрения ФГ [15].

В Великобритании для принятия решения о включении фармакогенетических тестов в перечень рекомендуемых для внедрения и финансирования на государственном уровне были разработаны основные принципы, основанные на ответах специалистов на 10 вопросов чек листа [16].

Самым важным является вопрос, имеются ли убедительные доказательства ассоциации между препаратом и результатами фармакогенетического тестирования.

Есть ли в хорошо разработанных контролируемых испытаниях доказательства того, что фармакогенетический тест улучшает клинические результаты? Должна быть установлена эффективность фармакогенетического тестирования в клинической практике.

Повысит ли клиническую эффективность внедрение фармакогенетического теста? Небольшое количество исследований оценивали, является ли внедрение генетического тестирования перед началом лечения клинически полезным и экономически эффективным. Данная оценка необходима для того, чтобы тест был принят в финансово ограниченной системе здравоохранения.

Фармакогеномика является одним из факторов, определяющих реакцию человека на лекарства. При принятии решения следует учитывать, что фармакогенетическое тестирование может не улучшить эффективность терапии в том случае, если уже проводится терапевтический мониторинг препарата.

Одним из важных вопросов в чек-листе является наличие клинического руководства для поддержки интерпретации результатов фармакогенетических тестов. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики CPIC в настоящее время уже разработал 26 руководств, которые четко определяют рекомендации по корректировке дозы, усиленном мониторинге или выборе альтернативного лечения в зависимости от выявленных полиморфизмов.

Какие пациенты должны пройти тестирование и кем должны быть направлены? Перед принятием фармакогенетических тестов необходимо определить критерии, по которым можно определить, будет ли фармакогенетический тест клинически и экономически эффективным, и тем самым определить пациентов, которые должны проходить фармакогенетическое тестирование.

При этом основными критериями клинической и экономической эффективности являются: клинический эффект, влияние на исходы пациентов, наличие альтернативных терапевтических вариантов, осуществимость тестирования в рамках клинической практики, время выполнения тестов, предполагаемый объем тестирования, стоимость теста.

Доступны ли альтернативные терапевтические варианты, которые могут повлиять на лечение? Примером является наиболее изученный препарат варфарин и полиморфизмы *CYP2C9* и *VKORC1*. В зависимости от выявленных полиморфизмов разработаны рекомендации по дозе варфарина [17]. Однако, поскольку все больше пациентов переключаются с варфарина на прямые пероральные антикоагулянты с фиксированным дозированием и меньшей потребностью в мониторинге, фармакогенетическое тестирование на варфарин, вероятно, будет уменьшаться в перспективе.

Также должны быть определены возможности проведения тестирования. Каков подход к тестированию и соответствует ли он клиническому пути пациента? Например, гентамицин используют в первой линии для лечения сепсиса у новорожденных. Потеря слуха, вызванная аминогликозидами, связана с мутацией *m.1555A>G*. Обычно тестирование проводится в течение 3-4 дней, но данный антибиотик при подозрении на сепсис должен быть применен в кратчайшие сроки. Для решения данного вопроса в клинике сделали доступными результаты тестирования в течение 30 мин. Врачи руководствовались результатами теста перед назначением антибиотиков обеспечивая безопасную клиническую практику [18].

Является ли фармакогенетический тест экономически эффективным и доступным? Анализ экономической эффективности фармакогеномных тестов взвешивает ценность тестирования в соответствии с улучшением состояния здоровья по сравнению с затратами. Эти анализы должны быть оценены, чтобы убедиться, что они являются беспристрастными, актуальными и учитывать такие ключевые факторы, как альтернативное лечение, стоимость тестирования [19].

Необходимы ли какие-либо оперативные изменения для внедрения тестирования? Фармакогенетическое тестирование может быть внедрено, если научные, лабораторные службы и клиницисты сотрудничают для преодоления операционных барьеров. Примером барьеров могут являться длительные сроки лабораторных исследований и неадекватные ресурсы для интерпретации результатов, которые могут мешать внедрению ФГ. Чтобы получить преимущества персонализированной терапии, врачи должны знать, когда фармакогенетическое тестирование является подходящим, быть уверенными в интерпретации результатов и уметь обсуждать риски и преимущества, а также альтернативные варианты лечения с пациентами [20].

