

УДК 004.89

ПОСТРОЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННОГО РЕСУРСА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СОВМЕСТИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ОПТИМИЗАЦИИ ВЫБОРА ПРЕПАРАТА ЗАМЕНЫ

¹Лебедев Г.С., ²Коробов Н.В., ²Ефремова Т.А., ²Лошаков Л.А., ¹Котов Н.М.

¹ООО «Современное программное обеспечение», Москва, e-mail: mail@msw.ru;

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва,
e-mail: info@rector.msu.ru

Последствия нежелательного взаимодействия лекарственных средств занимают важное место в оценке эффективности и безопасности фармакотерапии. Врач, проводящий фармакотерапию при определенном заболевании, должен определить приемлемость назначаемых лекарств по отношению к другим заболеваниям пациента, а также их совместимость с другим назначенным лекарственным препаратом. Часто необходимо заменить один или несколько компонентов комбинированной фармакотерапии на более подходящие по безопасности и эффективности. По этим двум направлениям представляется целесообразным разработку методических подходов к созданию соответствующих информационных ресурсов, отличающихся от представленных в отечественных и зарубежных источниках. В статье рассматриваются пути к решению этих проблем за счет применения информационной системы, основанной на современных принципах математического моделирования и достоверных знаниях о лекарственных средствах, полученных из доступных источников и от экспертов по заданным вопросам.

Ключевые слова: взаимодействие лекарств, взаимозаменяемость лекарств, методы фармакотерапии, медицинская информационная система, система поддержки принятия решения

CONSTRUCTION OF INFORMATION RESOURCES FOR PREDICTION DRUGS COMPATIBILITY AND OPTIMIZATION OF CHOICE DRUG REPLACEMENT

¹Lebedev G.S., ²Korobov N.V., ²Efremova T.A., ²Loshakov L.A., ¹Kotov N.M.

¹Firma Modern Software, Moscow, e-mail: mail@msw.ru;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, e-mail: info@rector.msu.ru

The consequences of unwanted drug interactions play an important role in assessing the effectiveness and safety of pharmacotherapy. The doctor conducting pharmacotherapy in certain diseases, should be appointed to determine the acceptability of medicines in relation to other diseases of the patient, as well as their compatibility with other prescribed drugs. Often it is necessary to replace one or more components combined pharmacotherapy at a suitable safety and efficacy. For these two areas seems appropriate to develop methodological approaches to the creation of relevant information resources, differ from the domestic and foreign sources. The article discusses the ways to solve these problems by using of the information systems based on modern principles of mathematical modeling and accurate knowledge of the drug obtained from available sources and from experts on the questions posed.

Keywords: drugs interactions, interchangeability of drugs, methods of pharmacotherapy, medical information system, decision support system

Вопросам взаимодействия и взаимозаменяемости лекарственных средств (ЛС) придается большое значение в современном здравоохранении развитых стран [1, 14]. Этот раздел обязательно присутствует в инструкциях и справочниках по применению лекарственных препаратов, что направлено на повышение безопасности проводимой фармакотерапии. Однако в этих источниках далеко не всегда отражены все известные сведения о взаимодействии применяемого препарата с другими лекарственными средствами ввиду быстро изменяющихся данных по этому направлению, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях. Кроме того, при комбинированном применении нескольких лекарственных препаратов часто необходимо достаточно быстро оценить возможные риски различных комбинаций и подобрать наиболее безопасный вариант с возмож-

ностью замены некоторых потенциально опасных компонентов комбинации на менее опасные, но эквивалентные по эффективности. Использование только инструкций по применению не позволяет решать клинические задачи такого уровня. Более подробные сведения о возможных эффектах взаимодействия лекарственных препаратов можно почерпнуть из научной литературы, как отечественной, так и зарубежной. Сведения о взаимодействии лекарственных препаратов систематически отслеживаются и обобщаются во многих изданиях: учебниках и учебных пособиях, монографиях, периодических научных медицинских журналах (например, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Drug Metabolism and Drug Interactions). Однако для реального практического применения эти источники малодоступны, и их использование требует значительных усилий.

