

DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-9-8-13  
© Коллектив авторов, 2018

С. М. Иванов<sup>1, 2</sup>, А. А. Лагунин<sup>1, 2</sup>, Д. А. Филимонов<sup>1</sup>, В. В. Поройков<sup>1</sup>

## КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Россия, 119121, Москва; e-mail: sergey.ivanov@ibmc.msk.ru

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Россия, 117997, Москва

Работа посвящена построению моделей связи “структура – активность” для прогноза побочных эффектов фармакологических веществ на сердечно-сосудистую систему. Модели построены на основе составленных нами выборок структур лекарственных соединений с информацией о побочных эффектах, которая была получена путем анализа и интеграции данных из различных источников. В работе проанализировано пять наиболее распространенных сердечно-сосудистых побочных эффектов: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сердечная недостаточность, желудочковая тахикардия и артериальная гипертензия. Для построения соответствующих моделей была использована программа PASS, хорошо зарекомендовавшая себя в многочисленных исследованиях. Достигнутая точность полученных моделей позволяет использовать их для оценки сердечно-сосудистых побочных эффектов новых фармакологических веществ. Поскольку для прогноза необходима только структурная формула соединения, то соответствующая оценка может быть выполнена на самых ранних этапах разработки лекарств.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система; побочные эффекты; связь “структура – активность”; спонтанные сообщения; электронные медицинские записи.

Побочное действие лекарственных соединений на сердечно-сосудистую систему является одной из важных причин прекращения разработки фармакологических веществ на поздних стадиях клинических испытаний, а также отзывов препаратов с рынка [1]. Во многом сложившаяся ситуация обусловлена недостатками существующих методов оценки побочного действия лекарственных средств на лабораторных животных, которые в силу видоспецифических отличий, количества и продолжительности экспериментов не позволяют выявлять все эффекты, встречающиеся у пациентов в клинике [2]. Для решения данной проблемы в настоящее время разрабатывают и используют методы оценки нежелательных эффектов лекарств *in vitro* и *in silico* [3, 4]. Эти подходы основаны на использовании обширной химико-биологической информации о воздействии лекарственных соединений на белки-мишени человека, влиянии на генную экспрессию, об изменениях различных свойств клеток и пр., методов машинного обучения для предсказания конкретных побочных эффектов на ранних этапах разработки лекарств.

Анализ связей “структура — активность” является одним из наиболее эффективных подходов, поскольку для его проведения требуются только данные о структуре и побочных эффектах лекарственных средств. Одной из основных проблем при проведении анализа связей “структура — побочное действие” является неполнота рассматриваемой информации о побочных

эффектах лекарственных препаратов. Обзор опубликованных на сегодняшний день работ в этом направлении показывает, что практически во всех случаях использовались данные о побочных эффектах из описаний препаратов, содержащих информацию для врачей и пациентов [3]. Однако, с одной стороны, в некоторых описаниях препаратов указано, что наблюдаемые побочные эффекты, возможно, не связаны с приемом препарата; с другой стороны, представленная в описаниях информация нередко не содержит сведений об эффектах, выявленных в результате последующего широкомасштабного применения препарата в клинике. Это обстоятельство существенным образом ухудшает качество построенных моделей связи “структура – активность” (ССА). Детальный анализ информации, содержащейся в различных доступных источниках, позволяет улучшить качество данных [5 – 7]. В настоящей работе в качестве основы мы использовали данные из описаний препаратов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США FDA (Food and Drug Administration), содержащих наиболее полную информацию о побочных эффектах лекарственных средств. Эти описания включают несколько секций, где представлены данные о побочных эффектах: “Boxed Warning”, “Warnings and Precautions” и “Adverse Reactions”. Первые 2 секции, в особенности “Boxed Warning”, содержат данные о наиболее часто встречающихся и выраженных эффектах, для которых установлена непосред-

