



CrossMark



10.66224/ismj.28.6.911

Review Systematic

Neural Network Performance in Drug Dose Prediction: A Systematic Review: A Systematic Review

Kimia Zarooj Hosseini ¹ , Hassan Emami ^{1*} , Elham Nazari ¹, Amin Golabpour ²

¹ Department of Health Information Technology and Management, School of Allied Medical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Department of Health Informatics Technology, School of Allied Medical Sciences, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran

Abstract

Background: The therapeutic efficacy of an agent should be balanced against its potential adverse effects. Accurate dosage is critical for successful treatment, yet even a correctly administered dose within a therapeutic regimen can result in death. Recent years have witnessed the emergence of machine learning approaches in medicine, offering predictive and prescriptive capabilities regarding dosage optimization. These technologies have the potential to expand the potential of individualized prescription and decrease the incidence of prescription errors.

Materials and Methods: The author conducted this systematic review, covering the years 2000 to 2025. Three major bibliographic databases were searched, and after duplicates were removed and irrelevant articles were screened out, the author included manuscripts published in English with valid methodologies that presented quantitative measures of algorithm performance. Data were extracted and analyzed, focusing on key characteristics of the algorithms under review, evaluation metrics (Accuracy, MAE, RMSE, R, and AUC), and the frequency of the algorithm use.

Results: Out of 460 initially identified studies, 18 were included in the final analysis after screening. The results indicated that artificial neural networks and their advanced variants demonstrated satisfactory performance in drug dose prediction, particularly for drugs with a narrow therapeutic window such as warfarin. Evaluation metrics including MAE, RMSE, R², Accuracy, and AUC showed moderate to high predictive performance in most studies. However, the limited use of external validation and the absence of prospective clinical evaluations were identified as major limitations.

Conclusion: The findings of this systematic review suggest that neural networks hold a substantial potential for improving the accuracy of drug dose prediction and enhancing treatment safety, especially for high-risk drugs with narrow therapeutic windows. However, the lack of external validation and prospective clinical assessments restricts their widespread clinical application. Conducting standardized clinical studies and developing more interpretable models may facilitate the practical implementation of these approaches in clinical settings.

Keywords:

Neural Network
Drug Dose Prediction
Artificial Intelligence
Warfarin

*Corresponding author

Hassan emami
haemami@sbmu.ac.ir

Received: 2025/11/18

Accepted: 2026/02/24



مقایسه عملکرد شبکه عصبی در پیش‌بینی دوز دارو: مروری نظامند

کیمیا زوج حسینی^۱ , حسن امامی^{۱*} , الهام نظری^۱، امین گلاب‌پور^۲

^۱ گروه فناوری اطلاعات سلامت و مدیریت، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۲ گروه فناوری اطلاعات سلامت، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

چکیده

زمینه: مدیریت دوز دارو یکی از مهم‌ترین چالش‌های حوزه پزشکی است که ارتباط مستقیمی با اثربخشی درمان و کاهش عوارض دارویی دارد. دوز نامناسب می‌تواند منجر به بروز مسمومیت، ناکارآمدی درمان، و حتی مرگ‌ومیر شود. در سال‌های اخیر، روش‌های مبتنی بر هوش مصنوعی به دلیل توانایی در تحلیل حجم عظیمی از داده‌های بالینی و فارماکوکینتیک بیماران، به عنوان ابزار نوینی برای پیش‌بینی و تنظیم دقیق دوز دارو مطرح شده‌اند. این فناوری‌ها امکان شخصی‌سازی درمان و کاهش خطاهای دارویی را فراهم می‌سازند.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مرور نظام‌مند در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ انجام شد. مقالات از سه پایگاه داده استخراج شدند. پس از حذف مقالات تکراری و غیرمرتبط، مقالاتی که دارای روش‌شناسی معتبر، به زبان انگلیسی منتشر شده و نتایج کمی از عملکرد الگوریتم‌ها گزارش کرده بودند، وارد مطالعه شدند. سپس نوع الگوریتم، معیارهای ارزیابی (مانند Accuracy، MAE، RMSE، R^2 ، AUC) و وجود یا عدم وجود ارزیابی خارجی استخراج و تحلیل گردید.

یافته‌ها: از میان ۴۶۰ مطالعه شناسایی شده، پس از غربالگری نهایی ۱۸ مطالعه وارد تحلیل شدند. نتایج نشان داد که شبکه‌های عصبی مصنوعی و مدل‌های پیشرفته‌تر آن، به‌ویژه در پیش‌بینی دوز داروهای با پنجره درمانی محدود مانند وارفارین، عملکرد مناسبی داشته‌اند. شاخص‌های ارزیابی شامل Accuracy، MAE، RMSE، R^2 و AUC در اغلب مطالعات دقت متوسط تا بالا را نشان دادند. با وجود نتایج امیدوارکننده، استفاده محدود از اعتبارسنجی خارجی و نبود ارزیابی بالینی آینده‌نگر از مهم‌ترین کاستی‌های مطالعات بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مرور نظام‌مند نشان می‌دهد که شبکه‌های عصبی ظرفیت بالایی در پیش‌بینی دقیق دوز دارو و بهبود ایمنی درمان دارند، به‌ویژه در داروهای پرخطر با پنجره درمانی محدود. با این حال، فقدان اعتبارسنجی خارجی و ارزیابی‌های بالینی آینده‌نگر، کاربرد گسترده این مدل‌ها در محیط بالینی را محدود می‌سازد. انجام مطالعات بالینی استاندارد و توسعه مدل‌های قابل تفسیر می‌تواند مسیر استفاده عملی از این روش‌ها را هموار کند.