Обоснование разработки

В основе рациональной фармакотерапии лежит понятие о взаимодействии ЛС. Под взаимодействием ЛС понимают изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС, а также ксенобиотиками, пищей, алкоголем, при курении. Клиническое значение имеют взаимодействия ЛС, изменяющие эффективность и безопасность фармакотерапии. При этом комбинация ЛС может быть рациональной, когда при совместном применении повышается эффективность, либо безопасность терапии. Взаимодействие ЛС может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии, при этом говорят о нерациональных комбинациях ЛС. В основе потенциально опасных комбинаций ЛС лежит взаимодействие ЛС, приводящее к снижению безопасности фармакотерапии.

Потенциально опасные комбинации ЛС представляют серьезную проблему для системы здравоохранения. По данным разных авторов, от 17-23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными. У 6-8% больных, получающих потенциально опасные комбинации ЛС, развиваются побочные эффекты. В то же время, по статистическим данным только в США от побочных эффектов ЛС ежегодно умирают 160 000 больных. Около трети из умерших получали потенциально опасные комбинации ЛС. Вместе с тем, побочные эффекты, возникающие при применении потенциально опасных комбинаций, представляют собой серьезную экономическую проблему, поскольку расходы на лечение таких пациентов составляют половину от затрат на терапию всех лекарственных осложнений.

В связи с этим, для прогноза результатов взаимодействия лекарственных средств перспективным представляется оперативное использование специальных электронных информационных ресурсов. Так, в Российской Федерации общедоступная информация о взаимодействии лекарств отражена в Регистре лекарственных средств России [10], однако в этом несомненно полезном ресурсе отсутствует возможность введения в поисковую систему наименования двух запрашиваемых препаратов, не указана степень опасности возможного нежелательного взаимодействия препаратов, нет возможности получить информацию о взаимодействии более двух лекарственных препаратов.

В сети Интернет доступны специальные электронные ресурсы по взаимодействию

лекарственных препаратов (как для пациентов, так и для специалистов), которые позволяют получить быстрый ответ на вопрос о степени риска планируемой комбинации двух лекарственных препаратов (например [13, 15] и другие). Имеются и перспективные отечественные разработки в этом направлении, например, «Сервис автоматизированного скрининга лекарственных назначений», в структуре которого имеется раздел о взаимодействии лекарственных препаратов [11].

Подобные электронные ресурсы значительно облегчают и ускоряют процесс прогнозирования результатов взаимодействия лекарственных препаратов, что положительным образом может повлиять на эффективность и безопасность планируемой комбинированной фармакотерапии. Тем не менее, эти ресурсы не позволяют полностью выполнить следующие запросы:

- обеспечить прогноз взаимодействия более двух лекарственных препаратов;
- дать подсказку по замене потенциально опасного препарата другим, обладающего сопоставимой эффективностью, но менее опасного в планируемой комбинированной фармакотерапии.

По этим двум направлениям представляется целесообразным разработка методических подходов к созданию соответствующих информационных ресурсов. Прототип информационной системы подобного класса и требования к ней авторы разработали ранее [3, 4].

Информационная система прогнозирования совместимости лекарственных препаратов и оптимизации выбора препарата замены

Информационная система выбора метода фармакотерапии (МФТ), позволяющая обеспечить прогноз совместимости двух и более лекарственных препаратов и выбор препарата замены опасного компонента в планируемой лекарственной комбинации, поможет обеспечить принятие решения лечащему врачу по выбору вариантов МФТ в соответствии с действующими стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями (протоколами лечения). Следует отметить, что имеются некоторые особенности указанных отечественных нормативных документов [2, 12], что необходимо учитывать при формировании базы знаний планируемого информационного ресурса и использовать дополнительные сведения из международных источников информации.

