

# Проблемы интеграции медицинской науки, образования и практического здравоохранения: фокус на персонализированную медицину

Сычёв Д. А., Мошетова Л. К.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Москва

**Резюме.** На примере технологий персонализации фармакотерапии на основе биомаркеров процессов всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств (ADME-процессы) представлена методология результатов научных исследований в образовательный процесс в рамках системы непрерывного медицинского образования врачей в реальную клиническую практику. Данная методология разработана и внедрена в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

**Ключевые слова:** персонализированная медицина; прецизионная медицина; фармакогенетика; омиксные технологии; непрерывное медицинское образование

## Для цитирования:

Сычёв Д.А., Мошетова Л.К. Проблемы интеграции медицинской науки, образования и практического здравоохранения: фокус на персонализированную медицину // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):3–10. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-3-10

## Problems of integrating medical science, image and practical health care: focus on personalized medicine

Sychev DA, Moshetova LK

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

**Abstract.** On the example of technologies of personalization of pharmacotherapy based on biomarkers of the processes of absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs (ADME-processes), the methodology of the results of scientific research into the educational process within the system of continuous medical education of doctors into the real clinical practice is presented. This methodology has been developed and implemented in the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.

**Keywords:** personalized medicine; precision medicine; pharmacogenetics; omics technologies; continuous medical education

## For citations:

Sychev DA, Moshetova LK. Problems of integrating medical science, image and practical health care: focus on personalized medicine. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020;(1):3-10. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-3-10

*Посвящается 90-летию со дня основания Центрального института усовершенствования врачей Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования*

В декабре 2016 года Президентом Российской Федерации В.В. Путиным была утверждена Стратегия научно-технологического развития России до 2035 года [1]. В данном документе в разделе «Приоритеты и перспективы научно-технологического развития России» сказано буквально следующее: «В ближайшие 10-15 лет приоритетами научно-технологического развития Российской Федерации следует считать те направления, которые позволят получить научные и научно-технические результаты и создать технологии, являющиеся основой инновационного развития внутреннего рынка продуктов и услуг, устойчивого положения России на внешнем рынке, и обеспечат: ... переход к персонализированной медицине, высо-

котехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счёт рационального применения лекарственных препаратов». Кроме того, в своём выступлении на заседании Совета по стратегическому развитию и приоритетным проектам бывший министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова (июль 2016 г.), подчеркнула: «Для прорывного скачка в эффективности медицинской помощи необходимо ускоренное инновационное развитие медицины с формированием персонализированных подходов как к прогнозированию предрасположенности к развитию заболевания, так и к индивидуальной профилактике и лечению на основе индивидуальной генетики и других персональных особенностей человека...» [2].

В 2018 году Минздравом России была разработана и утверждена концепция «Предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» [3]. В соответствии с этим документом под **персонализированной медициной** понимают «медицину, в основе

которой лежит анализ характеристик, которые можно объективно измерить, и которые могут служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на проводимое лечение, называемых биомаркерами».

В Стратегии развития здравоохранения в РФ на период до 2025 года (2019 г.) в качестве приоритета указывается «...развитие персонализированной медицины, основанной на современных научных достижениях..., разработка и внедрение методов персонализированной фармакотерапии» [4]. По определению Коалиции персонализированной медицины, **персонализированная медицина** — это использование новых методов молекулярного анализа для улучшения оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их «управлением» (профилактика, лечение) [5]. Эти определения не противоречат, а дополняют друг друга. При этом очевидно, что данный приоритет может быть реализован путём интеграции разработки и внедрения новых методов профилактики, диагностики и лечения социально значимых заболеваний (в первую очередь медикаментозной терапии) человека в «связке» с разработкой и внедрением биомаркеров эффективности и безопасности данных технологий. В настоящее время не вызывает сомнений, что подобный подход будет способствовать повышению качества и безопасности медицинской помощи пациентам и может являться экономически обоснованным для системы здравоохранения.

С этих позиций перспективными с точки зрения персонализации медикаментозной терапии являются фармакогенетические и фармакокинетические технологии/биомаркеры. Они позволяют детектировать индивидуальные для каждого пациента особенности фармакокинетики (процессы всасывания, распределения, биотрансформации, выведения лекарственных препаратов — т. н. ADME-процессы) с помощью таких клиничко-фармакологических подходов, как фармакогенетическое тестирование, терапевтический лекарственный мониторинг (мониторинг равновесных концентраций лекарственных средств в плазме), определение плазменных микро-РНК (уровень которых коррелирует с экспрессией генов ADME-системы) и фенотипирование изоферментов цитохрома P-450, по разработке и внедрению которых в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО Минздрава России) есть значительный задел и является приоритетным направлением развития вузовской науки в её научных образовательных подразделениях, включая филиалы. Технологии персонализации медикаментозной терапии на основе биомаркеров ADME-процессов могут быть хорошим примером для иллюстрации механизмов интеграции достижений медицинской науки и профессионального образования специалистов здравоохранения.

