

*В.Д. ДМИТРИЕНКО*, д-р техн. наук, НТУ "ХПИ" (г. Харьков),  
*О.А. ПОВОРОЗНЮК*, НТУ "ХПИ" (г. Харьков)

## **ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В ЗАДАЧЕ ОПТИМАЛЬНОГО ПОДБОРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Рассмотрены особенности применения искусственных нейронных сетей при многокритериальном подборе лекарственных препаратов пациенту с установленным развернутым диагнозом при учете его индивидуальных особенностей. Предложена процедура формирования входных векторов и назначения фармакологических комплексов с использованием нейронных сетей.

**Ключевые слова:** искусственная нейронная сеть, лекарственный препарат, многокритериальный подбор, диагноз, входной вектор, фармакологический комплекс.

**Постановка проблемы и анализ литературы.** В настоящее время для лечения различных типов заболеваний используется более 7 тысяч лекарственных препаратов в 15 тысячах лекарственных форм, производимых в 76 странах мира [1]. Существующие медицинские справочники фармацевта, в том числе в виде информационно-поисковых систем [1], представляют врачу структурированный список (классы, подклассы и т.д.) лекарственных препаратов и текстовое описание свойств препаратов (аналог вкладыша к препарату), в котором содержится неформализованная информация о фармакологических действиях, нормах приема, показаниях и противопоказаниях, побочных действиях и т.д. Таким образом, при одинаковых диагнозах у разных пациентов, врачи потенциально имеют широкий спектр выбора лекарственных препаратов для назначения процесса лечения. При этом назначение лекарственного препарата конкретному пациенту выполняется врачом на интуитивном уровне и, во многом, определяется его квалификацией. Поэтому задача оптимального формирования терапевтических комплексов при многокритериальной оценке лекарственных препаратов с учетом не только диагноза, но и индивидуальных особенностей пациента является актуальной при создании интеллектуальных систем поддержки принятия решений в медицине. Для решения подобного класса задач на основе современных информационных технологий, эффективно используется аппарат искусственных нейронных сетей (ИНС) [2 – 5]. Перспективным классом ИНС являются сети адаптивной резонансной теории (Adaptive Resonance Theory (ART)), в которых в значительной мере решены проблемы стабильности – пластичности и обнаружения новой информации [4, 6, 7]. Основными задачами, решаемыми ИНС, являются задачи классификации и распознавания, при которых объект  $A_i$ , который характеризуется вектором признаков  $X_i$ , относится к классу  $\Omega_k$ . Формализация задачи формирования вектора признаков  $X_i$  и сведение задачи формирования терапевтических комплексов к задаче классификации с целью ее решения на

ИНС является актуальной и нерешенной.

**Цель статьи** – формализация задачи многокритериального подбора лекарственных препаратов пациенту с учетом диагноза и индивидуальных особенностей пациента и решение указанной задачи с использованием искусственной нейронной сети.

**Формализация задачи многокритериального подбора лекарственных препаратов.** При реализации терапевтических процедур врачу необходимо решить задачу подбора лекарственных препаратов (сформировать терапевтический комплекс) с учетом установленного диагноза и индивидуальных особенностей пациента. В формализованном виде указанная задача является задачей формирования множества лекарственных препаратов  $Y_i = \{y_1, \dots, y_{ni}\}$  которые обеспечивают процесс выздоровления пациента  $A_i$  (переход из состояния  $D_i$  в состояние  $D_0$  – практически здоров), при этом необходимо оптимизировать некий интегральный критерий качества  $Q$  процесса реабилитации (процесса лечения)

$$Q = \min(t, C, \alpha, \beta), \quad (1)$$

где  $t$  – время процесса реабилитации;

$C$  – стоимость процесса реабилитации;

$\alpha$  – риск негативных последствий применения лекарственных препаратов во время процесса лечения;

$\beta$  – риск негативных последствий применения лекарственных препаратов в после реабилитационный период.