واژگان کلیدی

شبکه عصبی
پیش‌بینی دارو
هوش مصنوعی
وارفارین

*نویسنده مسئول

حسن امامت

haemami@sbmu.ac.ir



دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۲۷
پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۵

پیام کلیدی: شبکه‌های عصبی دقت پیش‌بینی دوز داروهای با پنجره درمانی محدود (مانند وارفارین) را بهبود می‌بخشند اما کاربرد بالینی نیازمند اعتبارسنجی خارجی است.

مقدمه

مدیریت صحیح دوز دارو به عنوان یکی از مهم ترین ارکان درمان ایمن و مؤثر، نقش کلیدی در افزایش اثربخشی درمان و کاهش عوارض ناخواسته دارد؛ با توجه به افزایش شیوع بیماری های مزمن و نیاز گسترده به مصرف طولانی مدت دارو در جهان (بیش از ۷۰۰ میلیون نفر)، اهمیت تنظیم دقیق دوز بیش از گذشته مورد توجه قرار گرفته است. با این حال، خطاهای مرتبط با دوز همچنان یکی از چالش های جدی نظام های سلامت محسوب می شود، به گونه ای که گزارش ها وقوع مکرر عوارض ناشی از دوز نامناسب را نشان داده و حتی بیان می کنند که هر ده ثانیه یک نفر در اثر خطاهای دارویی جان خود را از دست می دهد (۱). همچنین، آمارها حاکی از آن است که مرگ و میر ناشی از عوارض دارویی سالانه در جهان بیش از ۲ میلیون نفر و در ایران بیش از ۲۰ هزار نفر است که ضرورت توسعه روش های دقیق پیش بینی دوز را برجسته می کند (۱ و ۲) از سوی دیگر، پیش بینی نادرست دوز می تواند با پیامدهای جدی مانند مسمومیت دارویی، کاهش پاسخ درمانی، آسیب های کبدی و کلیوی و اختلالات قلبی- عروقی همراه باشد، در حالی که شواهد نشان می دهد استفاده از روش های دقیق پیش بینی دوز باعث دستیابی سریع تر به پاسخ درمانی مطلوب و کاهش میزان عوارض و خطاهای دارویی می شود؛ بنابراین، بهبود روش های پیش بینی دوز دارو می تواند نقش مهمی در کاهش عوارض و مرگ و میر مرتبط با درمان های دارویی ایفا کند (۳ و ۴).

پیش بینی دوز دارو فرآیندی پیچیده و چندعاملی است که بر پایه اصول فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک انجام می شود و تحت تأثیر عواملی نظیر متابولیسم بدن، تداخلات دارویی و شرایط بالینی بیمار قرار دارد (۵). این فرآیند معمولاً بر پایه مدل های محاسباتی و داده های بالینی شامل سطوح سرمی دارو، نتایج آزمایش های خونی و شاخص های

فیزیولوژیک انجام می شود (۶). با توجه به تعاملات پیچیده میان متغیرهای مؤثر بر پاسخ دارویی، روش های سنتی پیش بینی در بسیاری از موارد با محدودیت هایی مواجه بوده و قادر به مدل سازی دقیق روابط غیرخطی میان متغیرها نیستند.

در سال های اخیر، استفاده از روش های هوش مصنوعی و یادگیری ماشین به عنوان ابزارهایی نوین در حوزه پزشکی مورد توجه قرار گرفته است. این روش ها با قابلیت تحلیل حجم گسترده ای از داده های بالینی و شناسایی الگوهای پیچیده، امکان پیش بینی دقیق تر و سریع تر دوز دارو را فراهم می کنند. در درمان های شخصی سازی شده، هوش مصنوعی می تواند با در نظر گرفتن ویژگی های فردی بیماران از جمله سن، وزن، ژنتیک و سابقه پزشکی، به تعیین دوز بهینه دارو کمک کرده و فرآیند تصمیم گیری بالینی را بهبود بخشد (۷-۹). در این میان، مدل های مبتنی بر شبکه های عصبی به دلیل توانایی بالا در مدل سازی روابط غیرخطی و تحلیل داده های پیچیده، توجه ویژه ای را به خود جلب کرده اند و در مطالعات مختلف برای پیش بینی دوز دارو مورد استفاده قرار گرفته اند (۱۰-۱۴). این مدل ها با تحلیل داده های بیمار می توانند به شناسایی الگوهای پنهان کمک کرده و در تعیین دوزهای شخصی سازی شده و کاهش عوارض دارویی نقش مؤثری ایفا کنند (۵، ۱۳ و ۱۵).

