

Н.Л. Шимановский<sup>1,2</sup>, В.А. Судаков<sup>1</sup>, В.В. Береговых<sup>3</sup><sup>1</sup>Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

# Роль искусственного интеллекта в снижении риска развития побочных реакций при множественных лекарственных взаимодействиях

Рассмотрены имеющиеся сведения о роли полипрагмазии в увеличении частоты множественных лекарственных взаимодействий, когда одно лекарственное средство взаимодействует с двумя или более другими лекарственными средствами, увеличивая риск связанных с ними побочных эффектов. Описано применение сетевого анализа и искусственного интеллекта для прогнозирования развития клинически значимых побочных реакций в условиях полифармакотерапии. Рассмотрены механизмы фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств в развитии побочных реакций и отмечены лекарственные средства, потенциально несущие повышенный риск при множественных лекарственных взаимодействиях. Наиболее опасными препаратами, участвующими в лекарственных взаимодействиях, оказались психотропные средства, на долю которых приходилось около трети всех применимых лекарственных средств. Наиболее распространенными серьезными потенциальными осложнениями, связанными с этим взаимодействием, были серотониновый синдром, судороги, удлинение интервала QT и кровотечения. Предложены графовые вероятностные модели, модели машинного обучения для анализа достоверных источников медицинских данных, факторные модели, позволяющие оценить риски совместного приема двух и более препаратов. Данные модели реализуются в программном обеспечении и могут быть внедрены в системы поддержки принятия клинических решений. Сделан вывод, что применение искусственного интеллекта может снизить риск развития побочных реакций при полифармакотерапии, особенно у пожилых пациентов.

**Ключевые слова:** множественные лекарственные взаимодействия, полипрагмазия, побочные эффекты лекарственных средств, графовая вероятностная модель

**Для цитирования:** Шимановский Н.Л., Судаков В.А., Береговых В.В. Роль искусственного интеллекта в снижении риска развития побочных реакций при множественных лекарственных взаимодействиях. *Вестник РАМН.* 2024;79(3):250–260. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12464>

250

N.L. Shimanovsky<sup>1,2</sup>, V.A. Sudakov<sup>1</sup>, V.V. Beregovykh<sup>3</sup><sup>1</sup>Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Search Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## The Role of Artificial Intelligence in Reducing the Risk of Adverse Reactions in Multiple Drug Interactions

The available data on the role of polypragmasia in increasing the frequency of multiple drug interactions, when one drug interacts with two or more other drugs, increasing the risk of side effects associated with them, are considered. The application of network analysis and artificial intelligence to predict the development of clinically significant adverse reactions in conditions of polypharmaco-therapy is described. The mechanisms of pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction of drugs in the development of adverse reactions are considered and drugs potentially carrying an increased risk in multiple drug interactions are noted. The most dangerous drugs involved in drug interactions were psychotropic drugs, which accounted for about a third of all applicable medicines. The most common serious potential complications associated with this interaction were serotonin syndrome, seizures, QT prolongation, and bleeding. Graph probabilistic models, machine learning models for analyzing reliable sources of medical data, factor models that allow assessing the risks of taking two or more drugs together are proposed. These models are implemented in software and can be implemented in clinical decision support systems. It is concluded that the use of artificial intelligence can reduce the risk of adverse reactions during polypharmaco-therapy, especially in elderly patients.

**Keywords:** multiple drug interactions, polypragmasia, side effects of drugs, graph probabilistic model

**For citation:** Shimanovsky NL, Sudakov VA, Beregovykh VV. The Role of Artificial Intelligence in Reducing the Risk of Adverse Reactions in Multiple Drug Interactions. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(3):250–260. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12464>

## Введение

Обычно с возрастом увеличивается число хронических заболеваний, для лечения которых больные одновременно применяют несколько лекарственных средств (ЛС), что увеличивает вероятность нежелательных побочных реакций (ПР) на ЛС [1, 2], часто обусловленных множественными лекарственными взаимодействиями, на долю которых приходится почти 5% госпитализаций в отделения неотложной медицинской помощи [3–5].

Неуклонный рост полипрагмазии, при которой пациентам назначают пять или более ЛС, также повышает возможность взаимодействия каждого ЛС с двумя или более другими ЛС, увеличивая вероятность того, что у пациента возникнут ПР [2, 7]. По оценкам агентства FDA (США), побочные реакции на лекарственные средства являются четвертой по значимости причиной смерти в США, что приводит к затратам более 500 млрд долл [7, 8]. Усиление может быть вызвано несколькими причинами, в том числе когда три или более ЛС вызывают тот же самый побочный эффект (фармакодинамическое взаимодействие), либо два или более препарата снижают метаболизм третьего (фармакокинетическое взаимодействие), либо один препарат увеличивает чувствительность к ПР, ассоциированным с двумя или тремя другими препаратами, изменяя физиологическое состояние пациента (косвенное взаимодействие). При этом имеющиеся системы поддержки принятия клинических решений (СППКР) в электронных медицинских картах, которые предупреждают о возможности развития ПР вследствие лекарственных взаимодействий, основанные на взаимодействии только между двумя препаратами, не всегда могут правильно оценивать истинный риск для пациентов при полифармакотерапии.

Поэтому особый интерес представляет статья T.V. Anand et al. [8], в которой авторы описывают исследование с 2015 по 2019 г. частоты и характера ПР у амбулаторных пожилых пациентов, чей возраст составлял  $\geq 60$  лет. Они использовали СППКР (Allscripts) с модификациями [9], которая основана на базе данных лекарственных взаимодействий (таблица Cerger Multum).

Авторы использовали сетевой анализ, который включает графическое представление ЛС и лекарственных взаимодействий для выявления более сложных множественных лекарственных взаимодействий, поскольку попарные двусторонние взаимодействия между ЛС не позволяют точно выявлять лекарственные взаимодействия при применении более двух ЛС одновременно [10].

