

<https://doi.org/10.56936/18291775-2025.40-47>

ՀՏԴ՝ 615.035.8

ԴԵՂԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՆՀԱՏԱԿԱՆԱՑՎԱԾ ԴԵՂԱԲՈՒԺՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ

Փաշայան Մ.Մ.^{1,3}, Սարգսյան Թ.Ֆ.^{2,3}, Միրզոյան Ն.Ռ.¹, Բաղդասարյան Մ.Գ.¹

¹ ԵՊԲՀ, կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

² ԵՊԲՀ, բժշկական գենետիկայի և մոլեկուլային ախտորոշման ամբիոն

³ Բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանման կենտրոն

Ստացված է՝ 25.06.2025, գրախոսված է՝ 11.07.2025, ընդունված է՝ 30.10.2025

Բանալի բառեր՝ ֆարմակոգենետիկա, անհատականացված բժշկություն, պոլիմորֆիզմ, ֆարմակոգենետիկ, ցիտոքրոմ P450 ֆերմենտներ, ֆենոտիպ:

Մարդու գենոմի ամբողջական հետազոտության նախագիծը և բժշկության ոլորտում արհեստական բանականության արագ ներդրումը սկիզբ դրեցին կլինիկական պրակտիկայում ֆարմակոգենետիկայի և անհատականացված բժշկության զարգացմանը:

Անհատականացված բժշկությունը (Personalized Medicine), որը նաև հայտնի է որպես ճշգրիտ բժշկություն (Precision medicine) անունով, դեղաբուժման և առողջապահության մոտեցում է, որում հաշվի են առնվում բուժառուների գեների, միջավայրի և ապրելակերպի անհատական առանձնահատկությունները: Դեղերի ռացիոնալ ընտրության մեջ անհատականացված բժշկությունը կարևոր դեր ունի՝ հնարավորություն տալով բժիշկներին ընտրելու բուժառուի համար ամենից արդյունավետ դեղերը, նվազագույնի հասցնելու անբարենպաստ ազդեցությունները և բարելավելու բուժման ընդհանուր արդյունքները:

Ֆարմակոգենետիկան անհատականացված բժշկության հիմքն է, որը համատեղում է գենետիկական և ֆարմակոլոգիան՝ անհատականացված դեղաբուժում ապահովելու համար: Այն ուսումնասիրում է, թե ինչպես են գենոմի մի քանի տարբերակներ ազդում դեղի արձագանքի վրա կամ արտացոլում է գենետիկական տարբերակների և գեների արտահայտման պրոֆիլների համակցությունը: Չնայած մի շարք արդյունավետ դեղերի, որոնք բարելավել են որոշ վտանգավոր հիվանդությունների բուժման

արդյունքները, ժամանակակից բժշկությունը կանգնած է զգալի մարտահրավերների առաջ: Օրինակ՝ վիճակագրությունը ցույց է տալիս, որ ԱՄՆ-ում դեղերի միայն մոտ 50%-ն է դրսևորում ակնկալվող բուժիչ արդյունավետություն [1]:

Բացի դրանից, դեղերի անբարենպաստ ազդեցությունները, որոնցից մի քանիսը կարող են հանգեցնել առողջական լուրջ խնդիրների, կազմում են բոլոր հոսպիտալացումների միջև 7%-ը, որոնց տարեկան արժեքը կազմում է 136 միլիարդ դոլար: Չարմանալի փաստ է, որ դեղերի անբարենպաստ ռեակցիաները (ADR) աշխարհում մահացության չորրորդ հիմնական պատճառն են [16]:

Ֆարմակոգենետիկան կազմում է անհատականացված բժշկության մեծ մասը, քանի որ այն փոխակերպում է բժշկությունը՝ հնարավորություն տալով մեզ հարմարեցնել բուժումը՝ ըստ յուրաքանչյուր բուժառուի անհատական գենետիկական կառուցվածքի [23]:

Բուժման արդյունքի և անբարենպաստ ազդեցությունների փոփոխականության լավագույն կանխատեսողներն են ԴՆԹ-ի տարբերակները գենետիկում, որոնք կոդավորում են դեղերի մետաբոլիզմի ֆերմենտները, փոխադրող սպիտակուցները, ընկալիչները (դեղերի թիրախները), մարդու լեյկոցիտային հակածինը (HLA), որոշ ցիտոկիններ և այլ սպիտակուցներ: Այս հիմնական գեների և ֆերմենտների ըմբռնումը չափազանց կարևոր է դեղաբուժումն օպտիմալացնելու և անհատականացված բուժման մոտեցումներ մշակելու համար: CYP450 մետաբոլիզմի գենոտիպային թեստավորումը կարող է կանխատեսել ցածր մետաբոլիզմ ունեցող անհատներին կամ այս ֆերմենտներով մետաբոլիզացվող դեղերի նկատմամբ կայուն (ռեզիստենտ) անհատներին՝ ճանապարհ հարթելով դեղերի ավելի արդյունավետ և անվտանգ կիրառման համար [20]:

Բուժման արդյունավետությունը բարելավելու

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Մ.Մ. Փաշայան

ԵՊԲՀ, կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթողների 2

Էլ. փոստ՝ mariapashayan@yahoo.com

Հեռ.՝ (+374) 41 21 43 81

համար Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium-ը (CPIC), Dutch Pharmacogenetics Working Group-ը (DPWG) և Pharmacogenomics Knowledge Implementation-ը (PharmGkb) ազատորեն հասանելի են դարձնում ապացույցների վրա հիմնված, վերանայված և թարմացված ֆարմակոգենոմիկական գործնական ուղեցույցները յուրաքանչյուր բուժառուի համար [4]:

«Ֆարմակոգենոմիկա» (Pharmacogenomics) տերմինը, որը հաճախ գործածվում է իր նախորդի՝ «ֆարմակոգենետիկա» տերմինի հետ փոխադարձաբար, պայմանականորեն սահմանվել է որպես ուսումնասիրություն այն մասին, թե ինչպես է մարդու գենետիկական կառուցվածքն ազդում դեղերի արդյունավետության և կամ անվտանգության վրա:

1959 թվականին Ֆրիդրիխ Ֆոգելը առաջին անգամ առաջարկեց «ֆարմակոգենոմիկա» տերմինը, որով հաստատում էր Էլիոթ Ռևսելի և Ջորջ Փեյջի կարևոր դարակազմիկ հետազոտությունների արդյունքներն այն մասին, որ անտիպիրինի ֆարմակոկինետիկական հատկանիշները շատ ավելի նման են մոնոգիգոտ երկվորյակների, քան երկգիգոտ երկվորյակների հատկանիշներին:

Ֆարմակոգենոմիկան (կրճատ PGx) սահմանվում է նաև որպես գենոմային տեխնոլոգիաների ուսումնասիրություն, որը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու և մշակելու նոր դեղեր, ինչպես նաև բարելավելու առանձին բուժառուներին նշանակվող դեղերի դեղաչափերի ընտրությունը՝ առավելագույնի հասցնելով բուժման արդյունավետությունը և նվազեցնելով դեղերի անբարենպաստ, վտանգավոր ազդեցությունները:

Ֆարմակոգենետիկական հետազոտության նպատակը. որոշելով անհատի գենոտիպը՝ կանխատեսել նրա ֆենոտիպը, նրան նշանակվող դեղերն ընդունելուց առաջ որոշել նյութափոխանակության ինտենսիվության աստիճանը, անբարենպաստ ազդեցությունների վտանգը, որոշել դեղաչափը փոխելու կամ դեղը այլ ուղիով նյութափոխանակվող դեղով փոխարինելու անհրաժեշտությունը: Եթե բուժառուն չի կարող կիրառել դեղը իր գենետիկական պրոֆիլի պատճառով, կամ այն չափազանց վտանգավոր է իր համար, ապա դեղը պետք է փոխարինվի նման ազդեցությամբ մեկ այլ դեղով, որը տարատեսակ գենի պոլիմորֆ ֆերմենտի սուբստրատ չէ [30]:

2003 թվականին Ալեն Ռոուզը նշել է. «Դեղերի ճշող մեծամասնությունը՝ ավելի քան 90%-ը, գործում է միայն մարդկանց 30-50%-ի դեպքում»: Վերջին վերլուծությունը ցույց է տվել, որ ԱՄՆ-ում ամենաբարձր

եկամուտ բերող տասը դեղերի նկատմամբ 24-ից 3 մարդ չի արձագանքել [20]:

Դեղերի արդյունավետության կամ անվտանգության տատանումները վնասակար ազդեցություն են ունենում բուժառուի բուժման արդյունքների վրա և հանգեցնում ռեսուրսներով սահմանափակված առողջապահական համակարգերի ծախսերի ավելացմանը: Ակնհայտ է, որ գենետիկական գործոններում հաշվի չի առնվում ողջ փոփոխականությունը, և գենետիկական ներդրումը տատանվում է ոչ միայն առանձին դեղերի, այլև անհատների միջև: Կլինիկական տեսանկյունից ֆարմակոգենոմիկայի նպատակն է հեռանալ ներկայիս «մեկ դեղը համապատասխանում է բոլորին» կամ «մեկ դեղաչափը համապատասխանում է բոլորին» ձևակերպումներից: Այժմ ռազմավարությունն առավելապես դեղերի և դեղաչափի անհատականացված ընտրության մեջ է, այսինքն՝ տվյալ անհատի համար նշանակել ճիշտ դեղ՝ ճշգրիտ դեղաչափով [22,35]:

Ֆարմակոգենոմիկան զգալի առաջընթաց է գրանցում առողջապահության ոլորտում՝ բարելավելով բուժառուի խնամքի ստանդարտները և ճանապարհի հարթելով անհատականացված բուժման ուղեցույցների համար: Բացահայտելով անհատականացված բժշկության ներուժը՝ ֆարմակոգենոմիկան նոր հնարավորություններ է առաջադրում՝

- ◆ դեղերի արդյունավետության մեծացում,
- ◆ դեղերի անբարենպաստ ազդեցությունների նվազեցում,
- ◆ դեղաչափի օպտիմալացում,
- ◆ դեղերի հնարավոր փոխազդեցությունների բացահայտում:

Կլինիկական գործունեության մեջ ֆարմակոգենոմիկայի (PGx) ինտեգրման գործում իրենց համապարփակ կլինիկական ուղեցույցների մշակման շնորհիվ մեծ դեր ունեն կարգավորող գործակալությունները [27]: Կարգավորող մարմինները, ինչպիսիք են ԱՄՆ սննդի և դեղերի վարչությունը (FDA) և Եվրոպական դեղերի գործակալությունը (EMA), կարևոր դեր ունեն PGx-ի մասին տեղեկատվությունը գնահատելու և կարգավորելու գործում: EMA-ն կենսամարկերների կամ PGx վերլուծությունների համատեղ մշակման ուղեցույցներ է տրամադրում՝ ընդգծելով PGx վերլուծությունների համապատասխանությունն ու հուսալիությունը: Գիտակցելով այս տեղեկատվության կարևորությունը՝ FDA-ն այժմ ներկայացնում է ասոցացված 517 գեն-դեղերի ցանկ, որոնք ներառված են դեղերի պիտակավորման մեջ, իսկ FDA-ի ֆարմակոգենների աղյուսակում ներառված են դեղերի և

Աղյուսակ 1

FDA-ի ցուցակում ընդգրկված որոշ դեղերի փոխազդեցության օրինակներ (մի հատված), որոնց արդյունավետության փոփոխությունները պայմանավորված են համապատասխան գեների պոլիմորֆիզմով

Գենետիկական տարբերակներ	Դեղեր
TPMT	Mercaptopurine, Thioguanine, Azathioprine
CYP2D6	Codeine, Tramadol, Եռացիկլ հակադեպրեսանտներ
CYP2C19	Եռացիկլ հակադեպրեսանտներ, Clopidogrel, Voriconazole
VKORC1	Warfarin
CYP2C9	Warfarin, Phenytoin
HLA-B	Alopurinol, Carbamazepine, Abacavir, Phenytoin
CFTR	Ivacaftor
DPYD	Fluorouracil, Capecitabine (Xeloda), Tegafur
G6PD	Rasburicase
UGT1A1	Irinotecan, Atazanavir
SLCO1B1	Simvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin
IFNL3 (IL28B)	Peg-Interferon
CYP3A5	Tacrolimus

գեների 121 փոխազդեցությունները, որոնք հասանելի են թե՛ բժիշկներին, թե՛ բուժառույթներին [28]:

Գործնական բժշկության մեջ ֆարմակոգենետիկական թեստերի կիրառման խոչընդոտներից մեկը գենետիկական լաբորատոր արդյունքների վերլուծության (ինտերպրիտացիա) և նրանց կիրառության դժվարությունն է: Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC), Pharmacogenomics Knowledge Base-ը (PharmGKB), Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) կազմակերպությունները մշակել են համապարփակ կլինիկական ուղեցույցներ, որոնցում գնահատում են 100-ից ավելի ֆարմակոգենետիկ կլինիկական նշանակությունը [4,31]: The Pharmacogene Variation (PharmVar) կոնսորցիումը կենտրոնացված ահռելի բազա է, որտեղ հավաքվում և պահպանվում են ֆարմակոգենետիկ փոփոխականության, նոր տարբերակների և նրանց նոր նշանակության վերաբերյալ բոլոր տվյալները: Այս բոլոր կազմակերպություններն անընդհատ փոխհամագործակցության մեջ են և կարգավորվում են FDA-ի կողմից: CPIC-ը հաշվի է առնում միայն ապացուցված տվյալները, երբ առաջնահերթություն է տալիս կլինիկորեն կիրառելի գեների/դեղերի զույգերին [25] (աղ. 1):

Դեղերի նյութափոխանակության մեջ ներգրավված հիմնական գեները և ֆերմենտները

Դեղերն օրգանիզմում ներծծման, տարաբաշխման, կենսաձևափոխման և արտազատման գործընթացում անցնում են բջջաթաղանթներով: Թաղանթային սպիտակուցները կարող են կատարել ընկալիչների, իոնային մղանցքերի, փոխադրիչների գործառնություններ և

դեղերի համար դառնալ թիրախ: Սպիտակուցները կողակորող գեների գենետիկական պոլիմորֆիզմները կարող են հանգեցնել դեղերի դեղաբանական ազդեցության փոփոխություններին: Դեղերի ներծծման, տարաբաշխման, նյութափոխանակության և հեռացման մեջ ներգրավված ֆարմակոգենետիկ տարբերակները կարող են փոխել դեղերի ֆարմակոկինետիկական ուղղվածությունը: Մարդու գենոմը բաղկացած է սպիտակուցը կոդավորող 19000-21000 գեներից, որոնց ներսում կարող են առաջանալ մի քանի տեսակի փոփոխություններ (պոլիմորֆիզմներ):

Գենետիկական պոլիմորֆիզմները (տարբերակները) ԴՆԹ-ի այն փոփոխություններն են, որոնք առաջանում են մարդկանց ավելի քան 1%-ի դեպքում: Ամենատարածվածը մեկ նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմ է (SNP), ըստ որի ԴՆԹ-ում փոփոխվում է ազոտային հիմքերի մեկ զույգը: Պոլիմորֆիզմի այլ տեսակներն են՝ ինսերցիան (insertion), դելեցիան (deletion) և պատճենների քանակների փոփոխականությունը (Copy number variations) և այլն: Գենետիկական գործոնների ազդեցությունը դեղաբուժման վրա տարբեր կերպ է դրսևորվում: Այս տարբերությունները կարող են պատճառ դառնալ, որ որոշ մարդկանց շրջանում ավելի արագ կամ դանդաղ կենսաձևափոխվեն դեղերը՝ ներգործելով դեղերի արդյունավետության վրա:

Դեղերի կամ քսենոբիոտիկների նյութափոխանակության մեջ ներգրավված ֆերմենտները դասակարգվում են որպես I կամ II փուլի ֆերմենտներ: I փուլի ֆերմենտները մասնակցում են դեղերի օքսիդացման, վերականգման և հիդրոլիզի ռեակցիաներին՝ մեծացնելով դեղերի լուծելիությունը և դուրսբերումը օրգանիզմից: Դեղերի նյութափոխանակության II

փուլին մասնակցում են ցիտոզոլային ֆերմենտները (տրանսֆերազներ՝ գլուկոլորոնիլտրանսֆերազ, սուլֆոտրանսֆերազ, ալդոլազ, ալդոլազ, արոնթ կատալիզում են սինթետիկ՝ կոնյուգացիոն ռեակցիաները [18]:

Դեղերի կենսափոխակերպման առաջին փուլում ներգրավված ֆերմենտների ամենակարևոր ընտանիքը ցիտոքրոմ P450 գերընտանիքն է (CYP450): Այս ֆերմենտները պատասխանատու են դեղերի մոտ 90%-ի նյութափոխանակության համար և կատալիզում են նյութափոխանակության բազմաթիվ ռեակցիաներ, ընդ որում՝

- ◆ մեկ ցիտոթրոմբը կարող է նյութափոխանակության ենթարկել տարբեր քիմիական կառուցվածք ունեցող մի քանի դեղեր,
- ◆ միևնույն դեղը կարող է նյութափոխանակության ենթարկվել տարբեր օրգաններում տարբեր CYP450-ներով:

Դեղերի նյութափոխանակության մեջ ներգրավված յուրաքանչյուր ֆերմենտ կողավորված է հատուկ գենով, որն արտահայտվում է հատուկ ֆունկցիոնալ բնութագրով և վերջնական սպիտակուցի ֆերմենտային ակտիվությամբ: Գեները ժառանգվում են զույգ ալելներով: Ժառանգված ալելների համակցությունները կարող են լինել հոմոզիգոտ կամ հետերոզիգոտ: Չույգ ալելների համակցությունը կազմում է գենոտիպը, օրինակ՝ CYP2C9 գենում՝ ալել *1 (ժառանգված մորից) և ալել *2 (ժառանգված հորից) կազմում են հետերոզիգոտ *1/*2 գենոտիպը: Պոպուլյացիայի մեջ ամենատարածված ալելը *1 ալելն է (wild type)՝ նորմալ տեսակ, մինչդեռ մյուս ալելները՝ *2,*3 և այլն, իրենց նուկլեոտիդային հաջորդականությամբ պոլիմորֆիզմներով ալելներ են, որոնք հանգեցնում են փոփոխված ֆունկցիոնալ ակտիվության (նվազած կամ նույնիսկ առանց ակտիվության) [15,29]:

Գենոտիպից բխող տեսանելի կամ ենթադրվող կլինիկական դրսևորումն արտահայտվում է ֆենոտիպով: Ֆարմակոգենոմիկայում դեղի ֆենոտիպը արտահայտվում է օրգանիզմում դեղի նյութափոխանակության ակտիվությամբ: Ըստ դեղը նյութափոխանակության ենթարկելու ունակության՝ այս ֆերմենտների գենետիկական պոլիմորֆիզմները կապվում են նյութափոխանակության մի քանի տեսակի ֆենոտիպերի հետ: *1/*1-ին համապատասխանում է ֆիզիոլոգիապես նորմալ կամ ընդարձակ ֆենոտիպը (Normal/Extensive metabolizer՝ NM/EM), արտացոլում է դեղի ֆիզիոլոգիապես նորմալ կենսափոխարկեպումը, այսինքն՝ նախադեղը նորմալ ձևափոխվում է իր ակտիվ տեսակին՝ առաջացնելով ակտիվ մետաբոլիտների

անհրաժեշտ բանակություն: Միջին ակտիվությամբ կամ առանց ֆերմենտային ակտիվության նյութափոխանակիչները (metabolizer) համապատասխանաբար լինում են միջին (intermediate metabolizer) կամ վատ նյութափոխանակիչ (poor metabolizer) ֆենոտիպով և հանգեցնում օրգանիզմում դեղի սուբստրատի վատ մետաբոլիզմին և կուտակմանը: Ուլտրա արագ (UM) կամ գերարագ մետաբոլիզմի ֆենոտիպը հանգեցնում է դեղի սուբստրատի արագացված տրոհմանը և դուրսբերմանը: Փորձագետների կողմից առաջարկվել է հաշվարկել մետաբոլիզմի ակտիվության արագության (Activity Score) գործակիցը՝ ավելի պարզեցնելով գենոտիպի տվյալներից ֆենոտիպը որոշելու գործընթացը: Գենոտիպի ակտիվության արագությունը (AS) երկու ալելների ֆունկցիոնալ արժեքների գումարն է: Յուրաքանչյուր ալելին, պայմանավորված ֆունկցիոնալ կարգավիճակով, տրվում է 0 (առանց ֆունկցիայի), 0,5 (սվազած ֆունկցիա) կամ 1 (սորմալ ֆունկցիա), օրինակ՝ $AS = 0-0,5$ որպես PM է համարվում, $AS = 1-1,5$ ՝ IM, $2-2,5$ որպես NM, $AS \geq 3$ ունեցողները՝ որպես UM նյութափոխանակիչներ: Վատ մետաբոլիզմով կամ ակտիվության ցածր ֆունկցիայով (LoF) անհատները կարող են նվազեցնել դեղի արդյունավետությունը և մեծացնել անբարենպաստ ազդեցությունների զարգացման վտանգը [34]:

Կլինիկական նշանակության գեների
(ֆարմակոգենների) դասակարգումը

Մարդու գենոմը կոդավորում են առնվազն 57 CYP գեներ, որոնք ներառված են 18 ընտանիքներում և 43 ենթաընտանիքներում: Կլինիկական կարևորագույն նշանակություն ունեցող դեղամիջոցների մոտավորապես 80%-ի նյութափոխանակության համար պատասխանատու են CYP1, CYP2 և CYP3 ընտանիքները: CYP-ները հիմնականում գործում են լյարդում, բայց հայտնաբերվել են նաև երիկամներում, մակերիկամներում, աղեստամոքսային ուղիում և մաշկում: Առնվազն վեց ֆերմենտներ կոդավորված են տարբեր ֆարմակոգեներով, հատկապես կարևոր են CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 և CYP3A5, որոնք մասնակցում են 80-90% դեղերի մետաբոլիզմին (նկ. 2):

Կլիսիկական Նշանակության գեները (Ֆարմակոգեները) տարբեր կերպ են ներագրում դեղերի ֆարմակոկինետիկայի վրա: Որոշ գեներ ապահովում են Նախադեղերից ակտիվ դեղերի վերափոխման պրոցեսը, մյուսները պատասխանատու են դեղերի թունայնությունը գնահատելու կամ դեպի լյարդ տեղափոխելու համար և այլն:

Դեղերի նյութափոխանակության առաջին փուլում ներգրավված գեները

CYP 3A4 գենի ֆերմենտները մետաբոլիզմի են ենթարկում բոլոր դեղերի 50%-ից ավելին: Այն լյարդի, աղիքների հիմնական ցիտոքրոմն է և կազմում է ցիտոքրոմների ընդհանուր քանակի 60%-ը: Նրա ակտիվությունը խթանում են ֆենոբարբիտալը (Phenobarbital), ֆենիտոինը (Phenytoin), ռիֆամպիցինը (Rifampicin), գլուկոկորտիկոիդները և այլն: Իսկ CYP 3A4-ի արգելակիչներն են՝ կլարիթրոմիցինը (Clarithromycin), էրիթրոմիցինը (Erythromycin), դիլտիազեմը (Diltiazem), իտրակոնազոլը (Itraconazole), կետոկոնազոլը (Ketoconazole), ռիտոնավիրը (Ritonavir), վերապամիլը (Verapamil), թուրինջի հյուսվածք և այլն:

CYP3A5 գենի ֆերմենտը մասնակցում է տարբեր դեղերի նյութափոխանակությանը, այդ թվում՝ տակրոլիմուսի (Tacrolimus), ատորվաստատինի (Atorvastatin), ցիկլոսպորինի (Cyclosporine), սիրոլիմուսի (Sirolimus), սակվինավիրի (Saquinavir), միդազոլամի (Midazolam), վինկրիստինի (Vincristine) և այլն:

Տակրոլիմուսի դեղաչափը որոշելու համար ֆարմակոգենետիկ թեստերի վերաբերյալ ուղեցույցները հրապարակվել են երիկամի, սրտի, թոքի կամ արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխպատվաստում արած բուժառուների համար [3]: Տակրոլիմուսի մետաբոլիզմին մասնակցում են և՛ CYP3A4, և՛ CYP3A5 գեները, սակայն օրգանիզմում տակրոլիմուսի խտությունը մեծապես պայմանավորված է CYP3A5 գենի գենոտիպով, որը պայմանավորում է դեղի ֆենոտիպային փոփոխականությունը տվյալ անհատի դեպքում: Երիկամի, սրտի և թոքերի փոխպատվաստում անցած բուժառուների դեպքում CYP3A5*1/*1(NM) կամ CYP3A5*1/*3 (IM) առաջացնում է տակրոլիմուսի զգալիորեն ավելի ցածր խտություն՝ CYP3A5*3/*3 գենոտիպ ունեցողների հետ համեմատած:

Այն բուժառուները, ովքեր ունեն տվյալ դեղի նորմալ (NM) կամ միջին մետաբոլիզմի (IM) ֆենոտիպ, պետք է ընդունեն տակրոլիմուսի ավելի մեծ դեղաչափ՝ դեղի թերապևտիկ կոնցենտրացիային հասնելու համար: CPIC-ը խորհուրդ է տալիս ստանդարտ դեղաչափից 1,5-2 անգամ ավելի մեծ դեղաչափ, բայց ոչ ավելի, քան օրական 0,3 մգ/կգ՝ հաշվի առնելով անոթասեղմիչ, հիպերտոնիկ և նեֆրոտոքսիկ ռիսկը, որը կարող է առաջանալ տակրոլիմուսի գերդոզավորման դեպքում [31, 33]:

CYP2D6 գենը պատասխանատու է լյարդի հիմնա-

կան ֆերմենտներից CYP2D6 ցիտոքրոմային ֆերմենտի սինթեզի համար, որը մասնակցում է օրգանիզմում քսենոբիոտիկների նյութափոխանակությանը և պատասխանատու է դեղերի 25%-ի նյութափոխանակության համար (ափիոնային ցավազրկողներ, հակադեպրեսանտներ, հակաուռուցքային, հակաառիթմիկ դեղեր, բետա ադրենոպաշարիչներ և այլն): CYP2D6-ը ամենապոլիմորֆ գենն է, և նրա պոլիմորֆիզմը կարող է առաջացնել դեղերի տոքսիկություն՝ պայմանավորված թույլ մետաբոլիզմով և արյան մեջ մեծ դեղաչափերի կուտակումով: Իսկ այն օրգանիզմներում, որտեղ դեղն արագ կամ գերարագ է նյութափոխանակվում CYP2D6-ով, դեղի ազդեցությունը արագ նվազում է ակտիվ մետաբոլիտների արագ դուրսբերման պատճառով: CYP2D6-ի գենին հատուկ է ֆենոկոնվերսիայի երևույթը, որի դեպքում դեղերի փոխազդեցության արդյունքում նորմալ մետաբոլիզմը (NM) վերափոխվում է թույլ մետաբոլիզմի (PM): Պետք է նշել, որ սպիտակամորթների 7%-ը պոլիմորֆ ալելի կրողն է, որոնք նպաստում են ֆերմենտների ամբողջական կամ մասնակի ապաակտիվացմանը [4, 21, 29]:

CYP2C19 գենը պատասխանատու է հիմնականում հակաազդեցանատային դեղերի, եռացիկլ հակադեպրեսանտների, սերոտոնինի հետզավթման ընտրողական արգելակիչների, պրոտոնային պոմպի արգելակիչների նյութափոխանակության և ֆարմակոկինետիկայի համար: Միջին և ցածր նյութափոխանակության համար պատասխանատու CYP2C19 իզոֆերմենտային գեների ալելների տարածվածությունը տարբեր ռասայական խմբերի ներկայացուցիչների դեպքում տարբեր է, օր.՝ ասիական երկրների պոպուլյացիայի դեպքում այն կազմում է մոտ 30%: Ուշագրավ է, որ CYP2C19 ալելը փոփոխում է այդ մարդկանց զգայունությունը տվյալ դեղերի նկատմամբ: Դեղերի նյութափոխանակության կարգավիճակը որոշելը նպաստում է ավելի արդյունավետ բուժմանը՝ առանց անբարենպաստ ազդեցությունների [5]:

CYP2C19 գենի տարբերակները շատ կարևոր կլինիկական նշանակություն ունեն, մասնավորապես կլոպիդոգրելի (Clopidogrel) նյութափոխանակության ակտիվությունը որոշելու համար, քանի որ այն նախադեղ է և իր ակտիվ տեսակին է վերածվում լյարդում CYP2C19 ֆերմենտի անմիջական մասնակցությամբ: Կլոպիդոգրելը կենսաձևափոխվում է 2 ուղիներով՝ 1) էսթերազների միջոցով ոչ ակտիվ կարբոքսիլաթթվի ածանցյալի ձևավորմամբ (85%), 2) ցիտոքրոմ P450 համակարգի՝ հիմնականում CYP2C19-ի, մասնակի՝ CYP1A2 և CYP2B6 իզոֆերմենտների միջոցով: Կլոպիդոգրելի ակտիվ մետաբոլիտի ֆարմակոկինետի-

կան և հակաթրոմբոցիտային ազդեցությունները *ex vivo* ուսումնասիրելիս տարբերվում են՝ պայմանավորված CYP2C19 իզոֆորմների գենոտիպով: CYP2C19*1 գենի ալելը լիովին համապատասխանում է ֆունկցիոնալ նյութափոխանակությանը (NM), մինչդեռ CYP2C19*2 և CYP2C19*3 գենների ալելները ոչ ֆունկցիոնալ են: CYP2C19*2 և CYP2C19*3 գենների ալելները սպիկամորթերի՝ Caucasian (85%) և մոնղոլիդ ռասաների (99%) ներկայացուցիչների մեծամասնության դեպքում նյութափոխանակության նվազեցման պատճառ են դառնում: Այն անձինք, որոնք վատ նյութափոխանակիչներ են, պետք է ունենան վերը թվարկված երկու ֆունկցիայի կորստի գենային ալելները (*1/*2, *2/*2, *3/*3, *2/*3): CYP2C19*17 գենոտիպն ապահովում է կլոպիդոգրելի արագ կամ գերարագ մետաբոլիզմը, որը կարող է հանգեցնել ակտիվ մետաբոլիտների արագ առաջացմանը և արագ դուրսբերմանը, ուստի կլոպիդոգրելը հնարավոր է երկար չպահպանի իր ազդեցությունը, իսկ երբեմն դառնա արյունահոսության զարգացման պատճառ [26]:

Քանի որ պրոտոնային պոմպի արգելակիչները և հակադեպրեսանտների մեծ մասը նույնպես նյութափոխանակվում են (մետաբոլիզվում) CYP2C19 ֆերմենտով (Աղ.2), ուստի կլոպիդոգրելի հետ համատեղ կիրառումը կարող է նվազեցնել վերջինիս բուժիչ արդյունավետությունը [10]:

VKORC1 (Vitamin K Epoxy Reductase), CYP2C9 և CYP4F2: VKORC1 գենը կոդավորում է վիտամին K ցիկլի առանցքային ֆերմենտը (Vitamin K epoxy reductase), որը պատասխանատու է վիտամին K էպօքսիդի ոչ ակտիվ տեսակի կենսաբանորեն ակտիվ ձևի վերածելու համար: Վերջինս էլ այնուհետև կատալիզում է մակարոնի II, VII, IX և X գործոնների ակտիվացումը: VKORC1 գենը թիրախային կոմարինային շարքի հակամակարոնիչ է դեղերի ազդեցության համար, որոնցից ամենակիրառելին վարֆարինն է (Warfarin): Վերջինս (վիտամին K-ի ներհակորդները) անուղղակի հակամակարոնիչ է, այն արգելակում է վիտամին K էպօքսիդ ռեդուկտազ ֆերմենտը և կանխում լյարդում վիտամին K կախյալ մակարոնի գործոնների ակտիվացումը, ուստի կիրառվում է կաթվածները, սրտամկանի ինֆարկտը, և երակային թրոմբոէմբոլիան կանխարգելելու և բուժելու նպատակով: Վարֆարինի թերապևտիկ շատ փոքր ինդեքս ունենալու պատճառով երբեմն հնարավոր չի լինում որոշել վերջինիս դեղաչափն այնպես, որ հնարավոր լինի խուսափել կամ արյունահոսությունից, կամ թրոմբոզներից: VKORC1 գենի պոլիմորֆիզմներով է պայմանավորված վարֆարինի և թիրախի փո-

խազդեցությունը: Հայտնի են VKORC1 գենի կլինիկական նշանակության երկու պոլիմորֆիզմներ՝ G1639A-ն (rs9923231) և C1173T-ն (rs9934438), որոնք փոփոխում են վարֆարինի ազդեցությունը թիրախի վրա և նպաստում են թերապևտիկ արձագանքի փոփոխականությանը: G1639 ալելն առկա է VKORC1 *1, *3 և *4 հապլոտիպերում և պայմանավորված է վարֆարինի ստանդարտ դեղաչափամբ, իսկ 1639A ալելն առկա է VKORC1 *2 հապլոտիպում, և ավելի զգայուն է դարձնում վարֆարինի նկատմամբ օրգանիզմի պատասխան ռեակցիան: Այս դեպքերում անբարենպաստ ազդեցություններից խուսափելու համար անհրաժեշտ է լինում կիրառել դեղի ավելի փոքր դեղաչափ [8]:

Վարֆարինի նյութափոխանակության մեջ ներառված են նաև ոչ պակաս կարևոր CYP2C9 (10% մասնակցություն) և CYP4F2 (5% մասնակցություն) ցիտոքրոմային ֆերմենտները, որոնց պոլիմորֆիզմը փոխում է վարֆարինի նյութափոխանակությունը և դրա հետ մեկտեղ բուժիչ ազդեցությունը: CYP2C9-ը մասնակցում է անմիջապես S-վարֆարինի նյութափոխանակությանը, իսկ CYP4F2-ը վիտամին K հիդրօքսիֆինոնային տեսակը ձևափոխում է վիտամին K-ի և հեռացնում այն վիտամին K-ի ցիկլից: Մինչ այժմ հայտնաբերվել են CYP2C9-ի 61 պոլիմորֆ ալելներ, որոնք պայմանավորված են կետային մուտացիաներով: Բացի նորմալ տեսակի ալելից (CYP2C9 *1), երկու ամենակարևոր պոլիմորֆիզմներն են *2 և *3 ալելները, որոնք կոդավորում են ֆերմենտի շատ ցածր ակտիվությունը, այսինքն՝ PM (poor metabolism) ֆենոտիպը [2,9]:

Վարֆարինով հակամակարոնիչ թերապիայի ժամանակ դեղաչափավորումը կարգավորելու հարցում հաշվի են առնվում CYP2C9-ի (10% մասնակցություն) և VKORC1-ի (25% փոփոխականություն) գենետիկական պոլիմորֆիզմներով պայմանավորված ֆենոտիպերը, ինչպես նաև այլ ոչ գենետիկական գործոններ՝ INR-ը, անհատի տարիքը, սեռը, քաշը, սննդակարգի առանձնահատկությունները, այլ դեղերի համատեղ կիրառումը և այլն [12]:

Դեղերի նյութափոխանակության երկրորդ փուլում ներգրավված գենները

UGT1A1 (Uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase 1 polypeptid A1) ֆերմենտը ներգրավված է որոշ դեղերի՝ իրինոտեկան (Irinotecan), ատազանավիր (Atazanavir), լեոթիրոքսին (L-thyroxin), պարացետամոլ (Paracetamol) և որոշ էնդոքրինոտիկների, մասնավորապես բիլիռուբինի նյութափոխանակության մեջ: UGT1A1-ի պոլիմորֆիզմներն առաջացնում են նշված դեղերի բուժիչ ազդեցության

փոփոխություն, վտանգավոր տոքսիկ անբարենպաստ ազդեցություններ: UGT1A1 գենի պրոմոտորային հատվածում սովորաբար առկա է UGT1A1*1 ալելը (wild type), իսկ UGT1A1*28-ի առկայությունը հանգեցնում է ֆերմենտի ֆունկցիոնալ ակտիվության նվազման: Եվրոպայի ազգաբնակչության 40%-ն ունի UGT1A1*1 ալելի հոմոզիգոտ նորմալ գենոտիպ, իսկ 16%-ը՝ UGT1A1*28 ալելի հոմոզիգոտ ռիսկային գենոտիպ: UGT1A1*28 ալելի հոմոզիգոտ գենոտիպով անհատների շրջանում հայտնաբերվում է Ժլլեբրի աուտոսոմ-ռեցեսիվ ճանապարհով ժառանգվող համախտանիշը (բարորակ ընտանեկան հիպերբիլիռուբինեմիա), որի դեպքում արձանագրվում է UGT1A1 ֆերմենտի անբավարար քանակություն (մինչև 30%): Ժլլեբրի համախտանիշը դրսևորվում է Եվրոպայի ազգաբնակչության 5-10%-ի դեպքում [17]:

Ֆարմակոգենետիկական տեսանկյունից UGT1A1*28-պաթոգեն ալելը կարևոր է որոշել այն բուժառուների դեպքում, որոնք ստանում են իրինոտեկան (Irinotecan) քիմիաթերապևտիկ դեղը, քանի որ նրա ակտիվ մետաբոլիտի անբավարար արտազատման պատճառով կարող է մեծանալ նեյտրոպենիայի և փորլուծության զարգացման վտանգը: Ասիայի պոպուլյացիայի 10%-ի դեպքում հայտնաբերվում է UGT1A1*6 տարբերակը, որը նույնպես ասոցացվում է իրինոտեկանի տոքսիկության զարգացման հետ: Այն անհատները, որոնք հետերոզիգոտ կամ հոմոզիգոտ են *6 ալելի համար, կարող են ունենալ նեյտրոպենիայի և փորլուծության ավելի մեծ վտանգ, քան UGT1A1*1/*1 գենոտիպով (նորմալ մետաբոլիզմ) անհատները [29]:

Դեղերի դեղաչափերը որոշելու և գենոտոքսիկության կանխարգելման մեջ ներգրավված գեններ

DPYD գենը կոդավորում է DPD (Dihydropyrimidine dehydrogenase) ֆերմենտը, որը պատասխանատու է ֆտորոպիրիմիդինների՝ 5-ֆթորուրացիլի (5-FU), կապեցիտաբինի (Capecitabine), տեգաֆուրի (Tegafur) նյութափոխանակության համար: Այս խմբի դեղերը սովորաբար կիրառվում են տարբեր քաղցկեղները, այդ թվում հաստ աղիքի և կրծքագեղձի քաղցկեղը բուժելու նպատակով [11]:

Այնուամենայնիվ, ֆտորոպիրիմիդինների կիրառումը բուժառուների մոտավորապես 30%-ի դեպքում կարող է առաջացնել գենոտոքսիկություն, մասնավորապես լորձաթաղանթի բորբոքում, միելոսուպրեսիա և անհանգիստ ոտքերի համախտանիշ: Հազվադեպ՝ բուժառուների մինչև 1%-ի դեպքում դրանք կարող են հանգեցնել բուժմամբ պայմանավորված մահվան ելքի [2-6]: Կլինիկա-

կան տեսանկյունից նշանակություն ունեն DPYD*2A (rs3918290, c.1905+1G>A, IVS14 +1G>A), c.2846A>T (rs67376798, D949V), DPYD*13 (rs55886062, c.1679T>G, I560S) և c.1236G>A (rs56038477, E412E, հապլոտիպում B3) պոլիմորֆիզմները: DPYD*2A և *13 տեսակներն առաջացնում են ծանր նեյտրոպենիա 5-ֆտորուրացիլ (5-FU) ընդունող բուժառուների 55%-ի դեպքում: DPD-ի ամբողջական անբավարարությունն ավելի քիչ է տարածված՝ անձանց 0,1%-ի դեպքում [29, 30]:

Հյուսիսային Ամերիկայի և Եվրոպայի ազգաբնակչության մոտավորապես 3-5%-ի մոտ հայտնաբերվում է DPD-ի մասնակի անբավարարություն, որը նորմալ նյութափոխանակությամբ անձանց համեմատ բնութագրվում է DPD ֆերմենտային ակտիվության մոտ 50%-ով նվազմամբ: DPD ակտիվություն ընդհանրապես չունեցող անձանց դեպքում կապեցիտաբինը և 5-ֆտորուրացիլը (5-FU) հակացուցված են:

Վերջին ժամանակներում DPYD-ի ուղեցույցներում «նորմալ», «միջանկյալ» և «վատ» նյութափոխանակիչների փոխարեն գործածվում են ակտիվության միավորները (AS), որոնցում DPYD*2A և *13 ալելներն ունեն 0 միավոր, իսկ c.2846G>A և c.1236G>A ալելները՝ 0,5: Եթե երկու ալելների համակցված ակտիվության միավորը 1,0-1,5 է, ապա CPIC-ի ուղեցույցներում (2018թ. թարմացումներում) առաջարկվում է 25-50%-ով դեղաչափը նվազեցնել՝ տոքսիկ դրսևորումներից խուսափելու համար [20]:

TPMT (Thiopurine methyl transferase) գենի պոլիմորֆիզմը (TPMT*8 թույլ ֆունկցիոնալությամբ ալել) կարող է թիոպուրինային շարքի դեղերի (Azathioprine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine) գենոտոքսիկության պատճառ դառնալ, որի արդյունքում անհրաժեշտ է լինում փոխել դեղի դեղաչափը կամ այլընտրանքային բուժում նշանակել [25,29]:

Գեններ, որոնք պատասխանատու են դեղերի նկատմամբ գերզգայունության ռեակցիայի առաջացման համար

HLA (Human Leucocyte Antigen) գեները մարդու լեյկոցիտների հակաճնային սպիտակուցներն են, որոնք օգնում են օրգանիզմին ճանաչելու սեփական և օտար սպիտակուցները և պայմանավորված են որոշ դեղերից առաջացած գերզգայունության ռեակցիաներով: HLA-ները կոդավորվում են HLA գեներով, որոնք ամենապոլիմորֆ գեներն են մարդու օրգանիզմում: Հետազոտվածներից ամենից կարևոր կլինիկական նշանակություն ունեն HLA-B*5701, HLAB*15:02 և

HLA-A*31:01 տեսակները, որոնցով պայմանավորված են որոշ դեղերի գերզգայունության ռեակցիաների զարգացումը:

HLA-B*5701 տարբերակը պայմանավորված է աբակավիր (Abakavir) հակառետրովիրուսային (ARV) դեղի նկատմամբ գերզգայունությամբ: HLA-B*5701-ի մուտացիայի դրական արդյունքի դեպքում անհատը պետք է շրջանցի աբակավիր կամ այն պարունակող որևէ այլ դեղի կիրառումը: Խորհուրդ է տրվում մինչև բուժումը սկսելը իրականացնել գենետիկական սթրինինգ՝ գերզգայունությունը որոշելու համար [6]:

HLA-B*15:02 և HLA-A*31:01 տարբերակները պայմանավորված են կարբամազեպինի (Carbamazepine) և օքսկարբամազեպինի (Oxcarbamazepine) գերզգայունության ռեակցիաներով: Կարբամազեպին ընդունող բուժառուների դեպքում HLA-A*31:01 տարբերակի առկայությունը պայմանավորում է այս դեղերից ծանր ռեակցիաների առաջացումը, որոնք կարող են վտանգել կյանքը, օր.՝ Սթիվենս-Ջոնսոնի համախտանիշը, տոքսիկ էպիդերմալ նեկրոլիզը և դեղորայքային ցանր՝ եոզինոֆիլիայով և համակարգային ախտանիշներով [24]: Կարբամազեպինը ընդգրկված է FDA-ի զգուշացումների “warming box”-ում, որով նախազգուշացվում է HLA-B*15:02 դրական բուժառուներին չկիրառել նշված դեղը, քանի դեռ արդյունավետությունը ակնհայտորեն չի գերազանցում վտանգը: Խորհուրդ է տրվում զգուշություն ցուցաբերել նաև HLA-A*31:0-ով դրական բուժառուների դեպքում: HLA-B*15:02/HLA-A*31:01 դեղ-գեն զույգերն ունեն CPIC-ի (A) և PharmGKB-ի (1A) կողմից ապացուցողականության ամենաբարձր մակարդակը: CPIC-ի ուղեցույցները խորհուրդ են տալիս խուսափել կարբամազեպին կիրառելուց, եթե դրական են եկել նշված երկու տարբերակները, և խուսափել օքսկարբամազեպին կիրառելուց, եթե դրական է միայն HLA-B*15:02-ի տարբերակը [14]:

Դեղերը փոխադրող գեներ (SLCO1B1, ABCB1, ABCG2)

SLCO1B1 (Solute carrier organic anion transporter family member 1B1) գենը տարբեր նյութերի փոխադրումն ապահովող ֆերմենտների սինթեզի պատասխանատուն է, որոնց անբավարարությունը հանգեցնում է արյան մեջ որոշ դեղերի, օրինակ՝ ստատինների մեծ քանակությամբ կուտակմանը և նրանցով պայմանավորված անբարենպաստ ազդեցության զարգացմանը (մկանախտ, ռամբոլդիոլիզ և այլն) [7]:

ABCB1 (ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1) գենը կոդավորում է հիմնականում տրանսմեմբրա-

նային P-գլիկոպրոտեինի՝ կրծքագեղծի քաղցկեղի ռեզիստենտականության սպիտակուցը (BCRP): P-գլիկոպրոտեինը պատասխանատու է կրծքագեղծի քաղցկեղի քիմիաթերապիայի ընթացքում բազմադեղորայքային ռեզիստենտականության համար: ABCB1-ը՝ որպես ABC-տեղափոխող սպիտակուցների ընտանիքի անդամ, մասնակցում է նաև օրգանիզմում այլ նյութերի (լիպիդներ, ստերոիդներ, բիոռեզին և այլն) և դեղերի (Clopidogrel, Dabigatran, Rivaroxaban և այլն) փոխադրմանը և օրգանիզմից դուրսբերման գործընթացին:

ABCG2 (ATP binding cassette subfamily G member 2) գենը ABC ընտանիքի փոխադրող գեների մեկ այլ սպիտակուցների սինթեզի պատասխանատուն է, որոնք մոլեկուլները տեղափոխում են բջջաթաղանթներով: ABCG2 սպիտակուցը նույնպես մասնակցում է որոշ դեղերի (օր.՝ ռոզուվաստատին) բջիջներից տեղափոխման գործընթացին: Այն նաև որոշ քիմիաթերապիայի դեղեր հեռացնում է օրգաններից և հյուսվածքներից, որը հնարավորություն է տալիս, որ այս դեղերն ունենան իրենց նախատեսված ազդեցությունը և ժամանակին դուրս մղվեն օրգանիզմից [7, 16]:

Հիմնվելով նշված գեների կլինիկական մեծ նշանակության վրա՝ CPIC-ը 80-ից ավելի դեղերի համար մշակել են մոտ 28 ուղեցույցներ՝ ֆարմակոգենետիկական հետազոտությունները կլինիկայում ներդնելու համար [25] (աղ. 2):

Այս հիմնական գեների և ֆերմենտների ըմբռնումը չափազանց կարևոր է իմանալու համար, թե ինչպես են գենետիկական պոլիմորֆիզմներն ազդում դեղերի ներծծման, տարաբաշխման, նյութափոխանակության և դուրսբերման վրա: Գենետիկական թեստավորումն առանցքային նշանակություն ունի այս պոլիմորֆիզմները հայտնաբերելու, դեղաբուժումը օպտիմալացնելու և անհատականացված բուժման մոտեցումներ մշակելու համար: Դեղամիջոցների անհատական ազդեցությունը պայմանավորված է ոչ միայն գենետիկական գործոններով, այլև տարիքով, սեռով, ազգային պատկանելությամբ, ռասայով, առողջական վիճակով, ուղեկցող հիվանդությունների առկայությամբ, սննդակարգով, այլ դեղերով միաժամանակյա բուժմամբ և այլն [35]:

Ֆարմակոգենոմիկայի տվյալների կիրառումը կլինիկական պրակտիկայում վերջին երկու տասնամյակների ընթացքում հիմնված է գենետիկական տարբերակները գնահատելու համար մշակված նոր տեխնոլոգիաների վրա: Տարիների ընթացքում առաջադեմ և բարդ տեխնոլոգիաները հնարավորություն ընձեռեցին նույնականացնելու գենոմային

Աղյուսակ 2

Կլինիկական ամենամեծ կարևորություն ունեցող գեն-դեղ զույգերի օրինակներ (ըստ CPIC-ի հանրությանը հասանելի տվյալների)

Գեների դասակարգումը	Ֆարմակոգենները	Դեղերը	Ազդեցությունը
1. Դեղերի նյութափոխանակության առաջին փուլում ներգրավված գեներ՝ ցիտոքրոմ P450 ֆերմենտները Գենային տարբերակներ, որոնք փոփոխում են դեղերի արդյունավետությունը և անվտանգությունը	CYP2C9	Phenytoin Warfarin Celecoxib Flurbiprofen Ibuprofen Lornoxicam	Գենոտիպը կարող է ազդել դեղերի սուբստրատի նյութափոխանակության վրա:
	CYP2C19	Clopidogrel Omeprazole Esomeprazole Lansoprazole Pantoprazole Fluoxetine, Citalopram Escitalopram Paroxetine Sertraline Amitriptyline Desipramine Diazepam Clobazam Voriconazole	
	CYP2D6	Metoprolol Carvedilol Doxepin Atomoxetine Codeine, tramadol Fluvoxamine, Paroxetine Ondansetron, Tropisetron Tamoxifen	
	CYP3A4 CYP3A5	Atorvastatin Sildenafil Tacrolimus	
	CYP4F2	Warfarin	
2. Դեղերի նյութափոխանակության երկրորդ փուլում ներգրավված գեները	UGT1A1	Atazanavir Irinotecan	հիպերբիլիռուբինեմիայի առաջացման վտանգ
3. Դեղերի դեղաչափերը որոշելու և գենոտիպիկության կանխարգելման մեջ ներգրավված գեներ	TPMT/ NUDT15	Azathioprine Mercaptopurine Thioguanine	արդյունավետություն և անվտանգություն
	DPYD	Capecitabine Tegafur Fluorouracil	դեղի տոքսիկության մեծ վտանգ
4. Դեղերը փոխադրող գեներ: Դեղերի անցանկալի ռեակցիայի կանխարգելում:	SLCO1B1	Simvastatin Atorvastatin Rosuvastatin Fluvastatin Pravastatin	ստատին-կախյալ մկա-նախտի զարգացման վտանգ, ռամբոլմիոլիզ
5. Դեղ-թիրախ փոխազդեցության մեջ ներգրավված գեներ Նոր դեղերի հայտնաբերման և մշակման մեջ ներգրավված գեներ	VKORC1	Warfarin	Վարֆարինի սկզբնական դեղաչափի կարգավորում: Թրոմբոզների, արյունահոսությունների մեծ վտանգ:
	CFTR	Ivacaftor	ցիստիկ ֆիբրոզի բուժման արդյունավետություն
	PCSK9	Alirocumab (Praluent) Evolocumab (Repatha)	ընտանեկան հիպերխոլեստերինեմիայի թիրախային բուժում

