



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

Препринты ИПМ • Препринт № 57 за 2023 г.

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

А.А. Карандеев, Н.А. Яшин,  
Т.В. Сивакова, А.В. Видякин

Разработка модели для  
оценки взаимодействия  
между медицинскими  
препаратами

Статья доступна по лицензии  
[Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



**Рекомендуемая форма библиографической ссылки:** Разработка модели для оценки взаимодействия между медицинскими препаратами / А.А. Карандеев [и др.] // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2023. № 57. 12 с. <https://doi.org/10.20948/prepr-2023-57>  
<https://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2023-57>

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

**А.А.Карандеев, Н.А.Яшин, Т.В.Сивакова, А.В.Видякин**

**Разработка модели  
для оценки взаимодействия  
между лекарственными препаратами**

**Москва — 2023**

***Карандеев А.А., Яшин Н.А., Сивакова Т.В., Видякин А.В.***

**Разработка модели для оценки взаимодействия между медицинскими препаратами**

В работе предложен подход для оценки совместимости между лекарственными препаратами. Рассматриваемый метод строится с применением кластерного анализа. В ходе исследования медицинские препараты группируются по тройкам с учётом взаимодействия между ними, что позволяет систематизировать сотни, а порой и тысячи лекарственных средств.

**Ключевые слова:** взаимодействие, лекарственные препараты, кластер, клинические испытания, пары

***Alexander Andreevich Karandeev, Nikita Andreevich Yashin, Tatiana Vladimirovna Sivakova, Alexander Vladimirovich Vidyakin***

**Development of a drug interaction assessment model**

The work proposes an approach for assessing compatibility between drugs. The method under consideration is constructed using cluster analysis. During the study, medications were grouped into triplets, taking into account the interactions between them, which makes it possible to systematize hundreds, and sometimes thousands of medications.

**Key words:** interaction, drugs, cluster, clinical trials, couples

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда грант № 23-75-30012, <https://rscf.ru/en/project/23-75-30012>.

## Оглавление

Введение .....	3
Обзор подходов и собираемых данных.....	4
Постановка задачи.....	6
Результаты моделирования .....	9
Заключение.....	11
Библиографический список.....	12

## Введение

В мире медицины и фармакологии разработка новых лекарственных препаратов – это непрерывный процесс, направленный на улучшение здоровья и качества жизни пациентов. Однако, как и в любой другой области науки, важно не только создавать новые лекарственные препараты, но и тщательно изучать их взаимодействие с уже существующими медикаментами. Это связано с неотъемлемой частью современной медицины – использованием комбинации различных лекарств для более эффективного лечения. Именно поэтому важность совместимости медицинских препаратов стала актуальной темой исследований и разработок в фармацевтической индустрии [1].

Потенциальная опасность взаимодействия медицинских препаратов заключается в том, что комбинированное использование различных лекарств может привести к нежелательным эффектам, ухудшению здоровья пациента или даже критическим состояниям. При этом может наблюдаться усиление выраженности действия комбинации (синергизм) или уменьшение, вплоть до полного устранения эффекта одного из препаратов (антагонизм). Это может произойти из-за взаимодействия активных ингредиентов, изменения скорости метаболизма препаратов в организме или конкуренции за места связывания на белках. Поэтому точное исследование и мониторинг взаимодействий медикаментов становятся ключевыми аспектами безопасного и эффективного лечения.

Существует ряд методов и подходов для выявления негативных взаимодействий между медицинскими препаратами. Клинические испытания являются одним из наиболее стандартных способов, где в ходе исследования нового лекарства проводятся тщательные наблюдения за пациентами, принимающими комбинации лекарственных препаратов [2]. Однако этот метод не всегда способен выявить редкие или долгосрочные нежелательные взаимодействия. Другим подходом является анализ медицинских записей и баз данных, включая информацию о побочных эффектах и реакциях пациентов на лекарства, которые собираются в течение длительного времени после регистрации препарата на рынке [3]. Кроме того, с использованием современных методов статистического анализа и компьютерного моделирования, исследователи могут проводить масштабное скрининговое тестирование для выявления потенциальных взаимодействий на основе имеющихся данных о лекарствах, которые используются длительное время. Эти методы совместно способствуют более глубокому пониманию безопасности комбинированного применения медикаментов и позволяют минимизировать риски для пациентов.