Исходными данными для решения поставленной задачи являются развернутый диагноз пациента  $D_i$ , который включает в себя основное заболевание, его нозологическую форму, стадию, дополнительные заболевания [8], и его индивидуальные характеристики: возраст, пол, анамнез, по которому определяется риск сенсализации к отдельным препаратам, социальный статус и т.д. На основании исходных данных формируется необходимое множество фармакологических воздействий  $F_{Di} = \{f_1, \dots, f_m\}$ , которые направлены как на подавление причин заболевания (антивирусные, антибактериальные и др. действия), так и на подавления симптомов (жаропонижающие, нормализация давления, ритма и т.д.). В общем случае, любое лекарственное воздействие обеспечивает более комфортные условия иммунной системе организма для возвращения в состояние  $D_0$  и снижения риска осложнений.

Кроме того, каждый лекарственный препарат характеризуется вектором свойств: терапевтическим действием, ценой, брендом производителя, направленностью действия, использованием натуральных ингредиентов, временем выведения из организма и т.д. Терапевтическое действие обеспечивается одним или несколькими активными веществами (в данном

случае имеем препараты комплексного воздействия), причем на основе одного активного вещества может производиться целый класс препаратов. Таким образом, каждый лекарственный препарат  $y_i$  характеризуется вектором терапевтических действий  $F_{y_i} = \{f_1, \dots, f_g\}$  и вектором характеристик  $S_{y_i} = \{s_1, \dots, s_r\}$ , которые могут быть получены в результате экспертных оценок [9]. При этом, отдельные препараты  $y_k$  и  $y_l$  могут взаимодействовать между собой и это взаимодействие характеризуется показателем  $V_{kl}$ , значение которого можно задать в интервале  $[-1, 1]$ . При  $V_{kl} = 0$  – препараты  $y_k$  и  $y_l$  не взаимодействуют, при  $V_{kl} > 0$  – препараты  $y_k$  и  $y_l$  усиливают действия друг друга, при  $V_{kl} < 0$  – препараты  $y_k$  и  $y_l$  ослабляют действия друг друга, а в предельном случае  $V_{kl} = -1$  – их совместное применение недопустимо. Кроме того, у каждого пациента может наблюдаться непереносимость к отдельным препаратам. При подборе лекарственных средств необходимо сформировать подмножество препаратов  $Y_i = \{y_1, \dots, y_{n_i}\}$ , при выполнении условия  $\forall k, l V_{kl} \geq 0, k, l = \overline{1, N}$ , где  $N$  – общее число доступных препаратов, совместное терапевтическое действие которых  $F_{y_1} \cup \dots \cup F_{y_i} \cup \dots \cup F_{y_{n_i}}$  покрывает множество необходимых терапевтических действий для пациента  $F_{D_i}$ . Вариантов такого покрытия может быть много, но надо обеспечить такое покрытие, которое минимизирует критерий качества  $Q$ .

С учетом отмеченных выше особенностей, рассмотрим реализацию многокритериального подбора лекарственных препаратов с использованием ИНС ART. Для заданного развернутого диагноза  $D_i$  пациента с помощью информационной системы формируется множество необходимых терапевтических воздействий  $F_{D_i}$  для  $i$ -го пациента, и на его основе – бинарный входной вектор  $X$  ИНС. Компоненты вектора  $X$  соответствуют элементам множества терапевтических воздействий  $F_D = \{f_1, \dots, f_k\}$ , которые могут применяться к множеству диагнозов  $D = \{D_1, \dots, D_l\}$ , в данной предметной области (например, в дерматологии). Единичными компонентами вектора  $X$  являются те компоненты, которые соответствуют элементам подмножества  $F_{D_i}$  ( $f_l \in F_{D_i}$ ,  $l = \overline{1, k}$ ). Выходными нейронами ИНС являются нейроны  $Y$ , соответствующие множеству возможных препаратов, применяемых в данной предметной области  $Y^0 = \{y_1, \dots, y_n\}$ , и которые обеспечивают покрытие  $F_D$ . На этом заканчивается этап подготовки исходных данных для ИНС. Упрощенная структура ИНС ART (не показаны управляющие нейроны) и особенности формирования векторов  $X$  и  $Y$  представлены на рис. 1. ИНС ART состоит из трех слоев нейронов [3, 7] (дискретные  $F_0$  и  $F_1$  – для хранения векторов  $X$  и  $Z$  соответственно; непрерывный  $F_2$  – для хранения вектора выходных сигналов  $Y$ ).

