

Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!

© Сычёв Д. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Аннотация. В мае 2023 года на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с успехом прошёл Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!», который стал высокоуровневой, экспертной площадкой для обсуждения текущих и актуальных вопросов фармаконадзора и безопасности фармакотерапии у различных и особых групп пациентов: в педиатрии, геронтологии и гериатрии, беременных, больных орфанными и онкологическими заболеваниями. Обширная тематика научной программы мероприятия охватила все наиболее значимые аспекты безопасности фармакотерапии в кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии и аллергологии, эндокринологии, неврологии, онкологии и психиатрии. В обсуждении ключевых задач, которые стоят перед современной наукой, приняли участие более 280 спикеров, модераторов и докладчиков, российских и иностранных экспертов, в числе которых учёные с мировым именем. В работе Конгресса были освещены перспективные для дальнейшего развития биофармацевтики вопросы, связанные с применением искусственного интеллекта и нейросетей.

Ключевые слова: безопасность лекарств; фармаконадзор; искусственный интеллект; фармакогенетика

Для цитирования:

Сычёв Д. А. Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE! *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2023;(1):3-5. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-3-5>

Поступила: 25 мая 2023 г. **Принята:** 26 мая 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2022 г.

Pharmacotherapy Safety 360°: NOLI NOCERE!

© Dmitry A. Sychev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract. The Russian Congress «Pharmacotherapy Safety 360°: NOLI NOCERE!» was successfully held at the Russian Ministry of Health in May 2023, providing a high-level, expert platform to discuss current and topical issues of pharmacovigilance and pharmacotherapy safety for different patient groups, including pediatrics, gerontology and geriatrics, pregnant women, patients with orphan and oncological diseases. Extensive scientific topics covered the most significant aspects of the pharmacotherapy safety in various fields, including cardiology, gastroenterology, pulmonology and allergology, endocrinology, neurology, oncology and psychiatry. Over 280 speakers, moderators and lecturers, Russian and foreign experts including world-renowned scientists participated in the discussion of the key tasks facing modern science. The Congress covered issues promising for the further development of biopharmaceuticals, related to the application of artificial intelligence and neural networks.

Keywords: drug safety; pharmacovigilance; artificial intelligence; pharmacogenetics

For citations:

Sychev DA. Pharmacotherapy Safety 360°: NOLI NOCERE! *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2023;(1):3-5. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-3-5>

Received: May 25, 2023. **Accepted:** May 26, 2023. **Published:** June 30, 2023.

В течение 4-х дней с 16 по 19 мая 2023 года на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в онлайн формате проходил Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!», который стал высокоуровневой экспертной площадкой по обмену опытом и обсуждению общих и частных вопросов безопасности фармакотерапии, фармаконадзора, проблем регистрации и анализа нежелательных явлений и реакций, некорректного назначения и применения лекарственных средств, полипрагмазии, низкой приверженности.

Конгресс был включён в перечень официальных ведомственных мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соорганизаторами мероприятия выступили: Российская академия наук (РАН), Ассоциация клинических фармакологов, Национальная медицинская палата, Национальная фармацевтическая палата, Национальный научный центр Фармаконадзора, Российское научное общество фармакологов, Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии. Конгресс состоялся при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения.

На торжественной церемонии открытия с приветственным словом к участникам мероприятия обратились Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН,

д. м. н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Плаголев Сергей Владимирович, заместитель министра здравоохранения Российской Федерации; Самойлова Алла Владимировна, д. м. н., профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения; Петров Владимир Иванович, академик РАН, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист клинический фармаколог Минздрава России, президент ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России; Хохлов Александр Леонидович, академик РАН, д. м. н., профессор, и. о. ректора, заведующий кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО ЯГМУ; Рошаль Леонид Михайлович, д. м. н., профессор, президент Национальной медицинской палаты; Мошетова Лариса Константиновна, академик РАН, д. м. н., профессор, президент ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Научная программа конгресса была исключительно насыщенной и разнообразной: 56 секций, включающих симпозиумы, пленарные заседания, круглые столы, панельные дискуссии, интерактивные сессии, посвящённые актуальным проблемам фармакотерапии. В обсуждении ключевых задач, которые стоят перед современной наукой, приняли участие более 280 спикеров, модераторов и докладчиков, российских и иностранных экспертов, в числе которых учёные с мировым именем.