Взаимодействия между несколькими лекарственными средствами были классифицированы как усиливающиеся, если третий препарат потенциально увеличивал риск развития ПР, обусловленный взаимодействием двух препаратов. Третий препарат может оказывать то же действие, что и два других (прямое фармакодинамическое взаимодействие), ингибировать или индуцировать метаболизм одного или обоих из двух других взаимодействующих препаратов (прямое фармакокинетическое взаимодействие) или усиливать действие двух других взаимодействующих препаратов путем изменения какой-либо физиологической функции пациента (косвенное взаимодействие).

В исследование были включены только взаимодействия, которых обычно следует избегать или за которыми нужно внимательно следить.

Пять из 85 ЛС в своем составе имели дополнительную активную субстанцию, в результате чего общее количество препаратов с потенциально множественными лекарственными взаимодействиями достигло 90.

Среднее количество одновременно применимых ЛС составило  $3,1 \pm 2,3$  у пациентов без лекарственного взаимодействия;  $6,6 \pm 2,9$  — у пациентов с лекарственными взаимодействиями между двумя препаратами и  $8,6 \pm 3,4$  — у пациентов с множественными лекарственными взаимодействиями. Большинство лекарственных взаимодействий (75,6%) включали три взаимодействующих препарата, в то время как остальные состояли из четырех (15,6%), пяти или более (8,9%) взаимодействующих препаратов.

ЛС, участвующие в множественных лекарственных взаимодействиях, перечислены в табл. 1.

Чаще всего применялись психотропные препараты, представляющие 35,1% всех использованных ЛС, связанных с лекарственными взаимодействиями, далее следовали ЛС, влияющие на сердечно-сосудистую систему и гемостаз, а также наркотические анальгетики.

Хотя общая частота лекарственных взаимодействий составила 1,3%, она была больше у пациентов, которым назначали одно из ЛС, входящих в небольшие подгруппы препаратов (табл. 2).

Наибольшая частота лекарственных взаимодействий была у амиодарона (27,3%), за которым следовали метотрексат (23,1%), бупропион (18,7%), трамадол (16,3%), тразодон (14,6%) и циклобензаприн (14,3%).

Наиболее часто наблюдающиеся ПР, обусловленные лекарственными взаимодействиями, относились к нервной системе (судороги, серотониновый синдром), они составили 43,1% общего числа ПР. Те ПР, которые были связаны с психотропными препаратами (удлинение интервала QT, судороги, серотониновый синдром), составляли 58,2% всех потенциальных ПР, возникших в результате лекарственных взаимодействий. Многие пациенты со множественными лекарственными взаимодействиями имели две или более побочных реакций, наиболее распространенными из которых были судороги и серотониновый синдром, судороги и удлинение интервала QT, а также удлинение интервала QT и серотониновый синдром. ПР, связанные с сердечно-сосудистой системой (удлинение интервала QT, блокада синусового узла, AV-блокада и брадикардия), составили 22,5% общего количества потенциальных ПР. Лекарственные взаимодействия, которые способствовали развитию кровотечений, составили 11,2% всех случаев ПР.

## Усиление побочных реакций в результате множественных лекарственных взаимодействий

Пример того, как риск развития ПР может усиливаться при множественных лекарственных взаимодействиях, представлен на рис. 1.

Из 90 лекарственных взаимодействий, обусловленных 85 ЛС, все, кроме четырех, потенциально усиливали ПР с помощью одного или нескольких из трех основных механизмов: фармакодинамического (пациенты А, В, С), фармакокинетического (пациент D) или косвенного (пациент E). Все три механизма были задействованы у пациента F.

**Таблица 1.** Лекарственные средства, наиболее часто принимающие участие во множественных лекарственных взаимодействиях [8]

Лекарственное средство со множественным лекарственным взаимодействием (% всех лекарственных средств)	Класс лекарственного средства (% всех лекарственных средств)
Бупропион (6,6)	Психотропные лекарственные средства (35,1)
Тразодон (4,3)	
Эсциталопрам (3,6)	
Сертралин (3,0)	
Флуоксетин (2,3)	
Амиодарон (3,0)	Сердечно-сосудистые лекарственные средства (11,1)
Дилтиазем (1,3)	
Трамадол (4,6)	Наркотические анальгетики (9,8)
Оксикодон (2,3)	
Аспирин (3,6)	Антитромботические лекарственные средства (8,9)
Варфарин (1,6)	
Клопидогрел (1,6)	
Апиксабан (1,3)	
Метотрексат (3,0)	Иммунодепрессанты (8,2)
Ибупрофен (1,3)	Нестероидные противовоспалительные средства (4,3)
Циклобензаприн (2,6)	Мышечные релаксанты (3,0)

252

**Таблица 2.** Доля лекарственных средств со множественными лекарственными взаимодействиями, которые применяли амбулаторные пациенты [8]

Лекарственное средство	Доля вовлеченности во множественные лекарственные взаимодействия, %	Число больных	
		Общее	Со множественным лекарственным взаимодействием
Амиодарон	27,3	706 029	192 746
Метотрексат	23,1	527 799	121 922
Бупропион	18,7	1 714 050	320 527
Трамадол	16,3	4 266 058	695 367
Тразодон	14,6	2 915 625	425 681
Циклобензаприн	14,3	1 860 548	266 058
Флуоксетин	11,5	1 334 205	153 434
Ондасетрон	10,5	3 153 351	331 102
Кветиапин	10,3	1 247 664	128 509
Циталопрам	9,8	1 684 688	165 099
Миртазапин	8,3	1 345 516	111 678
Эсциталопрам	7,7	2 007 721	154 595
Сертралин	7,1	2 683 062	190 497
Венлафаксин	6,7	1 075 483	72 057
Оксикодон	5,9	4 050 823	238 999
<b>Всего</b>		<b>30 572 622</b>	<b>3 568 272</b>
<b>Всего психотропных лекарственных средств</b>		<b>16 009 014</b>	<b>1 722 078</b>