При этом подобного рода научные исследования от идеи до применения в реальной клинической

практике могут быть представлены в виде модели интеграции достижений медицинской науки (на примере персонализации медикаментозной терапии на основе биомаркеров ADME-процессов) и образования (рис. 1):

1. Выявление проблем, которые можно решить с помощью персонализированной медикаментозной терапии (применение как новых, так и уже применяемых в клинической практике лекарственных препаратов, прежде всего жизненно важных) на основе биомаркеров ADME-процессов у пациентов с социально значимыми заболеваниями:

- исследования реальной практики (RWE/RWD), в т. ч. фармакоэпидемиологические исследования [6];
- формирование биобанков/биоресурсных коллекций биологического материала (ДНК и т. д.) и регистров пациентов с «проблемами» медикаментозной терапии (неблагоприятные лекарственные реакции, неэффективность / резистентность терапии).

2. Разработка и клиническая валидация подхода к персонализации медикаментозной терапии на основе биомаркеров ADME-процессов:

- выбор «биомаркера» кандидата для включения в алгоритм персонализации медикаментозной терапии;
- оценка ассоциаций биомаркеров ADME-процессов с параметрами эффективности и безопасности лекарственных препаратов в клинических исследованиях;
- разработка алгоритмов персонализации медикаментозной терапии на основе биомаркеров ADME-процессов с использованием биоинформатики, а также «проверка» алгоритма на «пригодность» в данной популяции с учётом этнического состава (этнофармакогенетика);
- клиническая валидация алгоритмов персонализации медикаментозной терапии на основе ADME-процессов в рандомизированных сравнительных клинических исследованиях;
- «усиление» доказательной базы путём проведения метаанализов и систематических обзоров (в т. ч. по методологии Кокрейн);
- клиничко-экономическая оценка/анализ разработанных алгоритмов персонализации медикаментозной терапии на основе ADME-процессов;
- публикация результатов исследований в высокорейтинговых научных журналах и патентование.

3. Имплементация алгоритмов персонализации медикаментозной терапии на основе ADME-процессов в клиническую практику:

- внесение алгоритмов персонализации медикаментозной терапии на основе ADME-процессов в клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи, профессиональные стандарты на основе методологии оценки технологий здравоохранения (НТА);
- разработка компьютеризированных систем поддержки принятия решений с заложенным алгоритмом персонализации медикаментозной терапии, инте-



**Рис. 1.** Модель интеграции достижений медицинской науки, образования и практического здравоохранения (на пример технологий персонализации фармакотерапии на основе биомаркеров ADME-процессов)

СППР — системы поддержки принятия решений; ВО — высшее образование; ФГОС — федеральный государственный образовательный стандарт; НМО — непрерывное медицинское образование; ДПП — дополнительная профессиональная программа; РКИ — рандомизированные клинические исследования; ADME-процессы — всасывание, распределение, метаболизм, распределение

рированных с медицинскими информационными системами медицинских организаций.

4. Формирование у специалистов здравоохранения компетенций в области персонализации медикаментозной терапии на основе ADME-биомаркеров:

- интеграция на уровне высшего образования — внесение алгоритмов персонализации медикаментозной терапии в федеральный государственный образовательный стандарт (специалитет, ординатура) с последующей разработкой примерных и рабочих программ дисциплин/модулей (в вариативной части) в образовательных и научных организациях;

- интеграция в систему непрерывного медицинского образования — внесение алгоритмов в примерные программы профессиональной переподготовки, разработка и реализация дополнительных профессиональных программ (в т. ч. с использованием дистанционных образовательных технологий, в форме стажировок), интерактивных образовательных модулей, образовательных мероприятий;

- создание системы популяризации научных достижений в области персонализированной медицины от

школьника до врача — студенческие научные кружки, школы молодых учёных и т. д.