Обширная тематика научной программы мероприятия охватила все наиболее значимые аспекты безопасности фармакотерапии в клинике внутренних болезней: в кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии и аллергологии, эндокринологии, неврологии и других областях. Кроме того, были детально рассмотрены актуальные вопросы безопасности фармакотерапии в онкологии и психиатрии.

18 мая состоялось Всероссийское совещание «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» — совместное заседание учебно-методической комиссии по клинической фармакологии и профильной комиссии Минздрава России по клинической фармакологии. Эксперты обсудили внесение изменений в Федеральный закон от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» в части организации поэтапной подготовки специалистов по специальностям ординатуры с проведением после каждого из этапов итоговой аттестации (государственной итоговой аттестации) и присвоением квалификации, позволяющей занимать определённую должность медицинского работника; вопросы обучения цифровым технологиям в клинической фармакологии; тему формирования профессионально значимых компетенций при изучении дисциплины «клиническая фармакология»; вопросы подготовки квалифицированного врача—клинического фармаколога, способного и готового к осуществлению

самостоятельной профессиональной деятельности в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи, и многие другие аспекты.

Важную часть научной программы составили доклады по безопасности фармакотерапии у особых групп пациентов: в педиатрии; в геронтологии и гериатрии; у беременных; у больных орфанными заболеваниями.

Лекторы также затронули частные вопросы безопасности фармакотерапии, касающиеся применения антимикробных препаратов; антикоагулянтов, антиагрегантов; обезболивающей терапии.

Были подробно рассмотрены проблемы безопасности фармакотерапии новой коронавирусной инфекции и социально значимых заболеваний.

Не остались без внимания аспекты преподавания, консультирования и функционирования службы клинической фармакологии в обеспечении безопасности медицинской деятельности. Отдельная секция была посвящена фармаконадзору в медицинских и фармацевтических организациях.

Необходимо отметить, что в работе конгресса приняли активное участие зарубежные лекторы, поделившиеся своим клиническим опытом и результатами научных исследований.

Важной частью программы мероприятия стала VI Российская школа молодых учёных и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии, целью которой являлось объединение экспертного сообщества и молодых учёных и врачей, которые только входят в специальность, создание уникальной площадки для общения специалистов в области персонализированной медицины в России.

Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360: NOLI NOCERE!» подарил участникам возможность подвести итоги совместной работы, открыв дорогу к новым знаниями, а также успешно решить текущие задачи, ответить на современные вызовы, определить вектор будущего развития.

Одним из перспективных и новых направлений развития биофармацевтики является изучение возможностей применения машинного обучения (МО), искусственного интеллекта (ИИ) и нейросетей. Этим вопросам было уделено также самое пристальное внимание. В первый день работы Конгресса на пленарном заседании был заслушан доклад заведующего отделом персонализированной медицины НИИ Молекулярной и персонализированной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации д. м. н., Мирзаева К.Б. «Роль машинного обучения для разработки алгоритмов прогнозирования нежелательных реакций на основе фармакогенетического тестирования».

Актуальные вопросы обучения цифровым технологиям в клинической фармакологии обсуждались на совместном заседании учебно-методической комиссии

по клинической фармакологии и профильной комиссии Минздрава России по клинической фармакологии. В четвертый день работы Конгресса состоялась секция «Искусственный интеллект и информационные технологии в обеспечении безопасности медицинской деятельности», на которой рассматривались вопросы возможностей автоматического выявления триггеров нежелательных событий, роль информационных технологий в обеспечении лекарственной безопасности и повышении эффективности фармакотерапии у пациентов.

Интерес к возможностям ИИ, МО в развитии фармакогенетики и персонализированной медицины очевиден и понятен. Научно-технические методы анализа данных на основе повторяющегося опыта, известные как машинное обучение при проведении фармакогенетических исследований позволяют достигать высокой точности и достоверности результатов [1]. МО представляет собой область изучения компьютерных алгоритмов, которые способны последовательно автоматически обучаться в серии опытов. В зависимости от поставленных задач МО может быть контролируемым (SML) или неконтролируемым (UML). Техники SML используются для предсказания результатов исследования. Техники UML применяются для выявления неопределенной структуры данных, когда результат не задан заранее [2].