مطالعات متعددی به بررسی کاربرد هوش مصنوعی در پیش بینی دوز دارو پرداخته اند. مطالعه ای در سال ۲۰۲۳ به بررسی پیشرفت های اخیر در استفاده از هوش مصنوعی در پیش بینی دوز دارو و بحث درباره فرصت ها و چالش های استفاده از هوش مصنوعی در عملیات بالینی پرداخته شده است. نتایج مبین آن بود که هوش مصنوعی در مدیریت دارویی، یک ابزار مناسب برای بهبود تنظیم دوز است و بر شخصی شدن مراقبت های دارویی از طریق یادگیری ماشین و هوش مصنوعی تأکید می شود (۱۴).

مطالعه‌ای (۱۶) با عنوان بررسی جامع تکنیک‌های یادگیری ماشین برای پیش‌بینی دوز دارو انجام شد که هدف از این مطالعه ارزیابی دقت پیش‌بینی دوز با استفاده از تکنیک‌های یادگیری ماشین، مقایسه‌های بین عملکرد این تکنیک‌ها و روش‌های سنتی پیش‌بینی دوز، شناسایی عوامل تاثیرگذار در تنظیم دوز، و پیشنهادات برای بهبود روش‌های پیش‌بینی دوز با استفاده از یادگیری ماشین بود. نتایج این مطالعه نشان داد که پیش‌بینی دقیق دوز بسیار حیاتی است و مدل‌های یادگیری عمیق، از شبکه‌های عصبی مصنوعی تا شبکه‌های عصبی بازگشتی، توانایی بازده بیشتری در پیش‌بینی دوز با دقت بیشتر دارند.

با وجود رشد چشمگیر کاربرد روش‌های یادگیری ماشین، به‌ویژه شبکه‌های عصبی، در تحلیل داده‌های فارماکوکینتیک و پیش‌بینی دوز دارو، شواهد موجود همچنان پراکنده بوده و از نظر روش‌شناسی فاقد یکپارچگی کافی هستند. مرورهای انجام شده نشان می‌دهند که اگرچه الگوریتم‌های مختلف یادگیری ماشین توانسته‌اند در پیش‌بینی دوز دارو عملکرد قابل قبولی ارائه دهند، تفاوت در نوع داده‌های مورد استفاده، انتخاب متغیرهای ورودی، معماری مدل‌ها و شاخص‌های ارزیابی موجب شده است نتایج مطالعات به‌صورت مستقیم قابل مقایسه نباشند. علاوه بر این، بسیاری از مطالعات تمرکز خود را بر مقایسه کلی الگوریتم‌های یادگیری ماشین قرار داده و ارزیابی اختصاصی عملکرد شبکه‌های عصبی به‌صورت جامع بررسی نشده است. از سوی دیگر، تفاوت در طراحی مطالعات و کیفیت گزارش‌دهی نتایج، امکان جمع‌بندی دقیق میزان کارایی این مدل‌ها را محدود کرده است. بر این اساس، انجام یک مرور نظام‌مند متمرکز بر شبکه‌های عصبی می‌تواند با جمع و تحلیل ساختارمند شواهد موجود، تصویری روشن از عملکرد واقعی این مدل‌ها ارائه داده و شکاف‌های

پژوهشی موجود در زمینه پیش‌بینی دوز دارو را مشخص نماید.

هدف از این مطالعه، مروری بر مطالعاتی است که در زمینه استفاده از شبکه عصبی در پیش‌بینی دوز دارو است تا بتوان میزان اثربخشی آن را در حوزه پیش‌بینی دارو بررسی کرد؛ لذا با بررسی متون هم‌راستا به میزان و چگونگی استفاده و کاربرد این روش، میزان کمک در تسریع و دقت پیش‌بینی، میزان دقت و سرعت به‌کارگیری درمان در نهایت چگونگی بهبود وضعیت بیمار، جلوگیری از عوارض، ترخیص بیمار از بیمارستان کمک به درمانگر در جهت سرعت و دقت پیش‌بینی پرداخته شد. همچنین عملکرد کلی پژوهش‌ها در این زمینه مشخص شده و با معرفی مواردی که امکان بررسی بیشتر را دارد امکان کار بیشتر در این حوزه برای سایر پژوهشگران فراهم می‌گردد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه مروری نظام‌مند است که با هدف بررسی عملکرد و کاربرد شبکه‌های عصبی در پیش‌بینی دوز دارو انجام شده است. این مطالعه به تحلیل پژوهش‌های منتشر شده تا سال ۲۰۲۵ پرداخته و تلاش دارد با بررسی ساختارمند شواهد موجود، جایگاه شبکه‌های عصبی در بهبود دقت تعیین دوز دارو را تبیین نماید. فرآیند اجرای این پژوهش در چند مرحله طراحی و اجرا شد. در مرحله نخست، مطالعات مرتبط از پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر استخراج گردید و سپس بر اساس معیارهای از پیش تعیین‌شده ورود و خروج، مورد غربالگری و ارزیابی قرار گرفتند. در ادامه، پس از انتخاب نهایی مقالات واجد شرایط، اطلاعات کلیدی از مطالعات استخراج و به‌صورت نظام‌مند تحلیل شد تا تصویری جامع از کاربرد شبکه‌های عصبی در پیش‌بینی دوز دارو ارائه گردد.