ственная связь с приемом препарата. Секция “Adverse Reactions” содержит описание побочных эффектов, которые либо реже встречаются, либо не причиняют существенного вреда здоровью, либо их непосредственная связь с приемом препарата не доказана. Таким образом, на основе соответствующего анализа можно выделить наиболее частые и выраженные побочные эффекты лекарственных средств, для которых установлена связь с приемом препарата. Помимо описаний FDA, в качестве дополнительных источников информации по побочным эффектам лекарственных соединений мы использовали базы данных по спонтанным сообщениям, которые поступают от врачей и пациентов [8, 9], а также электронные медицинские записи [10]. Анализ соответствующих данных позволяет выявлять ассоциации между лекарственными веществами и побочными эффектами [8, 9]. Данные о побочном действии препаратов также могут быть получены из публикаций, где описаны нежелательные эффекты, наблюдаемые у конкретных пациентов, и дан их подробный анализ. Сопоставление и интеграция данных из описанных выше источников позволили бы существенно улучшить качество информации по побочным эффектам, что необходимо для анализа связей “структура — побочное действие”.

Целью данной работы являлось создание выборок структур лекарственных соединений с информацией об их побочном действии на сердечно-сосудистую систему в результате анализа и интеграции данных из описаний препаратов, спонтанных сообщений, электронных медицинских записей и публикаций с последующим построением классификационных моделей ССА для прогноза побочного действия по структурной формуле фармакологических веществ. Мы построили соответствующие модели для 5 наиболее распространенных побочных эффектов: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сердечная недостаточность, желудочковая тахикардия и артериальная гипертензия. Достигнутые точность и предсказательная способность моделей позволяют осуществлять оценку побочного действия фармакологических веществ на ранних этапах их разработки, что снизит риск получения отрицательных результатов и повысит эффективность создания новых лекарственных средств.

### *Экспериментальная часть*

#### **Создание выборок**

Основой для создания выборок по 5 побочным эффектам послужили данные из описаний препаратов, одобренных FDA, которые получены из базы данных SIDER [11, 12]. Текущая версия SIDER содержит информацию о 1430 препаратах и 5868 наименованиях побочных эффектов, и обеспечивает доступ к исходным описаниям. Мы тщательно проанализировали, в какой из секций описания (Boxed Warning, Warnings and Precautions, Adverse Reactions) представлены данные об исследуемых эффектах. Поскольку в последней секции могут содержаться эффекты, не связанные

с приемом препарата, для их верификации необходимо использование дополнительных данных из других источников. Соответствующая информация была нами извлечена из публикаций, а также путем анализа спонтанных сообщений и электронных медицинских записей. В качестве источника спонтанных сообщений мы использовали версию базы данных FDA, содержащую около 5 млн сообщений с 2004 по 2015 гг. [13]. Все названия лекарственных средств и побочных эффектов в этой базе данных стандартизованы. Для оценки связи между лекарственными веществами и исследуемыми побочными эффектами был выполнен анализ диспропорциональности согласно работе [8]. Для каждой пары “лекарственный препарат — побочный эффект” была вычислена величина, называемая “Proportional Reporting Ratio” (PRR), которая представляет собой отношение доли сообщений о конкретном побочном эффекте при приеме конкретного лекарственного средства к доле сообщений об эффекте при применении всех остальных лекарственных препаратов:

$$PRR = [A(B + D)]/[B(A + C)].$$

В приведенной формуле А — это количество сообщений, где упоминается побочный эффект и лекарственный препарат, В — количество сообщений, где упоминается побочный эффект и другие препараты, С — количество сообщений, где упоминается препарат и другие побочные эффекты, D — количество сообщений, где упоминаются другие эффекты и другие лекарственные препараты. Если  $PRR \geq 2$ ,  $A \geq 2$ , а значение критерия согласия Пирсона  $\geq 4$ , то считают, что между лекарственным соединением и побочным эффектом может существовать связь [8].

Данные по электронным медицинским записям были получены с использованием ресурса ADEPedia [10, 14], который содержит информацию о лекарственных средствах и побочных эффектах, извлеченную из более чем 50 млн записей. Связь между соединениями и побочными эффектами также была установлена при помощи анализа диспропорциональности.