Необходимость разработки подходов к персонализации медикаментозной терапии на основе биомаркеров ADME-процессов оценивается по результатам исследования частоты и структуры неблагоприятных побочных реакций (НПР) при применении лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики может быть оценена с помощью метода глобальных триггеров (англ. global trigger tool, GTT). Нами впервые в России применён подобный подход, который повышает выявляемость НПР по сравнению с методом спонтанных сообщений в 10 и более раз. Этот метод оказался высокоэффективным для выявления НПР, в т.ч. при применении нейролептиков у подростков [7]. Подобные исследования позволяют выявлять проблемы с безопасностью применения лекарственных препаратов и разрабатывать методы персонализации пациентов, что снижает риски НПР и делает фармакотерапию безопаснее, а также позволяют формировать биобанк ДНК и регистр пациентов с НПР, что важно для дальнейших исследований в

области персонализированной фармакотерапии. Метод ГТТ применён на примере подростков с острым психотическим эпизодом для активного выявления НПП при применении антипсихотиков. При этом на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины Академии сформированы и поддерживаются регистры и биоресурсные коллекции ДНК пациентов:

- с НПП при применении кумариновых и прямых оральных антикоагулянтов, блокаторов медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных средств, антипсихотических средств, антидепрессантов, антикоагулянтов, статинов, пероральных гипогликемических средств, метотрексата, антигистаминных, противотуберкулёзных препаратов;

- с резистентностью при применении антиагрегантов, антипсихотических препаратов, антиконвульсантов, системных (при эндокринной офтальмопатии) и ингаляционных (при бронхиальной астме) глюкокортикостероидов, тамоксифена.

Активно применялся «ген-кандидат» подход при выборе фармакогенетических биомаркеров для лекарственных препаратов, для которого известны задействованные в фармакокинетических процессах ферменты биотрансформации (изоферменты цитохрома P-450) и транспортные системы (P-gp, SLCO1B1). Однако с учётом того, что для оригинальных отечественных препаратов, разработанных несколько десятилетий назад и широко применяющихся в настоящее время, ADME-процессы не изучались, была разработана методология поиска генов-кандидатов с целью разработки персонализированного подхода к применению данной категории лекарственных средств. Эта методология была «апробирована» для феназепама: сначала в исследованиях *in-silico* (использованы программные пакеты PASS, PASS Affinities и GUSAR), *in-vitro* (на культуре гепатоцитов линии HepaRG в биореакторе Nomunculus) идентифицированы изоферменты цитохрома P-450, принимающие участие в биотрансформации феназепама, а затем в клинических условиях изучено влияние полиморфизмов соответствующих генов на параметры эффективности и безопасности данного препарата у пациентов с синдромом отмены алкоголя [8]. Подобный подход может применяться и в отношении других отечественных оригинальных лекарственных средств. Кроме того, секвенирование нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS) используется в Академии для поиска новых фармакогенетических биомаркеров кровотечений при применении прямых оральных антикоагулянтов: ими оказались новые однонуклеотидные полиморфизмы (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) в генах CES1 и ABCB1.

Исходя из известных данных об ADME-процессах новых лекарственных средств, в клинических условиях в РМАНПО активно проводятся «ассоциативные» исследования: изучается влияние полиморфизмов генов

CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 (кодирует Р-гликопротеин), CES1 (кодирует карбоксиэстеразу I типа) на фармакокинетику, уровни равновесных концентраций прямых оральных антикоагулянтов (ингибитора Па фактора дабигатрана, ингибиторов Ха фактора ривароксабана и апиксабана), развитие НПП (прежде всего кровотечений) у пациентов с тромбозами и высоким риском их развития (неклапанная фибрилляция предсердий, состояние после эндопротезирования) во взаимосвязи с активностью изоферментов подсемейства цитохрома P450 3A (оценивается по отношению кортизола к 6-бетагидрокортизолу в моче), в т. ч. в условиях почечной дисфункции и межлекарственного взаимодействия (с блокаторами медленных кальциевых каналов) и в возрастной группе старше 80 лет [9–15].

И для применяющихся в течение долгого времени лекарственных средств проведены клинические исследования, направленные на поиск новых молекулярно-генетических маркеров, обуславливающих индивидуальный фармакологический ответ при их применении у пациентов:

- влияние полиморфизма генов CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 на эффективность и безопасность антипсихотических препаратов, антидепрессантов, антиконвульсантов, бензодиазепинов у пациентов с синдромом отмены алкоголя в сопоставлении с уровнем остаточной равновесной концентрации данных препаратов в плазме крови и активностью CYP3A (по концентрации кортизола и 6-бетагидрокортизола в моче) и CYP2D6 (по отношению концентрации пиналина и его метаболита в моче) [16–25];

- влияние носительства аллеля CYP2C19\*17, полиморфизмов генов CYP3A4, CYP3A5 на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом (в т. ч. в комбинации с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающих ривароксабан) в сопоставлении с активностью CYP3A [13, 26–29];

- влияние полиморфизма генов CYP2C19, CYP3A5, CYP3A4 на параметры клинической эффективности омепразола у пациентов с язвенной болезнью (в т. ч. и при сочетании с артериальной гипертензией, принимающих амлодипин) в сопоставлении с активностью CYP2C19 (по отношению концентраций омепразола к 5-гидроксиомепразолу в моче) и CYP3A4 [30, 31].