فارماکوکینتیک طراحی گردید و برای افزایش دقت بازیابی مقالات، از عملگرهای بولین مناسب استفاده شد. جزئیات عبارات جستجو و ترکیب کلیدواژه‌ها در جدول ۱ ارائه شده است.

در این مطالعه، پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Web of Science به‌عنوان منابع اصلی جستجوی مقالات انتخاب شدند. راهبرد جستجو با ترکیبی از کلیدواژه‌های مرتبط با شبکه‌های عصبی، پیش‌بینی دوز دارو و مفاهیم

جدول ۱. استراتژی جستجو		
Database	Search Query	Date of search
Pumped	("neural network"[Title/Abstract] OR "artificial neural network"[Title/Abstract] OR "ANN"[Title/Abstract]) AND ("drug dosing"[Title/Abstract] OR "dose adjustment"[Title/Abstract] OR "dose prediction"[Title/Abstract] OR "dose optimization"[Title/Abstract] OR "therapeutic drug monitoring"[Title/Abstract])	1404/06/09
Scopus	TITLE-ABS(("neural network" OR "artificial neural network" OR "ANN") AND ("drug dosing" OR "dose adjustment" OR "dose prediction" OR "dose optimization" OR "therapeutic drug monitoring"))	1404/06/09
Web of Science	TS= ("neural network" OR "artificial neural network" OR "ANN") AND TS= ("drug dosing" OR "dose adjustment" OR "dose prediction" OR "dose optimization" OR "therapeutic drug monitoring")	1404/06/09

شاخص‌های ارزیابی عملکرد مدل‌ها و بررسی ارزیابی خارجی مدل می‌باشند. داده‌های استخراج شده در جدول طبقه‌بندی مطالعات ارائه گردید تا امکان مقایسه مستقیم و تحلیل جامع روش‌های مورد استفاده فراهم شود.

تمام داده‌ها توسط دو پژوهشگر به‌صورت مستقل بررسی و استخراج شدند تا صحت و انسجام اطلاعات تضمین گردد. در موارد بروز اختلاف نظر، بررسی مجدد مقالات و بحث مشترک انجام شد و در صورت نیاز نظر پژوهشگر سوم لحاظ گردید.

داده‌های استخراج شده با استفاده از روش‌های تحلیلی توصیفی مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات بر اساس نوع معماری شبکه عصبی، حوزه کاربرد بالینی و نوع داروی مورد بررسی طبقه‌بندی شدند تا امکان مقایسه ساختارمند عملکرد مدل‌ها فراهم شود. همچنین شاخص‌های عملکرد گزارش شده در مطالعات شامل معیارهایی مانند MAE^۱، RMSE^۲، Accuracy، R² و AUC مورد تحلیل قرار گرفت تا میزان دقت پیش‌بینی مدل‌های مختلف شبکه عصبی مشخص شود. علاوه بر این، وضعیت اعتبارسنجی مدل‌ها از نظر استفاده از داده‌های مستقل یا اعتبارسنجی متقاطع مورد بررسی

معیارهای ورود در این مرور نظام‌مند شامل: (۱) به کاربرد شبکه‌های عصبی در پیش‌بینی دوز دارو پرداخته باشند (۲) از روش‌شناسی معتبر و مدل‌های استاندارد شبکه عصبی استفاده کرده باشند (۳) در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ منتشر شده باشند (۴) به زبان انگلیسی یا فارسی منتشر شده باشند.

همچنین معیار خروج مطالعه شامل: مطالعاتی که ارتباط مستقیمی با پیش‌بینی دوز دارو نداشتند، فاقد داده‌های بالینی معتبر بودند، اطلاعات کافی برای استخراج داده نداشتند، متن کامل آن‌ها در دسترس نبود یا صرفاً به استفاده از سایر الگوریتم‌های یادگیری ماشین بدون بهره‌گیری از شبکه‌های عصبی پرداخته بودند، از مطالعه حذف شدند (۲۰). همچنین مقالات کنفرانسی، مرورها و نامه به سردبیر وارد تحلیل نهایی نشدند.