В идеале поддержка принятия решений должна быть интегрирована в медицинскую информационную систему. Эффективная передача фармакогенетических результатов в медицинских информационных системах требует единого признанного фармакогенетического информационного стандарта, принятого всеми пользователями.

Также важно каким образом будет проводиться оценка влияния фармакогенетического теста? Даже при надежных исследованиях клинической полезности непреднамеренные последствия могут возникнуть по мере того, как реализация переходит из контролируемой исследовательской среды в клиническую практику. Показательным является пример скрининга генотипа *HLA-B\*1502* до начала приема карбамазепина, который был внедрен в Гонконге [21]. При внедрении ФГ теста снизилось назначение карбамазепина с 0,24 до 0%, и, соответственно, заболеваемость синдромом Стивена-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом, вызванной карбамазепином. Оказалось, что врачи выбрали альтернативные препараты, которые не требовали скрининга, а заболеваемость синдромом Стивена-Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом, индуцированная фенитоином, выросла с 0,15 до 0,26%. Таким образом, реальный анализ не обнаружил общей пользы во внедрении данного теста и сокращения применения карбамазепина.

Фармакогенетическое тестирование может повысить эффективность и безопасность лечения. Национальный подход к предоставлению рекомендаций по фармакогенетическим тестам и централизованному внедрению в клиническую практику должен быть четко изложен, прозрачным, основан на фактических данных, с учетом мнений заинтересованных сторон и поддерживаемым квалифицированными мультидисциплинарными командами для надзора за внедрением и мониторингом использования тестов на практике. Внедрение тестирования в рутинную практику в системе здравоохранения потребует тщательного рассмотрения доказательств, клинической полезности и экономической эффективности.

При внедрении фармакогенетики в практическое здравоохранение имеется несколько заинтересованных сторон: регулирующий орган, руководство клиник, врачи, фармацевты, генетические лаборатории, медицинские информационные системы, плательщики услуг, пациенты [22]. Регулирующий орган ответственен за внедрение информации о фармакогенетическом тестировании в инструкции соответствующих препаратов, в национальные клинические протоколы, принятие решения об их финансировании. Также обеспечивают мониторинг реализации принятой стратегии и взаимодействие с медицинскими организациями и фондами оплаты услуг. В клиниках должна быть соответствующая инфраструктура, правильно организованы процессы, соблюдены этические нормы.

Многие фонды, оплачивающие услуги, возьмут финансирование фармакогенетических исследований на себя, если они убедятся в клинической и экономической эффективности затрат. Примером является генотипирование аллелей варианта *DPYD* при назначении фторпиримидинов, в результате чего полученные клинические и экономические выгоды привели к получению государственной финансовой поддержки. Исследование Brooks G.A. [23] показало, что скрининг *DPYD* является экономически эффективной стратегией и улучшает выживаемость на 0,0038 скорректированных на качество лет жизни. При этом дозирование на основе исследования фармакогенетики снижает токсичность 3 степени и выше с 73% до 28%, медикаментозную смертность с 10% до 0% и среднюю стоимость лечения на пациента [24]. Рекомендация ЕМА привела к требованию проведения генотипирования *DPYD* в Великобритании. Кроме того, руководящие принципы тестирования *DPYD* были опубликованы в других европейских странах, таких как Нидерланды, Италия, Германия и Франция, носящие обязательный характер [25].

Работа по внедрению фармакогенетического тестирования очень востребована. Осведомленность врачей о возможностях фармакогенетического тестирования остается низкой, по различным оценкам с этой технологией знакомы менее 30% специалистов. Обучение необходимо проводить на всех этапах подготовки врачей. При этом предпочтительна организация фармакогенетических исследований в академических учреждениях или в тесной связи с ними, что дает ряд преимуществ, включая экспертную поддержку, обширные учебные программы и создание хорошо описанных биобанков [26]. Важно не только просвещать врачей о возможностях персонализированной фармакотерапии, но и проводить кампанию среди пациентов. Принимая данные подходы, внедрение фармакогенетического тестирования позволит улучшить результаты лечения пациентов.

