

## ИПМ им.М.В.Келдыша РАН • Электронная библиотека

## Препринты ИПМ • Препринт № 37 за 2024 г.



ISSN 2071-2898 (Print) ISSN 2071-2901 (Online)

### Ю.Н. Орлов, Т.В. Сивакова

Модель оценки значимости побочных эффектов при применении нескольких лекарственных средств

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International



Рекомендуемая форма библиографической ссылки: Орлов Ю.Н., Сивакова Т.В. Модель оценки значимости побочных эффектов при применении нескольких лекарственных средств // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2024. № 37. 24 с. <a href="https://doi.org/10.20948/prepr-2024-37">https://doi.org/10.20948/prepr-2024-37</a>
<a href="https://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2024-37">https://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2024-37</a>

# Ордена Ленина ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ имени М.В.Келдыша Российской академии наук

Ю.Н. Орлов, Т.В. Сивакова

Модель оценки значимости побочных эффектов при применении нескольких лекарственных средств

## Орлов Ю.Н., Сивакова Т.В.

Модель оценки значимости побочных эффектов при применении нескольких лекарственных средств

Построена модель ранжирования побочных эффектов при совместном применении лекарственных препаратов на примере хронической сердечной недостаточности. Разработан численный алгоритм, основанный на выделении полносвязных подграфов, позволяющий сократить объем вычислений при анализе комбинаций нескольких препаратов. Приведены результаты тестовых расчетов. Разрабатываемая программа может быть полезна в качестве части системы поддержки принятия врачебных решений.

*Ключевые слова:* большие данные, извлечение знаний, лекарственные средства, обработка инструкций

## Orlov Yu.N., Sivakova T.V.

The model for assessing the significance of side effects in the use of several drugs

The model for ranking side effects in the combined use of drugs is constructed using the example of chronic heart failure. A numerical algorithm based on the allocation of fully connected subgraphs has been developed, which reduces the amount of calculations when analyzing combinations of several drugs. The results of the test calculations are presented. The program being developed can be useful as a medical decision support system.

**Keywords:** big data, knowledge extraction, medicines, instruction processing

## Содержание

Введение	3
1. Модель ранговой оценки воздействия ЛС	4
2. Расчет ранга воздействия нескольких ЛС	7
3. Пример результата обработки инструкций	8
Заключение	22
Библиографический список	23

#### Введение

В настоящей работе формулируется модель оценки опасности совместного действия нескольких лекарственных средств (далее — ЛС) в части побочных эффектов на основе обработки информации, содержащейся в инструкциях по применению ЛС. Обработка информации предполагает использование методов автоматического семантического анализа для выделения в инструкциях ключевых слов и словосочетаний, определяющих эффекты воздействия препаратов на организм человека.

Выбор инструментария машинного обучения для формирования данных, которые могут быть использованы системой поддержки принятия врачебных обусловлен фактическим положением дел экспериментов в этой области, т.е. с проведением клинических испытаний. Основная проблема состоит в том, что данные, получаемые в ходе таких испытаний, являются косвенными. Пусть в результате тестирования препаратов на группе испытуемых людей получены результаты об эмпирической частоте проявления того или иного эффекта. Эти результаты, однако, не объясняют принцип взаимодействия данного препарата с другими препаратами микрофлорой Следовательно, конкретного человека. обсуждение взаимодействия ЛС на основе их химического состава не особенно полезно, так как эксперимент проводится не в химической колбе, а в сложном и, строго говоря, неизвестно как функционирующем живом организме. В этой связи использование формального метода сложения рангов тяжести возможных последствий имеет примерно ту же степень обоснованности и не требует проведения еще каких-то экспериментов на людях.

Вторая не менее серьезная проблема связана с невозможностью сбора достоверной статистики по применению большого числа препаратов. Например, если анализируется возможность назначения 5 и более ЛС из набора хотя бы 100 препаратов (не говоря уже о 1000 препаратов), то надо собрать статистику по последствиям приема каждого из возможных  $100^5/5! \approx 10^8$  сочетаний. Если различных последствий порядка 100, то размерность вектора сочетаний препаратов и последствий имеет порядок  $10^{10}$ , что превосходит полное число людей на Земле. Поэтому необходимо разработать методику косвенной оценки эффективности полифармакотерпаии.

Исследования в области применения машинного обучения для анализа взаимодействия ЛС предпринимаются давно и ведутся достаточно интенсивно. Однако практически все эти работы относятся к анализу последствий парного взаимодействия (см., напр., [1-5]), тогда как практический интерес представляет анализ приема 5 и более ЛС. Парный анализ привлекателен тем, что он может быть проведен для весьма большого (порядка 10 тыс.) числа ЛС. Обзоры работ в этой области содержатся, например, в [6,7]. Однако увеличение числа

одновременно принимаемых препаратов не позволяет провести полноценное исследование из-за большой размерности такой задачи.

Существуют также относительно немногочисленные исследования в практической области, представляющие собой слабо систематизированные опытные данные по лечению конкретных пациентов. В них отмечается, что в принимаемых увеличением числа одновременно вероятность нежелательного лекарственного взаимодействия повышается, но количественных характеристик не приводится, никаких поскольку статистическая достоверность наблюдений невелика. Указывается также, что часто приходится назначать от 4 до 8 препаратов одновременно, поэтому группу высокого риска в этом отношении представляют лица пожилого возраста.

Следовательно, на современном этапе нет возможности систематизировать экспериментальные данные в силу их существенной неполноты. Также нет возможности провести полноценное машинное обучение по анализу приема порядка 10 лекарственных средств, выбираемых из 10 тыс. препаратов, из-за большой размерности задачи. Поэтому представляется необходимым разработать упрощенную методику автоматического извлечения и комбинации информации, содержащейся в инструкциях по применению ЛС, как первый шаг на пути системы поддержки принятия врачебных решений в этой области.

## 1. Модель ранговой оценки воздействия ЛС

Поскольку нет точной в математическом смысле оценки результата воздействия ЛС на организм человека, следует применить ранжирование нежелательных эффектов, исходя из экспертных мнений. Таким мнением мы будем считать классификацию эффектов, содержащихся в инструкциях по применению ЛС.