## **Обзор подходов и собираемых данных**

Современные медицинские работники активно исследуют негативные взаимодействия препаратов с помощью разнообразных методов и инструментов с целью обеспечения максимальной безопасности и эффективности лечения пациентов. Одним из ключевых методов является анализ медицинских баз данных, в которых регистрируется информация о применении различных лекарственных средств и возникающих при этом побочных эффектах. Специалисты проводят клинические исследования, чтобы выявить потенциальные риски взаимодействия между препаратами, а также мониторят реакции пациентов на сочетание различных лекарств.

Кроме этого, проводятся обзоры литературы на предмет выявленных негативных взаимодействий [4]. Для этого использовался метод систематического поиска и анализа медицинских статей и исследований, проведенных до 30 июня 2012 года, с использованием баз данных, таких как Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library, и списков литературы. Основной целью было описать механизм фармакокинетических взаимодействий между лекарствами и обратить внимание на их клиническое значение, с акцентом на последствиях для пациентов. Такой подход был применен для понимания и классификации фармакокинетических взаимодействий, которые могут возникать в результате одновременного приема нескольких препаратов и повышать риск возникновения нежелательных реакций на лекарства или уменьшать клиническую эффективность лечения, особенно у пожилых пациентов, принимающих множество медикаментов.

Кроме этого, был предложен инструмент в виде визуальной программы (рис. 1) для медицинских работников, позволяющий рассматривать несовместимость препаратов на основе анализа графа [5]. Однако данный инструмент позволяет лишь визуализировать уже существующие данные, создавая удобство для медицинских работников, но не проводит автоматический анализ и генерацию новых данных.

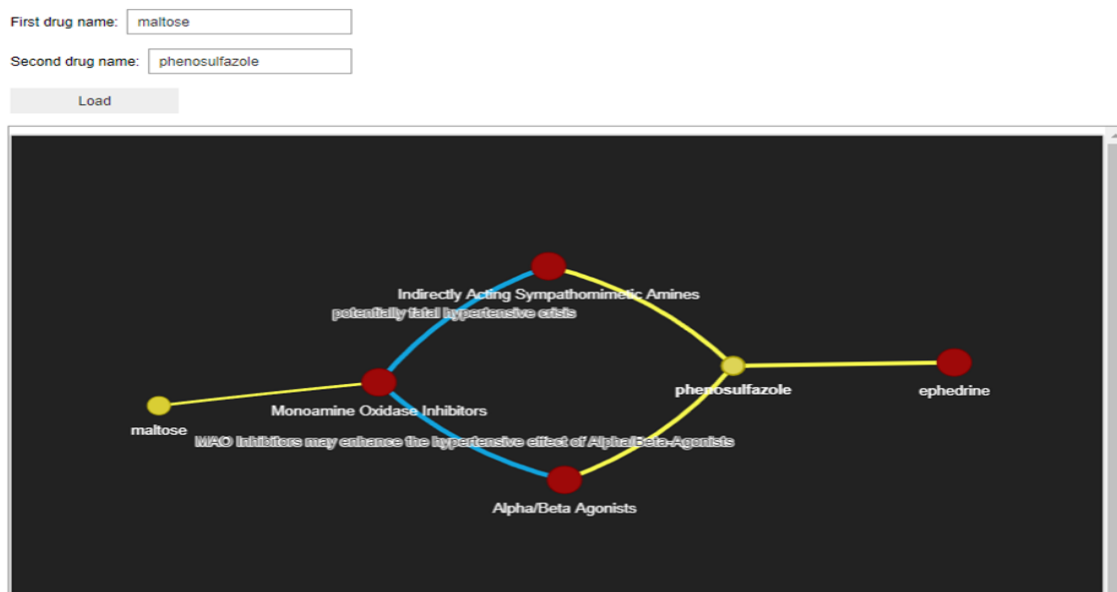


Рис. 1. Визуализация несовместимости препаратов на основе анализа графа

В основе большинства данных исследований лежат медицинские подходы к анализу на основе клинических испытаний. Все они применяют медицинский анализ для обобщения существующих знаний. Вместо этого можно использовать статистические методы для анализа и генерации новых данных.