Գեների դասակարգումը	Ֆարմակոգենները	Դեղերը	Ազդեցությունը
6. Գեներ, որոնք պատասխանատու են դեղերի նկատմամբ գերզգայունության ռեակցիայի առաջացման համար	HLA-A	(Ox)carbamazepine	անցանկալի վտանգավոր ռեակցիայի առաջացում, ինչպիսիք են Սթիվեն-Ջոնսոնի համախտանիշը և տոքսիկ էպիդերմալ Նեկրոլիզը (SJS/TEN)
	HLA-B	(Ox)carbamazepine Abacavir* Phenytoin Allopurinol	Սթիվեն-Ջոնսոնի համախտանիշի և տոքսիկ էպիդերմալ Նեկրոլիզի (SJS/TEN) զարգացման վտանգ
	IFNL3	Peginterferon-alfa2A, 2B Ribavirin	արդյունավետություն
	G6PD	Rasburicase	տոքսիկության վտանգ, հեմոլիզի առաջացում
	mtRNR1	Ամինոգլիկոզիդներ	տոքսիկություն՝ լսողության կորուստ

հատվածները, որոնք պայմանավորված են տարբեր անձանց դեպքում դեղերի արձագանքման փոփոխականությամբ: Մեկ նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմի (SNPs) կամ մեկ նուկլեոտիդային տարբերակների (SNV) պանելային թեստը մնում է ամենամատչելի և ամենահաճախ կիրառվող տեխնոլոգիաներից մեկը: Այնուամենայնիվ, նրանով չեն հայտնաբերվում հազվադեպ և կառուցվածքային տարբերակները: SNV պանելային հետազոտություններում ներկայումս կիրառվում են ավելի կատարելագործված միկրոմատրիցային մեթոդները, որոնք ավելի մեծ հնարավորություն ունեն գենոմային փոփոխականություններն ուսումնասիրելու համար: Ի հավելումս զանգվածային սպեկտրոմետրիայի՝ սովորաբար հաջորդականությունը որոշելու համար կիրառվում են պոլիմերազային շղթայական ռեակցիան (PCR) և նանոսֆերաների հետ համակցված ֆլուորեսցենցիային կամ քեմիլումինեսցենցիային մեթոդները: Ամբողջ գենոմի սեկվինսավորման (WGS) կամ ամբողջ էկզոմի սեկվինսավորման (WES) տեխնոլոգիայով կարելի է ստանալ ահռելի գենետիկական տեղեկատվություն և հայտնաբերել այնպիսի գենային փոփոխություններ, որոնք այլ մեթոդներով հնարավոր չէ հայտնաբերել [33]:

Ներկայումս հասանելի են մի շարք պատրաստի կիրառման թիրախային գենային պանելներ, որոնք ունեն նախապես ընտրված գենետիկական տարբերակներ՝ հիմնված դեղերի համապատասխանությունն ապացուցված լինելու վրա [13]:

Ֆարմակոգենետիկական թեստն իրականացվում է տարբեր մեթոդների կիրառմամբ: Հետազոտելու համար տարբեր կենսամոլեկուլներից (երակային արյուն, թուք և բերանի խոռոչի էպիթել) կատարվում է ԴՆԹ-ի անջատում, և համապատասխան մեթոդի ընտրությամբ իրականացվում է լաբորատոր թեստավորումը [25]:

Որոշ ֆարմակոգենետիկական թեստերի դեպքում ներկայումս շատ կիրառելի և մատչելի են նաև տնային պայմաններում իրականացվող թեստային փաթեթները: Համապատասխան լաբորատորիայից բուժառուների տուն են ուղարկվում թեստերը, իսկ հավաքված նմուշն այնուհետև իրենց աշխատողի միջոցով ուղարկվում է լաբորատորիա հետազոտելու համար [31,33]:

Չնայած վերոնշյալ առավելություններին՝ կան նաև տարբեր խնդիրներ, որոնք սահմանափակում են ֆարմակոգենետիկական թեստերի կիրառումը: Անհրաժեշտ են ստանդարտավորված համաձայնության ընթացակարգեր և կանոնադրություններ՝ անսպասելի կամ անհայտ արդյունքները (տվյալները) ճիշտ մեկնաբանելու համար: Այս խնդիրների լուծումը չափազանց կարևոր է, որ ֆարմակոգենետիկական դառնա առողջապահության առօրյա մաս:

Եզրակացություն

Այսպիսով, ֆարմակոգենետիկական թեստավորումն առանցքային դեր ունի անհատականացված բժշկության մեջ: Այն ուսումնասիրում է, թե ինչպես են ֆարմակոգենետիկական ազդում տվյալ օրգանիզմում դեղերի արձագանքի վրա, այսինքն՝ ֆարմակոկինետիկայի և ֆարմակոդինամիկայի վրա: Գենոտիպավորումը բացահայտում է կոնկրետ գենետիկական փոփոխություններ՝ մեկ նուկլեոտիդի պոլիմորֆիզմներ, որոնք փոխում են դեղերի նյութափոխանակության ուղին: Սակայն ոչ բոլոր փոփոխություններն ունեն ֆարմակոգենետիկական ազդեցություն, այսինքն՝ ոչ բոլոր տարբերակներն են փոփոխում դեղի նյութափոխանակությունը: Գենետիկական փոփոխություններով պայմանավորվում է ֆենոտիպավորումը, որով ստուգվում է, թե որքան լավ են տվյալ անհատի դեպքում ֆերմենտները մետաբոլիզմի ենթարկում

դեղերը: Այսինքն՝ այն ցույց է տալիս, թե որքան լավ է մարդը կարողանում յուրացնել որոշակի դեղեր: Մարդու գենոտիպը և նրանով պայմանավորված ֆենոտիպավորումն օգնում են բժիշկներին ավելի արդյունավետ բուժման ընտրություն կատարելու և բարելավելու բուժառույի խնամքը բուժման ընթացքում:

Գենոմիկայի տվյալների հասանելիությունն այսօր մեծ ազդեցություն է թողնում դեղերի հայտնաբերման և մշակման գործընթացի վրա: Գենոմիկայի տվյալներն օգնում են որոշելու դեղերի մշակման վաղ փուլերում անվտանգության աստիճանը՝ բացահայտելով վտանգները, որոնք հնարավոր չէ հայտնաբերել նախակլինիկական թունաբանական ուսումնասիրությունների միջոցով: Ֆարմակոգենոմիկան անհատականացված կամ ճշգրիտ բժշկության միայն մեկ բաղադրիչն է: Անհրաժեշտ են մոլտիմոդուլային ալգորիթմեր, որոնք ներառում են և՛ կլինիկական (օրինակ՝ տարիքը, սեռը և մարմնի քաշը), և՛ գենետիկական գործոնները, ինչպես նաև այլ օմիկ կենսամարկերներ: Նման մոլտիմոդուլային ալգորիթմերի զարգացումը, անկասկած, կիսթանվի թվային գործիքների կիրառմամբ, որոնք մշակվել են բուժման ոլորտում զարգացող թվային արդյունաբերությամբ:

Ֆարմակոգենոմիկայի կլինիկական ներդրումը պետք է ապահովել բոլոր առողջապահական հաստատություններում, և պետք է կենտրոնանալ այն դեղերի վրա, որոնք ունեն գործող տեղեկատվություն: Որպես մոդել կարելի է սկսել փոքր թվով դեղ-գեն գույգերով և աստիճանաբար հասցնել համապարփակ

ծառայության:

Սակայն վերջին ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ֆարմակոգենետիկական թեստավորման իրականացումը սահմանափակ է շատ երկրներում (դեղ-գեն գույգերի հետազոտման միայն փոքր քանակն է ներդրված): Սա պայմանավորված է կլինիկական պրակտիկայում նրա ոչ լիարժեք ընդգրկմամբ և բուժաշխատողների տեղեկատվության պակասով: Ֆարմակոգենետիկական տվյալների ինտեգրումը կլինիկայում այսօր շատ անհրաժեշտ է, քանի որ սա ի վերջո բարելավում է բուժառույի բուժման արդյունքները՝ առանց վնասելու նրան: Ֆարմակոգենետիկական թեստերը մինչև 30% կարող են նվազեցնել բուժառույների հոսպիտալացումը, քանի որ ֆարմակոգենոմիկան օգնում է կանխատեսելու և կանխելու դեղի անբարենպաստ ազդեցությունները՝ բուժումը դարձնելով ավելի անվտանգ:

Ֆարմակոգենոմիկան այժմ կիրառվում է բժշկության համարյա բոլոր ոլորտներում, սակայն մարդու կյանքի համար ամենաանհրաժեշտ հիմնական կիրառումը ներառում է հետևյալ ոլորտները՝ ուռուցքաբանություն, սրտաբանություն, հոգեբուժություն:

Ֆարմակոգենոմիկայի բնագավառի առաջխաղացումը բխվում է բազմաթիվ մարտահրավերների, սակայն այդ մարտահրավերներն անհաղթահարելի չեն, և դրանց հաղթահարումը համաձայնեցված հետազոտական ջանքերի միջոցով կհանգեցնի մարդու առողջությունը բարելավելու բազմաթիվ հնարավորությունների:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Abubakar A, Bentley O. Precision medicine and pharmacogenomics in community and primary care settings. *Pharm Today*. 2018;24(2):55-68.
2. Aithal G. P., Day C.P., Kesteven P.J., Daly A. K. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *The Lancet*, 1999;353(9154):717-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04474-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04474-2).
3. Birdwell K.A, Decker B, Barbarino J.M, Peterson J.F. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing, *Clinical pharmacology and Therapeutics*, 2015;98, 19-24.
4. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) <https://cpic-gx.org/guidelines>.
5. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-23. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.105>.
6. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):302-309. <https://doi.org/10.1002/cpt.2008>.
7. Cooper-DeHoff R.M, Niemi M, Ramsey L.B, Luzum J.A, Tarkiainen E.K, Straka R.J, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(5):1007-21. <https://doi.org/10.1002/cpt.2557>.
8. Dean L. Warfarin therapy and the genotypes CYP2C9 and VKORC. *Medical Genetics Summaries*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84174/>.
9. Elizabeth A. S, Tayyaba I. K, Wynne H.A., Avery P, Monkhouse L., et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005;106(7), 2329-33. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1108>.
10. FDA Table of Pharmacogenomics Biomarkers in Drug Labeling <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>.
11. Froehlich TK, et al. Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset fluoropyrimidine toxicity. *Int J Cancer*. 2015;136(3):730-9.
12. Finkelman BS, Gage BF, Johnson JA, Brensinger CM, Kimmel SE. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):612-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.08.643>.
13. Gershon E. S., Alliey-Rodriguez N., Grennan K. Ethical and public policy challenges for pharmacogenomics. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(4), 567-574. doi: 10.31887/DCNS.2014.16.4/egershon.
14. Genin E, Chen DP, Hung SI, Sekula P, Schumacher M, Chang PY, et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous

- ous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2014;14(3):281–8. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.40>.
15. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, Swen JJ. Phenoconversion of cytochrome P450 metabolism: a systematic review. *J Clin Med*. 2020;9(9):2890. <https://doi.org/10.3390/jcm9092890>.
 16. Lynch T, Price A. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):391–396. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2007/0801/p391.html>
 17. Miteva-Marcheva N. N. Ivanov H. Y., Dimitrov D. K., Stoyanova V. K. Application of pharmacogenetics in oncology. *Biomarker Research*, 20208: 32. <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-020-00213>
 18. Miners J.O., Birkett D. J. An enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45: 525–38. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00721.x>
 19. Mingzhe Zhao, Jingsong Ma, Mo Li, Yingtian Zhang, Bixuan Jiang. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021 26;22(23):12808. doi: 10.3390/ijms222312808. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/12808>
 20. Malki MA, Pearson ER. Drug-drug-gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(3):355–66. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0122-0>.
 21. Noushin S. K., Hudson G., Mills G., Ramesh S., Varney L., Cotic M. A systematic review of pharmacogenetic testing to guide antipsychotic treatment. *Nature Mental Health*. 2024;2, 616–626 <https://www.nature.com/articles/s44220-024-00240-2>
 22. Primorac D., Höppner W., Pharmacogenomics in Clinical Practice, Hamburg, (eBook), Springer, 2024. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-45903-0>.
 23. Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives, *Nature reviews genetics*. 2023;7, 350–362.
 24. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Müller DJ, Dunnenberger HM, Chantaratita 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. <https://doi.org/10.1002/cpt.1004>.
 25. Ross S., Anand Sonia S., Joseph Ph., Paré G. Promises and challenges of pharmacogenetics: an overview of study design, methodological and statistical issues. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012, 51(1). doi: 10.1258/cvd.2012.012001.
 26. Sim S. C., Risinger C., Dahl M., Akillu E., Christensen M., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(1):103–13. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.10.002>
 27. Spear B. B., Heath-Chiozzi M., Huf J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol. Med*. 2001;7, 201–204.
 28. Schork N. J. Personalized medicine: time for one-person trials. *Nature* 520, 2015, 609–611
 29. Thorn CF, Klein TE, Altman RB. PharmGKB: the pharmacogenomics knowledge base. *Methods Mol Biol*. 2013;1015, 311–320. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-435-7_20.
 30. Ventola C.L., Role of Pharmacogenomic Biomarkers in Predicting and Improving Drug Response: Part 1: The Clinical Significance of Pharmacogenetic Variants. 2013;38(9), 545–551, 558–560.
 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828931/>
 32. Ventola C.L. Pharmacogenomics in Clinical Practice: Reality and Expectations. 2011Jul;36(7):412–416,419–422, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3171815/>.
 33. van Schaik RH. CYP450 pharmacogenetics for personalizing cancer therapy. *Drug Resist Updat*. 2008;11(3):77–98.
 34. Volker M. Lauschke, Lili Milani, Magnus Ingelman-Sundberg. Pharmacogenomic Biomarkers for Improved Drug Therapy—Recent Progress and Future Developments. *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*. 2028;20(4) <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-017-0161-x>.
 35. Westervelt P, Cho K, Bright DR, Kisor DF. Drug-gene interactions: inherent variability in drug maintenance dose requirements. *P T*. 2014;39(9):630–7.
 36. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4), 414–417. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНОМИЧЕСКИХ АНАЛИЗОВ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Пашаян М.М.^{1,3*}, Саркисян Т.Ф.^{2,3}, Мирзоян Н.Р.¹, Багдасарян М.Г.¹.

¹ЕГМУ, Кафедра клинической фармакологии

²ЕГМУ, Кафедра медицинской генетики и молекулярной диагностики

³Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья

Ключевые слова: фармакогенетика, полиморфизм, фармакоген, цитохром P450 фермент, фенотип.

Персонализированная медицина, также известная как прецизионная медицина, — это подход к медицине и здравоохранению, который учитывает индивидуальные особенности генов, окружающей среды и образа жизни пациентов. Персонализированная медицина играет важную роль в рациональном выборе лекарств, позволяя врачам выбирать наиболее эффективные препараты для пациента, минимизировать побочные эффекты и улучшать общие результаты лечения.

Фармакогеномика — основа персонализированной медицины, которая объединяет генетику и фармакологию для предоставления персонализированной лекарственной терапии. Она изучает, как множественные варианты генома влияют на реакцию на лекарства или отражают комбинацию генетических вариантов и профилей экспрессии генов. Не-

смотря на ряд эффективных лекарств, которые улучшили результаты лечения некоторых серьезных заболеваний, современная медицина сталкивается со значительными проблемами. Удивительно, что побочные реакции на лекарства являются четвертой по значимости причиной смерти во всем мире. Фармакогеномика — важная часть персонализированной медицины, поскольку она трансформирует медицину, позволяя нам адаптировать лечение к индивидуальному генетическому составу каждого пациента.

Клиническое внедрение фармакогеномики должно быть обеспечено во всех медицинских учреждениях и должно быть сосредоточено на препаратах, для которых доступна практическая информация. В качестве модели можно начать с небольшого количества пар «препарат-ген» и постепенно масштабировать до комплексной услуги.

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF PHARMACOGENOMIC ANALYSES IN PERSONALISED USE OF MEDICINES

Pashayan M.M.^{1,3}, Sarkisian T.F.^{2,3}, Mirzoyan N.R.¹, Baghdasaryan M.G.

¹YSMU, Department of Clinical Pharmacology

²YSMU, Department of Medical Genetics and Molecular Diagnostics

³Center for Medical Genetics and Primary Health Care

Keywords: *pharmacogenetics, personalized medicine, polymorphism, pharmacogenes, cytochrome P450 enzymes, phenotype.*

Personalized medicine, also known as precision medicine, is a modern approach to healthcare that considers individual variations in genes, environment, and lifestyle. By tailoring medical treatment to the unique characteristics of each patient, personalized medicine enhances the ability of healthcare providers to select the most effective therapies, reduce adverse drug reactions, and improve overall treatment outcomes.

At the heart of personalized medicine lies pharmacogenomics, a field that merges pharmacology and genomics to understand how genetic variations affect an individual's response to drugs. By analyzing multiple gene variants and expression profiles, pharmacogenomics enables the customization of drug therapy to optimize efficacy and safety.

Despite the availability of numerous effective drugs for treating complex diseases, modern medicine still faces major chal-

lenges—one of the most alarming being the high incidence of adverse drug reactions, which are the fourth leading cause of death globally. This underscores the urgent need for more precise and individualized treatment approaches.

Pharmacogenomics, a core component of precision medicine, plays a crucial role in this transformation by allowing clinicians to tailor drug therapy based on a patient's genetic profile. This not only minimizes harmful side effects but also increases the likelihood of successful treatment.

To effectively implement pharmacogenomics in clinical practice, healthcare systems should begin with a focused approach—targeting drugs with well-established, actionable gene-drug interactions. Starting with a limited number of high-impact drug-gene pairs and gradually expanding to a more comprehensive service is a practical and scalable strategy for integrating personalized medicine into routine care.