

Куропаткина Т. А.¹, Сивакова Т. В.², Шегай М. М.³, Орлов Ю. Н.², Шимановский Н. Л.^{1,4}

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И МИНИМИЗАЦИИ РИСКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

¹ФГБОУ ВО «Российский экономический университет имени Г. В. Плеханова», 115054, г. Москва;

²ФГУ «Институт прикладной математики имени М. В. Келдыша», 125047, г. Москва;

³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, 105064, г. Москва;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва

Хроническая сердечная недостаточность остается одной из ведущих проблем здравоохранения, требующих инновационных подходов в решении. В данной статье представлен математический алгоритм для оценки взаимодействия лекарственных средств, направленный на минимизацию побочных эффектов и оптимизацию терапии хронической сердечной недостаточности. Разработанная с помощью искусственного интеллекта математическая модель основана на анализе полносвязных подграфов и ранжирования побочных эффектов при совместном использовании лекарственных средств, что позволяет осуществлять оптимальный выбор наиболее безопасных и эффективных комбинаций препаратов. Это особенно важно при учете коморбидных состояний, когда пациенты принимают одновременно несколько различных лекарственных средств. Предложенный подход может значительно улучшить прогнозирование рисков и способствовать более точному выбору комбинированной терапии. Представленный алгоритм предполагает необходимость дальнейшего расширения и уточнения модели, включая рассмотрение более широкого спектра лекарственных средств и механизмов их взаимодействия. В контексте быстро развивающейся цифровой медицины модели, основанные на математических алгоритмах и машинном обучении, могут стать дополнением для системы поддержки принятия врачебных решений и ценным инструментом для улучшения лечения множества заболеваний, особенно в условиях коморбидности, открывая новые горизонты в медицинской практике.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; коморбидность; побочные эффекты; лекарственное взаимодействие; комбинированная терапия; прогнозирование рисков; математическая модель.

Для цитирования: Куропаткина Т. А., Сивакова Т. В., Шегай М. М., Орлов Ю. Н., Шимановский Н. Л. Разработка модели прогнозирования и минимизации риска побочных эффектов при комбинированном применении средств лечения хронической сердечной недостаточности с помощью искусственного интеллекта. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2025;33(2):263—272. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2025-33-2-263-272>

Для корреспонденции: Куропаткина Татьяна Анатольевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник ФГБОУ ВО «Российский экономический университет имени Г. В. Плеханова», e-mail: 0sylvhide0@gmail.com

Kuropatkina T. A.¹, Sivakova T. V.², Shegai M. M.³, Orlov Yu. N.², Shimanovskii N. L.^{1,4}

THE DEVELOPMENT OF MODEL OF PROGNOSTICATION AND MINIMIZATION OF RISK OF BY-EFFECTS UNDER COMBINED APPLICATION OF AGENTS FOR TREATMENT OF CHRONIC CARDIAC DEFICIENCY USING AI

¹The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “The G. V. Plekhanov Russian Economic University”, 115054, Moscow, Russia;

²The Federal State Institution “The M. V. Keldysh Federal Research Center the Institute of Applied Mathematics of the Russian Academy of Sciences”, 125047, Moscow, Russia;

³N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russia;

⁴The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of Minzdrav of Russia, 117997, Moscow, Russia

The chronic cardiac deficiency continues to be one of the leading health care problems requiring innovative solutions. The article presents mathematical algorithm to evaluate drug interactions and targeted to minimize side effects and to optimize chronic cardiac deficiency therapy. The mathematical model, elaborated using AI, is based on analysis of fully connected sub-graphs and ranking of side effects of combined application of medications. This approach permits to implement optimal selection of the safest and most effective combinations of medications. This is particularly important with regard for co-morbid conditions when patients take simultaneously several different medications. The proposed approach can significantly improve risk prediction and favor more precise selection of combined therapy. The algorithm surmises necessity for further extension and specification of model, including consideration of wider spectrum of medications and mechanism of their interaction. In the context of rapidly advancing digital medicine, models based on mathematical algorithms and machine learning can complement systems of clinical decision support. These models also can become valuable tool improving treatment of various diseases, especially in co-morbid conditions opening new horizons in medical practice.

Keywords: chronic cardiac deficiency; co-morbidity; side effects; interaction; medication; combined therapy; risk prediction; mathematical model.

For citation: Kurapatkina T. A., Sivakova T. V., Shegai M. M., Orlov Yu. N., Shimanovskii N. L. The development of model of prognostication and minimization of risk of by-effects under combined application of agents for treatment of chronic cardiac deficiency using AI. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini*. 2025;33(2):263—272 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2025-33-2-263-272>

For correspondence: Kurapatkina T. A., candidate of biological sciences, the Senior Researcher of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “The G. V. Plekhanov Russian Economic University”. e-mail: 0sylvhide0@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project No. 23-75-30012.

Received 12.06.2024

Accepted 31.10.2024

Введение

Сердечная недостаточность (СН) — серьезное патологическое состояние, которое характеризуется стойким снижением насосной функции миокарда и неспособностью обеспечить метаболические потребности организма [1]. Согласно международной статистике, в 2021 г. было зарегистрировано 56,5 млн случаев СН, из них 27,3 млн среди женщин и 29,2 млн среди мужчин. Это число непрерывно растет, что связывают с увеличением продолжительности жизни и повсеместной распространенностью различных факторов риска [2].

Особое внимание уделяется хроническому типу сердечной недостаточности (ХСН), который отличается медленным прогрессированием, сопровождается постепенным уменьшением толерантности к физической нагрузке и является финалом сердечно-сосудистой патологии [3]. Согласно работе С. Lawson и соавт. [4], наиболее частыми причинами или коморбидными заболеваниями, способствующими развитию ХСН, являются артериальная гипертензия (65%), ишемическая болезнь сердца (50%), хроническая болезнь почек (43%), фибрилляция предсердий (41%), постинфарктный кардиосклероз (27%), сахарный диабет (27%), ожирение (23%), злокачественные новообразования (23%), хроническая обструктивная болезнь легких (23%), анемия (12%), инсульт (12%) [4—6].

Пусковым механизмом в развитии СН является уменьшение минутного объема и повышение диастолического давления в полостях сердца. Сокращение объема крови, поступающего в аорту, немедленно приводит к рефлекторной активации нейрогуморальных систем, вызывающих увеличение объема циркулирующей крови и спазм сосудов для поддержания артериального давления. В результате уменьшения тока крови развивается тканевая гипоксия. В качестве компенсаторной реакции на гипоксию в костном мозге активируются процессы кроветворения, что сопровождается увеличением числа эритроцитов в крови, прогрессированием нарушения микроциркуляции и созданием условий для развития мелких пристеночных тромбов, усугубляющих ишемию, т. е. формированием «порочного круга». В ответ на гипоксию включается почечное звено патогенеза ХСН: для поддержания уровня артериального давления при сниженном сердечном выбросе включается симпатoadренальная система, что вызывает тахикардию, сужение артериол, активацию ренин-ангиотензиновой системы (РАС), повышение уровня ангиотензина II и спазм периферических сосудов, задержку ионов натрия и воды, в результате чего объем циркулирующей крови увеличивается еще интенсивнее, повышается преднагрузка на сердце [7].