**Таблица 3.** Примеры усиления множественного лекарственного взаимодействия, его механизмы и степень тяжести побочных реакций при множественном лекарственном взаимодействии [8]

Пациент	Применяемые ЛС	Пары взаимодействующих ЛС	ПП	Степень тяжести ПР	Комментарии
А	Аспирин, кеторолак, мелоксикам	Аспирин–кеторолак	HEM, RF, ULC	1	PD: пары ЛС, ассоциированные с одинаковыми ПР
		Кеторолак–мелоксикам		1	
В	Трамадол, дулоксетин, тразодон	Трамадол–дулоксетин,	SZ, SS	2	PD: пары ЛС, ассоциированные с разными ПР
		Дулоксетин–тразодон	SS	3	
		Трамадол–тразодон	SZ, SS	2	
С	Трамадол, amitриптилин, донепезил, амантадин	Трамадол–амитриптилин	SZ	3	PD: одно ЛС (трамадол), вовлеченное в четыре разных лекарственных взаимодействия, ассоциированные с одинаковыми ПР
		Трамадол–донепезил		3	
		Трамадол–амантадин		3	
		Трамадол–гидрокодон		2	
D	Амиодарон, варфарин, аспирин	Амиодарон–варфарин	HEM	3	PK: амиодарон ингибирует метаболизм варфарина; варфарин и аспирин ассоциированы с кровотечением
		Варфарин–аспирин		2	
E	Торасемид, амиодарон, сертралин	Торасемид–амиодарон	pQT	2	COND: торасемид уменьшает уровень K <sup>+</sup> и увеличивает риск pQT
		Амиодарон–сертралин		2	
F	Флуоксетин, мirtазапин, бупропион	Флуоксетин–мirtазапин	SS	3	PK: бупропион ингибирует метаболизм мirtазапина и флуоксетина. PD: флуоксетин и мirtазапин вызывают одинаковые ПР. COND: флуоксетин и мirtазапин снижают порог возникновения судорог
		Мirtазапин–бупропион	SZ	3	
		Бупропион–флуоксетин		3	
		Амиодарон–сертралин		2	

*Примечание.* Механизмы: PD — фармакодинамические; PK — фармакокинетические; COND — косвенные. Ассоциированные побочные реакции: SS — серотониновый синдром; pQT — удлинение интервала QT; SZ — судороги; HEM — кровотечения; RF — почечная недостаточность; ULC — образование язв. Тяжесть побочных реакций: 1 — противопоказано; 2 — следует избегать; 3 — тщательно мониторировать.

эффектов ЛС, при котором множественные взаимодействия могли приводить к резкому увеличению концентрации в крови ЛС вследствие ингибирования изоферментов цитохрома P450. По имеющимся данным, 4% пожилых пациентов принимают несколько ингибиторов одного и того же изофермента цитохрома P450 [3]. Усиление риска развития серотонинового синдрома, пируэтной тахикардии (torsade de pointes) и судорог, которое наблюдаются при приеме психотропных ЛС, было опосредовано этими двумя механизмами [18, 19]. У пациента F (см. табл. 3), вероятно, имел место значительно повышенный уровень психотропного ЛС мirtазапина вследствие ингибирования его метаболизма как бупропионом, так и флуоксетином, а также из-за ингибирования метаболизма флуоксетина бупропионом [18, 19]. Возрастные изменения фармакокинетики вследствие снижения функции печени и почек у пожилых людей делают фармакокинетические взаимодействия ЛС особенно вероятными [20] у пациентов старше 65 лет. Применение амиодарона вызывает особую тревогу, поскольку в дополнение к его воздействию на легкие, печень и щитовидную железу он ингибирует несколько ключевых изоферментов цитохрома P450 CYP (1A2, 2C9, 2D6, 3A4) и удлиняет интервал QT [20, 21].

Примерно у 6–20% пациентов с лекарственными взаимодействиями наблюдались ассоциированные с ними ПР [17, 22]. Хотя пока нет исследований, в которых точно установлено, какая доля пациентов со множественными лекарственными взаимодействиями имеет ПР, вполне

вероятно, что это число превысит наблюдаемое при взаимодействии двух препаратов, учитывая усиление развития ПР от дополнительно взаимодействующих препаратов. Например, пациенты, принимающие варфарин и аспирин, более склонны к геморрагическому эпизоду, если они также принимают амиодарон. Полипрагматизация была связана с повышенным риском кровотечений у пациентов, получавших варфарин, даже после поправки на сопутствующие факторы [23]. Выявлено, что среднее количество ЛС, которыми лечились пациенты, при наличии у них клинических проявлений лекарственных взаимодействий было значительно выше ( $8,6 \pm 3,4$ ), чем у пациентов без таковых ( $3,1 \pm 3,4$ ) [8].

Проспективные исследования амбулаторных пациентов, у которых наблюдаются ПР из-за множественного лекарственного взаимодействия, провести сложно, поскольку ПР, возникшие вне медицинского учреждения, могут не учитываться, если пациент был госпитализирован в другое медицинское учреждение или ПР закончилась летальным исходом. Тем не менее есть данные, что повышенный уровень внезапной смерти связан с приемом психотропных препаратов [24–30]. Поэтому нужно разработать систему предупреждения о нежелательных ПР для выявления взаимодействий с несколькими лекарственными средствами. При отсутствии проспективных исследований использование искусственного интеллекта для оценки принимаемым пациентом ЛС может дать возможность оценить потенциальный риск усиления риска развития ПР при полифармакотерапии.

