

Шимановский Н. Л.^{1,2,3}, Шегай М. М.², Роик Р. О.⁴

МОЖНО ЛИ СНИЗИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОБЗОР)

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва;

²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, 105064, г. Москва;

³ФУБОУ ВО «Российский экономический университет имени Г. В. Плеханова», 115054, г. Москва;

⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, 105094, г. Москва

Представлен обзор современных представлений о применении искусственного интеллекта при проведении фармакотерапии для снижения риска развития нежелательных побочных эффектов лекарственных средств. Рассмотрены возможности применения искусственного интеллекта при подборе оптимального препарата или комбинации препаратов, прогнозирования результатов лечения. Выбор наилучшего препарата для пациента обычно требует интеграции данных результатов всестороннего обследования пациента с учетом успехов генетики и/или протеомики, а также с данными о химических дескрипторах соединений лекарственных средств. Прогнозирование лекарственного взаимодействия часто основывается на показателях сходства, предполагая, что препараты с аналогичными структурами или мишенями будут иметь сопоставимое поведение или могут мешать друг другу. Оптимизация схемы дозирования лекарственных средств выполняется с использованием математических моделей для интерпретации фармакокинетических и фармакодинамических данных.

Ключевые слова: обзор; искусственный интеллект; нежелательные эффекты; персонализированная медицина; комбинация лекарственных средств; комбинированная терапия.

Для цитирования: Шимановский Н. Л., Шегай М. М., Роик Р. О. Можно ли снизить риск развития нежелательных эффектов лекарственных средств с помощью компьютерных технологий (обзор). Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;31(4):605–612. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-4-605-612>

Для корреспонденции: Шимановский Николай Львович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: shimannn@yandex.ru

Shimanovskiy N. L.^{1,2,3}, Shegai M. M.², Roik R. O.⁴

IS POSSIBLE TO DECREASE THE RISK OF DEVELOPMENT OF UNDESIRABLE EFFECTS OF MEDICATIONS APPLYING COMPUTER TECHNOLOGIES? (A REVIEW)

¹The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of Minzdrav of Russia, 117997, Moscow, Russia;

²N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russia;

³The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The G. V. Plekhanov Russian Economic University", 115054, Moscow, Russia;

⁴The Federal State Budgetary Institution "The Academician N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital" of Ministry of Defense of Russia, 105094, Moscow, Russia

The article presents overview of modern concepts about application of artificial intelligence (AI) in pharmacotherapy to decrease risk of developing undesirable side effects of medications. The possibilities of applying AI in selection of optimal medicine or combination of medicines and prediction of treatment results are considered. The choice of the best medicine for patient usually requires integration of data of results of comprehensive examination of patient considering success of genetics and/or proteomics as well as data about chemical descriptors of compounds of medications. The prognosis of medication interactions is often based on indicators of similarity assuming that medications with analogous structures or targets will have comparable behavior or may impede each other. The optimization of scheme of dosage of medicines is implemented applying mathematical models to interpret pharmacokinetic and pharmacodynamic data.

Keywords: overview; artificial intelligence; undesirable effects; personalized medicine; combination of medications; combined therapy.

For citation: Shimanovskiy N. L., Shegai M. M., Roik R. O. Is possible to decrease the risk of development of undesirable effects of medications applying computer technologies? (a review). *Problemi socialnoi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2023;31(4):605–612 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-4-605-612>

For correspondence: Shimanovskiy N. L., the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, doctor of medical sciences, professor, the Head of the Chair of Molecular Pharmacology and Radiobiology of the Medical Biological Faculty of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of Minzdrav of Russia. e-mail: shimannn@yandex.ru

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

Acknowledgment. The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation within the framework of the scientific project № 23-75-30012.

Введение

Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения определяется рациональным применением лекарственных препаратов. Для этого нужно использовать цифровые интеллектуальные (компьютерные) технологии, создать системы обработки больших объемов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта (ИИ).

Актуальность разработки принципов рационального применения лекарственных средств (ЛС) подразумевает необходимость снижения риска развития нежелательных эффектов (НЭ), поскольку неправильное применение ЛС вместо улучшения здоровья может привести даже к возникновению фатальных НЭ (в разных странах находится на 4—6-м месте от всех причин летальных исходов, уступая только смертности от сердечно-сосудистых, онкологических, бронхолегочных заболеваний и травм) [1, 2]. Кроме того, нежелательные эффекты лекарственных средств (НЭЛС) значительно влияют на затраты, которые вынуждена нести система здравоохранения [3].

Материалы и методы

Цель работы — провести обзор НЭ лекарственных препаратов и путей их предотвращения, а также рассмотреть возможность использования ИИ для снижения потенциальных рисков развития НЭ ЛС. Основным методом исследования выступает контент-анализ публикаций в научных журналах и сети Интернет по вопросам развития НЭЛС. Страновые тематические публикации позволили привести примеры, отражающие возможность применения ИИ для снижения рисков развития НЭ в кон-

кретных клинических случаях с целью улучшения качества персонализированной медицины.