За последние десятилетия под влиянием достижений в области научных исследований и клинической практики терапия СН претерпела значительные изменения. Основные лекарственные средства (ЛС) для лечения ХСН включают в себя препараты, влияющие на функциональную активность РАС и сократимость миокарда, и дополнительные средства лечения СН, такие как сердечные гликозиды, антикоагулянты, статины, венозные вазодилататоры, блокаторы кальциевых каналов гладких мышц артерий, средства, снижающие тонус симпатoadренальной системы и влияющие на водно-солевой обмен. Основная цель применения этих препаратов — улучшить работу сердца, уменьшить задержку жидкости в организме и смягчить симптомы ХСН [8—10].

Как правило, ХСН усугубляется другими патологиями, и в большинстве случаев ее лечение не ограничивается применением одного препарата. Для достижения максимального терапевтического эффекта схема лечения включает в себя комбинацию двух и более ЛС. Сложность фармакологической коррекции ХСН обусловлена не только многообразием клинических проявлений, в особенности в условиях коморбидности пациентов, но и риском возникновения и усиления побочных эффектов, возникающих вследствие применяемых ЛС [8, 9]. Например, при совместном применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторов [10] и диуретиков возможно подавляющее действие на центральную нервную систему (ЦНС) вследствие активации парасимпатической нервной системы [11]; развитие гипергликемии при сочетании иАПФ с антагонистами альдостерона, вызванной снижением синтеза альдостерона и его взаимодействия с рецепторами [12] или, напротив, тяжелой гипокалиемии при одновременном применении сердечных гликозидов и не калийсберегающих диуретиков за счет усиления кровообращения и выведения калия почками [13]; возникновение аритмии при комбинации бета-блокаторов с сердечными гликозидами, связанной с повышением тонуса блуждающего нерва и замедлением скорости проведения импульса в миокарде [14].

Кроме того, даже внутри фармакологических групп частота побочных эффектов может различаться, что может иметь решающее значение при выборе препарата для сочетанного использования. Например, для комплексной коррекции ХСН пациенты, страдающие артериальной гипертензией, принимают иАПФ [15]. Одним из наиболее характерных для них побочных эффектов является то, что иАПФ значительно повышают риск развития сухого кашля — примерно в 2,6 раза [16], что связано с брадикинин-индуцированной сенсibilизацией

Здоровье и общество

сенсорных нервов дыхательных путей и накоплением субстанции Р в дыхательных путях [16, 17]. Несмотря на то что сухой кашель классифицируют как незначительный и слабый побочный эффект, в более тяжелых случаях или при комбинации с другими антигипертензивными средствами он может потребовать дополнительной консультации врача или даже отмены препарата [16, 17]. В метаанализе [16] показано, что при применении иАПФ абсолютный избыточный риск развития сухого кашля составляет 0,037 (95% ДИ 0,030—0,043), т. е. примерно у 1 пациента из 28 (95% ДИ 23—34) возникнет сухой кашель. По данным мета-регрессии и анализа подгрупп, проявление этого побочного эффекта не зависит от дозы или продолжительности приема; периндоприл и рамиприл обеспечивают самый высокий значительный риск развития сухого кашля (ОР = 4,19 и ОР = 4,13 соответственно), а эналаприл — самый низкий риск развития сухого кашля (ОР = 1,23) [16]. Однако согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая включает в себя тысячи сообщений о возникновении побочных эффектов, данный факт не находит подтверждения: в случае эналаприла о возникновении кашля сообщили 49% пациентов (37 177 из 75 047 сообщений), а в случае применения периндоприла и рамиприла — 41% (13 039 из 31 451 сообщений) и 20% (7853 из 38 745 сообщений) соответственно. Вероятно, данные несоответствия связаны с различной методологией сбора информации, ввиду чего при анализе совместимостей препаратов по побочным эффектам, которые могут возникнуть при их применении, необходимо ориентироваться не только на инструкции и данные метаанализов, но и на данные международных органов фармаконадзора [18].

В эпоху цифровой медицины большой интерес представляет возможность применения искусственного интеллекта (ИИ) и математического моделирования для определения наиболее правильных схем лечения хронических заболеваний, в том числе ХСН [19—21]. Существуют базы данных, позволяющие анализировать совместимость двух препаратов, реже — трех и более, однако даже такие системы всегда рассматривают применение препаратов попарно, не учитывая их общее влияние и совокупный вклад в развитие конкретных побочных эффектов при комбинированном приеме, тогда как практическое значение имеет анализ приема пяти и более ЛС [22—26]. Существуют исследования, в которых проведена попытка оценить работу современных систем на основе таких ИИ-платформ, как, например, ChatGPT-3.5, ChatGPT-4, BingAI и Bard, однако эти исследования также базируются на попарном анализе взаимодействия и не отличаются высокой специфичностью и точностью прогнозирования [27, 28]. Существуют также относительно немногочисленные исследования в практической области, представляющие собой слабо систематизированные опытные данные по лечению конкретных пациентов. В них отмечено, что в связи с увеличением числа одновременно принимаемых препаратов вероят-

ность нежелательного лекарственного взаимодействия повышается, но никакие количественные характеристики не приводятся, поскольку статистическая достоверность наблюдений невелика [29].

Таким образом, представляется необходимой разработка с помощью ИИ модели, которая будет учитывать взаимодействие и возможные побочные эффекты всей комбинации в целом с учетом индивидуальных особенностей пациента. В данной статье представлена модель ранжирования риска развития побочных эффектов при совместном применении лекарственных препаратов, используемых для терапии ХСН. Разработанный численный алгоритм, основанный на ранжировании тяжести побочных эффектов и выделении полносвязных подграфов, направлен на то, чтобы указать на опасность сочетания препаратов, совокупные последствия от приема которых представляются слишком рискованными в отношении возникновения определенных побочных эффектов. В перспективе модель может быть расширена и применена в качестве системы поддержки принятия врачебных решений, что даст возможность врачам выбирать наиболее безопасные и эффективные комбинации ЛС для каждого пациента с индивидуальным анамнезом.