База экспертных знаний будет включать в себя формализованные конструкции стан-

дартов медицинской помощи, позволяющие выбрать необходимый МФТ при установленном диагнозе, таблицы соответствия, таблицы экспертных оценок, формирующиеся в информационной системе оценки МФТ. В процессе подбора МФТ может быть рассчитана вероятность достижения (риск недостижения) результата, набор врачебных решений, уменьшающих риски.

При выполнении проекта будет осуществлено построение электронных таблиц об активном действующем веществе, показаниях к применению, противопоказаниях, побочных эффектах и дозировках. Далее будут разработаны таблицы несовместимости препаратов, включающие весовые коэффициенты, зависящие от дозировки, терапевтического эффекта и наличия установленных заболеваний. Затем будут составлены алгоритмы оценки несовместимости препаратов на основании построенных формальных описаний и таблиц несоответствия. При формировании базы знаний будут разработаны эвристические правила, основанные на таблицах заменяемости препаратов с учетом терапевтического эффекта, состояния здоровья и возраста пациента. Это позволит избежать использования механизмов полных переборов возможных решений и ускорит принятие решения. Будет разработан алгоритм подбора замещающих препаратов для препаратов, признанных несовместимыми.

Для построения рекурсивной функции вывода решения может быть использована аппликативно-фреймовая модель представления знаний [5, 7], где процесс выработки врачебного решения можно представить в виде графа функций обработки информации, где вершинами графа являются имена (описания функций), а дугами – направления переходов информации между функциями.

С содержательной точки зрения, аппликативную функцию обработки информации можно трактовать как одну из задач (подзадач), на которые можно декомпозировать исходную задачу (задачу выработки решения). В этой интерпретации можно считать, что задача выработки врачебного решения представима в виде разбиения исходной задачи на подзадачи. Задача описывается в виде графа, называемого графом редукции задачи. При этом вершинам будут соответствовать задачи, а дугам – операторы редукции задачи. Причем корню дерева соответствует исходная задача, вершинам 1-го уровня – задачи, непосредственно порожденные исходной задачей, вершинам 2-го уровня – задачи, порождаемые задачами

1-го уровня и т.д. Кроме того, решение задачи соответствует значению функции обработки информации, а исходные данные задачи соответствуют параметрам функции обработки информации.

Предлагается подход к представлению дерева подзадач в виде графа потока данных (ГПД), что позволяет достичь вполне интегрального результата. Под ГПД понимается формализованное представление процесса обработки информации в целях решения задачи в виде графа, вершины которого есть функции обработки информации (правила обобщения), а дуги – потоки информации, проходящие через эти функции.

Представляется наиболее удачным использовать аппарат теории комбинаторов. Поскольку теория комбинаторов является производной от теории λ – исчисления, следовательно она обладает преимуществами, присущими λ – исчислению, а также специфическими уникальными свойствами.

Продемонстрируем представления ГПД в многомерных комбинаторах B_k^n , I_n^i , K_n , имеющие следующие комбинаторные определения:

$$B_k^n f g_1 \dots g_k x_1 \dots x_n = f(g_1(x_1, \dots, x_n) \dots g_k(x_1, \dots, x_n)),$$

$$I_n^i, x_1 \dots x_{i-1} x_{i+1} \dots x_n = x_i,$$

$$K_n x y_1 \dots y_n = x.$$

В нотации этих комбинаторов каждую аппликативную функцию обработки информации можно записать в виде

$$y = B_k^n f I_1 \dots I_k x_1 \dots x_n,$$

а всю модель вывода решения в виде

$$y = B_k^n f Y_1 \dots Y_k x_1 \dots x_n,$$

где f – функция отображения корневой вершины ГПД;

Y_1, \dots, Y_k – комбинаторные выражения нижестоящих узлов дерева;

X_1, \dots, X_n – исходные данные самого нижнего уровня;

k – количество нижестоящих узлов;

n – количество исходных данных.