Результаты исследования

НЭЛС и пути их предотвращения

В связи с появлением в последние десятилетия новых высокотехнологичных ЛС, геннотропных и таргетных препаратов анализ особенно интересен не только простотой регистрации случаев летальных исходов, ассоциированных с применением ЛС, но и выяснением, какие препараты стали причиной серьезных осложнений. В этом плане следует упомянуть исследование [4], в котором авторы проанализировали базу данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включающую сведения о ЛС, вызвавших фатальные реакции, с 2010 по 2019 г. Всего было собрано более 23 млн сообщений о НЭЛС, полученных мониторинговым центром Uppsala от национальных систем фармаконадзора более 130 стран. Результаты для пяти континентов представлены в табл. 1.

Результаты для стран Европы представлены в табл. 2.

По данным систематического обзора, включившего 45 исследований, в том числе исследований госпитализаций, связанных с побочными реакциями на лекарственные препараты, распространенность госпитализаций в результате побочных реакций по этой причине и нежелательных явлений, связанных с их приемом, составляет 7% (межквартильный диапазон 2,4—14,9%) и 4,6% (межквартильный диапазон 2,85—16,6%) соответственно [5]. Основными классами рассматриваемых ЛС были препараты, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [5].

Таблица 1

ЛС, наиболее часто вызывавшие фатальные реакции между 1 января 2010 г. и 31 декабря 2019 г. на пяти континентах для пациентов в возрасте ≥ 18 лет, согласно Глобальной базе данных отчетов ВОЗ о безопасности ЛС (в % от всех НЭЛС)

Рейтинг	Африка	Америка	Азия	Европа	Океания
1	Иматиниб, 20,3%	Деносуаб, 8,6%	Иматиниб, 17,5%	Клозапин, 11,8%	Клозапин, 54,3%
2	Еритропозтин человека, 13,0%	Леналидомид, 6,6%	Пембролизумаб, 3,3%	Ранибизумаб, 3,0%	Октреотид, 17,1%
3	Ниволумаб, 8,6%	Талидомид, 6,3%	Нилотиниб, 2,7%	Бевацизумаб, 2,1%	Пипразинамид, 8,6%

Таблица 2

Рейтинг ЛС, применение которых, вероятно, стало причиной фатальных реакций между 1 января 2010 г. и 31 декабря 2019 г. в странах Европы, по данным Глобальной базы данных отчетов ВОЗ о безопасности ЛС

Страна	Рейтинг		
	1	2	3
Германия (n=2408)	Бевацизумаб, 4,7%	Доцетаксел, 4,2%	Сутиниб, 3,0%
Великобритания (n=1869)	Клозапин, 51,8%	Ранибизумаб, 12,7%	Ритуксимаб, 1,7%
Франция (n=676)	Метадон, 9,0%	Сакубитрил, 4,9%	Бупренорфин, 3,7%
Нидерланды (n=614)	Бозентан, 7,7%	Сакубитрил, 6,7%	Мацигентан, 5,7%
Испания (n=389)	Ибритиниб, 4,6%	Терипаратид, 4,4%	Леналидомид, 3,3%
Греция (n=365)	Эрлотиниб, 8,7%	Эритропозтин человеческий, 4,9%	Сакубитрил, 4,5%
Норвегия (n=253)	Вафарин, 30,8%	Ацетилсалициловая кислота, 4,7%	Метформин, 4,0%
Италия (n=250)	Леналидомид, 12,8%	Вакцина от гриппа, 6,4%	Рибавирин*, Бевацизумаб*, 2,4%
Швейцария (n=241)	Икодекстрин, 7,1%	Ипилимумаб, 4,6%	Сорафениб, 4,1%

Примечание. * У двух препаратов было одинаковое количество сообщений о летальных исходах.

Т а б л и ц а 3

ЛС, ставшие причиной побочных эффектов (в абс. ед.)