В Казахстане, в свою очередь, направление по развитию фармакогенетической оценки также является актуальным и обсуждается многими исследовательскими группами. Результаты фармакогенетического тестирования могут быть ценным инструментом для врачей при выборе соответствующих дозировок пероральными антикоагулянтами

прямого действия, особенно в случаях, когда требуется длительная фармакотерапия этими препаратами [27, 28, 29]. Локальными данными подтверждается влияние генотипа CYP2C19 G (681A) на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства у лиц смешанной славянско-казахской национальности [30].

Обсуждается вопрос выявления генетических биомаркеров акатизии, вызванной антипсихотиками, для разработки стратегии персонализированной профилактики и лечения неврологической лекарственной реакции на антипсихотики у пациентов с шизофренией [31]; роль генетических биомаркеров, влияющих на фармакокинетику вальпроевой кислоты, для разработки новой персонализированной стратегии назначения вальпроатов пациентам с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами путем достижения баланса эффективности и безопасности [32].

По данным анализа 158 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), участвующих в абсорбции, распределении, метаболизме и выведении лекарств, взятых из 320 образцов ДНК казахской популяции, была представлена важная информация для персонализированной медицины среди населения Казахстана, поддерживающая генотипирование конкретных ОНП перед введением лекарств с учетом этнической принадлежности пациента. Частоты аллелей изученных ОНП существенно отличались в казахской популяции по сравнению с таковыми для всех остальных исследованных популяций. Более того, авторы не могли отнести казахское население к азиатскому или европеоидному, указывая на то, что казахское население могло формироваться из нескольких популяций, принадлежащих к разным расовым группам [33].

#### **Выводы и рекомендации**

Развитие фармакогенетики является перспективным направлением для всех стран мира, в том числе и Казахстана. Необходимо уделить особое внимание следующим этапам внедрения фармакогенетики в медицинскую практику - образовательные программы для специалистов, создание необходимой лабораторной инфраструктуры, разработка национальных руководств и нормативных документов, а также вопросы этики и конфиденциальности. На основании изученного международного опыта и практики далее предлагаются адаптированные для использования в Казахстане рекомендации.

Для внедрения фармакогенетики в Казахстане рекомендуется сформировать мультидисциплинарную группу профессионалов для разработки стратегии продвижения фармакогенетики в Казахстане, изучить международный опыт внедрения фармакогенетики в клиническую практику.

Далее следует провести оценку технологии здравоохранения - исследования клинической и экономической эффективности внедрения фармакогенетических тестов в Казахстане. Рекомендуется разработать программу государственной поддержки и инвестирования в исследования фармакогенетики для повышения эффективности лечения и снижения расходов здравоохранения.

Следует отобрать и утвердить перечень лекарственных средств, требующих проведения фармакогенетического исследования, и очередность внедрения в Казахстане с учетом этнической неоднородности населения. Для внедрения в клиническую практику необходимо включить в клинические протоколы рекомендации по фармакогенетическим исследованиям, а также включить в тариф расходы на фармакогенетические исследования либо предусмотреть другие варианты возмещения расходов медицинских организаций.

Рекомендуется создать национальные руководства по фармакогенетике, разработать с лабораториями перечень фармакогенетических тестов, этапность их внедрения, а также стандартизовать процессы.

Для индивидуализации подхода к лечению и профилактике заболеваний следует создать национальную базу данных генетических мутаций. Должно быть организовано регулярное обновление и проверка фармакогенетических данных пациентов, ведение электронной медицинской карты пациентов с учетом генетических особенностей.

В дальнейшем преобразовать клинические протоколы в алгоритмы диагностики и лечения в формате, необходимом для информационной системы поддержки принятия решений, интегрированной с медицинскими информационными системами.

Следует подготовить и регулярно проводить образовательные мероприятия для врачей по фармакогенетике. Также нужно проводить информационные кампании, чтобы повысить осведомленность населения о фармакогенетике и возможностях индивидуализации подхода к лечению.