Ранг воздействия определяется числовым показателем, нормируемым на некоторое число, которое выбирается в качестве граничного уровня, переход через который не желателен. Положим критический максимальный ранг, описывающий результат отрицательного воздействия ЛС на человека, равным числу 1. Минимальный ранг, который будем соотносить с небольшими побочными эффектами, положим равным числу 0,1. Прочие ранги варьируются в зависимости от степени тяжести последствий и важности органа, на который они действуют, от 0,10 до 0,90 с шагом 0,01. Такая точность присвоения рангов обусловлена тем, что органов воздействия и побочных эффектов имеется в инструкциях порядка ста.

Опишем концепцию экспертного присвоения ранга тому или иному эффекту. Представляемая ниже таблица 1 рангов эффектов предварительная, она может быть скорректирована с привлечением большего числа экспертов, а также расширена для включения в анализ более широкой группы препаратов.

В разделе «фармакологические свойства», который содержит в себе подразделы «фармакокинетика» и «фармакодинамика», находятся ключевые слова, по которым определяется орган, на который воздействует препарат. Разделы инструкций «противопоказания» и «с осторожностью» на данном этапе не рассматриваются, поскольку они имеют смысл при индивидуальном назначении препарата. В разделе «побочное действие» перечислены основные системы организма, на которые осуществляется воздействие, а также примерная частота возникновения тех или иных последствий.

отбираются эффекты, Сначала имеющие максимальную степень опасности. Хотя среди них есть риск летального исхода, мы присваиваем такому эффекту ранг 0,9, а не 1, поскольку данное ЛС все же прописывают. Значит, оно считается допустимым. Мы предполагаем, что сильные эффекты не должны быть еще более усилены приемом второго препарата с аналогичным действием, поэтому, чтобы не допустить такого варианта, ранги сильных эффектов варьируются от 0,5 до 0,9. Таковы, например, эффекты «выраженная брадикардия», «гипер(гипо)калиемия», «внутричерепное кровоизлияние». Заметим, что сам эффект в инструкции может быть классифицирован как сильный (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, описываемой далее.

После сильных воздействий классифицируются эффекты, которые можно считать условно слабыми. Это такие эффекты, как «утомляемость», «тошнота», «кашель» и т.п. Их ранг варьируется от 0,10 (минимальный) до 0,19.

Остальные эффекты относятся к среднему классу с рангами от 0,20 до 0,49. При выставлении рангов этой категории мы учитываем ДЛЯ ориентировочную частоту возникновения эффекта. Так, если достаточно сильный, например «ангионевротический отек», то в случае частого возникновения его ранг равен максимальному для этой категории значению 0,49, в случае нечастого 0,30, в редких и очень редких случаях 0,20. Если эффект средней силы типа «дыхательная недостаточность», то при частом возникновении ранг эффекта полагается равным 0,40, при нечастом 0,30, при редком 0,25 и при очень редком 0,20. В таблице 1 для эффектов среднего класса приведены их максимальные ранги.

Воздействие на органы (сердце, печень, почки, легкие и т.п.), которое содержится в разделе «фармакологические свойства», также будем относить к средней категории рангов с учетом условной важности органа и силы воздействия.

Таблица 1. Оценочные ранги эффектов возлействия ЛС

No	эффект	ранг	№	эффект	ранг
	сильные	0,90- 0,50	40	флебит	0,35
1	инфаркт	0,90	41	гастрит	0,34

2	гангрена Фурнье	0,88	42	конъюнктивит	0,32
3	внутричерепное кровоизлияние	0,87	43	дисменорея	0,30
4	гипокалиемия	0,86	44	пневмония	0,29
5	гиперкалиемия	0,85	45	тромбоэмболия	0,29
6	анафилактический шок	0,84	46	стоматит	0,27
7	лейкопения	0,83	47	синдром Рейно	0,25
8	брадикардия	0,80	48	парестезия	0,23
9	фибрилляция	0,77	49	ринорея/фарингит	0,23
10	гипертензия	0,75	50	паранойя	0,21
11	гипогликемия	0,73	51	гинекомастия	0,20
12	гепатит	0,70		слабые	0,19-0,10
13	желудочно-кишечное кровотечение	0,68	52	тошнота/рвота	0,19
14	язва пищевода	0,67	53	неврит/нейропатия	0,19
15	желудочковая экстрасистолия	0,65	54	анорексия	0,18
16	гипотензия	0,63	55	обморок	0,18
17	тахикардия	0,62	56	кашель/ринит	0,17
18	кетоацидоз	0,60	57	озноб/лихорадка	0,17
19	бронхоспазм	0,57	58	васкулит	0,17
20	отек легких	0,55	59	псориаз/алопеция	0,17
21	глаукома	0,53	60	бессонница	0,16
22	стенокардия	0,50	61	дизурия/полиурия	0,16
	средние	0,49- 0,20	62	дерматит	0,15
23	отек Квинке	0,49	63	вертиго	0,15
24	атриовентрикулярная блокада	0,49	64	диарея/запор	0,15
25	некроз	0,49	65	снижение либидо	0,15
26	бронхиальная астма	0,48	66	артралгия	0,14
27	агранулоцитоз	0,47	67	подагра	0,13
28	панкреатит	0,46	68	тремор	0,12
29	гематурия	0,45	69	экзема/крапивница	0,12
30	гиперурикемия	0,44	70	галлюцинации	0,12
31	тромбоцитопения	0,43	71	полипоз	0,11
32	гипертиреоз	0,42	72	миалгия/судороги	0,11
33	синдром Стивенса- Джонсона	0,41	73	отек лица/конечностей	0,11
34	язва желудка	0,40	74	нарушение слуха/зрения/вкуса	0,11

35	эозинофилия	0,39	75	припухлость суставов	0,10
36	гипербилирубинемия	0,38	76	головная боль	0,10
37	фиброз	0,38	77	астения/утомляемость	0,10
38	нефролитиаз	0,36	78	приливы	0,10
39	почечная	0,36	79	изжога	0,10
	недостаточность				

Подчеркнем, что приведенные оценки являются следствием «общих соображений» и не претендуют на математическую или фармакологическую обоснованность. На данном этапе это всего лишь предварительные оценочные суждения, которые могут и должны быть скорректированы с учетом мнений практикующих специалистов.