Класс ЛС	Количество побочных реакций (в скобках — %)	ЛС	Побочные реакции
Диуретики	31 (14,2) и ниже	Фуросемид (13), спиронолактон (8), буметамид (6), бендрофлуметаизид (2), ко-амилофруз (1), индапамид (1)	Нарушение функции почек (18), нарушение электролитного баланса (12), постуральная гипотензия (1)
Стероидный ингалятор	27 (12,4)	Стероидный ингалятор (27)	Пневмония (26), оральная кандидоз (1)
Антикоагулянты	21 (9,6)	Варфарин (7), апиксабан (5), эдоксабан (4), ривароксабан (4), эноксапарин (1)	Небольшие кровотечения (10), анемия (4), внутричерепное кровоизлияние (4), желудочное кровотечение (3)
Ингибиторы протонной помпы	18 (8,3)	Лансопразол (9), омепразол (6), пантопразол (3)	Гипомагниемия (11), гипонатриемия (6), <i>Clostridium difficile</i> (1)
Антитромбоцитарные ЛС	16 (7,4)	Аспирин (13), Клопидогрел (3)	Внутричерепное кровоизлияние (5), желудочное кровотечение (4), небольшие кровотечения (4)
Химиотерапевтические ЛС	16 (7,3)	Химиотерапевтические ЛС (16)	Сепсис при нейтропении (8), сепсис (4), запор (1), нарушение электролитного баланса (1), сыпь (1), тромбоцитопения (1).
Ингибиторы АПФ/блокаторы ангиотензиновых рецепторов	14 (6,4)	Лозартан (4), рамиприл (4), ирбесартан (3), кандесартан (1), лизиноприл (1), периндоприл (1)	Нарушения функции почек (9), постуральная гипотензия (3), гиперкальциемия (1), почечная недостаточность (1)
Антидепрессанты, нейролептики	13 (6,0)	Миртазапин (2), сертралин (2), сульпирид (2), карбамазепин (1), досулепин (1), нортриптилин (1), оланзапин (1), рисперидон (1)	Спутанность сознания (3), гипонатриемия (3), паркинсонизм (3), запор (1), желудочно-кишечное кровотечение (1), удлинение интервала Q-T (1)
Опиоиды	13 (6,0)	Кодеин (5), морфина сульфат (3), оксикодон (2), трамадол (2), бупренорфин (1)	Запор (6), спутанность сознания (4), угнетение дыхания (2), галлюцинации (1)
Другие ЛС	49 (22,4)	Другие ЛС (49)	Другие побочные реакции (49)

П р и м е ч а н и е. В таблицу включены только наиболее серьезные побочные реакции в соответствии со шкалой тяжести побочных реакций [9].

Систематический обзор госпитализаций и смертей, связанных с побочными эффектами лекарственных препаратов, включивший 62 исследования, среди которых 41 исследование включало необходимость госпитализации, 16 — летальный исход, а 5 — оба исхода, выявил, что относительная частота таких госпитализаций колебалась от 0,03 до 7,3% и от 9,7 до 383 на 100 тыс. населения, тогда как летальность варьировала от 0,1 до 7,88 на 100 тыс. населения [6].

Исследование, проведенное в Испании, показало, что приблизительно 1,69% всех госпитализаций по поводу неотложной помощи были связаны с НЭЛС. Показатели были намного выше для пожилых пациентов. НЭЛС стали важной причиной госпитализации, приводящей к значительному использованию коек национальной системы здравоохранения и значительному числу смертей [7].

По данным проспективного исследования, проведенного в Великобритании, частота госпитализаций и смертности от НЭЛС составляют 18,4 и 0,34% соответственно. 40,4% НЭЛС были классифицированы как предотвратимые или потенциально предотвратимые, при этом экстраполированные на национальном уровне прогнозируемые ежегодные расходы достигают 2,21 млрд фунтов стерлингов [8].

Среди побочных реакций в этом исследовании были и фатальные случаи: две — при проведении химиотерапии (сепсис, связанный с нейтропенией), одна — при лечении аспирином (внутричерепное кровоизлияние), одна — при лечении эдоксабаном (желудочное кровотечение).

Важно учитывать, что приведенные результаты исследований не отражают того, как часто каждое

из указанных ЛС назначается в медицинской практике. Некоторые из ЛС, связанных с наибольшим числом НЭ и фатальных реакций, могут быть отражены тем, насколько часто они назначаются. Кроме того, использование данных ЛС также обеспечивает клинические преимущества, которые снижают заболеваемость, смертность от основного заболевания и потребность в госпитализации, но это не учитывается в рассмотренных исследованиях.

Важно отметить, что примерно 40% НЭЛС были классифицированы как предотвратимые или возможно предотвратимые, согласно исследованию [8]. Это согласуется с предыдущими исследованиями, которые показали, что значительной доли НЭЛС, приводящих к госпитализации, потенциально можно избежать [10].

Кроме того, как и ожидалось, большинство (86,2%) НЭЛС были реакциями «типа А». Это означает, что они были результатом ожидаемого фармакологического действия ЛС и, следовательно, потенциально более предсказуемыми и предотвратимыми [11]. Учитывая это, усилия должны быть направлены на сокращение числа таких предотвратимых госпитализаций. Ключевые стратегии, которые могут смягчить НЭЛС, включают стратификацию пациентов по восприимчивости до начала лечения с использованием ключевой информации (сопутствующие заболевания, сопутствующие ЛС и функция почек и печени). Это особенно необходимо пожилым пациентам, которые подвержены риску накопления множественных возрастных нарушений здоровья, требующих медикаментозной терапии [12]. Там, где это возможно и уместно, фармакогеномное

тестирование может также использоваться для выявления лиц с высоким риском развития НЭЛС, чтобы обоснованно выбирать ЛС и его оптимальное дозирование.