پس از انتخاب نهایی مقالات، داده‌های کلیدی مطالعات به‌صورت ساختاریافته و نظام‌مند استخراج شدند. این داده‌ها شامل نوع معماری شبکه عصبی مورد استفاده (مانند شبکه‌های عصبی مصنوعی، شبکه‌های عصبی عمیق، شبکه‌های کانولوشنی و شبکه‌های بازگشتی)، نوع داروی پیش‌بینی شده،

¹ Mean Absolute Error

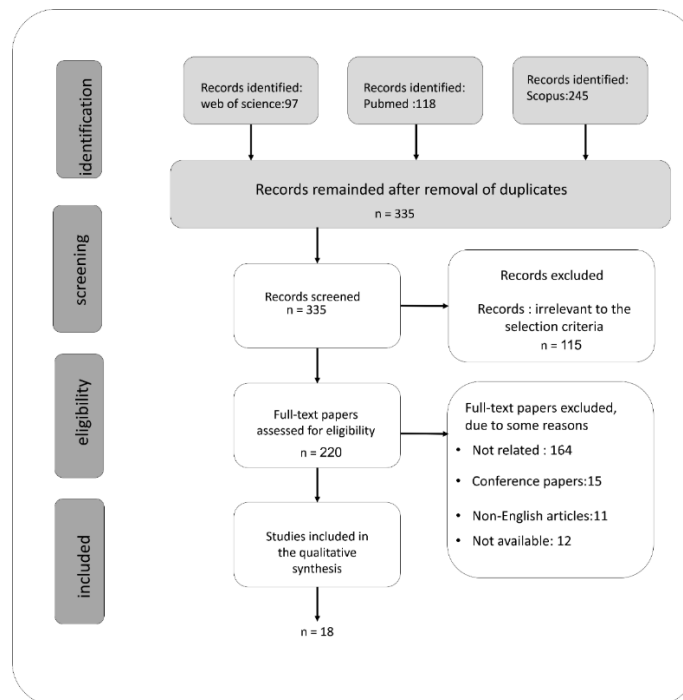
² Root mean square error

قرار گرفت تا میزان قابلیت تعمیم مدل‌ها در محیط‌های بالینی ارزیابی شود. تمام مراحل جستجو، غربالگری، انتخاب مطالعات و استخراج داده‌ها مطابق دستورالعمل PRISMA مستندسازی شد تا شفافیت و قابلیت تکرار مطالعه تضمین گردد. نتایج فرآیند انتخاب مقالات در قالب نمودار جریان PRISMA ارائه شد.

یافته‌ها

در مرحله شناسایی مطالعات، مجموعاً ۴۶۰ رکورد از پایگاه‌های اطلاعاتی استخراج شد که شامل ۲۴۵ رکورد از Scopus، ۱۱۸ رکورد از PubMed و ۹۷ رکورد از Web of Science بود. پس از حذف موارد تکراری، تعداد

رکوردهای باقی‌مانده برای غربالگری عنوان و چکیده ۳۳۵ مطالعه بود. در مرحله غربالگری، از میان ۳۳۵ رکورد بررسی شده، ۱۱۵ مطالعه به دلیل عدم انطباق با معیارهای ورود حذف شدند. در نتیجه، ۲۲۰ مقاله برای بررسی متن کامل و ارزیابی صلاحیت وارد مرحله بعد شدند. در مرحله بررسی متن کامل، در مجموع ۲۰۲ مقاله به دلایل مختلف حذف گردید؛ به‌طوری‌که ۱۶۴ مقاله به دلیل عدم ارتباط مستقیم با موضوع پژوهش، ۱۵ مقاله به دلیل کنفرانسی بودن، ۱۱ مقاله به دلیل غیرانگلیسی بودن، و ۱۲ مقاله به دلیل عدم دسترسی به متن کامل کنار گذاشته شدند. در نهایت، ۱۸ مطالعه واجد شرایط، وارد تحلیل کیفی و سنتز نهایی شدند. (شکل ۱)



شکل ۱. نمودار PRISMA
Fig 1. PRISMA flow diagram

پس از جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های داده منتخب در بازه زمانی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵، در مجموع ۴۶۰ رکورد شناسایی شد که پس از حذف ۱۲۵ رکورد تکراری، ۳۳۵ مطالعه باقی ماند. از این تعداد، ۲۴۶ مطالعه بر اساس غربالگری عنوان و چکیده حذف شدند و ۸۹ مطالعه بر اساس معیارهای ورود بررسی شدند. در نهایت، ۱۸ مطالعه مورد تأیید قرار گرفتند.