Так, есть множество датасетов по негативным взаимодействиям между медицинскими действующими веществами и препаратами. В качестве объекта исследования была взята база данных DrugCentral [6]. Этот выбор обосновывается рядом факторов, которые придают привлекательность этой базе данных для рассматриваемой задачи. DrugCentral — это обширное хранилище информации о лекарственных средствах, которое содержит данные о химических структурах, фармакологических характеристиках, фармакокинетике, побочных эффектах, взаимодействиях с другими препаратами и многим другим. Эта база данных интегрирует информацию из различных источников, включая научные статьи, результаты клинических испытаний и официальные реестры лекарственных средств.

В исследовании было решено применить на этих данных статистический кластерный анализ, чтобы синтезировать новые знания по потенциальным негативным взаимодействиям. До этого кластерный анализ применялся в медицине для сопоставления пациентов [7]. Данный анализ не сможет заменить клинические исследования, однако может сузить область, рассматриваемую медицинскими работниками, и выставить приоритеты для исследований таким образом, чтобы проверять в первую очередь потенциально наиболее опасные взаимодействия до того, как они будут выявлены на практике.

## Постановка задачи

В данном исследовании было решено придерживаться стратегии группировки медицинских действующих веществ по тройкам с особым акцентом на анализ наличия взаимодействия между ними и его характера. Этот методологический подход позволяет систематизировать сотни, а порой и тысячи активных компонентов, используемых в медицине, с учетом их синергетических эффектов и воздействия на организм.

В исследуемых данных для пар веществ, между которыми было выявлено негативное взаимодействие, была также указана степень опасности совместного приема: “потенциально значимо”, “избегать взаимодействия”, “противопоказано”, “значимо” и “критически”. Данные степени показывают разную значимость наличия взаимодействия, поэтому следует учитывать эту разницу при проведении анализа.

С учетом этого, все данные были разбиты на два больших кластера по следующим правилам. Один элемент в каждом кластере – три вещества, между которыми есть негативные взаимодействия или их нет. В первом кластере взаимодействия есть между каждой парой веществ в рассматриваемой тройке, и для этого кластера считается, что все записи в нем полностью верны и в кластере нет лишних значений. Во втором большом кластере взаимодействия есть только между двумя парами среди трех веществ, у третьей пары взаимодействия не было выявлено (рис. 2). Данный кластер содержит записи, которые необходимо проанализировать.