Слои нейронов  $F_0$  и  $F_1$  соединены однонаправленными связями  $w_{ii}^0$

между одноименными элементами  $x_i$  и  $z_i$ ,  $i = \overline{1, n}$ , где  $n$  – число нейронов в слоях  $F_0$  и  $F_1$ . Слои  $F_1$  и  $F_2$  соединены двунаправленными связями  $w_{ij}^1$  и  $w_{ji}^2$ ,  $i = \overline{1, n}$ ,  $j = \overline{1, m}$  (каждый с каждым), где  $m$  – число распознающих нейронов слоя  $F_2$ . Связи  $w_{ij}^1$  формируются в процессе обучения ИНС и определяют величину выходного сигнала нейрона  $y_j$  ( $j = \overline{1, m}$ ) от соответствующих компонент вектора  $X$ , а связи  $w_{ji}^2$  определяют дискретный эталон класса при активации нейрона  $y_j$ .

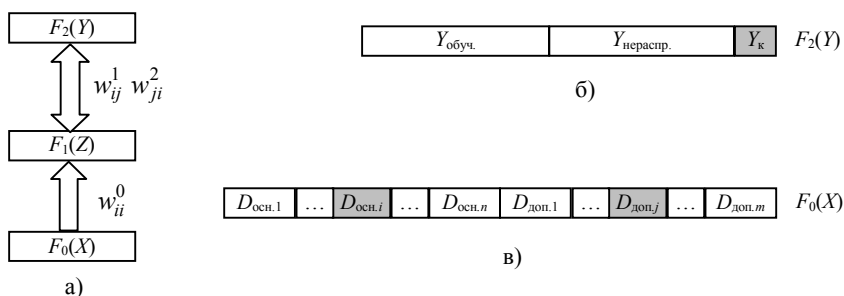


Рис. 1. ИНС ART а) упрощенная структура; б) структура слоя  $Y$ ; в) структура слоя  $X$ .

На рис. 1 б показан выходной слой  $F_2$ , который состоит из поля обученных нейронов  $Y_{обуч.}$ , поля нераспределенных нейронов  $Y_{нераспр.}$ , которое является резервом и распределяется при появлении новых лекарственных препаратов, и выходного нейрона терапевтического комплекса  $Y_к$ , назначение которого описано ниже.

На рис. 1 в показан входной слой  $F_0$ , компоненты которого  $x_i$  сгруппированы по соответствующим диагнозам (основным и дополнительным). Поэтому при формировании терапевтического комплекса  $i$ -го пациента единичные значения принимают соответствующие поля вектора  $X$  (выделены на рис. 1 в). В отличие от "классической" структуры ИНС, где элементы слоев  $F_1$  и  $F_2$  объединены каждый с каждым (полносвязная схема), в данной структуре связь слоев сильно прорежена, так как она отражает покрытие элементами слоя  $F_2$  элементов слоя  $F_0$  и  $F_1$  соответственно.

Допустим, что ИНС обучена на обучающей выборке, при этом обеспечивается минимум критерия  $Q$  при выборе препарата  $u_i$  с заданным  $F_{y_i}$  (особенности формирования глобальных приоритетов  $y_i$  и соответствующих весов  $w_{ij}^1$  при экспертной оценке компонент вектора характеристик  $S_{yi}$  с использованием метода анализа иерархий рассмотрены в [9]), тогда процесс

формирования терапевтического комплекса  $Y_k$  является итерационным и выглядит следующим образом:

*Шаг 1.* Входной вектор  $X$  подается на вход ИНС и выполняется его классификация, при этом определяется выходной нейрон-победитель  $y_j$ , который с учетом весов связей  $w_{ij}^1$  обеспечивает максимальное покрытие компонент входного вектора. Так как  $y_j$  обеспечивает покрытие только части вектора  $X$ , то параметр сходства  $p$  входного вектора и эталона не достигается, поэтому он на данном этапе не проверяется.