Метод разработки модели

Для оценки взаимодействия был выбран список из 54 препаратов, которые используются в комплексной терапии ХСН согласно клиническим рекомендациям (табл. 1) [30]. Для установления перечня побочных эффектов были взяты инструкции к ЛС из Госреестра лекарственных средств [31]. В разделе, описывающем фармакологические свойства, в частности «фармакокинетика» и «фармакодинамика», были выделены ключевые слова, по которым определяется орган или ткань, на который воздействует препарат. Разделы «противопоказания» и «с осторожностью» на данном этапе не рассматривали, поскольку они предусматривают наличие конкретных состояний больного, требующих неприменения данного препарата. В разделе «побочное действие» выделяли органы и системы, которые могли быть задействованы при развитии побочных эффектов.

Ранжирование побочных эффектов

Поскольку невозможно точно математически оценить воздействие ЛС на организм человека, было принято решение ранжировать побочные эффекты на основе экспертных общепринятых оценок для классификации, описанных в инструкциях по применению ЛС.

Побочным эффектам, имеющим наибольший уровень опасности согласно мнениям экспертов, был присвоен ранг 0,9. Согласно концепции, сильные эффекты не должны быть отягощены приемом второго препарата с аналогичным действием, поэтому, чтобы не допустить такого варианта, ранги сильных эффектов варьировали от 0,5 до 0,9. Таковы, например, эффекты «выраженная брадикардия», «гипер(гипо)калиемия», «внутричерепное кровоизлия-

Таблица 1

Список рекомендованных для терапии ХСН препаратов [30]	
№	Препарат
1	Амиодарон
2	Амлодипин
3	Апиксабан
4	Ацетазоламид
5	Ацетилсалициловая кислота
6	Бисопролол
7	Валсартан
8	Валсартан + сакубитрил
9	Гидрохлортиазид
10	Дабигатран этексилат
11	Дапаглифлозин
12	Дигоксин
13	Добутамин
14	Допамин
15	Железа карбоксимальтозат
16	Ивабрадин
17	Изосорбида динитрат
18	Канаглифлозин
19	Кандесартан
20	Каптоприл
21	Карведилол
22	Левосимендан
23	Лизиноприл
24	Линаглиптин
25	Лозартан
26	Метопролол
27	Метформин
28	Морфин
29	Небиволол
30	Никорандил
31	Нитроглицерин
32	Нитропруссид натрия дигидрат
33	Норэпинефрин
34	Периндоприл
35	Противогриппозная и противопневмококковая вакцинация
36	Рамиприл
37	Ранолазин
38	Ривароксабан
39	Сертралин
40	Ситаглиптин
41	Спироприл
42	Спинолактон
43	Торасемид
44	Триметазидин
45	Фелодипин
46	Фозиноприл
47	Фондапаринукс натрия
48	Фуросемид
49	Хинаприл
50	Эмпаглифлозин
51	Эналаприл
52	Эпинефрин
53	Эплеренон
54	Эсциталопрам

ние» и др. (табл. 2). Заметим, что сам эффект в инструкции может быть классифицирован как сильный (например указанная выше выраженная брадикардия), средний (умеренная брадикардия) или слабый. В этом случае ранг у такого эффекта устанавливается в соответствии с исходной градацией на сильные, средние и слабые воздействия, описываемые далее. После сильных воздействий классифицируются эффекты, которые можно считать условно слабыми. Это такие эффекты, как «утомляемость», «тошнота», «кашель» и др. Их ранг варьирует от 0,10 (минимальный) до 0,19.

Воздействие на органы (сердце, печень, почки, легкие), которое содержится в разделе «фармакологические свойства», также относили к средней кате-

Таблица 2

Оценочные ранги клинической значимости побочных эффектов при приеме ЛС

№	Эффект	Ранг
Сильные		0,90—0,50
1	Фибрилляция желудочков	0,90
2	Внутричерепное кровоизлияние	0,86
3	Тромбоз легочной артерии	0,82
4	Острая печеночная недостаточность	0,82
5	Анафилактический шок	0,80
6	Острая почечная недостаточность	0,78
7	Инфаркт миокарда	0,76
8	Желудочно-кишечное кровотечение	0,74
9	Синдром Стивенса—Джонсона	0,72
10	Отек легких	0,70
11	Гангрена Фурнье	0,68
12	Бронхиальная астма	0,66
13	Агранулоцитоз	0,64
14	Тромбоцитопения	0,62
15	Гиперкалиемия	0,60
16	Кетоацидоз	0,58
17	Гипогликемия	0,56
18	Атриовентрикулярная блокада	0,54
19	Отек Квинке	0,52
20	Желудочковая экстрасистолия	0,50
21	Гипокалиемия	0,49
22	Лейкопения	0,48
Средние		0,49—0,20
23	Бронхоспазм	0,47
24	Пневмония	0,46
25	Некроз	0,45
26	Панкреатит	0,44
27	Язва желудка	0,43
28	Гематурия	0,42
29	Язва пищевода	0,41
30	Глаукома	0,40
31	Нефролитиаз	0,39
32	Стабильная стенокардия	0,38
33	Васкулит	0,37
34	Синдром Рейно	0,36
35	Псориаз/алопеция	0,35
36	Анорекция	0,34
37	Обморок	0,33
38	Артериальная гипотензия	0,32
39	Гипербилирубинемия	0,31
40	Гастрит	0,30
41	Артериальная гипертензия	0,29
42	Гипертиреоз	0,28
43	Подагра	0,27
44	Гиперурикемия	0,25
45	Гинекомастия	0,25
46	Дизурия/полиурия	0,25
47	Галлюцинации	0,25
48	Неврит/нейропатия	0,25
49	Дисменорея	0,25
50	Брадикардия	0,25
51	Нарушение слуха/зрения/вкуса	0,25
52	Флебит	0,22
53	Конъюнктивит	0,22
Слабые		≤0,18
54	Озноб/лихорадка	0,22
55	Дерматит	0,22
56	Экзема/крапивница	0,22
57	Локальный фиброз	0,22
58	Тремор	0,22
59	Паранойя	0,22
60	Тахикардия	0,20
61	Парестезия	0,20
62	Вертиго	0,20
63	Бессонница	0,20
64	Атралгия	0,20
65	Миалгия/судороги	0,20
66	Тошнота/рвота	0,20
67	Изжога	0,20
68	Припухлость суставов	0,20
69	Кашель/ринит	0,10
70	Ринорея/фарингит	0,10
71	Стоматит	0,10
72	Отек лица/конечностей	0,10
73	Головная боль	0,10
74	Снижение либидо	0,10
75	Приливы	0,10
76	Астения/утомляемость	0,10
77	Эозинофилия	0,10

Таблица 3

Пример таблицы результатов расчета итоговых значений рангов с учетом частоты побочных эффектов для каждого из рассматриваемых препаратов

№	МНН ЛС	1	2	3	4	5	6
1	Амиодарон						0,08
2	Амлодипин	0,90					
3	Апиксабан						
4	Ацетазоламид						
5	Ацетилсалициловая кислота						
6	Бисопролол						
7	Валсартан						
8	Валсартан + сакубитрил				0,86		
9	Гидрохлоротиазид				0,86		0,84
10	Дабигатрана этексилат			0,44			0,42
11	Дапаглифлозин		0,09				
12	Дигоксин				0,42		
13	Добутамин	0,09			0,09		
14	Допамин						
15	Железа карбоксимальтозат						0,42

Примечание. 1—6 по горизонтали — номера, присвоенные побочным эффектам, согласно табл. 2.