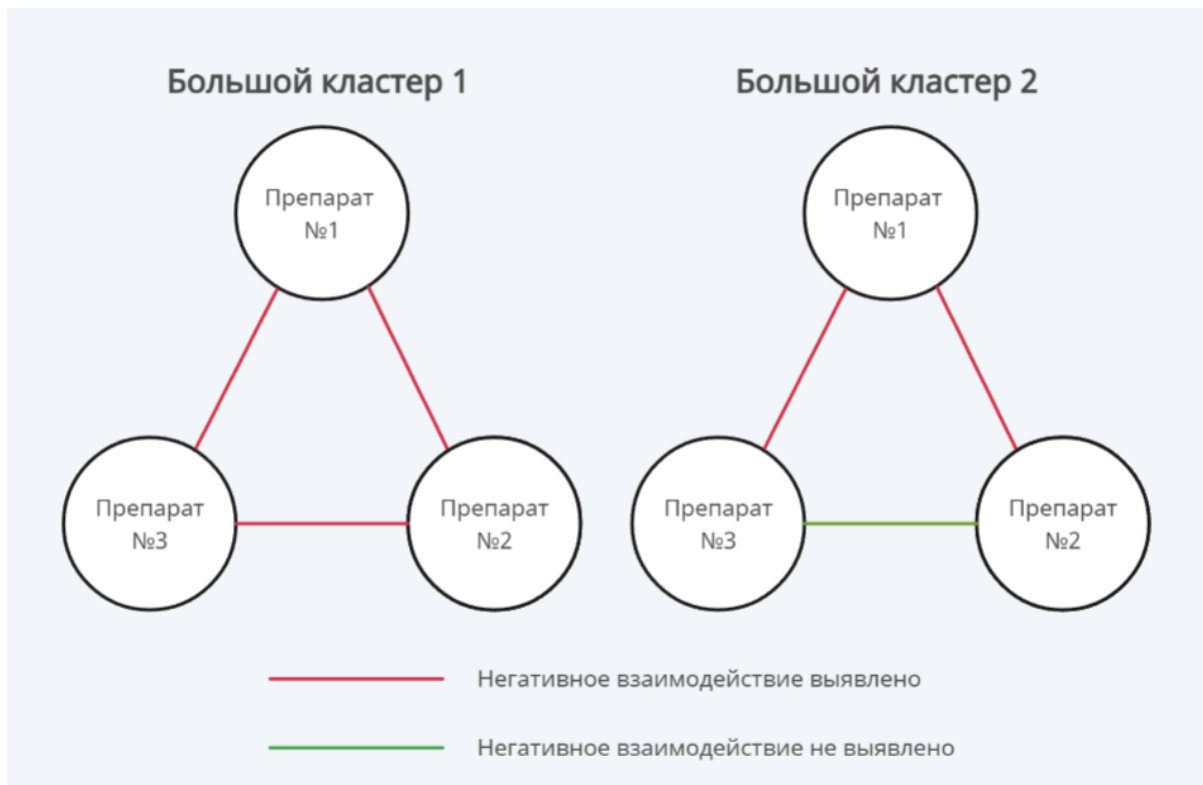


Рис. 2. Разбиение данных на два больших кластера

Для каждого элемента рассматриваемых кластеров выдвинуты две гипотезы: что такой элемент на самом деле не принадлежит своему кластеру и что элемент принадлежит одному из кластеров, в котором взаимодействие выявлено для всех трех пар. Таким образом, при подтверждении обеих гипотез можно утверждать, что элемент должен находиться в кластере, где взаимодействие есть между всеми тремя веществами попарно, и, таким образом, пара, в которой не было выявлено негативного взаимодействия, на самом деле несовместима.

Кроме этого, вместо того, чтобы разбить на два кластера - с двумя и с тремя выявленными парными взаимодействиями, было проведено дополнительное разбиение на три и два кластера соответственно, по характеру взаимодействий между парами. В итоге было рассмотрено пять кластеров.

Большой кластер с тремя выявленными взаимодействиями был разбит следующим образом: в первом кластере все тройки, характер взаимодействия в которых полностью одинаковый, во втором кластере у двух пар одинаковый характер взаимодействия, но отличающийся от взаимодействия у третьей пары, а в третьем находятся кластере все тройки, степень значимости взаимодействия в которых полностью различается (рис. 3).