*Шаг 2.* Нейрон  $y_j$  включается в терапевтический комплекс  $Y_k$ , а сам нейрон затормаживается (блокируется). Одновременно с нейроном  $y_j$  затормаживаются все те нейроны  $y_k$ , для которых  $V_{kj} < 0, k = \overline{1, m}, k \neq j$ . Для реализации процедуры формирования терапевтического комплекса  $Y_k$ , те компоненты вектора  $X_{y_j}$ , которые соответствуют терапевтическим действиям  $F_{y_j}$  нейрона победителя  $y_j$  обнуляются, то есть  $X^n = X^{old} \oplus X_{y_j}$ , где  $X^n$  и  $X^{old}$  новое и старое значение входного вектора соответственно,  $\oplus$  – операция покомпонентного сложения векторов по модулю 2.

*Шаг 3.* Модифицированный входной вектор  $X^n$  подается на ИНС и в результате выполнения шагов 1 и 2 определяется второй выходной нейрон-победитель  $y_l$ , который включается в терапевтический комплекс.

Процедура продолжается до достижения критерия останова (выполнено покрытие  $F_{D_i}$ , что соответствует обнулению всех компонент вектора  $X$ ).

*Шаг 4.* В качестве нейрона терапевтического комплекса  $Y_k$  выбирается нераспределенный нейрон, который имеет связи со всеми компонентами вектора  $X$ . Формирование весов связей указанного нейрона заключается в том, что он наследует связи  $w_{ij}^1$  и  $w_{ji}^2$  всех компонент сформированного терапевтического комплекса. Для нейрона  $Y_k$  определяется параметр сходства  $p$ , а также компоненты сформированного терапевтического комплекса (множество нейронов-победителей, полученное на шагах 1, 2). Они являются выходными данными системы поддержки принятия решения и предъявляются врачу для принятия окончательного решения. Время жизни  $Y_k$  равно времени принятия решения для  $i$ -го пациента, после чего ему восстанавливаются веса связей нераспределенных нейронов.

Шаги 1 – 4 соответствуют режиму классификации ИНС, которая обучена на основании экспертных оценок компонент векторов характеристик  $S_{y_i} = \{s_1, \dots, s_r\}$  лекарственных препаратов. Указанная процедура может быть реализована с применением режимов обучения (шаг 5) без учителя и с учителем.

*Шаг 5.* Классификация с обучением ИНС. Режимы обучения ИНС позволяют корректировать веса связей  $Y_k$  с учетом статистики обслуживания пациентов и действий ЛПР. Окончательным этапом обучения является возврат

откорректированных связей  $Y_k$  нейронам-компонентам терапевтического комплекса  $y_j$  и перевод  $Y_k$  в состояние нераспределенного нейрона.

**Пример формирования исходных данных ИНС в дерматологии.** В реальной медицинской базе данных на 194 пациента имеется 3 основных диагноза, при этом 117 пациентов имеют сопутствующие заболевания. Распределение пациентов по диагнозам представлено в табл. 1. Указанные диагнозы (основные и сопутствующие) соответствуют 41 фармакологическому действию. Для реализации указанных фармакологических действий, в базу данных лекарственных средств внесено 340 лекарственных препаратов.

Таблица 1

Характеристика медицинской базы данных

Код МКБ	Диагноз	Количество пациентов	Имеющие сопутствующие заболевания
L 240,9	Псориаз	116	68
L 30,9	Экзема	45	27
T 88,7	Лекарственная болезнь	33	22

Для указанных в табл. 1 основных диагнозов на основании [10] в табл. 2 представлены схемы терапевтического воздействия.