Информация о побочных эффектах, описанных в оригинальных публикациях, получена с использованием ресурса Comparative Toxicogenomics Database [15, 16].

Интеграция данных и классификация соединений по побочным эффектам была проведена по следующей схеме (рис. 1). Если лекарство из-за побочного эффекта было отозвано с рынка, либо этот эффект описан в секциях описания препарата “Boxed Warning” или “Warnings and Precautions”, то считали, что оно вызывает выраженный эффект. Кроме того, мы добавили в выборку по желудочковой тахикардии соединения, которые были описаны на сайте CredibleMeds [17], в качестве соединений с выраженным эффектом. Если побочный эффект описан в секции “Adverse Reactions” и, кроме того, выявлен при анализе спонтанных сообщений, электронных медицинских записей или описан в литературе, то мы считали, что лекарство вызывает



Рис. 1. Схема интеграции данных по побочным эффектам из описаний препаратов с соответствующими данными из публикаций, результатами анализа спонтанных сообщений (СПС) и электронных медицинских записей (ЭМЗ).

умеренный эффект. Если эффект не был указан в описании препарата, но встречается в литературе и при этом выявлен при анализе спонтанных сообщений или электронных медицинских записей, то мы также считали, что лекарственное соединение вызывает умеренный эффект. В случае, если побочный эффект не был указан в описаниях препарата и публикациях, но соединение применяется в клинике более 5 лет и имеет в базе FDA не менее 50 спонтанных сообщений по другим эффектам, мы считали, что оно не вызывает данного эффекта. Данное ограничение необходимо для того, чтобы удалить ложноотрицательные ассоциации, обусловленные недостаточной изученностью соединения. Все остальные лекарственные препараты, которые не удовлетворяют описанным выше критериям, были исключены из дальнейшего анализа.

На заключительном этапе мы удалили из выборки препараты для местного применения, поскольку их использование не приводит к индукции исследуемых побочных эффектов вследствие недостаточной концентрации в крови. Мы также удалили соединения, содержащие менее 3 атомов углерода, соединения с молекулярной массой выше 1250 а.е.м., двухкомпонентные и неорганические соединения, в соответствии с современными требованиями к лекарствен-

но-подобным соединениям, используемым для построения моделей ССА [18].

Построение моделей связей “структура — побочное действие”

Для анализа связей “структура — побочное действие” мы использовали компьютерную программу PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Программа PASS широко используется для прогноза спектров биологической активности и доступна как в виде локальной версии, так и в виде веб-сервиса PASS Online [19 – 23]. Алгоритм PASS основан на использовании дескрипторов множественных атомных окрестностей для описания структуры лекарственно-подобных соединений и наивного байесовского подхода для анализа ССА. PASS позволяет осуществлять прогнозирование нескольких тысяч видов биологической активности, включая терапевтические эффекты, молекулярные механизмы действия, взаимодействие с ферментами метаболизма и транспортерами и влияние на генную экспрессию со средней инвариантной точностью, превышающей 0,96. Результаты прогноза PASS использовались и были подтверждены экспериментально в многочисленных исследованиях [24 – 26] (см. также обзор [20]). Недавно проведенное сопоставление нескольких доступных в Интернете веб-сервисов, прогнозирующих спектры биологической активности, показало более высокую эффективность PASS Online [27].

В результате прогноза PASS для каждой биологической активности оцениваются 2 величины:  $P_a$  — оценка вероятности того, что соединение проявляет эту активность,  $P_i$  — оценка вероятности того, что соединение не проявляет эту активность. Активными считают соединения с  $P_a > P_i$ , при этом, чем выше значение  $P_a$ , тем более вероятно, что соединение проявляет активность.