гории рангов с учетом условной важности органа и силы воздействия. Остальные эффекты с менее серьезной клинической значимостью отнесли к среднему классу с рангами от 0,20 до 0,49 (см. табл. 2).

Для уточнения ранга по каждому из рассматриваемых препаратов была также учтена частота возникновения того или иного побочного эффекта на основании международной базы данных Vigibase, которая содержит более 22 млн спонтанных сообщений о проявлении побочных эффектов, зарегистрированных ВОЗ с 1968 г. Модуль для работы с открытыми данными VigAccess позволяет вести поиск спонтанных сообщений по международным непатентованным наименованиям (МНН) ЛС и получать статистические данные, распределенные по клиническим проявлениям. Для отражения данных ВОЗ в итоговых рангах была рассчитана частота возникновения (доля) каждого из рассматриваемых препаратов (табл. 3).

Расчет ранга воздействия нескольких ЛС

Таким образом, с каждым препаратом мы связываем n -мерный вектор побочных эффектов, где n — количество выделенных в инструкциях органов воздействия, описанных в фармакологических свойствах, и побочных эффектов, а также международной статистики по числу возникновений того или иного эффекта. На первом этапе классификации составляли матрицу рангов, т. е. упорядоченный набор числовых значений, где есть номер препарата, а есть номер эффекта. Далее базовые ранги корректировали на основе данных ВОЗ.

Элементы матрицы — это введенные выше числа от 0,1 до 0,9 в соответствии с частотами их проявления согласно данным ВОЗ. Эта матрица является основным источником для получения сведений «в нулевом приближении» о возможности сочетания нескольких ЛС. Нулевое приближение состоит в том, что далее не обсуждается химическое взаимодействие препаратов между собой, а лишь отмечает-

ся направленность общих эффектов, если таковая имеется.

Эта направленность выражается суммой соответствующих рангов. Так, если мы интересуемся эффектами применения двух препаратов с номерами i_1 , причем i_2 , то $i_1 \neq i_2$ для получения соответствующей ранговой оценки суммировали ранги $R_{i_1}(k)$ и $R_{i_2}(k)$ каждого из препаратов, отвечающие выбранному эффекту. Результат такого суммарного воздействия обозначаем как $r_{i_1 i_2}(k)$.

Тогда:

$$r_{i_1 i_2}(k) = R_{i_1}(k) + R_{i_2}(k).$$

Таким образом, из матрицы рангов $R_i(k)$ выделяли все возможные комбинации пар строк i_1, i_2 , при которых в данном столбце k не получается суммарного значения $r_{i_1 i_2}(k)$, превышающего единицу. Поскольку единичный ранг являлся критическим уровнем для каждого эффекта, то в результате такого отбора по критерию $r_{i_1 i_2}(k) < 1$ получаем совокупность допустимых пар ЛС. Те пары препаратов, для которых хотя бы по одному эффекту суммарный ранг $r_{i_1 i_2}(k)$ оказывался большим или равным единице, считаются недопустимыми и исключаются из дальнейшего рассмотрения.

В общем случае при рассмотрении совместного применения препаратов анализировалась величина:

$$r_{i_1 i_2 \dots i_n}(k) = \sum_{j=1}^n R_{i_j}(k).$$

Условие применимости состоит в том, что должно быть $r_{i_1 i_2 \dots i_n}(k) < 1$ для любого эффекта k . В результате такого рангового оценивания на первом этапе выделяли группы попарно несовместных препаратов. Оставшуюся часть пар ЛС делили на три категории по той же схеме градаций, что и отдельные препараты; это позволило отметить подходящие пары (с рангом опасности менее 0,20), условно допустимые (со средним рангом), а также «с осторожностью» (с суммарным рангом выше 0,5). На втором этапе кластеризации отбирали совместимые тройки препаратов. Далее аналогичным образом отбирали препараты для совместного применения в заданном количестве.

Результаты исследования

В табл. 3 представлены ранги эффектов воздействия, типы которых указаны в табл. 2, для препаратов из табл. 1. Из этих данных получается оценка возможности применения нескольких препаратов. Условимся, что совместимы только те два препарата, для которых сумма соответствующих двух строк в каждом столбце дает результат, меньший единицы. Аналогично совместимы те n препаратов, для которых сумма соответствующих n строк в каждом столбце меньше единицы. Результаты удобно представлять в виде неориентированного графа, в котором соединены между собой те вершины (т. е. ЛС), которые могут сочетаться. Удобство состоит в том, что необходимым (но не достаточным) условием

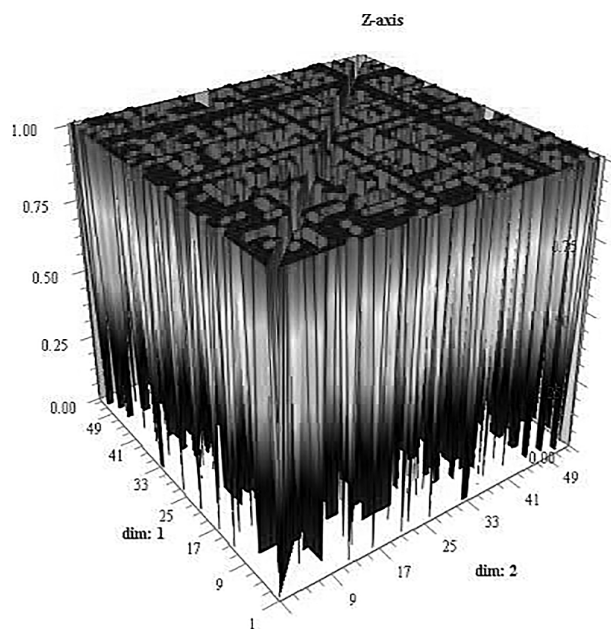


Рис. 1. Допустимые пары сочетаний.

для сочетания нескольких ЛС является полная связность соответствующего подграфа допустимых эффектов. Например, для того, чтобы три ЛС были совместимы, необходимо, чтобы они были попарно совместимы, что и означает полную связность этой структуры. Такой предварительный отбор позволит уменьшить количество перебираемых сочетаний, поскольку будут отсечены заведомо невозможные комбинации. Для большого числа сочетаемых препаратов это существенно. На рис. 1 дана визуализация матрицы смежности для пар ЛС в базовом варианте ранжирования с коррекцией на частоту побочных эффектов. Если ЛС с номерами i и j совместимы, то соответствующий элемент a_{ij} этой матрицы равен единице, если они не совместимы, то этот элемент матрицы равен нулю. Верхняя поверхность куба показывает возможность сочетания соответствующих препаратов, номера которых отложены по осям. Редкие линии в нижней части куба — недопустимые сочетания.