Таблица 2

Рекомендованные терапевтические воздействия

Псориаз	Экзема	Лекарственная болезнь
<b>Цель терапевтического воздействия</b>		
Рассасывание инфильтративных элементов высыпаний, отсутствие гиперемии, лущение бляшек, отсутствие субъективных проявлений заболевания.	Коррекция нервных и нейроэндокринных нарушений, санация очагов хронической инфекции. Ограничения контакта с водой.	Прекращение воздействия этиологических факторов – медикоментозных препаратов и выведение из организма остатков этих веществ.
<b>Фармакологические действия системной терапии</b>		
Седативное, антистрессовое, транквилизирующее, дезинтоксикационное, вегетотропное, гипосенсибилизирующее, антигистаминное, улучшающее периферическое кровообращение, гепатопротекторное, витамины, иммуномодулирующее.	Дезинтоксикационное, гипосенсибилизирующее, антигистаминное, глюкокортикоидное, транквилизирующее, седативное, ферментное, иммуномодулирующее, витамины, сорбенты.	Глюкокортикоидное, гипосенсибилизирующее, энтеросорбенты, дезинтоксикационное, антигистаминное, противовоспалительное, седативное.
<b>Внешняя терапия</b>		
Кортикостероидные и кератолитические кремы, для мытья головы – шампуни с детгем, с пиритион цинком, с кетоконазолом.	Примочки растворов борной кислоты, нитрата серебра, калия перманганата, комбинированные кортикостероидные препараты.	Цинко-водная суспензия, примочки, аэрозоли, глюкокортикоидные кремы, мази, содержащие антибиотики.

Примеры фармакологических действий лекарственных средств представлены в табл. 3.

Таблица 3

## Фармакологические действия лекарственных средств

Диагноз	Препарат	Фармакологические действия
Псориаз	Кардонат (70)	Анаболическое, антигипоксическое, кардио- и гепатопротекторное, метаболическое, улучшающее кровообращение, комплекс витаминов.
	Аевит (69)	Витамины.
	Реосорбилакт (48)	Реологическое, противошоковое, дезинтоксикационное.
	Атоксил (48)	Дезинтоксикационное, энтеросорбент.
	Магния сульфат (40)	Седативное, вегетотропное, гипосенсибилизирующее.
	Адаптол (31)	Антиоксидантное, психотропное, транквилизирующее.
	Лоратадин (19)	Антигистаминное.
	Глицисед (18)	Антистрессовое, седативное.
	Сондокс (10)	Седативное, снотворное.
	Циклоспорин (5)	Иммуномодулирующее.
...	...	...
Экзема	Тавегил (27)	Антигистаминное, противоаллергическое.
	Тиосульфат натрия (27)	Дезинтоксикационное, противовоспалительное, гипосенсибилизирующее.
	Атоксил (24)	Дезинтоксикационное, энтеросорбент.
	Супрастин (24)	Антигистаминное, седативное, противоаллергическое.
	Реосорбилакт (23)	Реологическое, противошоковое, дезинтоксикационное.
	Мезим-форте (14)	Ферментное.
	Глутаргин (14)	Дезинтоксикационное, антиоксидантное, антигипоксическое.
	Тиотриазолин (13)	Антиоксидантное, иммуномодулирующее.
	Адаптол (10)	Антиоксидантное, психотропное, транквилизирующее.
	Преднизолон (6)	Глюкокортикоидное.
...	...	...
Лекарственная болезнь	Атоксил (28)	Дезинтоксикационное, энтеросорбент.
	Тиосульфат натрия (25)	Дезинтоксикационное, противовоспалительное, гипосенсибилизирующее.
	Тавегил (16)	Антигистаминное, противоаллергическое.
	Реосорбилакт (12)	Реологическое, противошоковое, дезинтоксикационное.
	Седасен (8)	Седативное, снотворное.
...	...	...

В табл. 3 представлены те лекарственные препараты, которые наиболее часто встречаются в терапевтических комплексах указанных заболеваний (число назначений препарата указано в скобках после названия препарата). Как правило, каждый терапевтический комплекс содержит от 4 до 8 препаратов. Из табл. 3 следует, что для лечения разных заболеваний могут применяться одни и те же препараты (например, атоксил, реосорбилакт), а каждый препарат может обладать несколькими фармакологическими действиями. Сформирована база данных лекарственных средств, структура которой соответствует структуре табл. 3, и рассмотренный выше алгоритм формирования терапевтических комплексов позволяют применить ИНС для решения задачи многокритериального подбора лекарственных средств.

