



Нежелательные побочные эффекты лекарственных средств и возможности их предотвращения с помощью искусственного интеллекта

Российский национальный исследовательский медицинский университет им.
Н.И. Пирогова

Зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии
Член-корр. РАН, профессор Шимановский Н.Л.

Неуклонный рост количества потребляемых лекарственных средств (ЛС) во всем мире, появление препаратов с высокой биологической активностью, сенсбилизация населения, нерациональное использование ЛС, врачебные ошибки, применение некачественных ЛС и фальсификатов имеют целый ряд негативных медицинских, социальных и экономических последствий, часто связанных с развитием нежелательных побочных реакций (НПР).



Синдром Стивенса-Джонсона.
Серьезная токсическая реакция
на лекарственную терапию, в
частности, сульфаниламидами

Нежелательные побочные реакции на ЛС можно описать как нежелательные вредные реакции, которые возникают после применения ЛС при доказательстве причинно-следственной связи.

Одновременный применение одного или нескольких препаратов может изменить действие препарата. Это может привести к увеличению риска развития НПР, серьезным последствиям и летальному исходу.

Средний объем затрат на здравоохранение из-за неоптимального применения ЛС в 2016 году составил 528,4 миллиарда долларов США. Эта сумма эквивалентна 16% от общих расходов на здравоохранение в США.

[Erceg, D., Raguž-Lučić, N., Steiner Srdarević, S. (2024). Adverse Drug Reactions and Drug Interactions. In: Banić, M., Erceg, D. (eds) Drug Interactions in Gastroenterology. Clinical Gastroenterology. Humana, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-69800-2_10]

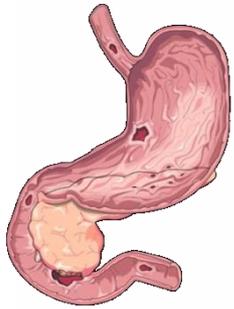
Применение препарата может приносить не только пользу, но и большой вред здоровью – от незначительных нарушений самочувствия до инвалидизации, потери трудоспособности и смертельного исхода. По данным J. Lazarou и соавт. (JAMA.1998; Apr; 15: 279: 15: 1200–1205.), смертность от НПР в некоторых странах вышла на 4–6 место после сердечно-сосудистых заболеваний, травматизма и несчастных случаев, а также онкологической патологии. В США от НПР умирают 100–200 тыс. человек ежегодно.

**В 2000 году
каждый десятый пациент
европейских больниц
пострадал от
нежелательных эффектов
лечения**

ЛС, применение которых вероятно стало прочной фатальных реакций пациентов между 1 января 2010 г 31 декабря 2019 года в странах Европы по данным Глобальной базы данных отчетов Всемирной организации здравоохранения о безопасности лекарственных средств.

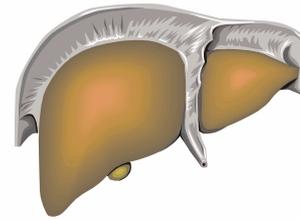
Страна/рейтинг ЛС	1	2	3
Германия n = 2408	Бевацизумаб, 4.7%	Доцетаксел 4.2%	Сутиниб 3.0%
Великорбритания n = 1869	Клозапин 51.8%	Ранибизумаб 12.7%	Ритуксимаб 1.7%
Франция n = 676	Метадон 9.0%	Сакубитрил 4.9%	Бупренорфин 3.7%
Нидерланды n = 614	Бозентан 7.7%	Сакубитрил 6.7%	Мацитентан 5.7%
Испания n = 389	Ибритиниб 4.6%	Терипаратид 4.4%	Леналидомид 3.3%
Греция n = 365	Эрлотиниб 8.7%	Эритропоэтин человеческий 4.9%	Сакаубитрил 4.5%
Норвегия n = 253	Вафарин 30.8%	Ацетилсалициловая кислота 4.7%	Метформин 4.0%
Италия n = 250	Леналидомид 12.8%	Вакцина от гриппа 6.4%	Рибавирин*, Бевацизумаб* 2.4%