МО может быть использовано с целью обнаружения клинически значимых полиморфных последовательностей или биомаркеров, которые достоверно связаны с индивидуальным ответом на ЛС [3, 4].

Перспективы использования МО многообещающие:

- интеграция данных геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных исследований [3, 5];
- интерпретация результатов фармакогенетических исследований, поиск новых минорных последовательностей, установление силы ассоциативных связей между носительством полиморфизмов и клиническими событиями;
- расширение представлений о механизмах развития НПР;
- расширение возможности создания сложных, многоступенчатых алгоритмов персонализированного назначения ЛП;
- прогнозирование индивидуальной «траектории» фармакотерапии — индивидуального ответа на лекарство, его эффективности, безопасности, особенностях дозирования, необходимости депрескрайбинга и т. д. [3, 4].

В общепринятом понимании, МО является разновидностью искусственного интеллекта (ИИ), который применяется на этапе доклинических, клинических испытаний лекарственных препаратов, постмаркетингового фармаконадзора [6].

Предполагается, что использование ИИ на доклинической стадии разработки ЛС может повысить качество скрининга, выделить максимально перспек-

тивные молекулы для дальнейших исследований. ИИ имеет несомненную ценность при создании новых биомаркеров, изучении механизмов действия лекарств, разработке показаний, противопоказаний и анализу побочных эффектов ЛС [7]. Перспективным является использование ИИ в разработке дизайна и проведении клинических испытаний путём оптимизации набора пациентов, стратификации, рандомизации, мониторинга и оценки результатов исследований. ИИ может улучшить постмаркетинговый надзор, обнаруживая информацию о безопасности и эффективности лекарств из реальных источников данных, таких как электронные медицинские карты, социальные сети и переносные устройства, являющиеся носителями медицинской информации.

Отдельным вопросом следует рассмотреть возможности ИИ в разработке алгоритмов персонализированного назначения лекарственных препаратов. ИИ может быть использован для обнаружения новых фармакогенетических ассоциаций, используя методы МО для анализа больших и сложных наборов данных, содержащих генетическую и фенотипическую информацию, связанную с ответом на лекарственную терапию [8, 9].

Одним из примеров использования МО для прогнозирования лекарственного ответа на основе генетических вариаций является исследование *Roche-Lima и др.*, в котором авторы сравнили семь методов МО для прогнозирования дозы варфарина с учётом фармакогенетических данных у испаноязычных жителей Карибского бассейна [10]. Было разработано несколько фармакогенетических алгоритмов для оценки оптимальной начальной дозы варфарина для пациента [2, 11, 12]. Однако эти алгоритмы не получили широкого распространения в клинической практике, отчасти из-за отсутствия окончательных доказательств их клинической полезности и экономической эффективности, полученных в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [13].

Одним из ограничений этих РКИ является то, что в них использовались разные алгоритмы персонализированного подбора дозы варфарина, которые могли отличаться по своей точности и производительности в разных популяциях и условиях среды. Более того, большинство этих исследований проводилось преимущественно в европеоидных популяциях, и лишь немногие включали африканских или азиатских пациентов, у которых могут быть различные генетические полиморфизмы и, соответственно, особые требования к дозировке варфарина. Таким образом, существует потребность в более надёжных и последовательных доказательствах крупномасштабных РКИ, в которых используются стандартизированные и валидизированные алгоритмы, ориентированные на различные вариации и комбинации генотипов, и включающие разнообразные, но при этом репрезентативные группы пациентов.

ИИ является инструментом помощи в поиске новых SNP-ассоциаций, которые являются не только статистически достоверными, но и клинически значимыми. Используя ИИ для выявления новых фармакогенетических ассоциаций, возможно удастся идентифицировать новые биомаркеры для выбора лекарств или их дозирования, которые могут улучшить результаты лечения пациентов и снизить затраты на здравоохранение.