Предполагается два вида принятия решения (рисунок). Первый (простой) выбор – при первичном обращении пациента, когда нет истории применения препаратов. Выбирается реестр МФТ, соответствующий установленному диагнозу, отсортированный в соответствии с интегральной оценкой. Второй вариант соответствует сложному выбору, когда у пациента уже выявлены другие заболевания и назначены другие лекарственные препара-

раты. В этом случае каждый препарат из реестра выбранных в соответствии с диагнозом проверяется на совместимость с ранее установленными диагнозами и назначенными препаратами. В случае несовместимости выбирается препарат замены, до тех пор, пока не будет достигнута допустимая степень совместимости. Если совместимый препарат не найден, ищется возможность замены препарата в листе назначений. Решение данной задачи предполагает рассмотрение по меньшей мере трех уровней информационных сведений о классификации и механизмах действия лекарственных препаратов, подлежащих замене на более приемлемый в рассматриваемой двухкомпонентной или многокомпонентной комбинации:

- оригинального препарата (первого в данной группе) на воспроизведенный (имеющий то же действующее вещество, что и оригинальный препарат, но созданный другим производителем);
- среди лекарственных препаратов одной фармакологической группы с одинаковым механизмом действия;
- препарата одной группы на препарат другой группы одинаковой направленности действия, но разных механизмов действия.

Следует отметить, что при функционировании разрабатываемой системы будет обеспечиваться взаимодействие с интегрированной электронной медицинской картой [6, 8], которая входит в состав Единой Государственной информационной систе-

мы в сфере здравоохранения Российской Федерации [9].

Планируемая разработка информационной системы направлена на усовершенствование имеющихся подходов к прогнозу взаимодействия лекарственных препаратов и предполагает разработку более удобного и полного информационного ресурса, чем имеющийся, например, в Регистре лекарственных средств России. В отличие от зарубежных информационных аналогов, предполагается создать возможность с определенной степенью вероятности прогнозировать результат взаимодействия более двух лекарственных препаратов, а также представить информацию о возможных заменах в планируемых комбинациях лекарственных препаратов с целью снижения риска нежелательного взаимодействия.

Заключение

Разработанные математические модели и программные средства по прогнозу взаимодействия лекарственных препаратов и выбору препарата замены при комбинированной фармакотерапии будут использованы медицинскими работниками в лечебной практике с целью повышения безопасности комбинированного применения лекарственных препаратов за счет предварительного и последующих расчетов рисков и корректировки планов лечения и применения методов фармакотерапии, доказавших свою эффективность по принятым критериям.

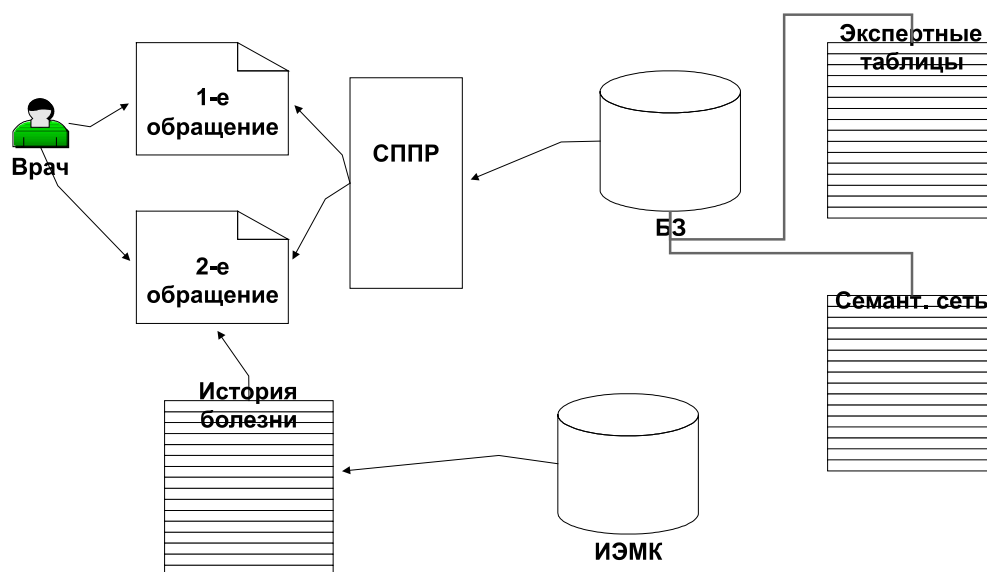


Схема применения системы выбора МФТ. Сокращения: БЗ – база данных, СППР – система поддержки принятия решения, ИЭМК – интегрированная электронная медицинская карта

Настоящая статья подготовлена при поддержке гранта РФФИ № 15-07-06720.