Большинство СППКР предупреждают о потенциальных взаимодействиях между ЛС, размещая предупреждение в медицинской электронной карте пациента о потенциальных ПР, связанных с двумя ЛС, и клинической значимости парного взаимодействия. Если пациенту, к примеру, назначат варфарин, амиодарон и аспирин, то СППКР предупредит о двух потенциальных взаимодействиях (амиодарон–варфарин и аспирин–варфарин) и степени риска каждого взаимодействия.

Эффект усиления амиодароном взаимодействия варфарина и аспирина такая СППКР не учитывает, поскольку нет сообщений о взаимодействии между аспирином и амиодароном. В то же время эффект усиления амиодароном взаимодействия варфарина и аспирина, учитывая возможной риск тройного взаимодействия, следует отнести к категории противопоказаний. Предупреждения «необходимо тщательно контролировать применение комбинации (амиодарон–варфарин)» и «следует избегать комбинацию (аспирин–варфарин)» меняются при одновременном применении амиодарона, варфарина и аспирина из-за потенциального повышения риска кровотечения (см. табл. 3, пациент D).

Игнорирование предупреждений множественного лекарственного взаимодействия увеличивает количество ПР, что приводит к большим затратам для пациентов и системы здравоохранения [21, 31]. Поэтому такие предупреждения целесообразны в тех случаях, когда речь идет о препаратах высокого риска, таких как психотропные ЛС или амиодарон.

При выявлении множественных лекарственных взаимодействий врачу следует искать возможную замену одного из взаимодействующих препаратов на более щадящий, не взаимодействующий [32]. Амиодарон можно заменить пропафеноном, что исключит повышенный риск кровотечения в результате взаимодействия варфарина и аспирина, т.е. амиодарон не следует считать препаратом выбора [33]. Ондансетрон, который удлиняет интервал QT, не следует принимать пациентам, уже принимающим ЛС, которые удлиняют интервал QT, им целесообразно назначать противорвотные средства, которые не изменяют интервал QT [34].

Трамадол, который действует одновременно как наркотический анальгетик и ингибитор поглощения нейромедиаторов, подвергает пациентов риску развития множества серьезных побочных эффектов. Трамадол можно было бы заменить ненаркотическими анальгетиками, например кеторолаком.

Замену иммунодепрессанта метотрексата, назначаемого пациентам с различными аутоиммунными заболеваниями, трудно осуществить, учитывая его уникальную роль в аутоиммунных заболеваниях. В таком случае необходимо использовать другие стратегии, такие как пересмотр целесообразности использования взаимодействующих с метотрексатом ЛС и повышающих риск повреждения почек или печени.

Отмена назначения, а не замена может быть более эффективной стратегией, особенно для пациентов, принимающих психотропные препараты [35]. Нередко пациентам назначают три или более психотропных препарата, что, вероятно, отражает растущую распространенность психотропной полипрагмазии [36]. Учитывая эффект усиления психотропными препаратами побочных эффектов ряда ЛС, важно правильно оценивать необходимость и пригодность их применения у пациентов пожилого возраста [37–41]. Тразодон — один из наиболее часто назначаемых психотропных препаратов, но для него характер-

ны множественные лекарственные взаимодействия (см. табл. 2), сопровождающиеся серотониновым синдромом и судорогами. При этом он является одним из наименее эффективных препаратов при лечении депрессии и ассоциирован с более высоким уровнем самоубийств, чем другие психотропные препараты [62–66].

Еще в 2015 г. были предупреждения о том, что полипрагмазия неизбежно приведет к множественным лекарственным взаимодействиям, которые обуславливают повышенный риск ПР [6]. Однако до публикации [8] не было исследований по выявлению множественных лекарственных взаимодействий, так как для этого требуются более сложные математические подходы, чем для оценки взаимодействия между двумя ЛС.

### Математическая модель множественного лекарственного взаимодействия

Рассмотрение ситуации приема двух или более ЛС следует начинать с составления их попарных сочетаний. Пусть дано  $n$  пар ЛС, взаимодействие между которыми нежелательно. Каждая пара — уникальная комбинация двух ЛС, которые принимает пациент. При этом одно ЛС может участвовать в нескольких парах.

Рассмотрим сначала случай, когда вероятность нежелательного воздействия пары ЛС равна константе  $p$ . Эта константа может быть оценена на основе статистических наблюдений или путем экспертных оценок. Если  $p$  для всех пар одинакова, то вероятность нежелательного взаимодействия  $n$  пар вычисляется через вероятности противоположных событий ( $1 - p$  — вероятность, что нежелательного воздействия не будет):

$$P = 1 - (1 - p)^n.$$

Для случая различных значений вероятностей в разных парах

$$P = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - p_i),$$

где  $p_i$  — вероятность нежелательного исхода в паре  $i$ .

Признание совокупной комбинации ЛС нежелательной может быть определено как пороговое значение  $P$ . Например, если  $P > 0,3$ , то комбинация ЛС нежелательна.

Ситуация осложняется, если  $p_i$  зависит от некоторого третьего ЛС. В этом случае необходимо вводить полные совместные вероятности для всех комбинаций ЛС. Здесь мы столкнемся с экспоненциальным ростом необходимого числа оценок, так как общее число вариантов принимаемых ЛС. Получить достоверные оценки такого большого количества разных комбинаций, используя статистические испытания или экспертные опросы, затруднительно. Поэтому, если некоторые ЛС можно считать независимыми, необходимо определить вероятности негативного воздействия как условные вероятности от факторов, на них влияющих. Фактором может являться, например, прием третьего препарата. Однако это может быть и более обобщенный фактор фармакокинетики или фармакодинамики, присутствующий не у одного, а у целой группы ЛС.