Кроме того, для «усиления» доказательной базы выявленных ассоциаций и эффективности фармакогенетического подхода к персонализации у российских пациентов, активно применяется такой подход, как метаанализы и систематические обзоры, которые проведены в Академии для клопидогрела, ингибиторов протонного насоса, бета-адреноблокаторов, дабигатрана [32–34].

Нашим коллективом начата большая работа по клинической валидации ещё одной группы биомаркеров ADME-процессов — плазменных микро-РНК,

уровень которых коррелирует с экспрессией генов ферментов биотрансформации и транспортёров лекарственных средств и могут быть использованы как альтернатива фенотипированию этих систем [35]. Нами показана взаимосвязь между уровнем некоторых микро-РНК в плазме с антиагрегантным действием клопидогрела и тикагрелора у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), концентрациями антидепрессантов у пациентов с алкогольной зависимостью [36]. Кроме того, нами была разработана методология отбора *плазменных микро-РНК – кандидатов в биомаркеры, предсказывающих индивидуальные особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов* [37]. Очевидно, что будущее персонализации медикаментозной терапии за комбинированным использованием целого пула биомаркеров, *позволяющего наиболее точно прогнозировать индивидуальный профиль эффективности и безопасности лекарственных препаратов у конкретного пациента, что можно рассматривать как переход к прецизионной медицине.*

На основе ассоциативных исследований в Академии активно разрабатываются и валидируются алгоритмы персонализированной фармакотерапии на основе фармакогенетических биомаркеров для оральных прямых антикоагулянтов и антиагрегантов (с использованием метода машинного обучения). Внедрение биомаркеров (на примере фармакогенетических) требует понимания распространённости клинически значимых для персонализированной фармакотерапии полиморфизмов генов в различных этнических группах России. В Академии активно изучаются особенности распределения генотипов по полиморфным маркерам изученных генов в различных этнических группах (мультиэтнический анализ проживающих в России — этнические группы Северного Кавказа, Поволжья, Сибири, Крыма и Дальнего Востока), как основа генетически обусловленной этнической чувствительности к лекарственным средствам и понимания приоритетности внедрения фармакогенетического тестирования [38–43].

С целью экономического обоснования внедрения подобных технологий в клиническую практику, в Академии ведутся работы по клинико-экономическому анализу подходов к персонализации медикаментозной терапии на основе ADME-биомаркеров (марковское моделирование). Например, продемонстрирована экономическая целесообразность внедрения фармакогенетического тестирования по полиморфному маркеру гена *CES1* для персонализации выбора дозы дабигатрана у пациентов, принадлежащих к этническим группам с высокой распространённостью данного полиморфного маркера [44].

Кроме того, в Академии предложены и апробированы подходы к имплементации клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины в реальную клиническую практику путём разработки линейки компьютеризированных систем поддержки

принятия решений (СППР) с целью клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга (PharmSuite, Лекген, TheGene Сервис PGX2). Нами показано, что использование СППР для выбора режимов дозирования бензодиазепинов у пациентов с синдромом отмены алкоголя повышало эффективность лечения и снижало частоту НПР [45, 46].

В России основой оказания медицинской помощи являются клинические рекомендации, а врачи осуществляют свою деятельность в соответствии с трудовыми функциями профессиональных стандартов. Ведущие специалисты Академии входят в состав рабочих групп по разработке клинических рекомендаций, профессиональных стандартов по специальностям и ими вносятся предложения по включению биомаркёров ADME-процессов (и прежде всего фармакогенетического тестирования) в данные документы. Например, в клинические рекомендации по ОКС было включено фармакогенетическое тестирование по *CYP2C19* для выявления резистентности к клопидогрелу [47]. Кроме того, в профессиональный стандарт врача клинического фармаколога была включена трудовая функция по определению показаний и клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга у пациентов [48]. При этом компетенции, необходимые для выполнения трудовых функций профессионального стандарта, должны формироваться путём реализации основных (специалитет и ординатура) и дополнительных профессиональных стандартов.