Оценка точности прогноза 5 анализируемых нами побочных эффектов выполнена при помощи процедуры кросс-валидации со случайным разбиением выборки на 5 примерно равных по объему частей (5-Fold CV), в ходе которой каждые 20 % соединений выступали в качестве тестовой выборки, а оставшиеся 80 % — в качестве обучающей выборки. В результате этой процедуры для каждого эффекта были вычислены показатели, характеризующие точность и предсказательную способность зависимостей ССА: инвариантная

Таблица 1

Характеристика выборок структур лекарственных соединений с информацией о 5 сердечно-сосудистых побочных эффектах

Побочный эффект	Общее количество соединений	Выраженный эффект	Умеренный эффект	Отсутствие эффекта	Количество химиотерапевтических классов
Инфаркт миокарда	693	85	163	445	273
Ишемический инсульт	675	82	117	476	273
Сердечная недостаточность	688	89	162	437	276
Желудочковая тахикардия	759	165	133	461	286
Артериальная гипертензия	618	98	180	340	269

точность прогноза (англ. Invariant Accuracy of Prediction, IAP), чувствительность, специфичность и сбалансированная точность [28].

Для оценки статистической достоверности полученных показателей точности мы рассчитали их стандартные отклонения, используя следующий подход. Инвариантная точность прогноза с точностью до нормировки на общее число пар положительных  $N_1$  и отрицательных  $N_0$  примеров  $N_1 \cdot N_0$  совпадает с U-критерием Манна — Уитни — Уилкоксона, являющегося частным случаем коэффициента ранговой корреляции тау Кендалла (одна переменная непрерывна, вторая принимает только одно из 2 значений, 0 или 1). При справедливости нулевой гипотезы U-критерий имеет математическое ожидание  $M(U) = 1/2 N_1 \cdot N_0$  и дисперсию  $D(U) = N_1 \cdot N_0 \cdot (N_1 + N_0)/12$  и при достаточном большом объёме выборочных данных ( $N_1 > 19$ ;  $N_0 > 19$ ) распределён практически нормально. Соответственно, для IAP математическое ожидание  $M(IAP) = 1/2$  и дисперсия  $D(IAP) = (N_1 + N_0)/(12 \cdot N_1 \cdot N_0)$ .

Чувствительность выражена как отношение правильно распознанных положительных примеров к их числу или  $TP/N_1$ .

Специфичность, соответственно, выражена как отношение правильно распознанных отрицательных примеров к их числу или  $TN/N_0$ .

В силу этого они имеют распределение Бернулли с дисперсиями:

$$D(\text{Чувствительность}) = \\ = \text{Чувствительность} \cdot (1 - \text{Чувствительность})/N_1,$$

$$D(\text{Специфичность}) = \\ = \text{Специфичность} \cdot (1 - \text{Специфичность})/N_0.$$

## Результаты и их обсуждение

В ходе работы нами были созданы выборки структур лекарственных соединений с информацией об их способности вызывать инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сердечную недостаточность, желудочковую тахикардию и артериальную гипертензию (табл. 1).

Выборки содержали более 600 соединений, относящихся к более чем 270 химико-терапевтическим классам, которые были определены, исходя из терминов четвертого уровня анатомо-терапевтико-химической классификации лекарственных соединений [29]. Это свидетельствует о разнообразии структур соединений в выборках, их репрезентативности и применимости для построения моделей. В каждой выборке соединения разделены на 3 класса: соединения, вызывающие выраженный или умеренный эффект, и не вызывающие эффекта (см. раздел “Материалы и методы”). Исходя из этих данных, мы построили 2 типа моделей для прогноза побочных эффектов. В моделях первого типа соединения, вызывающие выраженный эффект, выступали в качестве положительных примеров, а все остальные соединения — в качестве отрицательных. В моделях второго типа соединения, вызывающие выраженный или умеренный эффект (общий эффект), выступали в качестве положительных примеров, а соединения, не вызывающие эффекта — в качестве отрицательных. Модели были построены с помощью метода, реализованного в программе PASS (см. экспериментальную часть). В табл. 2 и 3 представлены характеристики качества моделей 2 типов по 5 изучаемым нами побочным эффектам.