Вероятность влияния фактора, в свою очередь, может зависеть от других факторов. И, таким образом, возникает графовая вероятностная модель, в которой вершинами выступают переменные, определяющие прием или отсутствие приема конкретных ЛС, и переменные, определяющие последствия, к которым приводит прием этих

препаратов. Дуги в данном случае отражают влияние одних переменных на другие. Если полученный граф не является полным, то можно существенно снизить объем необходимой статистики совместного влияния и определять совместные вероятности, используя цепное правило

$$P(X_1, X_2, \dots, X_m) = P(X_1/Pa(X_1))P(X_2/Pa(X_2)) \dots P(X_m/Pa(X_m)),$$

где  $Pa(X_i)$  — множество родителей вершины  $X_i$  в графе.

При наличии данных по большому количеству пациентов, принимающих все возможные комбинации ЛС, граф мог бы быть получен с использованием метода машинного обучения. Однако на практике получить такие данные затруднительно в силу закрытости медицинских информационных систем и малого числа доступных данных. Граф может быть составлен специалистами-экспертами. Другой путь получения графа — анализ текстов из достоверных медицинских источников. Для этого создаются модели и методы искусственного интеллекта, способные переводить слова в векторное представление (эмбединги) и находить между ними связи, необходимые для семантического графа. Подграф семантического графа, индуцированный вершинами  $X_1, X_2, \dots, X_m$ , и будет тем самым графом, необходимым для вычисления опасности совместного применения ЛС.

Оценки условных вероятностей могут быть получены из статистического обучения или путем экспертных опросов. Для небольших  $m$  вывод об опасности заданной комбинации ЛС может быть сделан путем получения полного совместного распределения вероятностей. Для больших  $m$  целесообразно использовать сэмпирование.

Если статистические данные не могут быть признаны достоверными и эксперты затрудняются давать оценки вероятностям, можно построить граф на основе факторной модели.

Факторная модель может быть формализована в матричном виде

$$X = AX + F,$$

где  $X$  — вектор значений факторов размерности  $n$ ;  $A$  — матрица коэффициентов влияния между соответствующими факторами;  $F$  — вектор значений, характеризующий внешнее влияние.

Значения факторов могут быть найдены с помощью итерационной процедуры

$$X^{(k+l)} = AX^{(k)} + F.$$

Скорость сходимости этой процедуры (и сама возможность сходимости) определяется собственными значениями матрицы  $A$ . Эффективная процедура поиска  $X$  продемонстрирована в работе [47].

При подобных исследованиях важно учитывать не только сам факт возможности лекарственных взаимодействий, но и дозы ЛС, так как при назначении более низких доз конкретного ЛС, чем рекомендовано, смягчается способность второго или третьего препарата влиять на его метаболизм. Кроме того, нужно учитывать, принимается ли препарат ежедневно или периодически, по мере необходимости. Аспирин, который фигурировал во многих перечнях принимаемых препаратов со множественными лекарственными взаимодействиями, может назначаться как для ежедневного приема в целях кардиопротекторного эффекта, так и только по мере необходимости при перемежающейся боли. Ежедневный прием аспирина представляет более высокий риск раз-

вития осложнений, таких как желудочное кровотечение, чем при периодическом приеме. В-третьих, идентификация трех и четырех множественных лекарственных взаимодействий, основанных на таблицах взаимодействия лекарственных средств, которые составляют тем или иным медицинским учреждением, не являются унифицированными, учитывая вариабельность баз данных о взаимодействии ЛС [68–73].

Следует также отметить, что по данным, представленным в литературе, выявлен ряд генетических факторов, которые способны повышать риск развития ПР или лекарственно-индуцированных заболеваний. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты метаболизма ЛС (цитохром P450, уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза, глутатион-S-трансфераза, N-ацетилтрансфераза, тиопуридин-S-метилтрансфераза, эпоксидгидролаза и др.), или переносчики (транспортёры) ЛС (P-гликопротеин, белок резистентности рака молочной железы, белки множественной лекарственной устойчивости, семейство органических анион-транспортёрующих полипептидов, транспортёры органических катионов и др.) могут изменять фармакокинетику ЛС, что влияет на их эффективность и безопасность. Полиморфизм генов рибонуклеопротеинового рецептора, SACNA1S, митохондриальной субъединицы 12s рРНК, субъединицы 1 эпоксид-К-редуктазного комплекса и др., кодирующих рецепторы — мишени ЛС и ген *HLA* лейкоцитарного антигена человека, может влиять на фармакодинамику ЛС, модифицируя мишени ЛС или нарушая биологические пути, которые изменяют чувствительность организма к фармакологическим эффектам ЛС. Например, носителям аллелей CYP2C9\*2 или CYP2C9\*3 обычно требуется меньшая начальная доза варфарина, чем пациентам, являющимся носителями аллеля дикого типа, однако при этом необходимо учитывать другие генетические и клинические факторы, влияющие на подбор дозы варфарина. Кроме того, гомозиготы по аллелям CYP2C9\*2 или CYP2C9\*3 имеют более высокий риск серьезных кровотечений из-за снижения элиминации активного энантиомера варфарина [54, 55]. Другой пример — генетический полиморфизм белков, транспортёрующих органические анионы типа С на фармакокинетику статинов. Носительство определенных аллельных вариантов гена, который кодирует полипептид С, транспортёрующий органические анионы (белок семейства переносчиков органических анионов — переносчиков растворенных веществ 1В1), приводит к снижению активности этого транспортёра, что проявляется увеличением периода полувыведения и AUC со снижением клиренса ряда статинов (питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин), гиполипидемического препарата эзетимиба и его глюкуронида (активный метаболит), сахароснижающего ЛС репаглинида [56]. Носители аллеля с.521С гена *SLCO1B1* (rs4149056) predisposed к миопатии, индуцированной симвастатином, причем риск наиболее высок у гомозиготных носителей. Поэтому пациентам с этим генотипом рекомендуется начинать терапию симвастатином с более низких доз или рассмотреть возможность назначения альтернативного препарата [57].