## 2. Расчет ранга воздействия нескольких ЛС

Таким образом, с каждым препаратом мы связываем *N*-мерный вектор побочных эффектов, где N есть количество выделенных в инструкциях органов воздействия, описанных в фармакологических свойствах, и побочных эффектов. Тогда на первом этапе классификации составляем матрицу рангов  $R_{ik}$  , т.е. упорядоченный набор числовых значений, где i есть номер препарата, а k есть номер эффекта. Элементы матрицы  $R_{ik}$  — это введенные выше числа от 0,1 до 0,9 в соответствии с ранжированием степени тяжести эффектов. Эта матрица является основным источником для получения приближении» сведений о возможности сочетания нескольких ЛС. Нулевое приближение состоит в том, что далее мы не обсуждаем химическое взаимодействие препаратов как между собой, так и с нутриомом, а лишь отмечаем направленность общих эффектов, если таковая имеется. Эта направленность выражается суммой соответствующих рангов. Так, если мы интересуемся эффектами от применения двух препаратов с номерами  $i_1$  и  $i_2$ , причем  $i_1 \neq i_2$ , то для получения соответствующей ранговой оценки надо сложить ранги каждого из препаратов, отвечающие выбранному эффекту. Обозначим результат такого суммарного воздействия  $r_{i_1i_2k}$ . Тогда

$$r_{i_1 i_2 k} = R_{i_1 k} + R_{i_2 k} \,. \tag{1}$$

В нашей модели предполагается, что одно и то же лекарство не принимается дважды — в том смысле, что однократный прием отвечает той дозировке, которая была прописана. Поэтому индексы ЛС в формуле (1) различны.

Таким образом, из матрицы рангов  $R_{ik}$  можно выделить все возможные комбинации пар строк  $i_1$ ,  $i_2$ , при которых в данном столбце k не получается суммарного значения  $r_{i_1i_2k}$ , большего единицы. Поскольку единичный ранг является критическим уровнем для каждого эффекта, то результатом такого

отбора по критерию  $r_{i_1i_2k}$  < 1 является совокупность допустимых пар ЛС. Те пары препаратов, для которых хотя бы по одному эффекту суммарный ранг (1) оказывается большим или равным единице, образуют группу недопустимых сочетаний и исключаются из дальнейшего рассмотрения.

В общем случае при рассмотрении совместного применения n препаратов анализируется величина

$$r_{i_1 i_2 \dots i_n k} = \sum_{i=1}^n R_{i_j k} . {2}$$

Условие применимости:  $r_{i_1 i_2 \dots i_n k} < 1$  для любого эффекта k .

В результате такого рангового оценивания на первом этапе выделяются группы попарно несовместных препаратов. Оставшаяся часть пар ЛС делится на три категории по той же схеме градаций, что и отдельные препараты, что позволяет 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 отбираются совместимые тройки препаратов. Далее аналогично происходит отбор совместного применения препаратов заданного количества n.

Разумеется, вместо линейной оценки (2) можно было бы ввести и некую нелинейную суперпозицию рангов, однако для предложения такой модели у нас в настоящее время мало информации.

## 3. Пример результата обработки инструкций

Применим описанный алгоритм к оценке совместного воздействия препаратов, которые прописываются при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Для анализа были отобраны следующие 54 ЛС (таблица 2).

Таблица 2. Препараты, применяемые при ХСН

		,	1 1 / 1
1	Амиодарон	28	Морфин
2	Амлодипин	29	Небиволол
3	Апиксабан	30	Никорандил
4	Ацетазоламид	31	Нитроглицерин
	А петипоалинилорая кислота		Нитропруссида натрия
5	Ацетилсалициловая кислота	32	дигидрат
6	Бисопролол	33	Норэпинефрин
7	Валсартан	34	Периндоприл
			Противогриппозная и
	Валсартан+сакубитрил		противопневмококковая
8		35	вакцинация
9	Гидрохлоротиазид	36	Рамиприл

10	Дабигатрана этексилат	37	Ранолазин
11	Дапаглифлозин	38	Ривароксабан
12	Дигоксин	39	Сертралин
13	Добутамин	40	Ситаглиптин
14	Допамин	41	Спираприл
15	Железа карбоксимальтозат	42	Спиронолактон
16	Ивабрадин	43	Торасемид
17	Изосорбида динитрат	44	Триметазидин
18	Канаглифлозин	45	Фелодипин
19	Кандесартан	46	Фозиноприл
20	Каптоприл	47	Фондапаринукс натрия
21	Карведилол	48	Фуросемид
22	Левосимендан	49	Хинаприл
23	Лизиноприл	50	Эмпаглифлозин
24	Линаглиптин	51	Эналаприл
25	Лозартан	52	Эпинефрин
26	Метопролол	53	Эплеренон
27	Метформин	54	Эсциталопрам

В таблице 3 представлены ранги эффектов воздействия, типы которых указаны в таблице 1, для препаратов из таблицы 2.

Таблица 3. Начало. Ранги  $R_{ik}$  сильных эффектов воздействия препаратов для лечения XCH

эффект ЛС	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1						0,84		0,40			
2	0,90						0,83	0,80	0,77		
3								-			
4							0,83				
5							,				
6							0,83				
7							- ,				
8				0,86							
9				0,86		0,84	0,83	0,40			
10			0,87	,		0,84	Í				
11		0,88	-								0,73
12		,		0,42				0,80			,
13	0,90			0,45				0,40	0,77	0,75	
14								0,40		0,38	

15					0,42				0,35	
16					*, :=		0,80		,	
17							*,**			
18										0,73
19				0,85		0,83				
20				0,00		0,00				
21						0,83	0,80			0,73
22			0,86			*,**	*,**	0,77		3,72
23	0,90		0,00	0,85		0,83	0,80	0,77		
24	0,70			0,02		0,05	0,00			0,73
25							0,40	0,38		0,75
26						0,83	0,80	0,50		0,73
27						0,05	0,00			0,75
28										
29							0,45			
30				0,85			0,.0			
31				0,02						
32							0,80			
33							0,80		0,75	
34	0,90					0,42	*,**		-,,-	
35						*, :=				
36	0,90	0,87		0,43	0,42	0,40				
37		2,01		*,	*, :=	0,40				
38						*,				
39						0,40				
40						*,				0,73
41	0,90									
42										
43										
44										
45	0,90									0,73
46	0,90	0,87		0,85	0,84					
47			0,86							
48					0,84	0,83				
49	0,90									
50										0,73
51	0,90						0,80			
52			0,86				0,80	0,77		
53	0,90			0,85				0,77		
54					0,84		0,80			

Таблица 3. Продолжение. Ранги  $R_{ik}$  сильных эффектов воздействия препаратов для лечения XCH