Из представленных в табл. 2 и 3 данных видно, что модели первого типа обладают более высокой точностью прогноза по сравнению с моделями второго типа.

Таблица 2

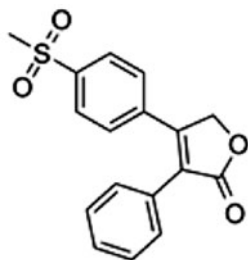
Показатели точности прогноза со стандартными отклонениями по 5 побочным эффектам для моделей первого типа

Побочный эффект	IAP	Чувствительность	Специфичность	Сбалансированная точность
Инфаркт миокарда	0,817 ± 0,033	0,729 ± 0,048	0,722 ± 0,018	0,726 ± 0,026
Ишемический инсульт	0,833 ± 0,034	0,730 ± 0,049	0,744 ± 0,018	0,737 ± 0,026
Сердечная недостаточность	0,821 ± 0,033	0,732 ± 0,047	0,750 ± 0,018	0,741 ± 0,025
Желудочковая тахикардия	0,786 ± 0,025	0,739 ± 0,034	0,739 ± 0,018	0,739 ± 0,019
Артериальная гипертензия	0,787 ± 0,032	0,746 ± 0,044	0,727 ± 0,020	0,736 ± 0,024
<b>Среднее значение</b>	<b>0,809 ± 0,014</b>	<b>0,735 ± 0,020</b>	<b>0,736 ± 0,008</b>	<b>0,736 ± 0,011</b>

Таблица 3

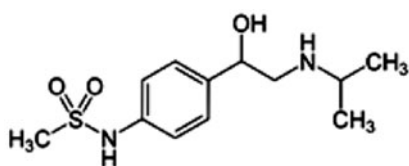
Показатели точности прогноза со стандартными отклонениями по 5 побочным эффектам для моделей второго типа

Побочный эффект	IAP	Чувствительность	Специфичность	Сбалансированная точность
Инфаркт миокарда	0,733 ± 0,023	0,645 ± 0,030	0,681 ± 0,022	0,663 ± 0,019
Ишемический инсульт	0,678 ± 0,024	0,608 ± 0,035	0,653 ± 0,022	0,630 ± 0,020
Сердечная недостаточность	0,680 ± 0,023	0,629 ± 0,030	0,643 ± 0,023	0,636 ± 0,019
Желудочковая тахикардия	0,755 ± 0,021	0,685 ± 0,027	0,662 ± 0,022	0,673 ± 0,017
Артериальная гипертензия	0,758 ± 0,023	0,705 ± 0,027	0,688 ± 0,025	0,696 ± 0,019
<b>Среднее значение</b>	<b>0,721 ± 0,010</b>	<b>0,654 ± 0,013</b>	<b>0,665 ± 0,01</b>	<b>0,660 ± 0,008</b>



Рофекоксиб

	Pa	Pi
Артериальная гипертензия	0,962	0,007
Инфаркт миокарда	0,767	0,017
Ишемический инсульт	0,590	0,041
Сердечная недостаточность	0,496	0,048



Соталол

	Pa	Pi
Желудочковая тахикардия	0,659	0,077
Сердечная недостаточность	0,584	0,019
Артериальная гипертензия*	0,361	0,212

\* Эффект, не характерный для соталола.

**Рис. 2.** Пример прогноза побочного действия на сердечно-сосудистую систему для рофекоксиба и соталола. Pa — оценка вероятности того, что соединение вызывает эффект, Pi — оценка вероятности того, что соединение не вызывает эффект. Условие  $P_a > P_i$ , при котором вероятность того, что соединение вызывает эффект, больше вероятности его отсутствия, принято в PASS как порог по умолчанию [19, 20, 28]. Показаны только те побочные эффекты, для которых  $P_a > P_i$ .