В основании куба по горизонтальным осям представлены номера препаратов согласно табл. 1, вертикальные оси — значение присвоенного ранга.

Выберем для примера дальнейшего анализа амиодарон. Этот препарат относится к антиаритмическим средствам III класса и используется при ХСН и для предотвращения аритмий различного происхождения. Механизм действия амиодарона заключается в блокировке калиевых и кальциевых каналов, что снижает потребность миокарда в кислороде. Это вызывает отрицательный дромотропный эффект, замедляя проводимость и удлиняя рефрактерный период в синусовом и AV-узлах. Кроме того, амиодарон обладает симпатолитической активностью, подавляя возбуждение альфа- и бета-адренорецепторов.

Для него можно вычислить сумму трех рангов: собственно для амиодарона и для двух других ЛС из

оставшихся 53 вариантов. Получается картина, показанная на рис. 2. По сравнению с рис. 1 здесь верхняя поверхность куба более разреженная, т. е. допустимых троек несколько меньше, чем допустимых пар, что естественно.

Далее из допустимых пар выберем пару амиодарон + апиксабан и рассмотрим для нее дополнительные сочетания. Апиксабан ингибирует свободный и связанный с тромбом FXa, а также активность протромбиназы [31]. У пациентов с ХСН значительно повышается риск тромбообразования вследствие застоя крови, измененного состояния сосудистой стенки и высокого риска гиперкоагуляции. В этой связи использование антикоагулянтов, таких как апиксабан, становится актуальным для предотвращения тромбоэмболических осложнений. Апиксабан не влияет непосредственно прямо на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов. Рассмотрим дополнительную возможную пару к этой паре ЛС. Для этого надо взять сумму четырех ранговых векторов: для амиодарона, апиксабана, а также для двух произвольных ЛС из оставшихся 52. Если этот суммарный ранг меньше единицы, то сочетание считается допустимым и отображается точкой на верхней поверхности куба (рис. 3).

Согласно полученным результатам, к паре 1 + 3 в качестве третьего средства не подходят такие ЛС, как 16 (ивабрадин), 20 (каптоприл), 22 (левосимендан), 32 (нитропруссид), 38 (ривароксабан) и 54 (эсциталопрам). Рассмотрим возможные причины несовместимости некоторых из них.

Ивабрадин воздействует на If-каналы синусового узла, вызывая замедление сердечного ритма и удлинение интервала Q—T, а амиодарон, как было описано ранее, также замедляет работу сердца вследствие иного механизма и также удлиняет интервал Q—T, существует высокий риск развития брадиаритмии, что превышает потенциальную пользу при

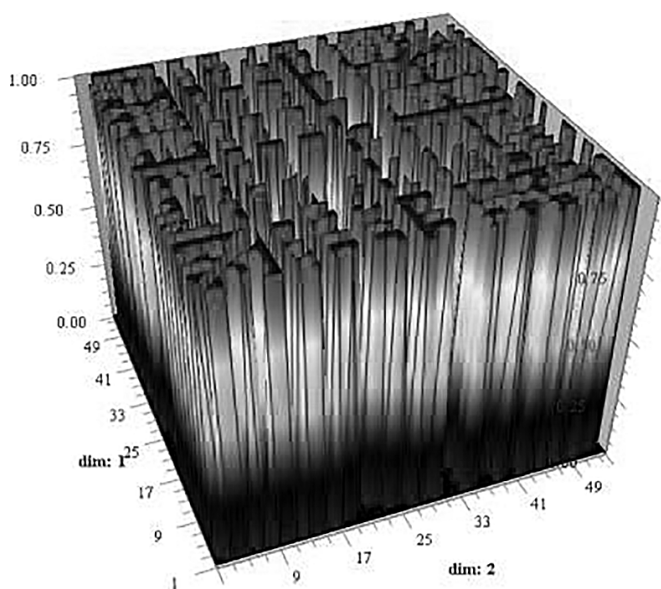


Рис. 2. Допустимые пары для ЛС 1 (амиодарон).

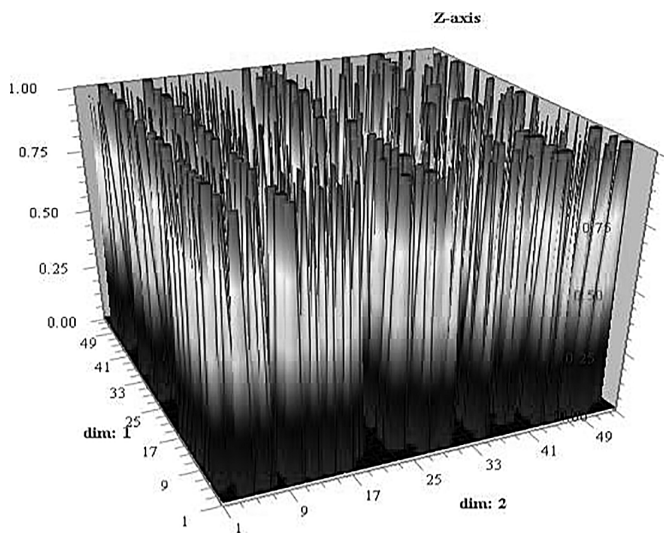


Рис. 3. Допустимые пары для ЛС 1 + 3 (амиодарон+апиксабан).

сочетанном применении этих веществ [31]. Кроме того, как амиодарон и апиксабан, так и ивабрадин метаболизируются через одни и те же пути в печени (цитохром P450 3A4) [31], что может приводить к изменению концентрации препаратов в крови и увеличить вероятность кровотечения и нарушения работы сердца.

Комбинация рассматриваемых препаратов с эсциталопрамом, ингибитором обратного захвата нейромедиаторов в синаптической щели [31], нежелательна также по причине удлинения интервала Q—T, что ведет к потенциальному риску возникновения серьезных желудочковых аритмий [22, 23]. Совместное применение эсциталопрама с апиксабаном нежелательно, поскольку первое ЛС может оказывать влияние на агрегацию тромбоцитов и увеличить риск кровотечения.

Сочетание пары амиодарон и апиксабан с другим антикоагулянтом — ингибитором FXa ривароксабаном — нецелесообразно, так как ведет к развитию кровотечений [22—24,] в том числе угрожающих жизни и здоровью.