استخراج داده‌ها و ترکیب آن‌ها از طریق تحلیل محتوای دقیق این مطالعات انجام شد. نتایج این مطالعه افزایش استفاده از هوش مصنوعی و شبکه‌های عصبی در داروشناسی و پزشکی را نشان می‌دهد. اولین تحقیقات عمدتاً به ارزیابی معماری‌های ساده برای مدل‌سازی نیازهای غیرخطی دوز- پاسخ بیماری مربوط می‌شد (۲۱). با این حال،

مطالعات جدیدتر از مدل‌های پیشرفته‌تر، حجم بالینی در طراحی مدل‌های پیش‌بینی استفاده نمونه‌های بزرگ‌تر و مجموعه گسترده‌تری از عوامل کرده‌اند. (جدول ۲)

جدول ۲. داده‌های مطالعه							
ردیف	نوع داده	نتیجه	الگوریتم	دوره	تجزیه و تحلیل	معیار	نتیجه
(۱۷)	-	خیر	ANN ^۳	ریاگلینید	No	-	RMSE = ۳/۷
(۱۸)	-	خیر	ANN	وارفارین	No	میلی گرم در هفته	MAE = ۵/۷۲
						-	R ² = ۰/۴۸
(۱۹)	کاهش خطر ترومبوز	خیر	ANN	وارفارین	No	میلی گرم در هفته	MAE = ۵/۷
						-	R ² = ۰/۴۸
						-	ACC=۷۳
(۲۰)	-	خیر	ANN	وارفارین	No	میلی گرم در روز	MAE=۰/۱۱
						-	ACC=۶۸/۵۰
(۲۱)	ایمنی درمان	خیر	ANN	آسنوکومارول	No	میلی گرم در هفته	MAE= ۶/۲۴
(۲۲)	-	خیر	ANN	وارفارین	No	میلی گرم در هفته	MAE= ۹/۰
						میلی گرم در هفته	MAE=۱/۹۷
(۲۳)	-	بله	ANN	وارفارین	No	-	R ² =۰/۹۵۹
						-	ACC=۸۳/۳
(۲۴)	-	خیر	ANN/SVR ^۴	وارفارین	No	-	MSE = ۰/۰۱۶۹
						-	R ² = % ۷۳/۱
(۲۵)	خطر خونریزی یا لخته شدن خون را کاهش می‌دهد	بله	BPNN ^۵	وارفارین	No	میلی گرم در روز	MAE=۰/۳۸۳
						-	RMSE = ۰/۶۶۴
(۲۵)		خیر	Anfis ^۶	وارفارین	No	میلی گرم در روز	MAE= ۰/۳۷
						میلی گرم در روز	RMSE = ۰/۶۵
(۲۶)	کمک به دوز فردی و افزایش ایمنی درمان	بله	BPNN	وارفارین	No	میلی گرم در روز	MAE=۰/۶۸۸
						-	RMSE=۰/۷۶۱
(۲۷)	جلوگیری از خونریزی	بله	SSNN ^۷	وارفارین	No	میلی گرم در روز	MAE = ۰/۴۳۴۱
						-	ACC = ۷۶
(۲۸)	کاهش خطاها و نوسانات دوز و تصمیم‌گیری دقیق‌تر پزشکی	بله	ISTM deep neural network	وارفارین	No	-	ACC = ۸۴
(۲۹)	پتانسیل برای ایمنی / بهبودی سریع‌تر و کاهش هزینه‌های دارویی	خیر	ANFIS	پروپوفول	No	-	RMSE= ۰/۰۰۲
(۳۰)	کاهش خطر عوارض	بله	ANFIS	وارفارین	No	-	ACC= ۷۸/۱۶
(۳۱)	زمان و هزینه محاسباتی کمتر	خیر	Deep Neural Network	وارفارین	No	میلی گرم در هفته	MAE = ۱۱/۵
(۳۲)	-	بله	TabNet	ونلافاکسین	No	-	ACC=۸۰
(۳۳)	-	خیر	ANN+CNN=LSTM ^۸	بیهوشی	No	-	AUC=۰/۸۵
							R ² =۰/۸۸۷

^۳ Artificial neural network

^۴ Support Vector Regression

^۵ Back Propagation Neural Network

^۶ Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System

^۷ A Sisters Similarity Neural Network

^۸ A Long short-term memory

تنوع روش‌های مورد استفاده افزایش یافته و رویکردهای ترکیبی، نظیر ادغام شبکه‌های عصبی مصنوعی با الگوریتم‌های تکاملی یا سیستم‌های استنتاج فازی تطبیقی، به منظور بهبود دقت و پایداری پیش‌بینی‌ها به کار گرفته شده‌اند. افزون بر این، مطالعات اخیر نشان می‌دهند که مدل‌های پیشرفته یادگیری عمیق، از جمله شبکه‌های حافظه کوتاه مدت- بلند مدت و TabNet، با قابلیت پردازش داده‌های با ابعاد بالا، امکان استخراج الگوهای زمانی و تسهیل انتخاب ویژگی‌های قابل تفسیر را فراهم می‌کنند (۳۴ و ۳۵).