Учитывая, что генетические факторы риска относятся к немодифицируемым, использование фармакогенетических данных при создании СППКР наряду с анализом множественных лекарственных взаимодействий необходимо, чтобы персонализированно подходить к лечению пациента и принимать меры для предотвращения или своевременного выявления потенциально возможного развития ПР на фоне проводимой терапии, напри-

мер оптимизировать режим дозирования ЛС, проводить тщательный мониторинг состояния пациента, обучить пациента замечать у себя развитие определенных ПР и своевременно обращаться к врачу.

Для реализации биологической активности ЛС также чрезвычайно важно, как они транспортируются системой крови [58]. Связанный с белком-переносчиком препарат (табл. 4) не может взаимодействовать с эффекторными системами (в частности, рецепторами), т.е. белки плазмы крови выполняют роль депо, изменяя свободную концентрацию лекарственного вещества и время его циркуляции. Различные низкомолекулярные биологически активные вещества распространяются в организме, достигая мест своего действия и органов выделения с помощью кровотока. Циркуляция транспортируемого вещества в крови

создает условия для его системного действия, причем длительность этого действия часто коррелирует с продолжительностью присутствия препарата в русле крови.

Величина свободной фракции лекарственного вещества зависит от его сродства к белку-переносчику и от концентраций взаимодействующих молекул. Следовательно, зная параметры связывания, объем распределения свободной фракции лекарственного вещества и общие концентрации ЛС и белка, всегда можно предсказать величину свободной, а значит, и биологически активной фракции данного лекарственного вещества.

Связывание лекарственного вещества с белками в зависимости от механизма его выделения может ускорить или замедлить скорость его экскреции. Если вещество выделяется только посредством фильтрации почками,

**Таблица 4.** Степень связывания ряда лекарственных веществ с белками крови [58]

Препарат	СС, %	Препарат	СС, %
Амитриптилин	96,4	Оксациллин	94
Амоксициллин	18	Окситетрациклин	15
Ампициллин	20	Папаверин	87
Амфетамин	23	Парацетамол	0
Аскорбиновая кислота	24	Пириметамин	27
Ацетилсалициловая кислота	72	Прокаинамид	15
Бензилпенициллин	65	Пропанолол	93,2
Витамин Р	98	Рифампицин	85
Галоперидол	92	Стрептомицин	35,4
Гексобарбитал	70	Сульфадиметоксин	90
Гидралазин	87	Сульфазин	39
Гризеофульвин	80	Сульфаметоксазол	59
Диазепам	99	Сульфацидазин	80
Дигоксин	90	Сульфизоксазол	84
Дифенгидрамин	98,4	Тетрациклин	35,5
Доксициклин	30	Толбутамид	99
Изониазид	0	Теofilлин	50
Индометацин	90	Тиопентал	92,8
Клиндамицин	94	Триметоприм	69,6
Клонидин	55	Феназол	0
Кодеин	29	Фенилбутазон	98
Кофеин	17	Фенитоин	89,8
Ланатозид	25	Фенобарбитал	50,7
Лидокаин	66	Хинидин	75
Линкомицин	72	Хинин	70
Мепробамат	0	Хлорпромазин	95,7
Метилдофа	0	Хлорпропамид	96
Метронидазол	8,2	Цефазолин	74
Морфин	24	Цефалексин	15
Нитразепам	87	Цефалотин	65
Нитрофурантоин	74,2	Эритромицин	73,4
Оксазепам	95,7	Этамбутол	24

*Примечание.* СС — степень связывания.

то связывание с белками будет увеличивать время нахождения лекарственного вещества в организме. Для веществ, которые активно секретируются почечными канальцами, но затем реабсорбируются, связывание с белками тоже будет замедлять скорость их выделения. Кроме того, взаимодействие с сывороточными белками должно уменьшать метаболизм лекарственного вещества ферментативными системами печени, особенно когда константа Михаэлиса ферментов высока. Однако, если лекарственные вещества быстро метаболизируются ферментами печени или быстро и активно секретируются почками, их клиренс (отношение скорости выделения к концентрации несвязанного лекарственного вещества) может приближаться к скорости кровотока через соответствующий орган.

Можно утверждать, что процессы экскреции веществ из организма тесно связаны с физико-химическими показателями, обуславливающими образование комплекса лекарственного вещества — сывороточный альбумин. Связывание альбумином биологически активных веществ приводит к изменению их действия, при этом предотвращаются большие колебания между неэффективными и токсическими уровнями ЛС.

На важность связывания лекарственного вещества с альбумином указывает уже то, что ПР при введении преднизолона, фенитоина и диазепала чаще встречаются у пациентов с гипоальбуминемией.

Особое значение имеют возможные конкурентные взаимоотношения низкомолекулярных веществ при их связывании с белками. Вещества, сходные по химическому строению, обычно имеют идентичные участки связывания, и присоединение одного из них по механизму конкурентного ингибирования уменьшает связывание другого. Если вещества связываются в разных участках макромолекулы, то одно вещество аллостерически может увеличить или уменьшить взаимодействие другого.