эффект ЛС	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1	0,70				0,31			0,57			
2	0,70				0,63	0,62		-	0,55		
3		0,68			0,63	0,62			-		
4	0,70				-	-					
5		0,68	0,67					0,57			
6					0,63			-			
7					-						
8					0,63						
9	0,70	0,68			0,32				0,55	0,53	
10		,						0,57			
11							0,60				
12				0,65		0,62					
13				0,65				0,57			0,50
14		0,68		0,65	0,31			0,57			0,50
15		- )		- ,	0,31	0,62		- ,			- ,
16				0,65							
17				,,,,	0,63	0,62					
18					0,63	0,02	0,60				
19	0,70				0,02		0,00				
20	0,70				0,63	0,62					
21	0,70				0,63	0,02		0,57			0,50
22				0,65	0,63	0,62		- ,- ,			*,* *
23	0,70			,,,,	0,63	0,62		0,57			
24	2,1.0				*,**	-,		- ,- ,			
25					0,31	0,30					0,25
26					0,63	3,23		0,57			0,50
27	0,70				0,02			0,0 /			0,00
28	0,70							0,57	0,55		
29					0,63			0,57	,,,,,		
30	0,70	0,68	0,67		0,30			, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,			
31	2,1.0	0,00	2,2,		0,63	0,62					
32					0,63	0,62					
33					3,00	0,62				0,53	
34	0,70	0,68	0,67		0,30	0,62		0,57		3,55	0,50
35	-,, -	-,00	-,0,		- ,- 0	-,		- ,- ,			-,
36	0,70				0,63	0,62		0,57			0,50
37	5,70				0,63	-,02		0,07			0,00
38	0,35	0,68			0,63	0,32					
39	0,55	0,35			0,32	0,30		0,57			
40		3,55			3,32	3,50		3,37			
41	0,70				0,63	0,62					0,50

42		0,68						
43					0,62			
44	0,70			0,63	0,62			
45				0,63	0,62			0,50
46	0,70	0,68		0,63	0,62	0,57		0,50
47		0,68						
48								
49	0,70	0,68			0,62			0,50
50								
51	0,70				0,62	0,57		0,50
52					0,62	0,57	0,55	
53								
54	0,70	0,68		0,63	0,62			

Таблица 3. Продолжение. Ранги  $R_{ik}$  эффектов воздействия препаратов для лечения XCH

<b>эффект</b> ЛС	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
1	0,49		0,49		0,47	0,46				0,42	
2	0,49								0,43		
3			0,49								
4					0,47				0,43		0,41
5	0,49										
6					0,47				0,43		
7	0,49						0,45		0,43		
8											
9					0,47	0,46			0,43		0,41
10	0,49								0,43		
11	0,49										
12		0,49	0,49								
13											
14			0,25								
15											
16		0,49									
17											0,41
18											
19	0,49				0,47						
20					0,47				0,43		
21		0,49							0,43		
22											
23	0,49	0,49			0,47	0,46			0,43		
24	0,49					0,46					

25	0,49					0,46		0,43		
26	0,49	0,49			0,47	0,10		0,13		
27	0,12	0,17			0,17					
28						0,46				
29	0,49	0,49				0,.0	0,45			
30	2,12	*,**					2,12			
31										
32										
33	0,49		0,49							
34	0,49		-, -		0,25	0,46		0,20		
35	1,1				-, -	- , -				
36	0,49			0,48	0,20	0,20		0,20		0,41
37	0,49			ĺ	,	0,46		0,20		,
38	,					,		0,43		
39			0,49					0,20		
40	0,49		Í			0,46		0,20		0,41
41	0,49		0,49			0,46		0,43		0,41
42								0,43		0,41
43						0,46				
44	0,49							0,43		
45	0,20									
46	0,37					0,32		0,33	0,25	
47	0,49							0,43		
48						0,27		0,43		
49	0,49					0,46		0,43		
50										
51	0,49			0,48		0,46				0,41
52	0,49									
53	0,49									
54	0,49							0,43		

Таблица 3. Продолжение. Ранги  $R_{ik}$  эффектов воздействия препаратов для лечения XCH

эффект ЛС	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
1		0,39		0,38			0,35				
2			0,38								
3											
4						0,36					
5											
6											
7											
8						0,36					

9							
10							
11							
12							
13							
14	0,39						
15							
16							
17							
18							
19							
20			0,36				
21		0,38					
22							
23			0,36				
24							
25		0,38		0,34	0,32		
26		0,38			0,32		
27							
28							
29							
30							
31					0,32		
32							
33			0,36				
34	0,39		0,18				
35							
36		0,38			0,32		
37			0,36				
38					0,32		
39							
40							
41			0,36				
42			0,36	0,34		0,3	
43							
44							
45							
46			0,36				0,25
47				0,34			
48	0,3		0,36				
49			0,32				0,23
50							
51	0,39						

52						
53	0,3		0,36			
54						

Таблица 3. Продолжение. Ранги  $R_{ik}$  эффектов воздействия препаратов для лечения XCH