Применение системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), объединяющей в себе анализ данных пациента на основе фармакогенетического тестирования и последующую коррекцию терапии, привело к статистически достоверному снижению количества госпитализаций (9,8% против 16,1%; отношение рисков (ОР) = 0,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,39—0,95; $p=0,027$), а также к значимому снижению количества переводов в отделения интенсивной терапии (4,4 против 15,4%; ОР=0,29; 95% ДИ 0,15—0,55; $p=0,0002$) [13]. В исследовании 2017 г. [14] использование СППВР, основанной на анализе STOPP/START-критериев и критериев Бирса, позволило статистически значимо повысить выявляемость потенциальных проблем, связанных с фармакотерапией (среднее количество выявленных проблем, ассоциированных с фармакотерапией, повысилось с 3,2 до 3,6; $p<0,01$).

В общей сложности около 30% НЭЛС были, возможно, вызваны взаимодействиями между ЛС в соответствии с Drug Interaction Probability Scale (DIPS) [15, 16].

Сокращение числа НЭЛС при назначении большого количества ЛС приводит и к сокращению расходов на медицинскую помощь.

Исследование, проведенное в Японии, показало, что доля прямых затрат в целом по стране на пациентов с НЭЛС к затратам на все виды препаратов составила от 14 до 43,3% у пожилых людей (амбулаторно и стационарно) [17]. Предыдущее исследование, проведенное в Японии, показало, что полипрагмазия является индуцирующим фактором риска побочных эффектов лекарственных препаратов, которые стали причиной необходимости обращения к врачу и последующей госпитализации [18].

При анализе побочного действия ЛС оказалось, что многих лекарственных осложнений можно было избежать при рациональном использовании ЛС при полифармакотерапии [19]. Неправильное применение ЛС приводит к значительной смертности, которая на 16% больше той, которая наблюдается при травматизме на производстве [20].

Для решения проблемы осложнений фармакотерапии вследствие врачебных ошибок еще недавно предлагалось совершенствовать преподавание фармакологии и клинической фармакологии в медицинских учебных заведениях, чтобы врач мог ориентироваться в огромном числе поступающих на фармацевтический рынок лекарственных препаратов и правильно выбирать нужное ЛС или оптимальную комбинацию ЛС конкретному больному [21]. В последующем возникла необходимость совершенствовать систему контроля безопасности ЛС с использованием реестров и баз данных, содержащих сведения о заболеваемости, смертности, зависимости осложнений фармакотерапии от потребления ЛС. По мере развития фармакологии и увеличе-

ния количества доступных ЛС увеличилась частота одновременного применения нескольких лекарственных препаратов, что стало причиной повышения риска развития нежелательных реакций. Этот риск можно уменьшить, если учитывать индивидуальные особенности пациента. Поэтому практические врачи должны владеть знаниями, умениями, навыками правильного выбора ЛС и соблюдать важнейший принцип клинической фармакологии — добиваться максимальной эффективности ЛС при обеспечении их безопасности.

По данным исследований, при использовании пяти и менее ЛС частота НЭЛС, вызванных лекарственными взаимодействиями, не превышает 5%, а при применении шести и более ЛС она увеличивается до 25%. В связи с повышением продолжительности жизни острота проблемы возрастает, поскольку пожилые люди, как правило, страдают несколькими заболеваниями, требующими одновременного использования нескольких ЛС. В условиях «лекарственной» полипрагмазии (полифармакотерапии) лекарственные взаимодействия нередко приводят к серьезным нежелательным реакциям или снижению эффективности лечения. Согласно результатам последних исследований, полипрагмазия (полифармакотерапия) имеет место у 53% полиморбидных пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а нерациональное медикаментозное лечение — у 28—30% таких больных [22]. Решить эти проблемы только совершенствованием обучения врачей в области фармакологии и системы фармаконадзора по причине ограниченности человеческой памяти невозможно. Поэтому ученые обратились к смежным дисциплинам — информатике и медицинской кибернетике, которые, базируясь на анализе больших объемов данных (PubMed, VigiBase, Cochrane, ГРЛС и др.), могут помочь разработать алгоритмы ИИ, позволяющие создавать и внедрять СППВР на основе использования больших данных доказательной медицины применения ЛС в виде моно- и полифармакотерапии в условиях коморбидности.

Обсуждение

Использование ИИ для снижения потенциальных рисков развития НЭЛС

СППВР призвана обеспечить снижение потенциальных рисков, минимизацию ущерба от НЭЛС, в том числе в условиях полифармакотерапии, и уменьшить издержки бюджетов на преодоление последствий этого ущерба.

Для этого следует анализировать большие данные, основанные только на результатах исследований ЛС, имеющих уровень доказательства А (метаанализ рандомизированных контролируемых исследований), и убедительных клинических рекомендациях, имеющих уровень доказательности 1. Такой подход соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и поисковых научных исследований РАН «Цифровизация процесса применения ле-

Здоровье и общество

карственных препаратов на основе единой платформы систем поддержки принятия решений и построения на их базе экспертных систем с целью обеспечения персонализированной эффективной и безопасной фармакотерапии и формирования у врачей профессиональных компетенций ИТ-медика». Для его реализации нужно создать систему поддержки принятия врачебных решений, которая должна быть направлена на персонализацию, а также повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии.

