

УДК 004

Николаева И.Е., Камалова В.Р., Харасова А.Ф., Тимашев К.Т.

**РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ
«КОНТРОЛЬ МНО» ПО КОРРЕКЦИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ДЕЙСТВИЯ
ВАРФАРИНА НА БАЗЕ ЦЕНТРА УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ
РИСКАМИ III УРОВНЯ РЕСПУБЛИКАНСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА**
Республиканский кардиологический центр, г. Уфа

Разработка рекомендательной системы индивидуального прогнозирования дозировок варфарина. Интеграция модели в виде веб-приложения. Показатели точности модели: 70%.

Ключевые слова: нейронные сети, рекомендательные системы, варфарин

Системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) с технологией искусственного интеллекта (ИИ), используя прогностические модели машинного обучения (ML) и аналитические данные, основанные на данных, позволяют проактивно выявлять потенциальные проблемы до их возникновения, предвидеть будущие потребности своих пациентов и выявлять тенденции в состоянии здоровья населения быстрее и точнее, чем когда-либо прежде. СППВР позволяют медицинским организациям лучше прогнозировать результаты лечения пациентов и соответствующим образом распределять ресурсы, что приводит к повышению качества медицинской помощи и обеспечению безопасности пациентов. Индивидуальные характеристики пациента сопоставляются с информационной базой данных клинических рекомендаций, а затем рекомендации по конкретным пациентам предоставляются врачу для принятия врачебных решений. Разработанная специалистами Центра управления сердечно-сосудистыми рисками (ЦУССР) искусственная нейронная сеть предназначена для прогнозирования стабильной дозы варфарина пациентам, получающим антикоагулянтную терапию антагонистом витамина К (АВК).

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику новых оральных антикоагулянтов (НОАК), количество пациентов, получающих варфарин, остается значительным. В первую очередь это пациенты с механическими протезами клапанов сердца, для которых АВК остается единственным возможным вариантом длительной антикоагулянтной терапии [1]. При длительной терапии АВК и, соответственно, необходимости постоянного контроля МНО (международное нормализованное отношение), важнейшим параметром оценки эффективности и безопасности считается время нахождения в терапевтическом диапазоне (TTR - time in therapeutic range), которое подсчитывается как доля измерений МНО с результатом в целевом диапазоне к общему числу измерений у данного пациента. Целевым TTR является 70% и выше, что обеспечивает эффективность проводимой терапии. Более того, по некоторым данным, при низком TTR (менее 40%) применение варфарина может быть даже опаснее плацебо из-за высоких рисков геморрагических осложнений [2]. На стабильность МНО и эффективность терапии может влиять множество факторов: генетические факторы, имеющиеся заболевания и принимаемые лекарственные

средства, особенности питания и пищевые привычки, общая приверженность к терапии и понимание пациентом необходимости постоянного контроля МНО. Также на эффективность влияют возможность регулярного определения МНО, коррекции терапии и степень обучаемости пациента. Все это делает подбор оптимальной дозы варфарина достаточно сложной задачей даже для опытного врача.

Материал и методы

Для построения датасета были использованы данные 1425 пациентов, состоящих в регистре больных, принимающих антикоагулянтную терапию. Для обучения модели были использованы 2259 записей.

Из 1425 пациентов (табл.1), данные которых были использованы при обучении модели, у 25% (357) пациентов были ранее имплантированы механические протезы митрального клапана; у 5% (76) – биологические протезы митрального клапана; у 34% (489) пациентов - механические протезы аортального клапана; у 2% (28) пациентов - биологические протезы аортального клапана в условиях искусственного кровообращения. Данные пациентов, которым было проведено транскатетерное протезирование аортального клапана (Transcatheter aortic valve implantation, TAVI) при обучении модели не использовались. Многоклапанное протезирование было проведено у 1% (15) пациентов. 11% (460) пациентов имели изолированно фибрилляцию предсердий без протезирования клапанов. Исключались данные пациентов, которым была проведена пластика клапанов сердца без протезирования.

Таблица 1.