Вытеснение связанного с альбумином лекарственного вещества может привести к нежелательным эффектам, так как активная несвязанная фракция лекарственного вещества может удвоиться или утроиться. Так, описано наступление тяжелых геморрагических явлений у больных, которых лечили антикоагулянт варфарином, при введении фенилбутазона или оксифенилбутазона, вытесняющих варфарин и таким образом сильно повышающих его антикоагулянтное действие. К подобным эффектам вытеснения варфарина и других взаимодействующих с альбумином антикоагулянтов могут привести клофибрат, этакриновая кислота, 3-хлоруксусная кислота (метаболит хлоралгидра-

та), мефенаминовая и налидиксовая кислоты. Вытеснение толбутамида фенилбутазоном, сульфеназином, салицилином может вызвать гипогликемию.

### Заключение

В потенцировании действия одного лекарственного вещества другим, по-видимому, играют роль не только отмечаемые эффекты, но и уменьшение метаболизма веществ в микросомах печени; возможно, существует интерференция и в процессах экскреции. В результате вытеснения одним ЛС другого из связи с белками плазмы крови его концентрация в интерстициальной жидкости и внутри клеток возрастает, клубочковая фильтрация увеличивается, а метаболизм и активная секреция вытесняемого ЛС уменьшаются [58].

Учет перечисленных факторов, несомненно, должен повысить эффективность применения методов искусственного интеллекта для идентификации возможных множественных лекарственных взаимодействий [59–61] при полифармакотерапии и снизить риск развития ПР.

Для оценки роли возможных множественных лекарственных взаимодействий предложена вероятностная графовая модель, которая позволяет оценить факторы опасности совместного приема двух и более ЛС. Показано, как применение технологии машинного обучения на основе верифицированных медицинских текстов и экспертных знаний в форме факторных моделей может обеспечить снижение рисков при полифармакотерапии.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-30012 (<https://rscf.ru/project/23-75-30012/>).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Н.Л. Шимановский — поисково-аналитическая работа, написание статьи; В.А. Судаков — поисково-аналитическая работа, написание статьи; В.В. Береговых — одобрение направления рукописи на публикацию. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

- Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999–2012. *JAMA*. 2015;314(17):1818–1831. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13766>
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
- Sutherland JJ, Daly TM, Liu X, et al. Co-prescription trends in a large cohort of subjects predict substantial drug-drug interactions. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118991. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118991>
- Becker ML. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(6):641–651. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.1351>
- Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, et al. Emergency Department Visits by Adults for Psychiatric Medication Adverse Events. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(9):1006–1014. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.436>
- Roughhead EE. Multidrug interactions: the current clinical and pharmacovigilance challenge. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2015;45(2):138–139. doi: <https://doi.org/10.1002/jppr.1101>
- FDA. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions FDA 2021. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drugsafety-information-patients-and-providers/amiodarone-hydrochloridemarketed-cordarone-and-pacerone-information>
- Anand TV, Wallace BK, Chase HS. Prevalence of potentially harmful multidrug interactions on medication lists of elderly ambulatory patients. *BMC Geriatr*. 2021;219(1):648. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02594-z>
- Cerner Solutions Drug Database. Available from: <https://www.cerner.com/solutions/drug-database>

10. Tarjan R. Depth-First Search and Linear Graph Algorithms. *SIAM Journal on Computing*. 1972;1(2):146–160. doi: <https://doi.org/10.1137/0201010>
11. Aljadani R, Aseeri M. Prevalence of drug-drug interactions in geriatric patients at an ambulatory care pharmacy in a tertiary care teaching hospital. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):234. doi: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3342-5>
12. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4651-7>
13. Laatikainen O, Sneek S, Bloigu R, et al. Hospitalizations Due to Adverse Drug Events in the Elderly — A Retrospective Register Study. *Front Pharmacol*. 2016;7:358. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00358>
14. Létinier L, Cossin S, Mansiaux Y, et al. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital Drug Dispensings in France: Results from the Drug-Drug Interaction Prevalence Study. *Front Pharmacol*. 2019;10:265. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00265>
15. Jeon SM, Park S, Kim D, et al. Risk of seizures associated with antipsychotic treatment in pediatrics with psychiatric disorders: a nested case-control study in Korea. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(3):391–399. doi: <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01525-4>
16. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ*. 2014;348:g1626. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2159>
17. Frommeyer G, Fischer C, Ellermann C, et al. Additive Proarrhythmic Effect of Combined Treatment with QT-Prolonging Agents. *Cardiovasc Toxicol*. 2018;18(1):84–90. doi: <https://doi.org/10.1007/s12012-017-9416-0>
18. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: An update. *Clin Ther*. 2008;30(7):1206–1227. doi: [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(08\)80047-1](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(08)80047-1)
19. Hemeryck A. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Currt Drug Metab*. 2002;3(1):13–37. doi: <https://doi.org/10.2174/1389200023338017>
20. Boyce RD. Age-related changes in antidepressant pharmacokinetics and potential drug-drug interactions: a comparison of evidence-based literature and package insert information. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(2):139–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.01.001>
21. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, et al. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(9):1717–1724. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1531-7>
22. Sánchez-Fidalgo S, Guzmán-Ramos MI, Galván-Banqueri M, et al. Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(2):343–353. doi: <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0439-1>
23. Leiss W, Méan M, Limacher A, et al. Polypharmacy is Associated with an Increased Risk of Bleeding in Elderly Patients with Venous Thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2015;30(1):17–24. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-014-2993-8>
24. Ray WA, Stein CM, Murray KT, et al. Association of Antipsychotic Treatment with Risk of Unexpected Death Among Children and Youths. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(2):162–171. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3421>
25. Danielsson B, Collin J, Jonasdottir Bergman G, et al. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults — a Swedish nationwide study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):773–783. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.12829>
26. Sicouri S. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(2):181–194. doi: <https://doi.org/10.1517/14740338.7.2.181>
27. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med*. 2009;360(3):225–235. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806994>
28. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic Agents and Sudden Cardiac Death — How Should We Manage the Risk? *N Engl J Med*. 2009;360(3):294–296. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMe0809417>
29. Risgaard B. Sudden cardiac death in young adults with previous hospital-based psychiatric inpatient and outpatient treatment: a nationwide cohort study from Denmark. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(9):e1122–1129. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09742>
30. Zhu J, Hou W, Xu Y, et al. Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps. *Psychiatry Res*. 2019;281:112598. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112598>
31. Phansalkar S, van der Sijs H, Tucker AD, et al. Drug-drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20(3):489–493. doi: <https://doi.org/10.1136/amiainl-2012-001089>
32. Hanlon JT, Semla TP, Schmadler KE. Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug-Disease Interactions in the Elderly Quality Measures. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(12):e8–e18. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.13807>
33. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:674–694. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
34. Furyk JS, Meek RA, Egerton-Warburton D. Drugs for the treatment of nausea and vomiting in adults in the emergency department setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD010106. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010106.pub2>
35. Potter K, Flicker L, Page A, et al. Deprescribing in Frail Older People: A Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149984. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149984>
36. Mojtabei R, Olfson M. National Trends in Psychotropic Medication Polypharmacy in Office-Based Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(1):26–36. doi: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.175>
37. Kok RM, Reynolds CF, III. Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*. 2017;317(20):2114–2122. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5706>
38. Brooks JO, Hoblyn JC. Neurocognitive Costs and Benefits of Psychotropic Medications in Older Adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007;20(4):199–214. doi: <https://doi.org/10.1177/0891988707308803>
39. Petit-Monéger A, Jouhet V, Thiessard F, et al. Appropriateness of psychotropic drug prescriptions in the elderly: structuring tools based on data extracted from the hospital information system to understand physician practices. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):272. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4064-7>
40. Leung GM, Johnston JM, Tin KYK, et al. Randomised controlled trial of clinical decision support tools to improve learning of evidence based medicine in medical students. *BMJ*. 2003;327(7423):1090. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7423.1090>
41. Nauta KJ, Groenhouf F, Schuling J, et al. Application of the STOPP/START criteria to a medical record database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(10):1242–1247. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.4283>
42. Boyer EW. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112–1120. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra041867>
43. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J*. 2013;13(4):533–540.
44. Steinert T, Fröscher W. Epileptic Seizures Under Antidepressive Drug Treatment: Systematic Review. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(4):121–135. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-117962>
45. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4551. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4551>

46. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2018;16(4):420–429. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16407>
47. Chetverushkin BN, Sudakov VA. Factor Model for the Study of Complex Processes. *Doklady Mathematics*. 2019;100(3):514–518. doi: <https://doi.org/10.1134/S1064562419060036>
48. Olvey EL, Clauschee S, Malone DC. Comparison of Critical Drug–Drug Interaction Listings: The Department of Veterans Affairs Medical System and Standard Reference Compendia. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(1):48–51. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.198>
49. Schjøtt J, Schjøtt P, Assmus J. Analysis of consensus among drug interaction databases with regard to combinations of psychotropics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;126(2):126–32. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13312>
50. Ayvaz S, Horn J, Hassanzadeh O, et al. Toward a complete dataset of drug-drug interaction information from publicly available sources. *J Biomed Inform*. 2015;55:206–217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2015.04.006>
51. Muhić N, Mrhar A, Brvar M. Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):875–882. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2232-4>
52. Fung KW, Kapusnik-Uner J, Cunningham J, et al. Comparison of three commercial knowledge bases for detection of drugdrug interactions in clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc*. 2017;24(4):806–812. doi: <https://doi.org/10.1093/jamia/ocx010>
53. Cornu P. High-priority and low-priority drug-drug interactions in different international electronic health record systems: A comparative study. *Int J Med Inform*. 2018;111:165–171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.12.027>
54. Aquilante CL, Langae TY, Lopez LM, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(4):291–302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.11.01128>
55. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287(13):1690–1698. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.287.13.1690>
56. Кукес ВГ, ред. Клиническая фармакогенетика. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Kukes VG, ed. Clinical pharmacogenetics. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
57. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):423–8. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.125>
58. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я. Молекулярная и нанофармакология. — М.: Физматлит, 2009. — 622 с. [Shimanovsky NL, Epinetov MA, Melnikov MYa. Molecukar and nanopharmacology. Moscow: Physmatlit; 2009. 622 p. (In Russ.)] Available from: <https://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=69136>
59. Tatonetti NP, Denny JC, Murphy SN, et al. Detecting Drug Interactions from Adverse-Event Reports: Interaction Between Paroxetine and Pravastatin Increases Blood Glucose Levels. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):133–142. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.83>
60. Lorberbaum T, Sampson KJ, Chang JB, et al. Coupling Data Mining and Laboratory Experiments to Discover Drug Interactions Causing QT Prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1756–1764. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.761>
61. Lorberbaum T, Sampson KJ, Woosley RL, et al. An Integrative Data Science Pipeline to Identify Novel Drug Interactions that Prolong the QT Interval. *Drug Saf*. 2016;39(5):433–441. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0393-1>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Шимановский Николай Львович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Nikolay L. Shimanovsky, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 119121, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 9 [**address:** 9, Pirogovskaya str., Moscow, 119121, Russia]; **e-mail:** shimann@yandex.ru, **SPIN-код:** 5232-8230, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8887-4420>

**Судаков Владимир Анатольевич**, д.т.н., доцент [Vladimir A. Sudakov, PhD in Technical Sciences, Associate Professor]; **e-mail:** sudakov@ws-dss.com; **SPIN-код:** 1614-4760, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1658-1941>

**Береговых Валерий Васильевич**, д.т.н., профессор, академик РАН [Valery V. Beregovykh, PhD in Technical Sciences, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** beregovykh@ramn.ru, **SPIN-код:** 5940-7554, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>