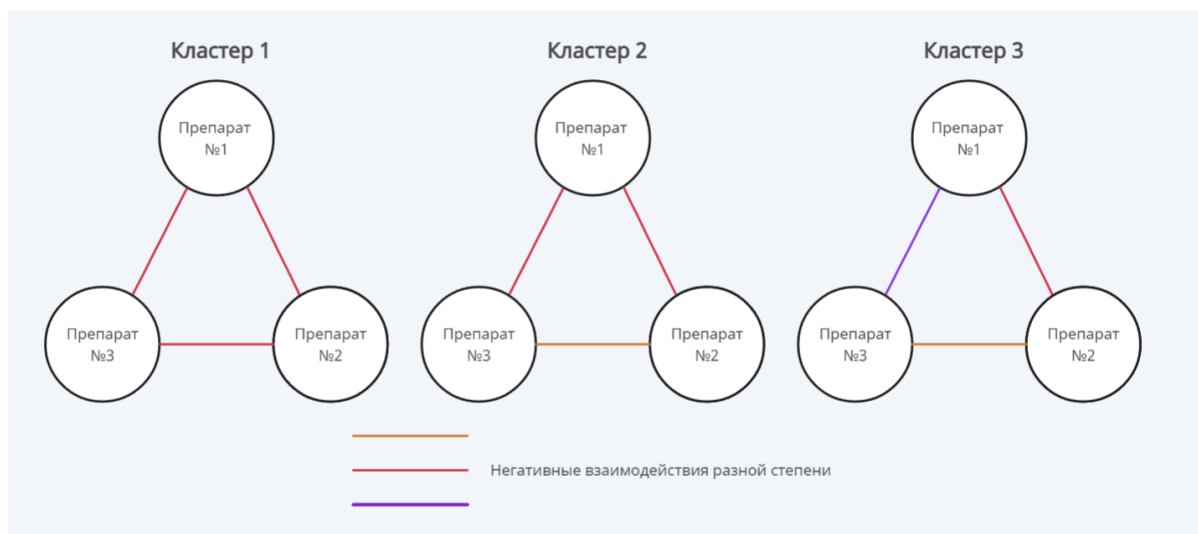
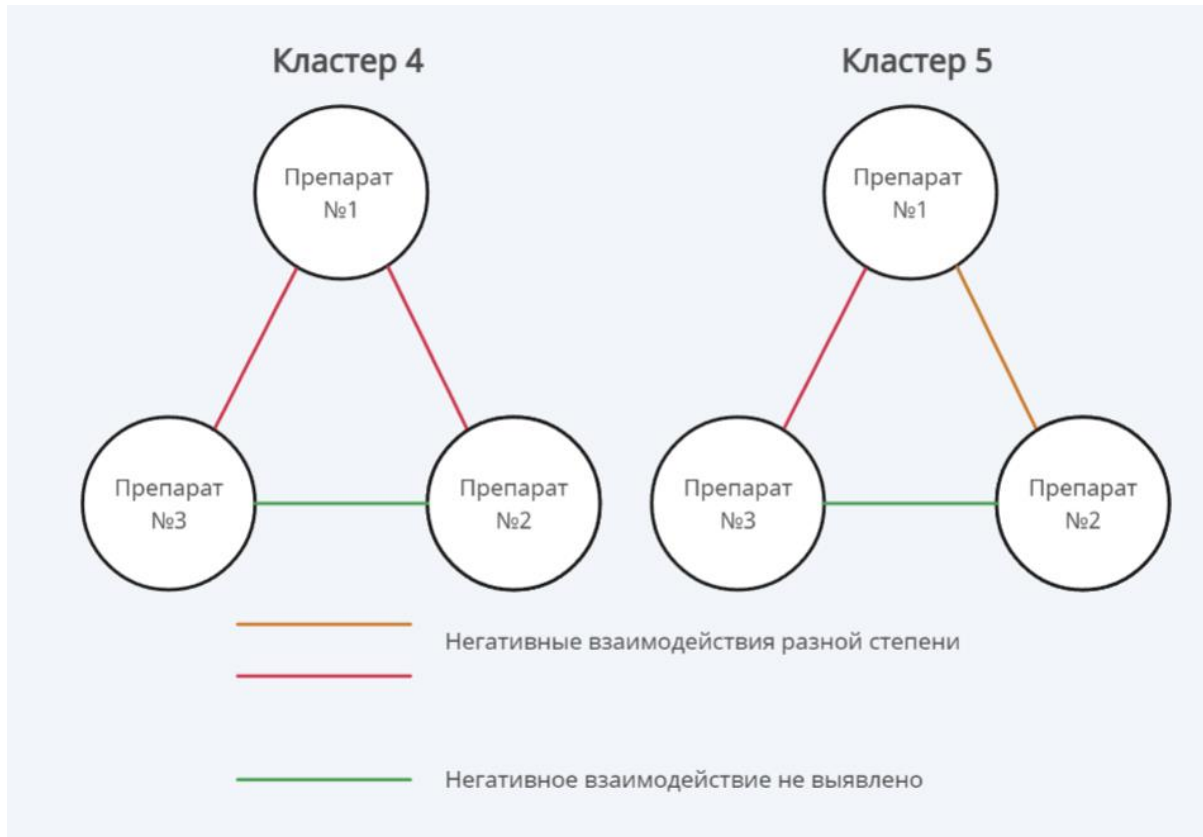


Рис. 3. Разбиение большого кластера с тремя взаимодействиями

Большой кластер с двумя выявленными взаимодействиями был разделен на два меньших кластера, также по характеру взаимодействия. Четвертый кластер состоит из троек веществ, в которых оба выявленных парных взаимодействия имеют одинаковый характер, а пятый кластер – из троек, где оба взаимодействия имеют разную степень значимости (рис. 4).