Несмотря на то что комбинации любого из пары препаратов 1 и 3 с каптоприлом, левосименданом и нитропруссидом не считаются запрещенными, по совокупности некоторых рангов возможных побочных эффектов, в частности гипотензии, они рассматриваются алгоритмом как нежелательные или требующие особого внимания и дополнительных рекомендаций.

Проанализируем совместимость одной из полученных пятерок, разрешенных алгоритмом. Для примера возьмем совместимую пару ЛС с парой 1 + 3 (амиодарон + апиксабан), например 48 + 26 (фуросемид + метопролол), и добавим к ним 53 (эплеренон), который препятствует связи рецепторов минералокортикоидов с альдостероном [28] — ключевым гормоном РАС, который участвует в регуляции артериального давления. Согласно данным литературы, применение эплеренона может приводить к гиперкалиемии, а амиодарон может ингибировать

метаболизм эплеренона через цитохром CYP3A4 и тем самым повышать концентрацию первого в крови, что повышает риск гиперкалиемии [20, 24, 31]. Однако в комбинации с фуросемидом, не сберегающим калий петлевым диуретиком, данный эффект может нивелироваться. Сочетание амиодарона и метопролола используется в клинической практике терапии ХСН, однако требует мониторинга частоты сердечных сокращений и электрокардиограммы ввиду опасности развития брадикардии, поскольку оба препарата дают отрицательный хронотропный эффект. Надо понимать, что назначение таких сложных комбинаций в терапии ХСН всегда необходимо рассматривать особенно тщательно и следует производить корректировку доз с учетом метаболизма препаратов, возраста и сопутствующих патологий, а также в дальнейшем ориентироваться на основе результатов мониторинга и клинического состояния пациента.

Рассмотрим также другую комбинацию амиодарона — с кардиотоническим ЛС дигоксин, который назначают с целью увеличения силы сокращения миокарда [31]. Алгоритмом данная комбинация рассматривается как допустимая, однако важно помнить, что в контексте применения препаратов, воздействующих на сердечно-сосудистую систему, невозможно подобрать комбинации препаратов, к применению которых не нужно было бы относиться с особым вниманием. Известно, что амиодарон и дигоксин изменяют концентрацию друг друга, что может привести в том числе к летальному исходу. С учетом этого в начале лечения доза препаратов нуждается в корректировке и обязательном последующем мониторинге.

По сравнению с рис. 3 здесь имеется больше допустимых сочетаний — 8 четверок (рис. 4).

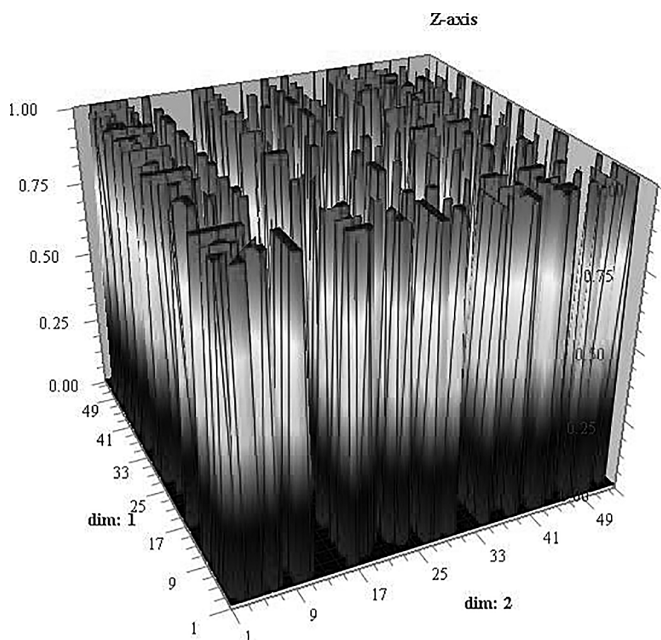


Рис. 4. Допустимые пары для ЛС 1 + 3 (амиодарон + дигоксин).

Обратим внимание на допустимую алгоритмом пятерку препаратов: амиодарон + дигоксин + каптоприл + метопролол + фуросемид. Комбинация перечисленных веществ в контексте применения при ХСН направлена на усиление силы сердечных сокращений, снижение преднагрузки за счет уменьшения объема циркулирующей крови, нормализацию сердечного ритма. Рассмотрим более детально механизм взаимодействия препаратов, которые могут оказать аддитивное действие при развитии побочных эффектов.

Комбинация каптоприла, фуросемида и дигоксина может эффективно снижать артериальное давление и уменьшать объем жидкости. Фуросемид оказывает выраженное диуретическое действие, которое сопровождается потерей калия [31], а дигоксин за счет инотропного влияния [31] увеличивает почечный кровоток, что потенцирует мочегонный эффект. В результате такого взаимодействия существует риск развития гипокалиемии. Каптоприл, напротив, приводит к задержке калия через снижение уровня ангиотензина II, который напрямую влияет на секрецию альдостерона и приводит к задержке выведения калия из организма [31]. В связи с влиянием перечисленных веществ на уровень электролитов необходим мониторинг уровня калия и, возможно, корректировка дозы дигоксина.

Пример рассмотренного антиаритмического средства амиодарона и анализ его сочетания с другими ЛС позволили выявить предпочтительные и нежелательные комбинации. Пара амиодарон и апиксабан, изученная в контексте дополнительных сочетаний, продемонстрировала важность учета не только прямых взаимодействий, но и метаболических путей и побочных эффектов. В частности, комбинации с такими ЛС, как ивабрадин, эсциталограм и ривароксабан, были признаны нежелательными ввиду высоких рисков побочных эффектов (гиперкалиемия, брадикардия и повышенный риск кровотечений).

Допущение комбинаций амиодарон + апиксабан + фуросемид + метопролол + эплеренон и амиодарон + дигоксин + каптоприл + метопролол + фуросемид подчеркивает важность тщательного мониторинга и корректировки доз в клинической практике. Эти комбинации, несмотря на алгоритмическое согласование, требуют особого внимания к влиянию на электролитный баланс и сердечно-сосудистую систему в целом. Необходимость регулярного контроля уровня калия и других параметров у пациентов с ХСН перед началом и во время терапии подчеркивает актуальность персонифицированного подхода при лечении. Важно отметить, что мы не обсуждаем разумность назначения указанных препаратов, а лишь отмечаем потенциальную опасность таких сочетаний и иллюстрируем, как текущий алгоритм может анализировать такие комбинации в рамках назначаемой терапии.

Таким образом, использование ранговых данных для определения совместимости ЛС может стать полезным инструментом для сокращения числа потен-

циально опасных комбинаций и улучшения безопасности терапии ХСН. Этот метод позволяет предварительно отсеивать неподходящие сочетания, что особенно важно при лечении пациентов, у которых требуется применение многокомпонентной лекарственной терапии, а также проследить, какие из вероятных побочных эффектов могут усиливаться при применении терапии.