Хотя лекарственные взаимодействия проходят скрининг при регистрации лекарственного препарата, многие из них остаются незамеченными даже после окончания клинических испытаний из-за огромного количества возможных комбинаций. В настоящее время нет стандартного метода (программы) прогнозирования новых лекарственных взаимодействий, но совершенно определенно существует необходимость в разработке и внедрении таких методов.

Были попытки разработать несколько моделей использования ИИ для априорного обнаружения лекарственных взаимодействий по биологическим, физико-химическим и фармакокинетическим данным, но ни одна из них не достигла стадии клинического внедрения. Прогнозирование лекарственных взаимодействий с использованием программ машинного обучения обычно выполняется с помощью вычислений, связанных со сходством мишеней, путей доставки и структуры молекул-партнеров. Немногие исследования пытались предсказать комбинации из более чем двух ЛС, скорее всего, из-за огромного количества неопределенности, вносимой добавлением каждого нового вещества, и экспоненциального роста вычислительной мощности, требуемой с каждым добавленным лекарственным препаратом.

Разработаны основанные на машинном обучении модели для прогнозирования лекарственных взаимодействий путем интеграции данных, относящихся к фенотипическому, терапевтическому, геномному и структурному сходству комбинаций лекарственных веществ с использованием методов получения результатов сетевого анализа, опорного компьютерного вектора и логистической регрессии компьютерного обучения [23].

Предложена оригинальная модель прогнозирования лекарственных комбинаций на основании данных о свойствах отдельных препаратов, входящих в комбинацию [24]. Авторы исследовали, как изменяется точность прогноза в зависимости от типа ядра в архитектуре опорного компьютерного вектора, добившись наилучших результатов с гауссовым ядром: точность составила 69,1%.

В исследовании [25] использованы несколько оценок сходства для определения синергических и антагонистических комбинаций ЛС. Авторы разработали вероятностную модель, использующую измененную байесовскую сеть, названную подходом вероятностного ансамбля, который выводит эффек-

тивность комбинации лекарственных препаратов из оценок сходства, рассчитанных для химической структуры веществ каждой комбинации, последовательности белков-мишеней, сети взаимодействия белок—белок и химических взаимодействий с площадью под кривой рабочих характеристик воспринимающего устройства для лекарственных комбинаций (AUC-0,90) и прогнозируемые побочные эффекты при AUC 0,95. Это хорошая точность, особенно учитывая, что для каждой комбинации существует всего шесть векторов признаков. Каждый вектор является результатом нескольких вычислений, поэтому они могут содержать большой объем встроенной информации. Одним из недостатков, характерных для этой модели, является ее зависимость от сходства поискового запроса, категориальной переменной, которая иногда может быть присвоена субъективно.

Модели с использованием ИИ для прогнозирования синергических комбинаций лекарственных препаратов были разработаны для ЛС, применимых для лечения некоторых инфекционных заболеваний [26] и онкологических патологий [27].

Предложены способы, позволяющие предсказывать эффективность и безопасность комбинированного применения ЛС [24, 28, 29]. Обычно эти модели ориентированы либо на конкретное заболевание и используют данные, специфичные для конкретного случая пациента (данные по геномике или протеомике), либо предсказывают эффекты лекарственных комбинаций, используя только информацию, относящуюся к лекарственным веществам и их мишеням. Поэтому важно найти инструмент интеграции данных о конкретном пациенте, о ЛС, об их взаимодействиях.

Отечественные информационные поисковые системы лекарственных препаратов и их взаимодействий представлены рядом известных предложений.

Система «Энциклопедия лекарств РЛС» имеет облачный сервис для создания экспертной системы поддержки принятия врачебных решений «РЛС* Взаимодействие лекарств» (<http://aurora.rlsnet.ru/14/page7.html>). К его достоинствам можно отнести достоверность результатов, актуальность информации, совместимость и надежность. При этом достоверность и актуальность поддерживают признанные эксперты в области медицины. Данные сервиса регулярно актуализируются фармакологами. Работы по формированию и актуализации базы данных по взаимодействию ЛС проходят научное редактирование.

Еще одной системой для СППВР может служить «Электронный клинический фармаколог» (ЭКФ) — ассистент врача, призванный минимизировать риск врачебных ошибок и подобрать персонализированную фармакотерапию пациенту (<https://www.ecp.umkb.com/ecp-standard>). Эта система помогает сделать правильное назначение ЛС с указанием способа введения или составить оптимальную комбинацию ЛС. По результатам выбора и заданных показателей пациентов определяются лекарствен-

ные взаимодействия с учетом противопоказаний. Для подтверждения взаимодействия даются ссылки на источники информации (чаще всего это инструкция по медицинскому применению ЛС или утвержденные Минздравом России клинические рекомендации).

Аналогично работает программный продукт «Автоматизированный скрининг лекарственных назначений» Лаборатории «Элемент» (<https://element-lab.ru/services/avtomatizirovannyj-skrining-lekarstvennyh-naznachenij/>). Он также оперирует отдельными лекарственными препаратами, позволяя после ввода всех препаратов определить побочные эффекты и возможность взаимодействия. Но, в отличие от ЭКФ, данная система основана на иностранной базе Medi-Span Clinical.