Востребованность специалистов с подобного рода компетенциями будет возрастать с каждым годом, о чём свидетельствует прогноз экспертов Агентства стратегических инициатив, разработавших «Атлас новых профессий», в котором фигурирует специалист будущего — «эксперт по персонализированной медицине» [49].

С целью формирования компетенций эксперта по персонализированной медицине (в т. ч. и по использованию биомаркеров ADME-процессов для персонализации медикаментозной терапии) у врачей различных специальностей, в Академии в рамках непрерывного медицинского образования/непрерывного профессионального развития [50]:

- разработана и реализуются дополнительные профессиональные программы повышения квалификации «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины» (72 часа), «Персонализированная медицина в онкологии» (36 часов), «Оценка технологий персонализированной медицины в онкологии» (18 часов);

- на регулярной основе проводятся образовательные мероприятия: Зимняя школа для молодых учёных и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (4 дня), Летняя школа

«Стань экспертом по персонализированной медицине» для школьников, студентов, ординаторов, аспирантов и молодых врачей (4 дня).

При реализации образовательных программ и мероприятий в Академии используется активное обучение врачей — проведение фармакогенетического тестирования у обучающихся с последующим обсуждением результатов для повышения приверженности практикующих врачей данным подходам в условиях реальной клинической практики.

Важной составляющей успеха реализации представленной модели интеграции достижений медицинской науки и образования является формирование мультидисциплинарной команды исследователей и педагогов системы непрерывного медицинского образования (часто эти роли сочетаются), обладающих компетенциями для реализации поставленных задач. РМАНПО обладает возможностью образовывать подобные команды, и с целью формирования необходимых компетенций реализуются [50]:

- комплекс дополнительных профессиональных образовательных программ повышения квалификации — «Научное руководство и консультирование медицинской диссертацией» (36 часов), «Формирование биобанков, биоресурсных коллекций образцов и регистров пациентов для задач персонализированной медицины» (36 часов), «Оценка технологий в здравоохранении» (36 часов), «Основные принципы разработки, внедрения и использования клинических рекомендаций» (72 часа), «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов: комплексная оценка и планирование фармакоэкономических исследований» (72 часа), «Современные технологии обучения в системе непрерывного медицинского образования» (144 часа), «Организация учебного процесса в системе непрерывного медицинского образования» (72 часа);

- комплекс образовательных мероприятий — постоянно проводящиеся семинары «Основы научной деятельности для молодых учёных», «Как опубликовать статью в высокорейтинговом международном журнале», «Грантовая деятельность в области персонализированной медицины: на ошибках учимся», «Метаанализ клинических исследований: сделай сам».

С целью координации подобного рода образовательных активностей для исследователей и педагогов в Академии функционирует Центр подготовки педагогов системы непрерывного медицинского образования и

издаётся сетевой журнал «Педагогика профессионального медицинского образования» [50].

При этом наш опыт показывает, что представленная модель интеграции достижений медицинской науки и образования, может быть быстро реализована в условиях образовательной организации высшего или дополнительного профессионального образования в рамках исследований, которые принято называть «вузовской наукой». Следует отметить, что в период пандемии новой коронавирусной инфекции данный подход показал себя высокоэффективным. Созданный на базе РМАНПО Информационный центр по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (Центр «ФармаCOVID», <https://rmapo.ru/pharmacovid.html>) по согласованию с Минздравом России, генерировал по запросу врачей клинических фармакологов «ковидных» госпиталей научно обоснованные заключения с целью информационной поддержки принятия клинических решений врачами медицинских организаций для персонализации медикаментозной терапии пациентов с COVID-19. За период с апреля по сентябрь 2020 года на портал Центра было более 500 000 обращений, более 16 000 скачиваний заключений, по данным анкетирования врачей работа Центра была востребована и высоко оценена. Материалы работы Центра оперативно включались в учебные материалы образовательных программ для врачей по вопросам ведения пациентов с COVID-19. Данный опыт был обобщён и опубликован в ведущем клинико-фармакологическом журнале Европы — «British Journal of Clinical Pharmacology» [51].