Таким образом, данная в статье оценка потенциала фармакогенетики, как важного элемента современной медицинской науки и практики, определяет основные стратегические направления для эффективного внедрения и развития этой дисциплины в условиях казахстанского здравоохранения.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кулес В.Г., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Чикало А.О., Меркулов В.А. Значение фармакогенетического тестирования в проведении клинических исследований лекарственных средств. Вестник НЦЭСМП, 2011, 2, с. 24-27.
- 2 Weber W. W. Pharmacogenetics//Oxford: Oxford University Press, 1997.
- 3 Gupta PD. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and ayurgenomics for personalized medicine: a paradigm shift. Indian J Pharm Sci. 2015 Mar-Apr;77(2):135-41.
- 4 Krebs K, Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. Hum Genomics. 2019 Aug 27;13(1):39. doi: 10.1186/s40246-019-0229-z. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6712791/>
- 5 McInnes G, Lavertu A, Sangkuhl K, Klein TE, Whirl-Carrillo M, Altman RB. Pharmacogenetics at Scale: An Analysis of the UK Biobank. Clin Pharmacol Ther. 2021 Jun;109(6):1528-1537. doi: 10.1002/cpt.2122. Epub 2020 Dec 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33237584/>
- 6 A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: An open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. Swen J. J., van der Wouden C. H., et al. (2023). б.м. : Lancet 401 (10374), 347-356.
- 7 Blagec K, Swen JJ et al. Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Pharmacogenomics decision support in the U-PGx project: Results and advice from clinical implementation across seven European countries. PLoS One. 2022 Jun 8 и 17(6):e0268534.
- 8 Marietta C, McGuire AL. Currents in contemporary ethics. Direct-to-consumer genetic testing: is it the practice of medicine? J Law Med Ethics. 2009 Summer;37(2):369-74.
- 9 Spoonamore KG, Johnson NM. Who Pays? Coverage Challenges for Cardiovascular Genetic Testing in U.S. Patients. Front Cardiovasc Med. 2016 May 31;3:14.
- 10 Oates JT, Lopez D. Pharmacogenetics: An Important Part of Drug Development with A Focus on Its Application. Int J Biomed Investig. 2018;1(2):111. doi: 10.31531/2581-4745.1000111.
- 11 Kleine Schaars K, van Westrhenen R. Pharmacogenomics and the Management of Mood Disorders-A Review. J Pers Med. 2023 Jul 24;13(7):1183. doi:10.3390/jpm13071183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10381396/>
- 12 Karamperis K, Koromina M, Papantoniou P., Skokou M., Kanellakis F., Mitropoulos K., et al. (2021). Economic evaluation in psychiatric pharmacogenomics: A systematic review. *Pharmacogenomics J.* 21 (4), 533-541. 10.1038/s41397-021-00249-1
- 13 van Westrhenen R, van Schaik RHN, van Gelder T, Birkenhager TK, Bakker PR, Houwink EJJ, Bet PM, Hoogendijk WJG, van Weelden-Hulshof MJM. Policy and Practice Review: A First Guideline on the Use of Pharmacogenetics in Clinical Psychiatric Practice. Front Pharmacol. 2021 Apr 12;12:640032. doi: 10.3389/fphar.2021.640032. PMID: 33995044; PMCID: PMC8117336. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8117336/>
- 14 Koufaki MI, Fragoulakis V, Díaz-Villamarín X, Karamperis K, Vozikis A, Swen JJ, Dávila-Fajardo CL, Vasileiou KZ, Patrinos GP, Mitropoulou C. Economic evaluation of pharmacogenomic-guided antiplatelet treatment in Spanish patients suffering from acute coronary syndrome participating in the U-PGx PREPARE study. Hum Genomics. 2023 Jun 7;17(1):51. doi: 10.1186/s40246-023-00495-3. PMID: 37287029; PMCID: PMC10249170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10249170/>
- 15 Zhu Y, Swanson KM, Rojas RL, Wang Z, St Sauver JL, Visscher SL, Prokop LJ, Bielinski SJ, Wang L, Weinshilboum R, Borah BJ. Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases. Genet Med. 2020 Mar;22(3):475-486. doi: 10.1038/s41436-019-0667-y. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31591509; PMCID: PMC7056639 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591509/>
- 16 Sanghvi S, Ferner RE, Scourfield A, Urquhart R, Amin S, Hingorani AD, Sofat R. How to assess pharmacogenomic tests for implementation in the NHS in England. Br J Clin Pharmacol. 2023 Sep;89(9):2649-2657. doi: 10.1111/bcp.15820. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37313748. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37313748/>
- 17 Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, et al. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of vitamin K antagonists. Am J Cardiol. 2018; 121(7): 879-887. doi:10.1016/j.amjcard.2017.12.023
- 18 McDermott JH, Mahaveer A, James RA, et al. Rapid point-of-care genotyping to avoid aminoglycoside-induced ototoxicity in neonatal intensive care. JAMA Pediatr. 2022; 176(5): 486-492. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.0187
- 19 Hughes DA. Economics of pharmacogenetic-guided treatments: underwhelming or overstated? Clin Pharmacol Ther. 2018; 103(5): 749-751. doi:10.1002/cpt.1030
- 20 Royal College of Physicians and British Pharmacological Society. Personalised prescribing: using pharmacogenomics to improve patient outcomes. London: RCP and BPS; 2022 Accessed March 5, 2022. <https://www.rcp.ac.uk/projects/outputs/personalised-prescribing-using-pharmacogenomics-improve-patient-outcomes>
- 21 Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. N Engl J Med. 2011; 364(12): 1126-1133. doi:10.1056/NEJMoa1009717
- 22 Kabbani D, Akika R, Wahid A, Daly AK, Cascorbi I, Zgheib NK. Pharmacogenomics in practice: a review and implementation guide. Front Pharmacol. 2023 May 18;14:1189976. doi: 10.3389/fphar.2023.1189976.
- 23 Brooks GA, Tapp S, Daly AT, Busam JA, Tosteson ANA. Cost-effectiveness of DPYD Genotyping Prior to Fluoropyrimidine-based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2022 Sep;21(3):e189-e195. doi: 10.1016/j.clcc.2022.05.001.
- 24 Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, Smits PH, Rosing H, Mandigers CM, Soesan M, Beijnen JH, Schellens JH. Upfront Genotyping of DPYD\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. J Clin Oncol. 2016 Jan 20;34(3):227-34. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1325.