**Выводы.** Проанализированы особенности формирования

терапевтических комплексов при многокритериальном подборе лекарственных препаратов пациенту с установленным развернутым диагнозом при учете его индивидуальных особенностей с целью применения ИНС. Предложена процедура формирования входных векторов и назначения фармакологических комплексов с использованием ИНС. Приведен пример формирования исходных данных ИНС в дерматологии. Планируется программная реализация метода и тестовая проверка его на реальной базе данных.

**Список литературы:** 1. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / Под ред. *В.Н. Коваленко, А.П. Викторова*. <http://www.compendium.com.ua>. 2. *Хайкин С.* Нейронные сети: Полный курс. – М.: Вильямс, 2006. – 1104 с. 3. *Бодянский Е.В., Руденко О.Г.* Искусственные нейронные сети: архитектура, обучение, применение. – Х.: ТЕЛТЕХ, 2004. – 372 с. 4. *Комарцова А.Г., Максимов А.В.* Нейрокомпьютеры. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2002. – 320 с. 5. *Галуцкий А.И.* Нейрокомпьютеры и их применение на рубеже тысячелетий в Китае. В 2-х томах. Том 2. – М.: Горячая линия – Телеком, 2004. – 464 с. 6. *Grossberg S.* Competitive learning: from interactive activation to adaptive resonance // *Cognitive Science*. – 1987. – Vol. 11. – P. 23-63. 7. *Дмитриенко В.Д., Поворознюк О.А.* Новые алгоритмы обучения одно- и многомодульных дискретных нейронных сетей АРТ // *Вісник НТУ "ХПІ"*. Збірник наукових праць. Тем. вип.: Інформатика і моделювання. – Харків: НТУ "ХПІ". – 2008. – № 24. – С. 51-64. 8. *Весенко А.И., Попов А.А., Пронько М.И.* Топо-типология структуры розвернутого клінічного діагноза в сучасних медичинських інформаційних системах і технологіях // *Кибернетика и системный анализ*. – 2002. – № 6. – С. 143-154. 9. *Дмитриенко В. Д., Поворознюк О. А.* Система оптимального підбору лікарських засобів в дерматології // *Автоматика-2008: доповіді XV міжнародної конференції по автоматичному управлінню*, 23 – 26 вересня 2008 г. – Одеса: ОНМА. – С. 159 - 161. 10. *Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / За ред. І.І. Маврова // "Довідник лікаря Дерматолог – Венеролог"*. – К.: ТОВ "Доктор-Медіа", 2007. – 344 С. (Серія "Бібліотека "Здоров'я України").

УДК 681.513:620.1

**Застосування нейронних мереж у задачі оптимального підбору лікарських препаратів / Дмитрієнко В.Д., Поворознюк О.А.** // *Вісник НТУ "ХПІ"*. Тематичний випуск: Інформатика і моделювання. – Харків: НТУ "ХПІ". – 2008. – № 49. – С. 56 – 63.

Розглянуто особливості застосування штучних нейронних мереж при багатокритеріальному підборі лікарських препаратів пацієнтові із установленим розгорнутим діагнозом при врахуванні його індивідуальних особливостей. Запропоновано процедуру формування вхідних векторів і призначення фармакологічних комплексів з використанням нейронних мереж. Іл.:1. Табл.: 3. Бібліогр.: 10 назв.

**Ключові слова:** штучна нейронна мережа, лікарський препарат, багатокритеріальний підбір, діагноз, вхідний вектор, фармакологічний комплекс.

UDC 681.513:620.1

**Using neural networks in problem of the optimum selection medicinal preparation / Dmitrienko V. D., Povoroznyuk O. A.** // *Herald of the National Technical University "KhPI"*. Subject issue: Information Science and Modelling. – Kharkov: NTU "KhPI". – 2008. – №. 49. – P. 56 – 63.

The Considered particularities of the using artificial neural networks at многокритериальном selection medicinal preparation patient with installed by unfolded diagnosis at account his(its) individual particularities. The Offered procedure of the shaping input vector and purposes pharmacological complex with use neural networks. Figs: 1. Tabl.: 3. Refs: 10 titles.

**Key words:** artificial neural network, medicinal preparation, multicriterial selection, diagnosis, input vector, pharmacological complex.

*Поступила в редакцию 15.10.2008*