Список литературы

1. Васильев А.Н., Бунятыян Н.Д., Гавришина Е.В. и др. Терапевтическая эквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных препаратов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 9. – С. 32–38.
2. Ефремова Т.А., Коробов Н.В., Корсунский А.А., Лошаков Л.А. Разработка клинических рекомендаций в Российской Федерации: результаты и перспективы // Заместитель главного врача. – 2015. – № 11 (114). – С. 64–69.
3. Коробов Н.В., Котов Н.М., Лебедев Г.С., Лошаков Л.А., Яворский А.Н. Построение информационной системы оценки медицинских технологий. // Информационно-измерительные и управляющие системы. – 2013. – № 10, Т. 11. – С. 51–56.
4. Коробов Н.В., Котов Н.М., Лебедев Г.С., Лошаков Л.А., Яворский А.Н., Ефремова Т.А., Холохон В.В. Информационная модель оптимизации выбора схем лекарственной терапии при хроническом гепатите С. // Информационно-измерительные и управляющие системы. – 2014. – № 10, т. 12. – С. 55–62.
5. Лебедев Г.С., Мажилин И.В., Тронин Ю.Н., Яцук В.Я. Об одном подходе к реализации компонентов машины знаний средствами аппликативной компьютерной логики // Всесоюзная конференция по искусственному интеллекту. Тезисы докладов. Том 3. – Переславль-Залесский, 1988. – С. 314–317.
6. Лебедев Г.С., Тихонова Ю.В. Требования к архитектуре, определению, области применения и контексту электронной медицинской карты // Информационно-измерительные и управляющие системы. – 2010. – №12, т. 8. – С. 25–37.
7. Лебедев Г.С., Тронин Ю.Н. Реализация моделей представления знаний интеллектуальных систем графами

потоков данных // Интеллектуальное программное обеспечение ЭВМ: Тезисы докладов Всесоюзного научно-практического семинара. Часть 1. – Ростов-на-Дону – Терскол, 1990. – С. 59–60.

8. Основные разделы ЭМК. Утверждены Министром здравоохранения РФ 11.11.2013 г. (Письмо Заместителя Министра здравоохранения Российской Федерации от 14.11.2013 г. № 18-1/10/2-8443 об утверждении основных разделов ЭМК).

9. Приказ Минздравсоцразвития России от 28.04.2011 г. № 364 «Об утверждении Концепции создания ЕГИС в здравоохранении».

10. Регистр Лекарственных средств. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Взаимодействие лекарств. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/interactions_alf.htm (дата обращения: 14.12.2015).

11. Скрининг лекарственных назначений [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mgfoms.drugscreening.ru/> (дата обращения: 14.12.2015).

12. Стародубов В.И., Ефремова Т.А., Коробов Н.В., Лошаков Л.А. Стандарты медицинской помощи в системе здравоохранения Российской Федерации: состояние и перспективы // Здравоохранение Российской Федерации. – 2015. – № 4 (59). – С. 4–9.

13. Elsevier Gold Standard. Available at: <http://www.goldstandard.com/company/> (accessed 14 December 2015)

14. Margo L., Moretti U., Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. Expert opinion on drug safety. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 83–94.

15. Walgreens. Pharmacy & Health. Drug Information. Search for common uses, side effects, generic equivalents and more. Available at: <https://www.walgreens.com/pharmacy/marketing/library/finddrug/druginfosearch.jsp> (accessed 14 December 2015).