- 25 Tsiachristas A, Vallance G, Koleva-Kolarova R, Taylor H, Solomons L, Rizzo G, Chaytor C, Miah J, Wordsworth S, Hassan AB. Can upfront DPYD extended variant testing reduce toxicity and associated hospital costs of fluoropyrimidine chemotherapy? A propensity score matched analysis of 2022 UK patients. *BMC Cancer*. 2022 Apr 26;22(1):458. doi: 10.1186/s12885-022-09576-3.
- 26 Rytkin E, Kriukova K, Denisenko N, Ivashchenko D, Zastrozhin M, Mirzaev K, Sychev D. Editorial: The utilization of bench-to-bedside approaches in pharmacogenomics. *Front Pharmacol*. 2023 Jun 13;14:1234219. doi: 10.3389/fphar.2023.1234219. PMID: 37383722; PMCID: PMC10299726.
- 27 Abdrakhmanov A, Shaimerdinova A, Suleimen Z, Abildinova S, Albayev R, Tuyakova G, Rib E, Beysenbayeva A, Kabduyeva G, Bekbossynova M. Gene polymorphism as a cause of hemorrhagic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral vitamin K-independent anticoagulants. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2024 Jan-Dec;18:17539447241249886. doi: 10.1177/17539447241249886.
- 28 Abdrakhmanov A, Akilzhanova A, Shaimerdinova A, Zhalbinova M, Tuyakova G, Abildinova S, Albayev R, Ainabekova B, Chinybayeva A, Suleimen Z, Bekbossynova M. The Distribution of the Genotypes of ABCB1 and CES1 Polymorphisms in Kazakhstani Patients with Atrial Fibrillation Treated with DOAC. *Genes (Basel)*. 2023 May 29;14(6):1192. doi: 10.3390/genes14061192.
- 29 Tuleutayeva RY, Makhatova AR, Rakhyzhanova SO, Zhazykbayeva LK, Kozhakhmetova DK. Candidate Genes for Prediction of Efficacy and Safety of Statin Therapy in the Kazakh Population. *Twin Res Hum Genet*. 2023 Jul 25:1-7. doi: 10.1017/thg.2023.28.
- 30 Smagulova G, Kulmurzaeva N, Seytmaganbetova N, Kurmanalina G, Talipova I. The first results of the prevalence of cyp2c19 genopolymorphism in patients with acute coronary syndrome in the aktyubinsk population. *Georgian Med News*. 2016 Apr;(253):61-6. Russian. PMID: 27249437.
- 31 Nasyrova RF, Vaiman EE, Repkina VV, Khasanova AK, Asadullin AR, Shipulin GA, Altynbekov KS, Al-Zamil M, Petrova MM, Shnayder NA. Single-Nucleotide Polymorphisms as Biomarkers of Antipsychotic-Induced Akathisia: Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2023 Feb 28;14(3):616. doi: 10.3390/genes14030616.
- 32 Shnayder NA, Grechikina VV, Khasanova AK, Bochanova EN, Dontceva EA, Petrova MM, Asadullin AR, Shipulin GA, Altynbekov KS, Al-Zamil M, Nasyrova RF. Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites. *Metabolites*. 2023 Jan 16;13(1):134. doi: 10.3390/metabo13010134.
- 33 Iskakova AN, Romanova AA, Aitkulova AM, Sikhayeva NS, Zholdybayeva EV, Ramanculov EM. Polymorphisms in genes involved in the absorption, distribution, metabolism, and excretion of drugs in the Kazakhs of Kazakhstan. *BMC Genet*. 2016 Jan 19;17:23. doi: 10.1186/s12863-016-0329-x.