1	эффект	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
2         0         0         0,20         0,19         0,18           3         0         0         0         0,19         0,18           5         0         0         0,23         0,19         0         0           6         0         0         0,23         0,19         0         0           7         0         0         0,19         0         0,18           9         0         0         0,19         0         0,18           10         0         0,19         0,18         0,18           11         0         0         0,19         0,18         0,18           13         0         0,23         0,20         0,19         0,18         0,18           13         0         0,23         0,20         0,19         0,18         0,18           13         0         0,23         0,23         0,19         0,18         0,18           15         0         0,23         0,23         0,19         0,18         0,18           16         0         0         0,23         0,19         0,19         0,18           18         0         0,19<	<u>ЛС</u>	7.5	10	т,	-10	77		31			J-T	
3         0,19         0,18           4         0,23         0,19         0,18           6         0,23         0,19         0,19           7         0         0,19         0,19           8         0,19         0,19         0,18           9         0         0,19         0,19         0,18           10         0         0,19         0,18         0,18           11         0         0,23         0,20         0,19         0,18         0,18           13         0         0,23         0,20         0,19         0,18         0,18           14         0         0,23         0,19         0,18         0,18           15         0,23         0,23         0,19         0,18         0,18           16         0         0,19         0,18         0,18           17         0         0,23         0,19         0,18         0,18           18         0         0,23         0,19         0,18         0,18           18         0         0,23         0,19         0,19         0,18           22         0         0,25         0,23         0,19<										0,19		
4         0.23         0.19         0.19         0.19           6         0.23         0.19         0.19         0.18           7         0.23         0.19         0.19         0.18           8         0.19         0.19         0.18         0.18           9         0.19         0.19         0.18         0.18           10         0.23         0.20         0.19         0.18         0.18           11         0.23         0.20         0.19         0.18         0.18           13         0.23         0.23         0.19         0.18         0.18           14         0.23         0.23         0.19         0.18         0.18           15         0.23         0.23         0.19         0.18         0.18           16         0.23         0.23         0.19         0.18         0.18           18         0.09         0.23         0.19         0.19         0.18           18         0.09         0.23         0.19         0.19         0.18           22         0.25         0.23         0.19         0.19         0.18           23         0.23         0.19								0,20			0,18	
5         0,19         0,19         0,19           6         0,19         0,19         0,18           7         0,19         0,19         0,18           8         0,19         0,19         0,18           10         0,19         0,19         0,18           11         0,19         0,19         0,18           12         0,23         0,23         0,19         0,18         0,18           13         0,23         0,23         0,19         0,18         0,18           14         0,19         0,23         0,19         0,18         0,18           15         0,23         0,23         0,19         0,18         0,18           16         0,23         0,23         0,19         0,18         0,18           18         0,23         0,23         0,19         0,18         0,18           19         0,23         0,19         0,19         0,18           19         0,27         0,23         0,19         0,19         0,18           20         0,27         0,23         0,19         0,19         0,18           22         0         0,23         0,19									0,19			0,18
6         0.00         0.												
7         0         0,19         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,18         0,18         0,19         0,18         0,19         0,19         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,18         0,18<					0,23							
8         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,18         0,18         0,19         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,									0,19			
9												
10									0,19			0,18
11         12         0,23         0,20         0,19         0,18         0,18           13         0,23         0,19         0,18         0,18           14         0,19         0,19         0,19           15         0,23         0,19         0,19           16         0,19         0,18         0,18           17         0,19         0,19         0,18           18         0,19         0,19         0,18           19         0,27         0,23         0,19         0           20         0,27         0,23         0,19         0           21         0,25         0,23         0,19         0           22         0,23         0,19         0,19         0           23         0,23         0,23         0,19         0,18           24         0,23         0,23         0,19         0,18           25         0,23         0,23         0,19         0,19           28         0,25         0,23         0,19         0,19           30         0,19         0,19         0,18           31         0,19         0,19         0,18									0,19			0,18
12         0,23         0,20         0,19         0,18         0,18           13         0,23         0,19         0,19         0           14         0,19         0,19         0         0           15         0,23         0,19         0         0,18           16         0,19         0,19         0,18         0,18           17         0,19         0,19         0,18         0,18           18         0,19         0,19         0,18         0,18           19         0,27         0,23         0,19         0         0           20         0,27         0,23         0,19         0<									0,19			
13         0,23         0,19         0,19           14         0,19         0,19         0,18           15         0,23         0,19         0,18           16         0,19         0,19         0,18           17         0,019         0,19         0,18           18         0,19         0,19         0,19           20         0,27         0,23         0,19         0,19           21         0,25         0,23         0,19         0,19           22         0,19         0,23         0,19         0,19           24         0,23         0,23         0,19         0,18           26         0,25         0,23         0,19         0,19         0,18           27         0,23         0,19         0,19         0,18           29         0,25         0,23         0,19         0,19           30         0,19         0,19         0,18           30         0,19         0,19         0,18           31         0,19         0,19         0,18           33         0,19         0,19         0,18           34         0,23         0,19         <												
14         0,19         0,19         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,19         0,18         0,19         0,19         0,19         0,19         0,19         0,19         0,19         0,19         0,19         0,19         0,19         0,19         0,19         0,19         0,19         0,18         0,19         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,19         0,18         0,18         0,19         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,19         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0,18         0					0,23			0,20	0,19		0,18	0,18
15         0,23         0,19         0,18           16         0,19         0,19         0,18           17         0,19         0,19         0,18           18         0,19         0,19         0,19           20         0,27         0,23         0,19         0,19           21         0,25         0,23         0,19         0,19           22         0,23         0,23         0,19         0,19           24         0,23         0,23         0,19         0,18           26         0,25         0,23         0,19         0,19           28         0,25         0,23         0,19         0,18           29         0,25         0,23         0,19         0,18           30         0,19         0,19         0,18           31         0,19         0,19         0,18           33         0,19         0,19         0,18           34         0,23         0,19         0,18					0,23				0,19			
16         0,18           17         0,19           18         0,19           19         0,19           20         0,27           0,25         0,23           21         0,25           22         0,19           23         0,19           24         0,23           25         0,23           26         0,25           27         0,23           28         0,23           29         0,25           30         0,19           31         0,19           31         0,19           33         0,19           33         0,19           33         0,19           34         0,23           0,19         0,18									0,19			
17       0,19       0,18         18       0,19       0,19         19       0,19       0,19         20       0,27       0,23       0,19         21       0,25       0,23       0,19         22       0,19       0,19         23       0,23       0,19       0,19         24       0,23       0,19       0,19       0,18         26       0,25       0,23       0,19       0,19       0,18         27       0,19       0,23       0,19       0,19       0,18         29       0,25       0,23       0,19       0,19       0,18         30       0,19       0,19       0,19       0,18         31       0,19       0,19       0,18         33       0,19       0,19       0,18         34       0,23       0,19       0,19       0,18					0,23				0,19			
17       0,19       0,18         18       0,19       0,19         20       0,27       0,23       0,19         21       0,25       0,23       0,19         22       0,19       0,19         23       0,23       0,23         24       0,23       0,23         25       0,23       0,19       0,19         26       0,25       0,23       0,19       0,19         28       0,23       0,19       0,19         30       0,19       0,19       0,18         30       0,19       0,19       0,18         31       0,19       0,19       0,18         32       0,19       0,18       0,19         33       0,19       0,18         34       0,23       0,19       0,18												0,18
19       0,19         20       0,27       0,23         21       0,25       0,23         22       0,19         23       0,19         24       0,23         25       0,23         27       0,19         28       0,25         29       0,25         30       0,19         31       0,19         32       0,19         33       0,19         33       0,19         33       0,19         34       0,23									0,19			0,18
19         0,27         0,23         0,19         0           21         0,25         0,23         0,19         0           22         0,19         0,19         0           23         0,23         0,19         0           24         0,23         0,19         0,19         0,18           26         0,25         0,25         0,19         0,19         0,18           28         0,23         0,19         0,19         0,18           29         0,25         0,23         0,19         0,18           30         0,19         0,19         0,18           31         0,19         0,19         0,18           32         0,19         0,19         0,18           33         0,19         0,19         0,18           34         0,23         0,19         0,18	18								0,19			
20       0,27       0,23       0,19         21       0,25       0,23       0,19         22       0,19       0,19         23       0,23       0,23         24       0,23       0,23       0,19       0,19         26       0,25       0,25       0,19       0,19         28       0,23       0,19       0,18         29       0,25       0,19       0,19         30       0,19       0,19         31       0,19       0,19         32       0,19       0,19         33       0,19       0,18         34       0,23       0,19       0,18	19								0,19			
21       0,25       0,23       0,19       0,19         23       0,23       0,23       0,23       0,19       0,19       0,18         25       0,23       0,19       0,19       0,18       0,18       0,19       0,19       0,18       0,18       0,19       0,18       0,18       0,19       0,18       0,18       0,19       0,19       0,18       0,19       0,19       0,18       0,19       0,18       0,19       0,18       0,18       0,19       0,18       0,18       0,18       0,19       0,18       0,1	20		0,27		0,23							
22     0,19       23     0,23       24     0,23       25     0,23       26     0,25       27     0,19       28     0,23       29     0,25       30     0,19       31     0,19       32     0,19       33     0,19       34     0,23       0,23     0,19       0,19     0,18       34     0,23	21			0,25					0,19			
23       0,23       0,19       0,19       0,18         25       0,25       0,19       0,19       0,18         26       0,25       0,19       0,19       0,18         28       0,23       0,19       0,18         29       0,25       0,19       0,19         30       0,19       0,19       0,19         31       0,19       0,19       0,18         32       0,19       0,19       0,18         34       0,23       0,19       0,18	22											
24       0,23       0,19       0,19       0,18         26       0,25       0,19       0,19       0,18         27       0,19       0,19       0,18         29       0,25       0,19       0,19         30       0,19       0,19       0,19         31       0,19       0,19       0,18         32       0,19       0,19       0,18         33       0,19       0,18       0,18         34       0,23       0,19       0,18	23				0.23				- , -			
25         0,23         0,19         0,19         0,18           26         0,25         0,19         0,19           27         0,19         0,19         0,18           29         0,25         0,19         0,19           30         0,19         0,19         0,19           31         0,19         0,19         0,18           32         0,19         0,18         0,18           34         0,23         0,19         0,18	24				- , -	0.23						
26     0,25       27     0,19       28     0,23       29     0,25       30     0,19       31     0,19       32     0,19       33     0,19       34     0,23       0,19     0,18       36     0,19       0,19     0,18       34     0,23	25				0.23	- , -			0.19	0.19		0.18
27     0,19       28     0,23       29     0,25       30     0,19       31     0,19       32     0,19       33     0,19       34     0,23       0,19     0,18       36     0,19       0,19     0,18       36     0,19       0,19     0,18	26			0.25	- , -				- , -	- , -		
28     0,23     0,18       29     0,25     0,19       30     0,19       31     0,19       32     0,19       33     0,19       34     0,23     0,19       0,18       36	27			- , -					0.19			
29     0,25       30     0,19       31     0,19       32     0,19       33     0,19       34     0,23       0,19     0,18       36     0,19       0,19     0,18       36     0,19	28				0.23				-,			0.18
30     0,19       31     0,19       32     0,19       33     0,19       34     0,23       0,19     0,18       36     0,19	29			0.25	0,23				0 19			0,10
31     0,19       32     0,19       33     0,19       34     0,23       0,19     0,18       36     0,19	30			-,20								
32     0,19       33     0,19       34     0,23       0,19     0,18       35     0,19	31											
33 0,19 0,18 34 0,23 0,19 0,18 0,18	32											
34 0,23 0,19 0,18											0.18	
0,25					0.23						0,10	0.18
	35				0,23				0,19			0,10