Во втором случае соответствующие выборки в качестве положительных примеров содержат соединения, проявляющие умеренный эффект, который может быть в большей степени обусловлен индивидуальными особенностями пациентов, межлекарственными взаимодействиями или передозировкой, что, по-видимому, обуславливает его более слабую связь со структурой и невысокую точность прогноза. С учетом более высокой точности прогноза для практического применения можно рекомендовать использование моделей первого типа, позволяющих прогнозировать выраженные эффекты, значимость оценки которых наиболее важна при разработке новых лекарственных средств.

На рис. 2 приведены примеры прогноза выраженных эффектов для рофекоксиба и соталола. Перед выполнением расчета оба соединения были исключены из обучающих выборок и модели ССА построены заново.

Как видно из представленных на рис. 2 данных, все выраженные побочные эффекты, характерные для 2 лекарственных соединений, предсказаны с достаточно

высокими оценками вероятностей (см. экспериментальную часть). Согласно прогнозу, рофекоксиб вызывает инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сердечную недостаточность и артериальную гипертензию, и эти эффекты будут встречаться достаточно часто, что может привести к осложнениям в случае применения этого препарата в клинической практике. Результаты прогноза подтверждаются тем, что рофекоксиб был отозван с рынка из-за его способности вызывать инфаркт миокарда и ишемический инсульт [30], а остальные 2 эффекта упомянуты в секции “Warnings and Precautions” описания препарата. Соталол, согласно прогнозу, вызывает желудочковую тахикардию, сердечную недостаточность и артериальную гипертензию. Первые 2 эффекта упоминаются в секциях “Boxed Warning” и “Warnings and Precautions” описания препарата, однако, последний эффект не характерен для соталола. Поскольку соответствующая оценка вероятности Pa для артериальной гипертензии достаточно низка и лишь незначительно превышает оценку Pi, в то время как для других эффектов эти значения сильно различаются, данный эффект маловероятен для соталола, что соответствует действительности [31].

Таким образом, за счет тщательного анализа и интеграции данных из различных источников нам удалось построить модели ССА для прогноза выраженных сердечно-сосудистых побочных эффектов, демонстрирующую приемлемую точность прогноза. Эти модели могут быть использованы для оценки соответствующих эффектов новых фармакологических веществ. Поскольку для прогноза необходима только структурная формула соединения, то соответствующая оценка может быть получена на самых ранних этапах разработки лекарственного препарата.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 17-75-10168).

## ЛИТЕРАТУРА

1. J. J. Hornberg, M. Laursen, N. Brenden, et al., *Drug Discov. Today*, **19**(8), 1131 – 1136 (2014).
2. Т. А. Гуськова, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(10), 527 – 532 (2001); *Pharm. Chem. J.*, **35**(10), 527 – 532 (2001).
3. S. M. Ivanov, A. A. Lagunin, and V. V. Poroikov, *Drug Discov. Today*, **21**(1), 58 – 71 (2016).
4. О. А. Раевский, А. Н. Раздольский, Я. В. Липлавский и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(2), 3 – 8 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(2), 69 – 74 (2012).
5. M. Chen, V. Vijay, Q. Shi, et al., *Drug Discov. Today*, **16**(15 – 16), 697 – 703 (2011).
6. M. Chen, A. Suzuki, S. Thakkar, et al., *Drug Discov. Today*, **21**(4), 648 – 653 (2016).
7. S. M. Ivanov, A. A. Lagunin, A. V. Rudik, et al., *J. Chem. Inf. Model.*, **58**(1), 8 – 11 (2018).
8. E. J. Matthews and A. A. Frid, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **56**(3), 247 – 275 (2010).
9. N. P. Tatonetti, P. P. Ye, R. Daneshjou, and R. B. Altman, *Sci. Transl. Med.*, **4**(125), 125ra31 (2012).
10. G. Jiang, H. Liu, H. R. Solbrig, and C. G. Chute, *AMIA Jt. Summits Transl. Sci. Proc.*, **2013**, 100 – 104 (2013).
11. M. Kuhn, I. Letunic, L. J. Jensen, and P. Bork, *Nucleic Acids Res.*, **44**(D1), D1075 – D1079 (2016).