ارزیابی مدل و عملکرد

عملکرد مدل‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی در مطالعات مختلف با کمک مجموعه‌ای از شاخص‌های آماری و بالینی ارزیابی شده است. این شاخص‌ها معمولاً شامل خطای مطلق میانگین (MAE)، جذر میانگین مربعات خطا (RMSE) و ضریب تعیین (R^2) بوده‌اند و در مطالعات جدیدتر، معیارهای مبتنی بر طبقه‌بندی نظیر دقت (Accuracy) و سطح زیر منحنی (AUC) ROC نیز به کار گرفته شده‌اند.

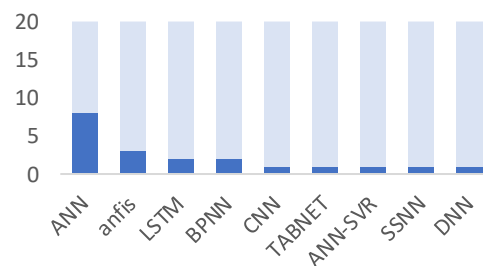
به طور کلی، MAE میانگین اختلاف مطلق بین مقدار پیش‌بینی شده توسط مدل و مقدار واقعی را اندازه‌گیری می‌کند و شاخصی مستقیم از میزان خطای پیش‌بینی است؛ هرچه مقدار MAE کمتر باشد، دقت مدل بیشتر است. RMSE نیز خطای پیش‌بینی را اندازه‌گیری می‌کند، اما به دلیل مجذور کردن خطاها، به خطاهای بزرگ حساس‌تر است و برای شناسایی پیش‌بینی‌های بسیار نادرست اهمیت ویژه‌ای دارد. مقادیر پایین‌تر RMSE نشان‌دهنده عملکرد بهتر مدل هستند، هر چند این معیار ممکن است اثر خطاهای کوچک را کمتر منعکس کند.

ضریب تعیین (R^2) میزان واریانس متغیر وابسته را نشان می‌دهد و مقادیر آن بین ۰ و ۱ قرار می‌گیرد؛ به طور معمول، مقادیر بیش از ۰/۴ نشان‌دهنده قدرت

بخش قابل توجهی از پژوهش‌های انجام‌شده در این حوزه بر داروهای ضدانعقادی، به‌ویژه وارفارین، متمرکز بوده‌اند. این تمرکز عمدتاً ناشی از پنجره درمانی محدود وارفارین، فاصله اندک میان دوز مؤثر و دوز سمی، و تغییرپذیری قابل توجه پاسخ دارویی در میان بیماران است؛ عواملی که خطر بروز عوارض بالینی جدی را در صورت تجویز دوز نامناسب افزایش می‌دهند. از آنجا که وارفارین یکی از پرکاربردترین داروهای ضدانعقادی در درمان‌های بالینی محسوب می‌شود و تعیین دوز بهینه آن همواره به‌عنوان یکی از چالش‌های اساسی در مدیریت درمان دارویی مطرح بوده است. در این راستا، توسعه و به‌کارگیری مدل‌های پیش‌بینی دقیق برای تنظیم دوز وارفارین می‌تواند نمونه‌ای شاخص از نیاز مستمر نظام سلامت به تجویز ایمن و شخصی‌سازی شده داروهای پرخطر تلقی شود (۲۲ و ۲۳).

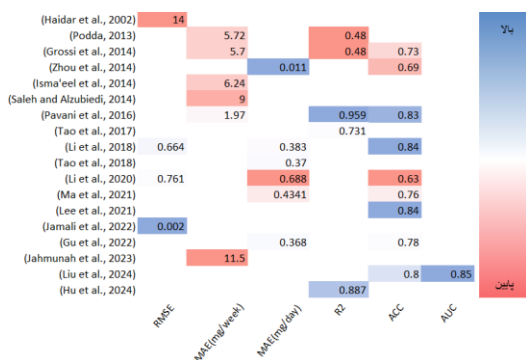
الگوریتم‌های مورد استفاده در پیش‌بینی دوز

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، شبکه‌های عصبی مصنوعی و گونه‌های متداول آن‌ها، به‌ویژه شبکه‌های عصبی بازگشتی و شبکه‌های عصبی SSNNs بیشترین کاربرد را در پیش‌بینی دوز وارفارین داشته‌اند. دلیل این امر توانایی بالای این مدل‌ها در شناسایی روابط غیرخطی پیچیده میان عوامل ژنتیکی، بالینی و جمعیتی بیماران است.



شکل ۲. تعداد تکرار الگوریتم‌ها
Fig 2. Number of algorithm repetitions

شد؛ مقداری که معمولاً به عنوان عملکرد قابل قبول تا خوب در مدل های بالینی در نظر گرفته می شود. نقشه حرارتی ارائه شده در شکل ۳ نمایشی از عملکرد مدل ها فراهم می کند، به طوری که رنگ های آبی نشان دهنده عملکرد بهتر و رنگ های قرمز بیانگر عملکرد ضعیف تر هستند. این نمایش بصری با این مفهوم هم راستا است که کاهش خطا یا افزایش دقت آماری به معنای عملکرد بالینی مطلوب تر مدل است. در مجموع، نتایج نشان می دهند که هیچ شاخص واحدی به تنهایی برای ارزیابی جامع مدل های پیش بینی کافی نیست و استفاده هم زمان از MAE، RMSE، R^2 ، دقت و AUC می تواند تصویری کامل تر از عملکرد آماری و اهمیت بالینی مدل ها ارائه دهد. این رویکرد چند معیاره، کاربرد شبکه های عصبی را به عنوان ابزارهای پشتیبانی تصمیم گیری بالینی تقویت می کند.