Таким образом, разработанная и внедрённая в РМАНПО методология интеграции научных достижений в систему непрерывного медицинского образования/непрерывного профессионального развития специалистов здравоохранения, на примере персонализации медикаментозной терапии на основе биомаркеров ADME-процессов, способствует эффективной трансляции новых знаний в практическое здравоохранение.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Участие авторов:** Мошетова Л.К., Сычёв Д.А. — разработка модели, финальное утверждение рукописи.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сычёв Дмитрий Алексеевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

**Sychev Dmitry A.**

*Corresponding author*

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow

**Мошетьова Лариса Константиновна**

ORCID ID: 0000-0001-5081-414X

SPIN-код: 5697-6825

д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой офтальмологии, президент ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

**Moshetova Larisa K.**

ORCID ID: 0000-0001-5081-414X

SPIN code: 5697-6825

MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Ophthalmology, President of FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow

**Литература / References**

1. Указ Президента Российской Федерации от 01.12.2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». [Decree of the President of the Russian Federation No. 642 of 01.12.2016 «O Strategii nauchno-tekhnologicheskogo razvitiya Rossijskoj Federacii». (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/SKlCV>.

2. Выступление Министра Вероники Скворцовой на заседании Совета по стратегическому развитию и приоритетным проектам. [Speech by Minister Veronika Skvortsova at a meeting of the Council for strategic development and priority projects. (In Russ).]. Доступно по: <http://medical-science.ru/?p=9056>.

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 186 of April 24, 2018 «Ob utverzhdenii Konceptii prediktivnoj, preventivnoj i personalizirovannoj mediciny». (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/SKlVe>.

4. Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года». [Decree of the President of the Russian Federation No. 254 of 06.06.2019 «O Strategii razvitiya zdorvoohraneniya v Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda». (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/SKl9e>.

5. Personalized Medicine Coalition (PMC). Available from: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/>

6. Исследования реальной клинической практики / А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов, С.К. Зырянов, В.В. и др. — М.: Издательство ОКИ: Бук Веди; 2020. — 208 с. [Issledovaniya real'noj klinicheskoy praktiki / AS Kolbin, DYu Belousov, SK Zyryanov et al. Moscow: Publishing OKI: Buki Vedi; 2020. (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/QkeeP>

7. Ivashchenko D, Buromskaya N, Savchenko L et al. Global trigger tool in child psychiatry: Treatment safety evaluation in adolescents with an acute psychotic episode. *Int J Risk Saf Med.* 2020;31(1):25-35. DOI: 10.3233/JRS-195030.

8. Ivashchenko DV, Rudik AV, Poloznikov AA et al. Which cytochrome P450 metabolizes phenazepam? Step by step in silico, in vitro, and in vivo studies. *Drug Metab Pers Ther.* 2018 Jun 27;33(2):65-73. DOI: 10.1515/dmpt-2017-0036.

9. Skripka A, Sychev D, Bochkov P et al. Factors Affecting Trough Plasma Dabigatran Concentrations in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020 Apr;27(2):151-156. DOI: 10.1007/s40292-020-00373-2.

10. Sychev D, Skripka A, Ryzhikova K et al. Effect of CES1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Drug Metab Pers Ther.* 2020 Mar 5;35(1):j/dmdi.2020.35.issue-1/dmpt-2019-0029/dmpt-2019-0029.xml. DOI: 10.1515/dmpt-2019-0029.

11. Sychev DA, Levanov AN, Shelekhova TV et al. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018 Jul 25;11:127-137. DOI: 10.2147/PGPM.S169277.

12. Sychev D, Mirzaev K, Cherniaeva M et al. Drug-drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation. *Drug Metab Pers Ther.* 2020 Sep 4;35(3):j/dmdi.2020.35.issue-3/dmpt-2020-0127/dmpt-2020-0127.xml. DOI: 10.1515/dmpt-2020-0127.

13. Sychev DA, Baturina OA, Mirzaev KB et al. CYP2C19\*17 May Increase the Risk of Death Among Patients with an Acute Coronary Syndrome and Non-Valvular Atrial Fibrillation Who Receive Clopidogrel and Rivaroxaban. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020 Jan 23;13:29-37. DOI: 10.2147/PGPM.S234910.

14. Sychev DA, Vardanyan A, Rozhkov A et al. CYP3A Activity and Rivaroxaban Serum Concentrations in Russian Patients with Deep Vein

Thrombosis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2018 Jan;22(1):51-54. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0152.

15. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018 Mar 22;11:43-49. DOI: 10.2147/PGPM.S157111.

16. Sychev DA, Zastrozhin MS, Smirnov VV et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction. *Pharmgenomics Pers Med.* 2016 Sep 14;9:89-95. DOI: 10.2147/PGPM.S110385.

17. Zastrozhin MS, Brodyansky VM, Skryabin VY et al. Pharmacodynamic genetic polymorphisms affect adverse drug reactions of haloperidol in patients with alcohol-use disorder. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017 Jul 7;10:209-215. DOI: 10.2147/PGPM.S140700.