36			0,25	0,23		0,20	0,19		
37			,	0,23		,	0,19		
38				- , -			- , -		
39				0,23				0,18	0,18
40				- , -			0,19		
41		0,27	0,25	0,23	0,23		0,19		0,18
42						0,2	0,19		
43	0,29			0,23			0,19		0,18
44							0,19		
45				0,23	0,23	0,2	0,19		0,18
46		0,21		0,2	0,23		0,19	0,18	0,18
47							0,19		
48							0,19		0,18
49					0,23		0,19		0,18
50									
51	0,29	0,27	0,25	0,2	0,23		0,19	0,18	0,18
52							0,19		
53						0,2	0,19		0,18
54				0,23			0,19	0,18	

Таблица 3. Продолжение. Ранги  $R_{ik}$  эффектов воздействия препаратов для лечения XCH

эффект ЛС	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
1										0,15		
2		0,17		0,17		0,16	0,15			0,15		
3				0,17			0,15					
4		0,17								0,15	0,14	
5							0,15		0,15			
6	0,17			0,17					0,15	0,15	0,14	
7	0,17		0,17				0,15	0,15	0,15		0,14	
8	0,17							0,15	0,15			
9			0,17	0,17				0,15	0,15			
10									0,15			
11						0,16						
12									0,15			
13		0,17										
14						0,16						
15		0,17							0,15			
16								0,15	0,15			
17							0,15					
18						0,16			0,15			
19	0,17							0,15			0,14	