Побочные эффекты противовоспалительных средств



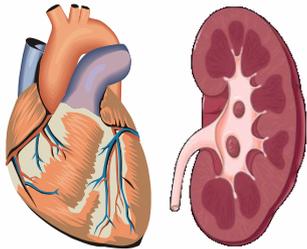
Желудочно-кишечные

- диспепсия
- язвы
- кровотечение/
перфорация



Печеночные

- повреждение
печеночных клеток



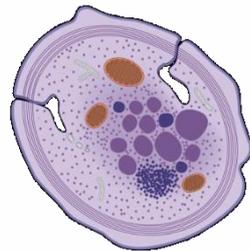
Кардио-ренальные

- артериальная гипертензия
- инфаркт миокарда
- инсульт
- периферические отеки



Почечные

- снижение
 клубочковой
фильтрации
- интерстициальный
нефрит



Тромбоцитарные

- сердечнососудистые катастрофы
- повышение риска кровотечений



Дискуссия

«Как улучшить безопасность лечения, не уменьшая эффективность?»



ПОЛИФАРМАКОТЕРАПИЯ – НЕОБХОДИМОСТЬ, СОПРОВОЖДАЕМАЯ ПОВЫШЕНИЕМ РИСКОВ НЕЖЕЛATEЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

При использовании 5 и менее лекарственных средств частота нежелательных побочных реакций, вызванных лекарственными взаимодействиями, не превышает 5%, а при применении 6 и более лекарственных средств она увеличивается до 25%.

В связи с повышением продолжительности жизни острота проблемы возрастает, поскольку пожилые люди, как правило, страдают несколькими заболеваниями, требующими одновременного использования нескольких лекарственных средств т.е. в условиях «лекарственной» полипрагмазии (полифармакотерапии), результатом чего могут быть лекарственные взаимодействия, приводящие к серьезным нежелательным реакциям или снижению эффективности лечения.

Согласно результатам последних исследований, полипрагмазия (полифармакотерапия) имеет место у 53% полиморбидных пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а нерациональное медикаментозное лечение – у 28-30% этих больных.

Фармакологическое взаимодействие

лекарственных веществ связано с изменениями их фармакокинетики, фармакодинамики или основано на химическом и физико-химическом взаимодействии в средах организма: при всасывании, в транспортной фазе, в процессе метаболизма, а также экскреции (фармакокинетическое взаимодействие).

Лекарственные средства, наиболее часто принимающие участие в множественных лекарственных взаимодействиях

[Anand, T.V., Wallace, B.K. & Chase, H.S. Prevalence of potentially harmful multidrug interactions on medication lists of elderly ambulatory patients. *BMC Geriatr* 21, 648 (2021)].

ЛС с МЛВ (% от всех ЛС))	Класс ЛС (% от всех ЛС)
Бупропион (6.6)	Психотропные ЛС (35.1)
Тразодон (4.3)	
Эстциталопрам (3.6)	
Сертралин (3.0)	
Флуоксетин (2.3)	
Амиодарон (3.0)	Сердечно-сосудистые ЛС (11.1)
Дилтазем (1.3)	Наркотические анальгетики (9.8)
Трамадол (4.6)	
Оксикодон (2.3)	
Аспирин (3.6)	Антитромботические ЛС (8.9)
Варфарин (1.6)	
Клопидогрел (1.6)	
Апиксабан (1.3)	Иммунодепрессанты (8.2)
Метотрексат (3.0)	
Ибупрофен (1.3)	НПВС (4.3)
Циклобензаприн (2.6)	Мышечные релаксанты (3.0)

Доля ЛС с множественными лекарственными взаимодействиями, которые применяли амбулаторные пациенты.

ЛС	% вовлеченности в МЛВ	Общее число больных	Число больных с МЛВ
Амиодарн	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
Циклобезаприн	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
Митразапин	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
Всего		30,572,622	3,568,272
Всего психотропных ЛС		16,009,014	1,722,078

Примеры усиления множественного лекарственного взаимодействия, его механизмы и степень тяжести НПР при МЛВ

Обозначения: механизмы - фармакодинамические (PD); фармакокинетические (PK); косвенные (COND). Ассоциированные ПР: серотониновый синдром (SS); удлинение интервала QT (pQT); судороги (SZ), кровотечения (HEM), почечная недостаточность (RF), образование язв (ULC). Тяжесть ПР (SEV): 1 = противопоказано; 2 = следует избегать; 3 = внимательно мониторировать.