**Сведения об авторах:**

**Алдиярова Нургуль Тлеубаевна** - Вице-президент РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов» aldiyarovan@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3191-2531>

**Макалкина Л.Г.** доцент кафедры клинической фармакологии АО «Медицинский университет Астана», вице-президент ОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и провизоров», Астана, Республика Казахстан, larisa\_makalkina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3486-9997>

**Кузденбаева Раиса Салмаганбетовна**

Академик НАН РК, РГП на ПХВ "Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий" raipharm@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-8011-9401>

**Авдеев А.В.**, заместитель руководителя отдела науки и геронтологии РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», Астана, Республика Казахстан, avdeyev.andrey@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>

**Авторлар туралы мәліметтер:**

**Алдиярова Нұргүл Тілеубайқызы** - "клиникалық фармакологтар мен фармацевтердің кәсіби қауымдастығы" РҚБ Вице-президенті aldiyarovan@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3191-2531>

**Макалкина Л. Г.** "Астана Медицина Университеті" АҚ клиникалық фармакология кафедрасының доценті, "клиникалық фармакологтар мен провизорлардың кәсіби қауымдастығы" ҚБ вице-президенті, Астана, Қазақстан Республикасы, larisa\_makalkina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3486-9997>

**Кузденбаева Раиса Салмағанбетқызы** - ҚР ҰҒА академигі, "дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптаудың Ұлттық орталығы" ШЖҚ РМК raipharm@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-8011-9401>

**Авдеев А. В.**, "Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасының Медициналық орталығының ауруханасы" ШЖҚ РМК Ғылым және геронтология бөлімі басшысының орынбасары, Астана, Қазақстан Республикасы, avdeyev.andrey@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>

**Information about authors:**

**Nurgul Tleubaevna Aldiyarova** - Vice President of the NGO "Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists" aldiyarovan@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3191-2531>

**Makalkina L.G.** Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology of Astana Medical University JSC, Vice President of the NGO Professional Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, Astana, Republic of Kazakhstan, larisa\_makalkina@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3486-9997>

**Kuzdenbaeva Raisa Salmaganbetovna**

Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, RSE at the National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices raipharm@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-8011-9401>

**Avdeev A.V.**, Deputy Head of the Department of Science and Gerontology of the RSE at the PHV "Hospital of the Medical Center of the Office of the President of the Republic of Kazakhstan", Astana, Republic of Kazakhstan, avdeyev.andrey@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>