Заключение

ХСН является финалом многих заболеваний сердечно-сосудистой системы и широко распространена среди кардиологических пациентов в условиях коморбидности [3]. Несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении ХСН, имеющих многообразные клинические проявления, прогноз остается весьма неблагоприятным: для его стабилизации и улучшения зачастую требуется несколько препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза, что сопровождается увеличением риска проявления побочных эффектов [3, 8, 9]. Разработка такой модели, которая могла бы учесть возможность развития тех или иных побочных эффектов при применении более чем двух лекарственных препаратов, является актуальной задачей для составления индивидуального плана лечения и улучшения качества жизни пациентов.

В данной работе представлена математическая модель ранговой оценки сочетаемости препаратов, применяемых при лечении ХСН. На основе предложенной методологии может быть сформулирован принцип анализа сочетаемости различных препаратов, если отсутствуют детальные данные по их химическому взаимодействию. Внутри одного класса препаратов составлялась матрица сочетаемости на основе ранжирования выбранных побочных эффектов с учетом частоты проявления для каждого отдельного препарата. При совместном применении ЛС — для одновременного лечения разных заболеваний либо для лечения одного заболевания при наличии другого — рассматривались те части инструкций, в которых содержатся противопоказания, фармакокинетика, и раздел «с осторожностью».

Анализ возможности совместного применения средств для лечения ХСН показал, что даже в таком относительно простом случае могут быть получены комбинации, нуждающиеся в более детальном рассмотрении лечащим врачом, в том числе при сопутствующих патологиях у пациента. С одной стороны, очевидно, что не следует одновременно применять пять средств для снижения давления, и этот результат естественно получается из проведенных расчетов. Но также оказалось, что существует довольно большое количество возможностей сочетания ЛС, побочные эффекты которых пересекаются слабо.

Данное исследование имеет важное практическое значение для оптимизации ориентированного на пациента терапевтического подхода, предоставляя врачам инструменты для минимизации опасных назначений и предупреждения возникновения и усугубления побочных эффектов при полифармако-

Здоровье и общество

терапии. В условиях стремительного развития цифровой медицины и персонализированного подхода использование математических алгоритмов и машинного обучения может стать ключевым в улучшении индивидуальных подходов к лечению и минимизации побочных эффектов проводимой терапии кардиологических заболеваний и других сопутствующих заболеваний у пациентов с коморбидностью. Для дальнейшего совершенствования модели необходимо расширять список препаратов для различных нозологий, чтобы учесть большее количество возможных сочетаний.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ, проект № 23-75-30012.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Correction to: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2024;45(1):53.
2. Lee C., Lee H., Yoon M., Chun K., Kong M., Jung M., Kim I., Cho J., Kang J., Park J., Kim H., Choi D., Lee J., Kang S. Heart Failure Statistics 2024 Update: A Report from the Korean Society of Heart Failure. *Int. J. Heart Fail.* 2024;18(2):56–69.
3. Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Артемьева Е. Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4–14.
4. Lawson C. A., Zaccardi F., Squire I., Okhai H., Davies M., Huang W., et al. Risk Factors for Heart Failure. 20-Year Population-Based Trends by Sex, Socioeconomic Status, and Ethnicity. *Circ. Heart Fail.* 2020;13(2):e006472.
5. Бойцов С. А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):5–8. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201317
6. Maddox T. M., Januzzi J. L., Allen L. A., Breathett K., Butler J., Davis L. L., et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(6):772–810.
7. Кивва В. Н., Абрамова Т. Н. Патогенез сердечной недостаточности. *Астраханский медицинский журнал.* 2009;4(1):73–81.
8. Упницкий А. А. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Лечебное дело.* 2006;(1):18–25.
9. Sarna F., Raveena F., Chandio M., Bai K., Sayyar M., Varrassi G., et al. Advancements in Heart Failure Management: A Comprehensive Narrative Review of Emerging Therapies. *Cureus.* 2023;15(10):e46486.
10. Strauss M., Hall A., Narkiewicz K. The Combination of Beta-Blockers and ACE Inhibitors Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2023;37(4):757–70.
11. Gengo F. M., Gabos C. Central nervous system considerations in the use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and thiazide diuretics in managing essential hypertension. *Am. Heart J.* 1988;116(1):305–10.
12. Minà C., Ajello L., Di Gesaro G., Falletta C., Clemenza F. Hyperkalemia in heart failure: current treatment and new therapeutic perspectives. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020;21(2):241–52.
13. Rehman R., Hai O. Digitalis Toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
14. Wołowiec Ł., Grzešek G., Osiak J., Wijata A., Medlewska M., Gaborek P. Beta-blockers in cardiac arrhythmias — Clinical pharmacologist's point of view. *Front. Pharmacol.* 2023;9(13):1043714.
15. Sun W., Zhang H., Guo J., Zhang X., Zhang L., Li C. Comparison of the Efficacy and Safety of Different ACE Inhibitors in Patients with

Chronic Heart Failure: A PRISMA — Compliant Network Meta-Analysis. *Medicine.* 2016;95:e2554.

16. Na Takuathung M., Sakuludomkan W., Khatsri R., Dukaew N., Kraivisitkul N., Ahmadmusa B. Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of 378 Randomized Controlled Trials. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19:8373.
17. Pinto B., Jadhav U., Singhai P., Sadhanandham S., Shah N. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart J.* 2020;72:345–50.
18. Vigiaccess, WHO. Режим доступа: [https://www.vigiaccess.org/enalapril_perindopril_ramipril_\(дата_обращения_04.09.2024\)](https://www.vigiaccess.org/enalapril_perindopril_ramipril_(дата_обращения_04.09.2024)).
19. Nademanee K., Kannan R., Hendrickson J., Ookhtens M., Kay I., Singh B. N. Amiodarone-digoxin interaction: clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetic mechanisms and therapeutic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984;4(1):111–6.
20. Yoon M., Park J. J., Hur T., Hua C. H., Hussain M., Lee S. Application and Potential of Artificial Intelligence in Heart Failure: Past, Present, and Future. *Int. J. Heart Fail.* 2023;6(1):11–9.
21. Шимановский Н. Л., Судаков В. А., Береговых В. В. Роль искусственного интеллекта в снижении риска развития побочных реакций при множественных лекарственных взаимодействиях. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2024;79(3):250–60. doi: 10.15690/vramn12464
22. Medscape: drug interactions checker. Режим доступа: <https://www.medscape.com/drug-interactionchecker>
23. Drugs & Medications A-Z. Режим доступа: <https://www.webmd.com/drugs/2/index>
24. HEP Drug Interactions. Режим доступа: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>
25. RxList. Режим доступа: <https://www.rxlist.com>
26. KEGG DRUG Database. Режим доступа: <https://www.genome.jp/kegg/drug/>
27. Al-Ashwal F. Y., Zawah M., Gharaibeh L., Gharaibeh L., Abu-Farha R., Baitar A. N. Evaluating the Sensitivity, Specificity, and Accuracy of ChatGPT-3.5, ChatGPT-4, Bing AI, and Bard Against Conventional Drug-Drug Interactions Clinical Tools. *Drug Healthc Patient Saf.* 2023;20(15):137–47.
28. Vo T. H., Nguyen N. T. K., Kha Q. H., Le N. Q. K. On the road to explainable AI in drug-drug interactions prediction: A systematic review. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2022;19(20):2112–23.
29. Yalla G. R., Hyman N., Hock L., Zhang Q., Shukla A. G., Kolomeyer N. N. Performance of Artificial Intelligence Chatbots on Glaucoma Questions Adapted from Patient Brochures. *Cureus.* 2024;16(3):e56766.
30. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083.
31. Robinson K., Johnston A., Walker S., Mulrow J., McKenna W., Holt D. The digoxin-amiodarone interaction. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1989;3(1):25–8.