*Рис. 4.* Разбиение большого кластера с двумя взаимодействиями

Таким образом, для элементов из четвертого кластера необходимо проверять гипотезы на их принадлежность первому или третьему кластеру, а для элементов пятого – на их принадлежность второму и третьему. Кроме этого, на основе результатов анализа таких кластеров можно будет выдвинуть предположения не только о наличии еще не выявленного негативного взаимодействия, но и о его характере.

Для разбиения медицинских действующих веществ на кластеры необходимо привести их к единому формату, в котором эти вещества можно сравнивать между собой. Для этого было принято решение составлять эмбединги на основе описаний действующих веществ. Создание числовых векторов на основе описаний веществ позволяет проводить сравнения между ними, а также оценивать взаимодействие между препаратами на основе расстояния между двумя точками.

Указанные расстояния были рассчитаны для каждой пары препаратов, и были построены пять кластеров на основе выбранного подхода и указанных данных по характерам взаимодействий. Таким образом, каждый элемент кластера состоит из трех расстояний между каждой парой веществ в тройке. Гипотезы о том, что элемент принадлежит или не принадлежит какому-либо кластеру, проверялись на основе этих трех значений.

## Результаты моделирования

В первую очередь была проверена гипотеза о наличии определенного распределения в данных, чтобы к ним можно было применить статистические методы для проверки гипотез о принадлежности кластерам. Были сделаны проверки на нормальное, логнормальное, гамма-распределение и распределение Стьюдента в соответствии с формулами (1)-(4):

$$f(x | \mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (1)$$

$$f(x | \mu, \sigma) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln(x)-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (2)$$

$$f(x | k, \theta) = \frac{1}{\Gamma(k)\theta^k} x^{k-1} e^{-\frac{x}{\theta}} \quad (3)$$

$$f(t | \nu) = \frac{\Gamma\left(\frac{\nu+1}{2}\right)}{\sqrt{\nu\pi}\Gamma\left(\frac{\nu}{2}\right)\left(1+\frac{t^2}{\nu}\right)^{\frac{\nu+1}{2}}} \quad (4)$$

На основе полученных р-значений было выявлено, что данные по расстояниям для каждой колонки отфильтрованных по неубыванию в тройке расстояний соответствуют распределению Стьюдента (рис. 5).

	len1	len2	len3
<b>Shapiro-Wilk</b>	0.386	0.052	0.002
<b>D'Agostino-Pearson</b>	0.436	0.332	0.000
<b>Log Shapiro-Wilk</b>	0.091	0.196	0.275
<b>Gamma</b>	0.870	0.766	0.265
<b>Student's t</b>	0.762	0.313	0.874
<b>Lilliefors</b>	0.000	0.000	0.000
<b>Poisson</b>	0.000	0.000	0.000

Рис. 5. Распределение данных

Гипотеза о соответствии гамма-распределению не была отклонена, однако для упрощения методов было решено не принимать данное распределение. Все остальные были отклонены ввиду малого значения р-критерия.

Таким образом, будем считать, что для анализа можно использовать независимый двухвыборочный t-тест, чтобы проверить две основные гипотезы о принадлежности и непринадлежности кластерам в соответствии с формулой (5). В качестве уровня достоверности было выбрано значение 0.05.

$$t = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}, \quad (5)$$

где:

t – значение t-статистики;

$\bar{X}_1, \bar{X}_2$  – средние значения выборок;

$S_p$  – объединенное стандартное отклонение;

$n_1, n_2$  – размеры выборок.