12. URL: <http://sideeffects.embl.de/>
13. J. M. Banda, L. Evans, R. S. Vanguri, et al., *Sci. Data*, No. 3, 160026 (2016).
14. URL: <http://informatics.mayo.edu/adepedia/index.php/MainPage>.
15. A. P. Davis, C. J. Grondin, R. J. Johnson, et al., *Nucleic Acids Res.*, **45**(D1), D972 – D978 (2017).
16. URL: <http://ctdbase.org/>
17. URL: <https://crediblemeds.org/>
18. D. Fourches, E. Muratov, and A. Tropsha, *Nat. Chem. Biol.*, **11**(8), 535 (2015).
19. Д. А. Филимонов, В. В. Поройков, *Рос. хим. ж.*, **50**(2), 66 – 75 (2006).
20. Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, Т. А. Глориозова и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, № 3, 483 – 499 (2014); *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**(3), 444 – 457 (2014).
21. В. М. Беженцев, Д. С. Дружиловский, С. М. Иванов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **51**(2), 3 – 11 (2017); *Pharm. Chem. J.*, **51**(2), 91 – 99 (2017).
22. Д. С. Дружиловский, А. В. Рудик, Д. А. Филимонов и др., *Изв. Акад. наук. Сер. хим.*, № 10, 1832 – 1841 (2017); *Rus. Chem. Bul., Int. Ed.*, **66**(10), 1832 – 1841 (2017).
23. URL: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>
24. П. М. Васильев, К. Ю. Калитин, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **50**(12), 3 – 8 (2016); *Pharm. Chem. J.*, **50**(12), 775 – 780 (2016).
25. В. И. Зварич, М. В. Стасевич, О. В. Станько и др., *Хим.-фарм. журн.*, **48**(9), 20 – 24 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(9), 584 – 588 (2014).
26. С. А. Крыжановский, Р. М. Салимов, А. А. Лагунин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **45**(10), 25 – 31 (2011); *Pharm. Chem. J.*, **45**(10), 605 – 611 (2012).
27. К. А. Murtazalieva, D. S. Druzhilovskiy, R. K. Goel, et al., *SAR QSAR Environ. Res.*, **28**(10), 843 – 862 (2017).
28. D. Filimonov and V. Poroikov, in: *Cheminformatics Approaches to Virtual Screening*, A. Varnek and A. Tropsha (eds.), RSC Publishing, Cambridge (2008), pp. 182 – 216.
29. URL: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
30. B. Sibbald, *CMAJ*, **171**(9), 1027 – 1028 (2004).
31. A. C. Pessina, M. Hlede, F. Morandin, et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **3**(1), 41 – 55 (1983).

Поступила 02.03.18

## COMPUTER ESTIMATION OF ADVERSE DRUG EFFECTS ON CARDIOVASCULAR SYSTEM

S. M. Ivanov<sup>1,2\*</sup>, A. A. Lagunin<sup>1,2</sup>, D. A. Filimonov<sup>1</sup>, and V. V. Poroikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V. N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, 119121 Russia

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997 Russia

\* e-mail: [sergy.ivanov@ibmc.msk.ru](mailto:sergy.ivanov@ibmc.msk.ru)

The work is devoted to construction of the structure-activity relationship (SAR) models for the prediction of adverse effects of pharmacological substances on the cardiovascular system. The SAR models are built on the basis of selected datasets on drug structures and information on adverse effects, which were obtained by analysis and integration of data from various sources. We have analyzed data for the five most common cardiovascular adverse effects: myocardial infarction, ischemic stroke, cardiac failure, ventricular tachycardia, and hypertension. For the construction of appropriate models, we used PASS software which proved to be efficient in numerous studies. The achieved accuracy of obtained models allows their application for the estimation of cardiovascular adverse effects of new pharmacological compounds. Since only the structural formula of a new compound is needed for the prediction, the corresponding estimation can be performed at the earliest stages of drug development.

**Keywords:** cardiovascular system; adverse drug effects; structure – activity relationships; spontaneous reports; electronic medical records.