Заключение

Представленные системы основаны только на экспертном наполнении базы данных и принятии решений на основе сравнения возможностей и противопоказаний действий ЛС, введенных пользователем. Такой подход работает быстро, поскольку происходит сравнение только лекарственных препаратов, введенных вручную (система лаборатории «Элемент» ограничивает это число 30 лекарственными препаратами), а вопросы доказательности взаимодействия являются справочной информацией, введенной экспертами (с указанием источников). Чаще всего такие системы опираются на информацию из инструкций к ЛС и методических рекомендаций. Эксперты обрабатывают информацию и вручную вводят ее. Таким образом, объемы информации ограничены их возможностями. В такие системы возможно вмешательство экспертов путем настройки семантического графа, выделения связей и непосредственного внесения информации.

Для медиков нужна система, которая позволяет оценивать не только взаимодействия ЛС, но и дает рекомендации по их практическому применению и возможностям замены какого-либо препарата аналогом. Для рассмотренных выше систем предполагается, что пользователь уже знает лекарственную комбинацию, т. е. медицинский работник уже провел этап исследования действий отдельных лекарственных препаратов, их наличия, способов применения или введения, возможно, имеет экспертный опыт применения данной комбинации. В таком случае рассмотренные выше системы просто отвечают медицинскому персоналу на вопрос, можно ли использовать данную лекарственную комбинацию, определяют возможные последствия (некоторые системы позволяют определить уровень доказательной базы последствий), предоставляют список аналогов и позволяют быстро находить справочную информацию по ЛС. Но вопросы по поддержке формирования решений они не решают.

Снизить риск развития НЭЛС и улучшить качество работы врача можно путем предоставления ему возможности наиболее полно использовать медицинскую информацию обо всех существующих ЛС и

их взаимодействиях для оптимального выбора фармакотерапии в любых, включая самые сложные, случаях лечения пациента, в том числе в условиях коморбидности. Для этого следует использовать алгоритм автоматизированной генерации предупреждений врача по потенциальным рискам совместного применения лекарственных препаратов.

Необходимо, чтобы СППРВ могла совершенствоваться при появлении новых ЛС и сведений о патогенезе заболеваний.

Следует полагать, что ИИ улучшит качество услуг в области медицины и здравоохранения только в том случае, если при его разработке и внедрении не будут забывать этические принципы и права человека. Согласно заявлению генерального директора ВОЗ (д-р Тедрос Аданом Гебрейесус), как и все новые технологии, ИИ обладает огромным потенциалом для улучшения здоровья миллионов людей во всем мире, но, как и все технологии, он также может быть использован неправильно и способен причинить вред.

При продвижении ИИ предлагаемые системы должны отвечать принципам адаптивности и устойчивого развития. Ученым следует постоянно оценивать востребованность предлагаемых СППРВ во время их практического использования с целью определения того, насколько они соответствуют ожиданиям и требованиям. Следует ясно понимать возможность возникновения трудностей обучения работников здравоохранения компьютерным технологиям, максимально облегчить их адаптацию к использованию СППРВ и учесть потенциальную потерю рабочих мест из-за использования автоматизированных систем.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 23-75-30012.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Seeger J. D., Kong S. X., Schumock G. T. Characteristics associated with ability to prevent adverse-drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*. 1998 Nov-Dec;18(6):1284–9.
- Montastruc J.-L., Lafaurie M., de Canecaude C. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2021;87(11):4334–40. doi: 10.1111/bcp.14851
- Gautier S., Bachelet H., Bordet R., Caron J. The cost of adverse drug reactions. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2003;4(3):319–26.
- Montastruc J.-L., Lafaurie M., de Canecaude C. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2021;87(11):4334–40. doi: 10.1111/bcp.14851
- Al Hamid A., Ghaleb M., Aljadhey H., Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2014;78(2):202–17.
- Silva L. T., Modesto A. C. F., Amaral R. G. Hospitalizations and deaths related to adverse drug events worldwide: Systematic review of studies with national coverage. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2022;78:435–66. doi: 10.1007/s00228-021-03238-2
- Carrasco-Garrido P., de Andrés L., Barrera V., de Miguel G., Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001–2006). *BMC Health Serv. Res.* 2010;10(1):24–30.
- Osanlou R., Walker L., Hughes D. A. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open*. 2022;12:e055551. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055551