Пациент	Применяемые ЛС	Пары взаимодействующих ЛС	НПР	Тяжести НПР	Комментарии
A	Аспирин Кеторолак Мелоксикам	Аспирин-кеторолак	HEM, RF, ULC	1	PD: пары ЛС, ассоциированные с одинаковыми ПР
		Кеторолак-Мелоксикам		1	
B	Трамадол Дулоксетин Тразодон	Трамадол-дулоксетин,	SZ, SS	2	PD: пары ЛС, ассоциированные с разными ПР
		Дулоксетин-тразодон	SS	3	
		Трамадол-тразодон	SZ, SS	2	
C	Трамадол Амитриптилин Донепезил Амантадин	Трамадол-амитриптилин	SZ	3	PD: одно ЛС (трамадол), вовлечено в 4 разные лекарственные взаимодействия, ассоциированные в 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	Торсемид Амиодарон Сертралин	Торсемид-амиодарон	pQT	2	COND: торсемид уменьшает уровень K ⁺ и увеличивает риск pQT
		Амиодарон-сертралин		2	
F	Флуоксетин Митразапин Бупропион	Флуоксетин-митразапин	SS	3	PK: бупропион ингибирует метаболизм митразапина и флуоксетина. PD: флуоксетин и митразапин вызывают одинаковые ПР. COND: флуоксетин и митразапин снижают порог возникновения судорог
		Митразапин-бупропион	SZ	3	
		Бупропион-флуоксетин		3	
				2	

Основные причины неблагоприятных лекарственных реакций

Ошибочное назначение препарата

Качество лекарственного препарата

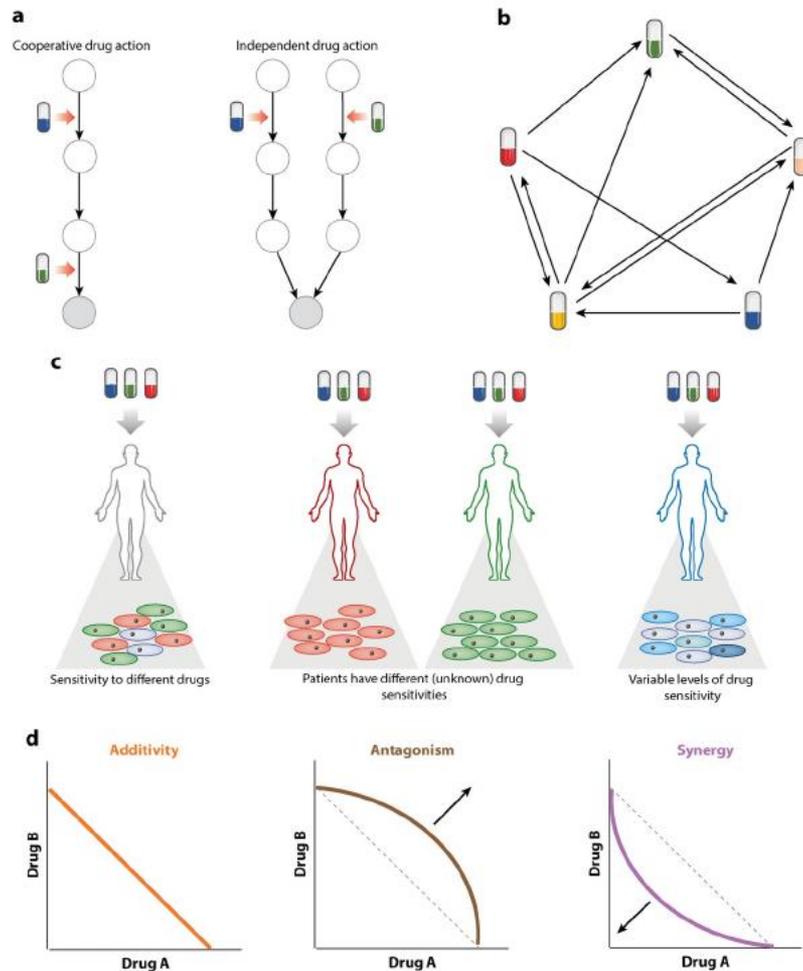
Индивидуальная чувствительность

- Генетически детерминированная недостаточность или избыточность ферментов, метаболизирующих лекарственный препарат
- Нарушения в биотранспорте лекарственных препаратов и др. причины, не связанные с метаболизмом

Метаболизм лекарственных веществ
зависит как от расовой
принадлежности больного, возраста,
пола, питания (у вегетарианцев
скорость биотрансформации
лекарств меньше, **если в пище много**
белков - метаболизм усилен),
состояния нервной системы, пути
применения, от одновременного
использования других
лекарственных средств.