Поступила 12.06.2024
Принята в печать 31.10.2024

REFERENCES

1. Correction to: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2024;45(1):53.
2. Lee C., Lee H., Yoon M., Chun K., Kong M., Jung M., Kim I., Cho J., Kang J., Park J., Kim H., Choi D., Lee J., Kang S. Heart Failure Statistics 2024 Update: A Report from the Korean Society of Heart Failure. *Int. J. Heart Fail.* 2024;18(2):56–69.
3. Polyakov D. S., Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Artemjeva E. G. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia.* 2021;61(4):4–14 (in Russian).
4. Lawson C. A., Zaccardi F., Squire I., Okhai H., Davies M., Huang W., et al. Risk Factors for Heart Failure. 20-Year Population-Based Trends by Sex, Socioeconomic Status, and Ethnicity. *Circ. Heart Fail.* 2020;13(2):e006472.
5. Boytsov S. A. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence, and mortality over the past 20 years. *Terapevtichesky Arkhiv.* 2022;94(1):5–8 (in Russian).

6. Maddox T. M., Januzzi J. L., Allen L. A., Breathett K., Butler J., Davis L. L., et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(6):772–810.
7. Kivva V. N., Abramova T. N. Pathogenesis of heart failure. *Astrakhan Medical Journal.* 2009;4(1):73–81 (in Russian).
8. Upnitsky A. A. Pharmacotherapy of chronic heart failure from the standpoint of evidence-based medicine. *Lechebnoe delo.* 2006;(1):18–25 (in Russian).
9. Sapna F., Raveena F., Chandio M., Bai K., Sayyar M., Varrassi G., et al. Advancements in Heart Failure Management: A Comprehensive Narrative Review of Emerging Therapies. *Cureus.* 2023;15(10):e46486.
10. Strauss M., Hall A., Narkiewicz K. The Combination of Beta-Blockers and ACE Inhibitors Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2023;37(4):757–70.
11. Gengo F. M., Gabos C. Central nervous system considerations in the use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and thiazide diuretics in managing essential hypertension. *Am. Heart J.* 1988;116(1):305–10.
12. Minà C., Ajello L., Di Gesaro G., Falletta C., Clemenza F. Hyperkalemia in heart failure: current treatment and new therapeutic perspectives. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020;21(2):241–52.
13. Rehman R., Hai O. Digitalis Toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
14. Wołowiec Ł., Grzešek G., Osiak J., Wijata A., Mędlewska M., Gaborek P. Beta-blockers in cardiac arrhythmias — Clinical pharmacologist's point of view. *Front. Pharmacol.* 2023;9(13):1043714.
15. Sun W., Zhang H., Guo J., Zhang X., Zhang L., Li C. Comparison of the Efficacy and Safety of Different ACE Inhibitors in Patients with Chronic Heart Failure: A PRISMA — Compliant Network Meta-Analysis. *Medicine.* 2016;95:e2554.
16. Na Takuathung M., Sakuludomkan W., Khatsri R., Dukaew N., Kraivisitkul N., Ahmadmusa B. Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of 378 Randomized Controlled Trials. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19:8373.
17. Pinto B., Jadhav U., Singhai P., Sadhanandham S., Shah N. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart J.* 2020;72:345–50.
18. Vigiaccess, WHO. Available at: https://www.vigiaccess.org/enal-april_perindopril_ramipril (accessed 04.09.2024).
19. Nademane K., Kannan R., Hendrickson J., Ookhtens M., Kay I., Singh B. N. Amiodarone-digoxin interaction: clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetic mechanisms and therapeutic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984;4(1):111–6.
20. Yoon M., Park J. J., Hur T., Hua C. H., Hussain M., Lee S. Application and Potential of Artificial Intelligence in Heart Failure: Past, Present, and Future. *Int. J. Heart Fail.* 2023;6(1):11–9.
21. Shimanovsky N. L., Sudakov V. A., Beregovykh V. V. The Role of Artificial Intelligence in Reducing the Risk of Adverse Reactions in Multiple Drug Interactions. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(3):250–60 (in Russian).
22. Medscape: drug interactions checker. Available at: <https://www.medscape.com/drug-interactionchecker>
23. Drugs & Medications A-Z. Available at: <https://www.webmd.com/drugs/2/index>
24. HEP Drug Interactions. Available at: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>
25. RxList. Available at: <https://www.rxlist.com>
26. KEGG DRUG Database. Available at: <https://www.genome.jp/kegg/drug/>
27. Al-Ashwal F. Y., Zawiah M., Gharaibeh L., Gharaibeh L., Abu-Farha R., Baitar A. N. Evaluating the Sensitivity, Specificity, and Accuracy of ChatGPT-3.5, ChatGPT-4, Bing AI, and Bard Against Conventional Drug-Drug Interactions Clinical Tools. *Drug Healthc Patient Saf.* 2023;20(15):137–47.
28. Vo T. H., Nguyen N. T. K., Kha Q. H., Le N. Q. K. On the road to explainable AI in drug-drug interactions prediction: A systematic review. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2022;19(20):2112–23.
29. Yalla G. R., Hyman N., Hock L., Zhang Q., Shukla A. G., Kolomeyer N. N. Performance of Artificial Intelligence Chatbots on Glaucoma Questions Adapted from Patient Brochures. *Cureus.* 2024;16(3):e56766.
30. Russian Society of Cardiology (RSC) Chronic Heart Failure. Clinical Recommendations 2020. *Russian Cardiology Journal.* 2020;25(11):4083 (in Russian).
31. Robinson K., Johnston A., Walker S., Mulrow J., McKenna W., Holt D. The digoxin-amiodarone interaction. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1989;3(1):25–8.