Характеристика пациентов

Пациент	Общая группа (n=1425)	Протезы митрального клапана (n=433)	Протезы аортального клапана (n= 517)	Двуклапанное протезирование (n=15)	Фибрилляция предсердий (n= 460)
Пол: м/ж	789/636 (55,3/44,6)	237/196 (54,7/45,3%)	314/203 (60,7/39,3%)	9/6 (60/40%)	238/222 (51,7/48,2%)
Возраст, годы	18-82	18-75	23-82	46-78	26-81

Средний возраст больных составил $52,8 \pm 0,7$ лет. Среди пациентов регистра преобладали женщины (55,3% против 44,6% мужчин). Сроки наблюдения за пациентами от момента включения в регистр варьировали от 1 до 36 месяцев.

Целевым диапазоном в соответствии с клиническими рекомендациями считался МНО 2,0-3,0 для пациентов с биопротезами и механическими протезами аортального клапана и/или

фибрилляцией предсердий и 2,5-3,5 для больных с механическими протезами клапанов в митральной позиции [1].

Алгоритм машинного обучения был разработан с использованием Python 3.10, библиотеки CatBoostRegressor, выполнена интеграция модели в виде веб-приложения на Django.

ФИО	Пол	Дата рождения	Диагноз	Сердечно-сосудистые события	МНО (для пациентов, принимающих варфарин)		Пропуск дозы	Целевое значение МНО	Получить через (дней)	Рекомендованное значение дозы (мг)
					Дата последнего анализа	Последнее значение				
Иванов Иван Иванович	мужской	дд.мм.yyyy	<input type="checkbox"/> Фибрилляция предсердий (Целевое значение МНО: 2 - 3) <input type="checkbox"/> Протезирование аортального клапана (Целевое значение МНО: 2 - 3) <input type="checkbox"/> Протезирование митрального клапана (Целевое значение МНО: 2.5 - 3)		дд.мм.yyyy		<input type="checkbox"/> пропуск	2.5	14	

Добавить строку

Дать рекомендации

Рис. 1. Интерфейс СППВР

Результаты

Для оценки эффективности рекомендательной системы проведено сравнение TTR пациентов, состоящих в регистре антикоагулянтной терапии ГБУЗ РКЦ, до внедрения в практику рекомендательной системы и после. Оценка МНО и коррекция дозы АВК проводилась врачами-кардиологами консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ РКЦ. Точность прогнозирования составила от 70%. Развернутые сравнительные данные предоставляются по запросу.

Обсуждение

Алгоритм машинного обучения, разработанный в данном исследовании, мог быть более точным, при обучении на большем количестве переменных, например, на том, принимает ли пациент другие препараты, которые могут взаимодействовать с варфарином. Однако обучение на этих дополнительных переменных может сделать использование модели нецелесообразным из-за сложности процесса ввода данных. Поэтому данное исследование было проведено с целью разработки алгоритма, включающего клинически важные переменные, от которых зависят врачи при принятии решений о дозировке варфарина.

Заключение и выводы

При использовании подобных систем уровень TTR не уступал по качеству работе врачей, основывающихся на собственном опыте или использующих специальные алгоритмы расчета дозы. Учитывая, что корректная дозировка варфарина все же требует опыта работы с данным видом терапии, возможно, компьютерные системы являются хорошей альтернативой для врачей, которые не так часто сталкиваются с проблемой антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий. Направления для улучшения СППВР: увеличение объема коагулологических исследований пациентов от момента начала наблюдения для формирования нового датасета, изменение архитектуры модели нейронной сети.

ЛИТЕРАТУРА

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий». Available from: <https://congress-med.ru/assets/files/2020/2020-rossijskie-rekomendaczii-po-fp.pdf>.
2. Morgan C.L., McEwan P., Tukiendorf A., Robinson P.A., Clemens A., Plumb J.M. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier Ltd. 2009; 124 (1): 37-41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2008.09.016>.
3. Cleland J. G. F., Cowburn, P. J., Falk, R. H. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996; 17: 674–681.