В результате, из 525008 троек веществ, находившихся в кластерах 4 и 5, было выявлено 16729 троек, которые на статистически значимом уровне 0.95 должны находиться в кластерах 1-3, но при этом не подходят кластерам 4 или 5. Таким образом, в данных тройках есть ранее не выявленные негативные взаимодействия. После очистки полученных данных от дубликатов было выявлено 8686 пар препаратов, на которые следует обратить внимание (рис. 6).

0	ketamine	sulfadiazine
1	fluorouracil	ketamine
2	ketamine	montelukast
3	fluorouracil	trimethoprim
4	fluorouracil	tranilast
5	acebutolol	sulindac
6	primidone	idelalisib
7	oxcarbazepine	idelalisib
8	alfuzosin	aprepitant
9	tenofovir	simeprevir

Рис. 6. Выявленные пары препаратов с негативным взаимодействием

Кроме этого, был проведен анализ данных пар с использованием справочника лекарственных препаратов Видаля. Так как изначальные данные были взяты с сайта, не связанного с данным справочником, данную проверку можно считать независимой. Было вручную проверено 100 пар из предложенных на основе анализа, в которых, согласно изначальным данным,

нет негативного взаимодействия, но согласно справочнику Видаля оно есть (рис. 7).

Так как данная проверка не выполнялась медицинским сотрудником, а была сделана лишь на основе независимых источников, она может подтвердить наличие негативного взаимодействия, но не опровергнуть его. Однако ценность данной работы в указании для медицинских работников пар медицинских препаратов, которые следует проверять в первую очередь на наличие негативных взаимодействий.

0	primidone	rifabutin
1	oxcarbazepine	verapamil
2	alfuzosin	clarithromycin
3	ketoconazole	alprazolam
4	alprazolam	oxcarbazepine
5	rifabutin	tadalafil
6	darunavir	eplerenone
7	dasatinib	saquinavir
8	didanosine	ketoconazole
9	verapamil	metoprolol

Рис. 7. Взаимодействие между препаратами на основе справочника Видаля

## Заключение

В результате проведенного исследования был апробирован новый подход к анализу совместимости лекарственных препаратов с использованием статистических методов. Данный метод показал значимые результаты, которые были проверены с помощью независимых источников.

Однако для полноценного применения данного инструмента необходимо привлекать к совместной работе медицинских работников. Подтверждать наличие потенциальных рисков при совместном применении препаратов для найденных в данном исследовании пар необходимо с проведением клинических испытаний или другими методами, которые должны контролировать медицинские работники. Результаты данного исследования и применения предложенного метода должны восприниматься как рекомендации к проведению медицинских исследований.

Кроме этого, данный метод можно улучшить, если применять более медицински обоснованный подход. Так, можно формировать эмбединги на основе векторов, разработанных совместно с медицинским персоналом, для более корректной векторизации описаний медицинских препаратов.

Помимо этого, улучшить результат можно за счет добавления анализа текстового описания причины негативного взаимодействия препаратов –

добавить векторизацию не только на вершины графа несовместимости, но и на связи.

Еще одним способом улучшения результатов может быть добавление информации о хороших взаимодействиях. Это приведет к значительному увеличению сложности модели, однако позволит улучшить сходимость математической модели и получать более обоснованные результаты. К сожалению, данные по взаимодействиям препаратов без негативных последствий не собираются, что делает такое улучшение модели невозможным.

### **Библиографический список**

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8151819/> (дата обращения: 07.11.2023).
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943052/> (дата обращения: 07.11.2022).
3. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02664763.2022.2123460> (дата обращения: 07.11.2023).
4. <https://www.mdpi.com/2504-2289/6/1/30> (дата обращения: 07.11.2023).
5. Карандеев А.А., Яшин Н.А., Кудряшев Р.А. Визуализация графовой модели медицинских препаратов и их классов с учетом несовместимости // Научная визуализация 2023 (в печати).
6. Sorin A., Thomas B.W., Ramona C., Liliana H., Ana B., Alina B., Cristian G.B., Jayme H., Jeffrey K., Jeremy J.Y., Tudor I.O. (2023). DrugCentral 2023 extends human clinical data and integrates veterinary drugs // Nucleic Acids Research doi: 10.1093/nar/gkac1085.
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1341650/> (дата обращения: 07.11.2023).