У медленных ацетиляторов определенная доза лекарственного средства дает более высокую концентрацию в крови, а потому больше побочных эффектов.

Так изониазид вызывает у 20% больных с туберкулезом, медленных ацетиляторов, осложнения в виде периферической нейропатии, а у быстрых ацетиляторов - только в 3% случаев.



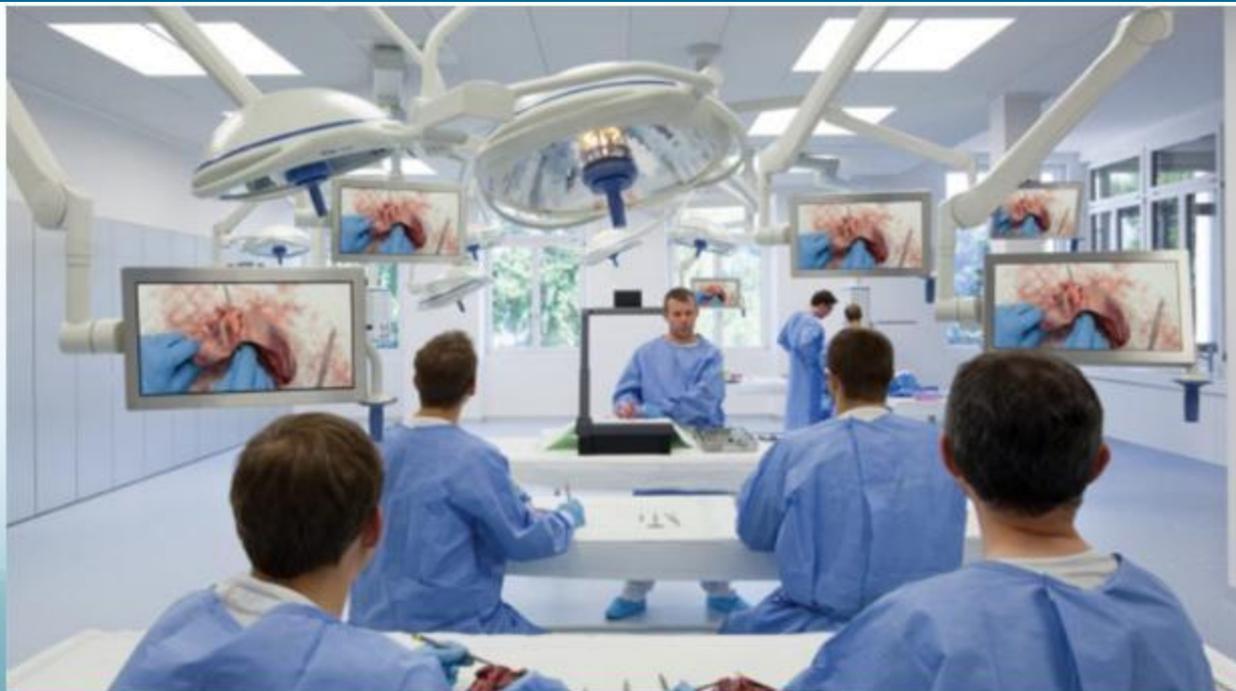
Возможные варианты взаимодействия лекарственных веществ у пациента

Решение фундаментальной проблемы полифармакотерапии для повышения ее эффективности и снижения рисков нежелательных реакций

В настоящее время может быть получено только на стыке смежных областей клинической фармакологии и современных информационных технологий, базирующихся на аналитике Больших данных (PubMed, VigiBase, Cochrane Database of Systematic Reviews и ГРЛС).

Результатом должны стать алгоритмы **ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА**, позволяющие создавать и внедрять системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на основе использования объема **БОЛЬШИХ ДАННЫХ** доказательной медицины применения лекарственных средств как в виде моно-, так и полифармакотерапии в условиях коморбидности.

Технологии искусственного интеллекта, машинного обучения и нейросетей должны помочь врачу быстрее находить оптимальную схему фармакотерапии и отслеживать состояние пациентов



МБФ РГМУ

Спасибо за
внимание