REFERENCES

- Gallagher R. M., Kirkham J. J., Mason J. R. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One*. 2011;6:e28096.
- Hakkarainen K. M., Hedna K., Petzold M. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions — a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e33236.
- Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей. Под ред. Ю. Б. Белоусова, М. В. Леоновой. М.: Бионика; 2002. 368 с.
- Nwadiugwu M. C. Frailty and the risk of polypharmacy in the older person: enabling and preventative approaches. *J. Aging Res*. 2020;2:1—6.
- Brixner D., Biltaji E., Bress A., Unni S., Ye X., Mamiya T. The effect of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool on healthcare resource utilization and estimated costs in the elderly exposed to polypharmacy. *J. Med. Econ*. 2016;19(3):213—28. doi: 10.3111/13696998.2015.1110160
- Verdoorn S., Kwint H. F., Hoogland P., Gussekloo J., Bouvy M. L. Drug-related problems identified during medication review before and after the introduction of a clinical decision support system. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2018;43(2):224—31. doi: 10.1111/jcpt.12637
- Horn J. R., Hansten P. D., Chan L.-N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann. Pharmacother*. 2007;41:674—80.
- Yalçın N., Kasıkçı M., Çelik H. T., Allegaert K., Demirkan K., Yigit S., Yurdakök M. Novel Method for Early Prediction of Clinically Significant Drug–Drug Interactions with a Machine Learning Algorithm Based on Risk Matrix Analysis in the NICU. *J. Clin. Med*. 2022;11:4715. doi: 10.3390/jcm11164715
- Katsuno H., Tachi T., Matsuyama T., Sugioka M., Aoyama S., Osa-wa T., Noguchi Y., Yasuda M., Goto C., Mizui T., Teramachi H. Evaluation of the Direct Costs of Managing Adverse Drug Events in all Ages and of Avoidable Adverse Drug Events in Older Adults in Japan. *Front. Pharmacol*. 2021 Nov 17;12:761607. doi: 10.3389/fphar.2021.761607
- Matsuyama T., Tachi T., Katsuno H., Sugioka M., Aoyama S., Osa-wa T. Effects of Polypharmacy on the Prevalence of Adverse Drug Events Resulting in Outpatient Visits and Hospitalization. *Pharmazie*. 2021;76:279—86. doi: 10.1691/ph.2021.1427
- Лепяхин В. К., Астахова А. В., Овчинникова Е. А., Овчинникова Л. К. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии. *Качественная клиническая практика*. 2002;(1):71—7.
- Olsen P. M., Lorentzen H., Thomsen K., Fogtmann A. Medication errors in a pediatric department. *Ugeskr. Laeger*. 1997;159(16):2392—5.
- Лозинский Е. Ю., Шмыкова И. И., Лозинский М. Е. Ошибки в лекарственной терапии. *Pacific Medical Journal*. 2006;(4):41—4.
- Измозерова Н. В., Попов А. А., Курындина А. А., Гаврилова Е. И., Шамбатов М. А., Бахтин В. М. Полиморбидность и полипрагмазия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(1):20—6. doi: 10.20996/1819-6446-2022-02-09
- Cheng F., Zhao Z. Machine learning-based prediction of drug-drug interactions by integrating drug phenotypic, therapeutic, chemical, and genomic properties. *J. Am. Med. Inform. Assoc*. 2014;21(e2):e278—86.
- Sun Y., Xiong Y., Xu Q., Wei D. A hadoop-based method to predict potential effective drug combination. *Biomed. Res. Int*. 2014;2014:196858. doi: 10.1155/2014/196858
- Li X., Xu Y., Cui H., Huang T., Wang D. Prediction of synergistic anti-cancer drug combinations based on drug target network and drug induced gene expression profiles. *Artif. Intell. Med*. 2017;83:35—43.
- Mason D. J., Eastman R. T., Lewis R. P. I., Stott I. P., Guha R., Bender A. Using machine learning to predict synergistic antimalarial compound combinations with novel structures. *Front. Pharmacol*. 2018;9:20—2.
- Xia F., Shukla M., Brettin T., Garcia-Cardona C., Cohn J. Predicting tumor cell line response to drug pairs with deep learning. *BMC Bioinform*. 2018;19(Suppl. 18):486.
- Xu Q., Xiong Y., Dai H., Kumari K. M., Xu Q. PDC-SGB: prediction of effective drug combinations using a stochastic gradient boosting algorithm. *J. Theor. Biol*. 2017;417:1—7.
- Kastrin A., Ferk P., Leskos B. Predicting potential drug-drug interactions on topological and semantic similarity features using statistical learning. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196865.
- Seeger J. D., Kong S. X., Schumock G. T. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*. 1998 Nov-Dec;18(6):1284—9.
- Montastruc J.-L., Lafaurie M., de Canecaude C. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Brit. J. Clin. Pharmacol*. 2021;87(11):4334—40. doi: 10.1111/bcp.14851
- Gautier S., Bachelet H., Bordet R., Caron J. The cost of adverse drug reactions. *Exp. Opin. Pharmacother*. 2003;4(3):319—26.
- Montastruc J.-L., Lafaurie M., de Canecaude C. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Brit. J. Clin. Pharmacol*. 2021;87(11):4334—40. doi: 10.1111/bcp.14851
- Al Hamid A., Ghaleb M., Aljadhey H., Aslanpour Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Brit. J. Clin. Pharmacol*. 2014;78(2):202—17.
- Silva L. T., Modesto A. C. F., Amaral R. G. Hospitalizations and deaths related to adverse drug events worldwide: Systematic review of studies with national coverage. *Eur. J. Clin Pharmacol*. 2022;78:435—66. doi: 10.1007/s00228-021-03238-2
- Carrasco-Garrido P., de Andrés L., Barrera V., de Miguel G., Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001—2006). *BMC Health Serv. Res*. 2010;10(1):24—30.
- Osanlou R., Walker L., Hughes D. A. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open*. 2022;12:e055551. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055551
- Gallagher R. M., Kirkham J. J., Mason J. R. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One*. 2011;6:e28096.
- Hakkarainen K. M., Hedna K., Petzold M. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions — a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e33236.
- Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy: A guide for practitioners [Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей]. Eds Yu. B. Belousova, M. V. Leonova. Moscow: Bionics; 2002. 368 p. (in Russian).
- Nwadiugwu M. C. Frailty and the risk of polypharmacy in the older person: enabling and preventative approaches. *J. Aging Res*. 2020;2:1—6.
- Brixner D., Biltaji E., Bress A., Unni S., Ye X., Mamiya T. The effect of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool on healthcare resource utilization and estimated costs in the elderly exposed to polypharmacy. *J. Med. Econ*. 2016;19(3):213—28. doi: 10.3111/13696998.2015.1110160
- Verdoorn S., Kwint H. F., Hoogland P., Gussekloo J., Bouvy M. L. Drug-related problems identified during medication review before and after the introduction of a clinical decision support system. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2018;43(2):224—31. doi: 10.1111/jcpt.12637
- Horn J. R., Hansten P. D., Chan L.-N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann. Pharmacother*. 2007;41:674—80.
- Yalçın N., Kasıkçı M., Çelik H. T., Allegaert K., Demirkan K., Yigit S., Yurdakök M. Novel Method for Early Prediction of Clinically Significant Drug–Drug Interactions with a Machine Learning Algorithm Based on Risk Matrix Analysis in the NICU. *J. Clin. Med*. 2022;11:4715. doi: 10.3390/jcm11164715
- Katsuno H., Tachi T., Matsuyama T., Sugioka M., Aoyama S., Osa-wa T., Noguchi Y., Yasuda M., Goto C., Mizui T., Teramachi H. Evaluation of the Direct Costs of Managing Adverse Drug Events in all Ages and of Avoidable Adverse Drug Events in Older Adults in Japan. *Front. Pharmacol*. 2021 Nov 17;12:761607. doi: 10.3389/fphar.2021.761607
- Matsuyama T., Tachi T., Katsuno H., Sugioka M., Aoyama S., Osa-wa T. Effects of Polypharmacy on the Prevalence of Adverse Drug Events Resulting in Outpatient Visits and Hospitalization. *Pharmazie*. 2021;76:279—86. doi: 10.1691/ph.2021.1427
- Lepakhin V. K., Astakhova A. V., Ovchinnikova E. A., Ovchinnikova L. K. Medical errors as a cause of drug therapy complications. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2002;(1):71—7 (in Russian).
- Olsen P. M., Lorentzen H., Thomsen K., Fogtmann A. Medication errors in a pediatric department. *Ugeskr. Laeger*. 1997;159(16):2392—5.
- Lozinskij E. Yu., Shmykova I. I., Lozinskij M. E. Mistakes in drug therapy. *Pacific Medical Journal*. 2006;(4):41—4 (in Russian).