20	<u> </u>	J						1	1		J	
20									0,15			
22							0,15		0,15			
									0,15			
23			0,17	0,17					0,15	0,15	0,14	
24	0,17											
25			0,17	0,17				0,15	0,15	0,15	0,14	0,13
26										0,15		
27									0,15			
28								0,15	0,15	0,15		
29									0,15	0,15		
30												
31												
32												
33		0,17										
34	0,17							0,15	0,15	0,15	0,14	
35								ŕ	0,15	·	Ź	
36	0,17		0,17	0,17			0,15	0,15	0,15	0,15	0,14	
37	0,17		,	,		0,16	,	0,15	,	0,15	,	
38						0,16	0,15	-, -		-, -		
39						-,	-,			0,15	0,14	
40		0,17							0,15	0,10	0,14	
41	0,17	0,17			0,16		0,15	0,15	0,15	0,15	0,11	
42				0,17				0,15	0,15	0,15		
43			0,17			0,16	0,15	0,15	0,15	0,15		
44					0,16			0,15	0,15			
45		0,17	0,17		0,16	0,16		0,15	0,15	0,15	0,14	
46	0,17	0,17			0,16	0,16	0,15	0,15	0,15			0,13
47	0,17	0,17						0,15	0,15			
48	-	0,17	0,17			0,16	0,15	0,15	0,15			0,13
49	0,17	-	0,17	0,16			0,15	0,15		0,15	0,14	
50			-	*			*	*		*	-	
51	0,17	0,17	0,17	0,17	0,16		0,15	0,15	0,15	0,15	0,14	
52		- ,	- , - ,	- ,- ,	0,16		- )	0,15	- ,	- /	- ,	
53	0,17				0,16			0,15	0,15			
54	3,17			0,17	0,16			0,15	0,15	0,15	0,14	
J4				0,17	0,10			0,13	0,13	0,13	0,14	

Таблица 3. Продолжение. Ранги  $R_{ik}$  эффектов воздействия

							11	рспар	атов д	TILM LIC	чспия	ACII
эффект ЛС	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79
1		0,12	0,12						0,10			
2						0,11	0,11		0,10	0,10	0,10	
3					0,11	0,11	0,11					

4		0.12	0.12				0.11		0.10	0.10	0.10	
5		0,12	0,12	0.11			0,11		0,10	0,10	0,10	
6	0.12	0.12	0.12	0,11		0.11	0,11		0,10	0.10		
7	0,12	0,12	0,12			0,11	0,11		0,10	0,10		
8							0,11		0,10	0,10		
9			0,12		0.11		0,11		0,10	0,10		
10		0,12	0,12		0,11		0,11		0,10	0,10		
11		0,12								0,10		
12		0,12	0,12						0,10			
13	0,12	0,12	0,12						0,10	0,10		
14	0,12								0,10	0,10		
15	0,12	0,12					0,11		0,10		0,10	
16		0,12					0,11		0,10	0,10	0,10	
17		0,12					0,11		0,10	0,10	0,10	0,10
18									0,10	0,10	0,10	0,10
19		0,12			0,11				0,10			
20		0,12			0,11	0,11	0,11		0,10	0,10		
21		0,12				0,11	0,11			0,10		
22		0,12				0,11	0,11		0,10	0,10		
23		0,12							0,10	0,10		
24		0,12							0,10	0,10		
25	0,12	0,12					0,11		0,10			
26	0,12	0,12	0,12		0,11		0,11		0,10	0,10		
27		0,12	- ,		- 7		0,11		-, -			
28		0,12	0,12				-,		0,10			
29		0,12	0,12						0,10	0,10		
30		0,12	- ,						0,10	0,10	0,10	
31		0,12							0,10	0,10	0,10	
32		0,12			0,11	0,11			0,10			
33	0,12	·	0,12		-				0,10	0,10		
34		0,12			0,11	0,11	0,11			0,10		
35								0,10	0,10			
36		0,12	0,12			0,11	0,11		0,10	0,10	0,10	
37	0,12	0,12	0,12				0,11	0,10		0,10	0,10	
38		0,12						0,10	0,10			
39		0,12				0,11			0,10	0,10		
40		0,12			0,11	0,11		0,10	0,10			
41		0,12					0,11		0,10	0,10		
42		0,12			0,11					0,10		
43		0,12			0,11		0,11		0,10	0,10		
44	0,12	0,12							0,10	0,10	0,10	
45		0,12			0,11	0,11	0,11		0,10	0,10	0,10	
46	0,12	0,12			0,11		0,11		0,10		0,10	

47		0,12				0,11		0,10	0,10	0,10	
48		0,12			0,11		0,11	0,10			
49		0,12			0,11	0,11	0,11	0,10	0,10		
50											
51		0,12			0,11		0,11	0,10	0,10	0,10	
52	0,12	0,12						0,10	0,10		
53		0,12			0,11			0,10	0,10		
54	0,12	0,12	0,12	0,11	0,11	0,11	0,11	0,10			

Из данных таблицы 3 получается оценка возможности применения нескольких препаратов. Только те два препарата совместны, для которых сумма соответствующих двух строк в каждом столбце дает результат, меньший единицы. Аналогично те *п* препаратов совместны, для которых сумма соответствующих *п* 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 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 рисунке 1 дана визуализация матрицы инцидентности для пар в соответствии с формулой (1). Верхняя поверхность куба показывает возможность сочетания соответствующих препаратов, номера которых отложены по осям. Видно, что по большей части препараты совместимы, лишь примерно треть из них может приводить к тяжелым последствиям.

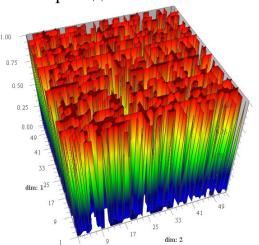
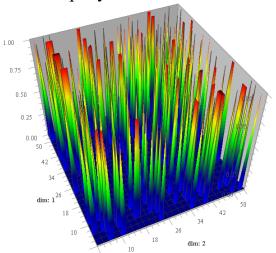


Рис.1. Совместимость пар ЛС

Из матрицы, единичные элементы которой показаны на рисунке 1, надо теперь выделить попарно совместимые тройки. Например, для ЛС с номером 1 доступные тройки показаны на рисунке 2.



Puc.2. Совместимость троек ЛС, одно из лекарств — амиодарон Матрица совместимости для троек получается более разреженная, чем для пар (совместимы менее  $10\,\%$  троек).

Далее строим матрицу совместимости для четверок. Например, для ЛС 1 (амиодарон) и ЛС 2 (амлодипин) нет допустимых сочетаний, а для ЛС 1 и ЛС 3 (апиксабан) доступны следующие 8 сочетаний еще с одной парой (см. обозначения в таблице 2): (7, 35), (7,50), (11, 35), (24, 35), (35, 40), (35, 50), (35, 53), (50, 53). В результате получаем визуализацию для четверок (см. пример на рис. 3). Для пятерок с участием первой пары (ЛС1 и ЛС3) получаем только одну возможность: (1, 3, 7, 35, 50), т.е. амиодарон, апиксабан, валсартан, противогриппозная вакцина, эмпаглифлозин. Ранг полученного сочетания по формуле (2) равен 0,98 < 1. Шестерок с участием ЛС 1 и ЛС 3 нет.