18. Sychev DA, Zastrozhin MS, Miroshnichenko II et al. Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration. *Drug Metab Pers Ther.* 2017 Sep 26;32(3):129-136. DOI: 10.1515/dmpt-2017-0021.

19. Zastrozhin MS, Grishina EA, Ryzhikova KA et al. The influence of CYP3A5 polymorphisms on haloperidol treatment in patients with alcohol addiction. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017 Dec 28;11:1-5. DOI: 10.2147/PGPM.S144503.

20. Zastrozhin MS, Grishina EA, Denisenko NP et al. Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018 Jun 29;11:113-119. DOI: 10.2147/PGPM.S160763.

21. Zastrozhin MS, Antonenko AP, Nesterenko EV et al. Effects of CYP2C19\*17 polymorphisms on the efficacy and safety of bromodigrochl orophenylbenzodiazepine in patients with anxiety disorder and comorbid alcohol use disorder. *Drug Metab Pers Ther.* 2018 Dec 19;33(4):187-194. DOI: 10.1515/dmpt-2018-0019.

22. Zastrozhin MS, Skryabin VY, Smirnov VV et al. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019 Aug;97(8):781-785. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0177.

23. Zastrozhin MS, Skryabin VY, Torrado M et al. Effects of CYP2C19\*2 polymorphisms on the efficacy and safety of phenazepam in patients with anxiety disorder and comorbid alcohol use disorder. *Pharmacogenomics.* 2020 Jan;21(2):111-123. DOI: 10.2217/pgs-2019-0019.

24. Skryabin VY, Zastrozhin MS, Torrado MV et al. How do CYP2C19\*2 and CYP2C19\*17 genetic polymorphisms affect the efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome? *Drug Metab Pers Ther.* 2020 Mar 5;35(1):j/dmdi.2020.35.issue-1/dmpt-2019-0026/dmpt-2019-0026.xml. DOI: 10.1515/dmpt-2019-0026.

25. Zastrozhin MS, Skryabin VY, Sorokin AS et al. CYP3A subfamily activity affects the equilibrium concentration of Phenazepam® in patients with anxiety disorders and comorbid alcohol use disorder. *Pharmacogenomics.* 2020 May;21(7):449-457. DOI: 10.2217/pgs-2019-0071.

26. Rytkin E, Mirzaev KB, Grishina EA et al. Do CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms and low CYP3A4 isoenzyme activity have an impact on stent implantation complications in acute coronary syndrome patients? *Pharmgenomics Pers Med.* 2017 Sep 18;10:243-245. DOI: 10.2147/PGPM.S143250.

27. Mirzaev KB, Rytkin E, Ryzhikova KA et al. The ABCB1, CYP2C19, CYP3A5 and CYP4F2 genetic polymorphisms and platelet reactivity in the early phases of acute coronary syndromes. *Drug Metab Pers Ther.* 2018 Sep 25;33(3):109-118. DOI: 10.1515/dmpt-2018-0006.

28. Mirzaev KB, Samsonova KI, Potapov PP et al. Genotyping and phenotyping CYP3A4\CYP3A5: no association with antiplatelet effect of clopidogrel. *Mol Biol Rep.* 2019 Aug;46(4):4195-4199. DOI: 10.1007/s11033-019-04871-y.

29. Mirzaev KB, Osipova DV, Kitaeva EJ et al. Effects of the rs2244613 polymorphism of the CES1 gene on the antiplatelet effect of the receptor P2Y12 blocker clopidogrel. *Drug Metab Pers Ther.* 2019 Sep 27;34(3):j/