ИИ имеет большой потенциал и перспективы для развития фармакогенетики и совершенствования фармакотерапии. Конечно, имеется ряд текущих проблем и вопросов, таких как качество ввода данных, их доступность, возможность интеграции и совместного использования; интерпретируемость, воспроизводимость и обобщаемость моделей; этические, правовые и социальные вопросы; а также обучение, профессиональная подготовка и переподготовка.

Имплементация ИИ нуждается в сотрудничестве, коммуникации, преемственности и координации между исследователями, клиницистами, регулирующими органами, промышленностью, пациентами и обществом. Только решив проблему комплексно и сообща, научное сообщество сможет использовать возможности ИИ для развития отечественной фармакогенетики и персонализации медикаментозной терапии.

Уверен, что Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» станет незаменимой экспертной площадкой по обмену опытом применения цифровых технологий, обсуждению общих и частных вопросов безопасности фармакотерапии.

В текущем номере журнала мы публикуем обзорные и оригинальные статьи, посвященные вопросам генетического тестирования пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Сычѳв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, академик РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Dmitry A. Sychev

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN code: 4525-7556

Dr. Sci. (Med.), professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy named after academician B. E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*. 2015 Jul 17;349(6245):255–60. DOI: 10.1126/science.aaa8415.
2. Cilluffo G, Fasola S, Ferrante G, Malizia V, Montalbano L, La Grutta S. Machine Learning: An Overview and Applications in Pharmacogenetics. *Genes (Basel)*. 2021 Sep 26;12(10):1511. DOI: 10.3390/genes12101511.
3. Kolluri S, Lin J, Liu R, Zhang Y, Zhang W. Machine Learning and Artificial Intelligence in Pharmaceutical Research and Development: a Review. *AAPS J*. 2022 Jan 4;24(1):19. DOI: 10.1208/s12248-021-00644-3.
4. Krishnaveni C, Arvapalli S, Sharma JV. Artificial intelligence in pharma industry-a review. *IJIPSR*. 2019 Oct 7;7(10):37–50. DOI: 10.21276/IJIPSR.2019.07.10.506
5. Garcia-Agundez A, Garcia-Martín E, Eickhoff C. Editorial: The Potential of Machine Learning in Pharmacogenetics, Pharmacogenomics and Pharmacoepidemiology. *Front Pharmacol*. 2022 May 20;13:928527. DOI: 10.3389/fphar.2022.928527.
6. Zhang L, Tan J, Han D, Zhu H. From machine learning to deep learning: progress in machine intelligence for rational drug discovery. *Drug Discov Today*. 2017 Nov;22(11):1680–1685. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.08.010.
7. Patel V, Shah M. Artificial intelligence and machine learning in drug discovery and development. *Intelligent Medicine*. 2022 Aug 1;2(3):134–40.
8. Adam G, Rampásek L, Safikhani Z, Smirnov P, Haibe-Kains B, Goldenberg A. Machine learning approaches to drug response prediction: challenges and recent progress. *NPJ Precis Oncol*. 2020 Jun 15;4:19. DOI: 10.1038/s41698-020-0122-1.
9. Gerdes H, Casado P, Dokal A, et al. Drug ranking using machine learning systematically predicts the efficacy of anti-cancer drugs. *Nat Commun*. 2021 Mar 25;12(1):1850. DOI: 10.1038/s41467-021-22170-8.
10. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013 Dec 12;369(24):2294–303. DOI: 10.1056/NEJMoa1311386.
11. Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, Corrado G, King D. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Med*. 2019 Oct 29;17(1):195. DOI: 10.1186/s12916-019-1426-2.
12. Wang F, Preininger A. AI in Health: State of the Art, Challenges, and Future Directions. *Yearb Med Inform*. 2019 Aug;28(1):16–26. DOI: 10.1055/s-0039-1677908.
13. Auwerx C, Sadler MC, Reymond A, Kutalik Z. From pharmacogenetics to pharmaco-omics: Milestones and future directions. *HGG Adv*. 2022 Mar 16;3(2):100100. DOI: 10.1016/j.xhgg.2022.100100.