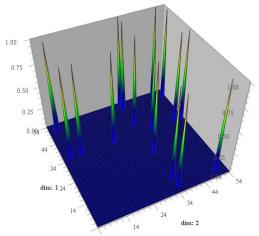


Рис. 3. Совместимость четверок ЛС, два из которых – амиодарон и апиксабан

Приведем визуализацию допустимых сочетаний для ЛС 54 (эсциталопрам). Блок всех тройных сочетаний для ЛС 54 показан на рисунке 4.

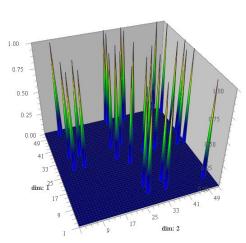


Рис. 4. Совместимость троек ЛС, одно из лекарств – эсциталопрам

Видно, что возможных сочетаний троек весьма мало по сравнению с предыдущим вариантом сочетаний для ЛС 1 (рис. 2). Если в качестве допустимой пары выбрать ЛС 54 и ЛС 53 (эплеренон), то число возможных сочетаний четверок – всего 3 (рис. 5): это (28, 35), (28, 50) и (35, 50).

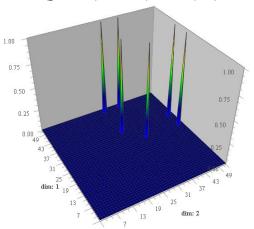


Рис. 5. Совместимость четверок для ЛС 54 и ЛС 53

Следовательно, сочетание пятерок всего одно (28, 35, 50, 53, 54), и оно оказывается допустимым (ранг равен 0,98). Как и в предыдущем примере, два ЛС из этих пяти — противогриппозная вакцина и эмпаглифлозин. Рассмотрим тогда, какие вообще варианты возможны с этой парой ЛС 35 и ЛС 50. Даже число доступных четверок для нее достаточно велико (рис. 6):

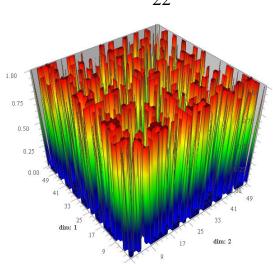


Рис. 6. Совместимость четверок для ЛС 35 и ЛС 50

рассматривается продолжение сочетаний ДЛЯ какой-нибудь доступной четверки, т.е. кроме выбранной первоначально пары ЛС 35 и ЛС 50 добавляются, например, совместимые с ними ЛС 13 (добутамин) и ЛС 20 (каптоприл). Для указанной четверки существует три варианта пятерок: могут быть добавлены ЛС 7 (валсартан), или ЛС 42 (спиронолактон), или ЛС 48 (фуросемид). Однако доступных шестерок не существует: добавление к выбранной четверке любой пары из последних трех препаратов приводит к 1,29. Тот отвечает побочному совокупному рангу ранг «тромбоцитопения» (номер эффекта 31 по таблице 1). Подчеркнем, что мы не обсуждаем разумность назначения указанных препаратов. Модель направлена на то, чтобы указать на опасность сочетания препаратов, совокупные последствия от приема которых представляются слишком рискованными.

Аналогично рассматриваются и другие сочетания лекарственных средств.

#### Заключение

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. Во-первых, внутри одного класса препаратов (для лечения ХСН, для лечения болезней печени и т.п.) составляется матрица сочетаемости на основе ранжирования побочных эффектов. Во-вторых, при совместном применении ЛС – либо для одновременного лечения разных заболеваний, либо для лечения одного при наличии другого – рассматриваются те части инструкций, В которых содержатся противопоказания, фармакокинетика и раздел «с осторожностью». Соответствующие ранги вводятся тогда в расширенную таблицу сочетаемости ЛС. Расчетную модель более расширенного семейства препаратов предполагается рассмотреть в отдельной работе.

Что касается анализа сочетаемости средств для лечения XCH, то на основе построенных рангов можно сделать заключение о нетривиальности ответов даже в таком относительно простом случае. С одной стороны, довольно 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 от которых пересекаются слабо. Это позволяет надеяться на то, что можно подобрать такое ранжирование воздействий, при котором данный метод распространяется на широкий класс препаратов. Для установления корректных пределов вариации рангов необходимо экспертное консенсус-мнение медицинского сообщества.

## Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ, проект № 23-75-30012, https://rscf.ru/en/project/23-75-30012.

# Библиографический список

- 1. Feixiong Cheng, Zhongming Zhao. Machine learning-based prediction of drug—drug interactions by integrating drug phenotypic, therapeutic, chemical, and genomic properties // J. Medicine Information Association, 2014, 21, p. 278-286.
- 2. Tengfei Lyu, Jianliang Gao, Ling Tian, Zhao Li, Peng Zhang and Ji Zhang A Multimodal Deep Neural Network for PredictingDrug-Drug Interaction Events // Proceedings of the Thirtieth International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI-21), p. 3536-3542.
- 3. Xiang Yue, Zhen Wang, Jingong Huang, Srinivasan Parthasarathy, Soheil Moosavinasab, Yungui Huang, Simon M Lin, Wen Zhang, Ping Zhang and Huan Sun Graph embedding on biomedical networks: methods, applications and evaluations // Bioinformatics, 2020, 36(4), p. 1241–1251.
- 4. Xu Chu, Yang Lin, Yasha Wang, Leye Wang, Jiangtao Wang, and Jingyue Gao A multi-task semi-supervised learning framework for drug-drug interaction prediction. // Proceedings of the International Joint Conference on Artificial Intelligence, 2019, p. 4518-4524.
- 5. Farkas D., Shader R.I., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. Mechanisms and consequences of drug-drug interactions. // In: Gad SC, ed. Preclinical Development Handbook: ADME and Biopharmaceutical Properties. Philadelphia: Wiley, 2021.
- 6. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Драпкина О.М. Основные принципы комбинированной медикаментозной терапии фокус на межлекарственное взаимодействие. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. 20(7):3031.

7. Huimin Luo, Weijie Yin, Jianlin Wang, Ge Zhang, Wenjuan Liang, Junwei Luo and Chaokun Yan Drug-drug interactions prediction based on deep learning and knowledge graph: A review // iScience 27, 109148, March 15, 2024.