- dmdi.2019.34.issue-3/dmpt-2018-0039/dmpt-2018-0039.xml. DOI: 10.1515/dmpt-2018-0039.
30. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZM et al. Urine metabolic ratio of omeprazole in relation to CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017 Sep 27;10:253–259. DOI: 10.2147/PGPM.S141935.
  31. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZM et al. CYP3A and CYP2C19 activity in urine in relation to CYP3A4, CYP3A5, and CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients taking omeprazole. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018 Jun 18;11:107–112. DOI: 10.2147/PGPM.S159708.
  32. Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia. *Pharmacogenomics.* 2019 Jul;20(11):847–865. DOI: 10.2217/pgs-2019-0013.
  33. Sychev DA, Ivashchenko DV, Rusin IV. [Impact of pharmacogenetic testing on the risk of bleedings and excessive hypocoagulation episodes in the use of warfarin: the first meta-analysis of Russian prospective studies]. *Ter Arkh.* 2014;86(4):64–71.
  34. Rytkin EI, Mirzaev KB, Bure IV, Sychev DA, Sizova ZM et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple eradication therapy in slavic patients with peptic ulcers: a meta-analysis. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2016;(11):11–16.
  35. Zastrozhin MS, Skryabin VY, Smirnov VV et al. Effects of plasma concentration of micro-RNA Mir-27b and CYP3A4\*22 on equilibrium concentration of alprazolam in patients with anxiety disorders comorbid with alcohol use disorder. *Gene.* 2020 May 20;739:144513. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144513.
  37. Rytkin E, Mirzaev KB, Bure IV, Sychev DA. Selection of miRNAs for clopidogrel resistance prediction. *Meta Gene.* September 2020; 25:100745. DOI: 10.1016/j.mgene.2020.100745.
  38. Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL et al. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017 Apr 12;10:107–114. DOI: 10.2147/PGPM.S126305.
  39. Mirzaev KB, Sychev DA, Ryzhikova KA et al. Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and Transport Proteins in a Russian Population and Three Ethnic Groups of Dagestan. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2017 Dec;21(12):747–753. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0036.
  40. Fedorinov DS, Mirzaev KB, Ivashchenko DV et al. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the Republic of Sakha (Yakutia). *Drug Metab Pers Ther.* 2018 Jun 27;33(2):91–98. DOI: 10.1515/dmpt-2018-0004.
  41. Sychev DA, Abdullaev SP, Mirzaev KB et al. Genetic determinants of dabigatran safety (CES1 gene rs2244613 polymorphism) in the Russian population: multi-ethnic analysis. *Mol Biol Rep.* 2019 Jun;46(3):2761–2769. DOI: 10.1007/s11033-019-04722-w.
  42. Abdullaev SP, Mirzaev KB, Burashnikova IS et al. Clinically relevant pharmacogenetic markers in Tatars and Balkars. *Mol Biol Rep.* 2020 May;47(5):3377–3387. DOI: 10.1007/s11033-020-05416-4.
  43. Mirzaev K, Abdullaev S, Akmalova K et al. Interethnic differences in the prevalence of main cardiovascular pharmacogenetic biomarkers. *Pharmacogenomics.* 2020 Jul;21(10):677–694. DOI: 10.2217/pgs-2020-0005.
  44. Abdullaev SP, Mirzaev KB, Sychev DA. [Comparative clinical and economic evaluation of pharmacogenetic testing application for dabigatran in patients with atrial fibrillation]. *Ter Arkh.* 2019 Aug 15;91(8):22–27. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000379.
  45. Zastrozhin MS, Sorokin AS, Agibalova TV et al. Using a personalized clinical decision support system for bromdihydrochlorophenylbenzodiazepine dosing in patients with anxiety disorders based on the pharmacogenomic markers. *Hum Psychopharmacol.* 2018 Nov;33(6):e2677. DOI: 10.1002/hup.2677.
  46. Zastrozhin M, Skryabin V, Sorokin A et al. Using a pharmacogenetic clinical decision support system to improve psychopharmacotherapy dosing in patients with affective disorders. *Drug Metab Pers Ther.* 2020 Sep 1:/j/dmdi.ahead-of-print/dmdi-2019-0033/dmdi-2019-0033.xml. DOI: 10.1515/dmpt-2019-0033.
  47. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST на электрокардиограмме. Клинические рекомендации (2020). [Ostryj koronarnyj sindrom bez pod'yoma segmenta ST na elektrokardiogramme. Klinicheskie rekomendacii (2020). (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/SKIFW>
  48. Приказ Минтруда РФ от 31.07.2020 № 477н «Об утверждении профессионального стандарта «врач – клинический фармаколог». [Order of the Ministry of labor of the Russian Federation No. 477n of 31.07.2020 «Ob utverzhenii professional'nogo standarta «vrach – klinicheskij farmakolog». (In Russ).]. Доступно по: <https://minjust.consultant.ru/special/documents/document/47018>
  49. Атлас новых профессий. [Atlas novyh professij. (In Russ).]. Доступно по: <http://atlas100.ru>.
  50. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. [Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. (In Russ).]. Доступно по: <https://rmapo.ru>.
  51. Mirzaev KB, Kiselev Y, Ivashchenko DV et al. Supporting frontline clinicians in the time of the pandemic: Rapid response pharmacology team. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug 30;1–5. DOI: 10.1111/bcp.14526.