22. Izmozherova N. V., Popov A. A., Kuryndina A. A., Gavrilova E. I., Shambatov M. A., Bahtin V. M. Polymorbidity and polypharmacy in patients with high and very high cardiovascular risk. *Racion-al'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2022;18(1):20—6. doi: 10.20996/1819-6446-2022-02-09 (in Russian).
23. Cheng F, Zhao Z. Machine learning-based prediction of drug-drug interactions by integrating drug phenotypic, therapeutic, chemical, and genomic properties. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2014;21(e2):e278–86.
24. Sun Y., Xiong Y., Xu Q., Wei D. A hadoop-based method to predict potential effective drug combination. *Biomed. Res. Int.* 2014;2014:196858. doi: 10.1155/2014/196858
25. Li X., Xu Y., Cui H., Huang T., Wang D. Prediction of synergistic anti-cancer drug combinations based on drug target network and drug induced gene expression profiles. *Artif. Intell. Med.* 2017;83:35—43.
26. Mason D. J., Eastman R. T., Lewis R. P. I., Stott I. P., Guha R., Bender A. Using machine learning to predict synergistic antimalarial compound combinations with novel structures. *Front. Pharmacol.* 2018;9:20—2.
27. Xia F, Shukla M., Brettin T., Garcia-Cardona C., Cohn J. Predicting tumor cell line response to drug pairs with deep learning. *BMC Bioinform.* 2018;19(Suppl. 18):486.
28. Xu Q., Xiong Y., Dai H., Kumari K. M., Xu Q. PDC-SGB: prediction of effective drug combinations using a stochastic gradient boosting algorithm. *J. Theor. Biol.* 2017;417:1—7.
29. Kastrin A., Ferk P., Leskos B. Predicting potential drug-drug interactions on topological and semanticsimilarity features using statistical learning. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196865.