شکل ۳. نمایش نقشه حرارتی معیارهای ارزیابی

Fig 3. Heatmap visualization of evaluation metrics

همان طور که در شکل ۴ نشان داده شده است، وارفارین به طور قابل توجهی پرتکرارترین دارو مورد بررسی بوده است.

تبیین متوسط و مقادیر بیش از ۷/۰ نشان دهنده قدرت تبیین قوی تلقی می شوند.

در مطالعات بررسی شده، مقادیر گزارش شده این شاخص ها به طور قابل توجهی متفاوت بودند که این تفاوت ها عمدتاً به میزان ناهمگنی جمعیت، نوع دارو و استراتژی مدل سازی نسبت داده شد. به طور خاص، MAE در دو واحد مختلف میلی گرم در روز و میلی گرم در هفته گزارش شده بود، که نیازمند تفسیر دقیق واحدها است؛ زیرا مقایسه مستقیم مقادیر گزارش شده در واحدهای متفاوت از نظر بالینی معنادار نیست (۳۶).

همان طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، مقدار MAE از حدود ۲ میلی گرم در روز در جمعیت های نسبتاً همگن مورد مطالعه تا بیش از ۱۰ میلی گرم در روز در جمعیت های بزرگ تر و ناهمگن متغیر بود. در مطالعاتی که MAE را به صورت میلی گرم در هفته گزارش کرده بودند، این مقدار تا حدود ۱۴ میلی گرم در هفته افزایش یافت که بر ضرورت استفاده از واحدهای یکسان برای مقایسه نتایج تأکید می کند. مقادیر RMSE نیز دامنه ای وسیع، از حدود ۰/۶ تا بیش از ۱۱ را نشان دادند.

از آنجا که RMSE اثر خطاهای بزرگ را برجسته می کند، استفاده هم زمان از MAE و RMSE امکان ارزیابی دقیق تر اهمیت بالینی خطاهای پیش بینی را فراهم می سازد. مقادیر R^2 گزارش شده (در بازه تقریبی ۰/۴ تا ۰/۹) نشان دهنده قدرت تبیین متوسط تا قوی مدل ها بودند، اگرچه تفاوت میان مطالعات به کیفیت داده ها و تنوع نمونه ها نسبت داده شد. در مطالعات جدیدتر، معیارهای طبقه بندی نیز مورد استفاده قرار گرفتند. دقت^۹ که نسبت پیش بینی های صحیح به کل نمونه ها را نشان می دهد، در بازه ای حدود ۶۳ تا ۸۴ درصد قرار داشت. AUC که توانایی مدل در تمایز بین گروه ها را بدون وابستگی به آستانه تصمیم گیری می سنجد، در اغلب مطالعات بیش از ۷۵/۰ گزارش

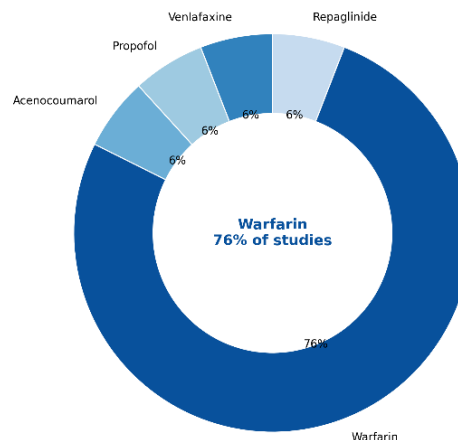
⁹ Accuracy

ارزیابی در مطالعات واقعی و کوچک بالینی

نکته قابل توجه آن است که هیچ یک از مطالعات گنجانده شده در این مرور، اجرای آزمون‌های واقعی و کوچک بالینی برای اعتبارسنجی آینده‌نگر مدل‌های دوزدهی مبتنی بر شبکه عصبی خود را گزارش نکرده‌اند. تقریباً تمامی تحقیقات تنها به داده‌های گذشته‌نگر و ارزیابی‌های محاسباتی تکیه داشته‌اند. برخی مطالعات این محدودیت را به‌طور صریح اذعان کرده و اشاره کرده‌اند که نبود آزمون‌های واقعی، تفسیرپذیری یافته‌ها را محدود کرده و انتقال آن‌ها از سطح تحقیق به کاربرد بالینی را دشوار می‌سازد. فقدان ارزیابی در محیط واقعی و کوچک بالینی همچنان مانعی قابل توجه برای کاربرد درمانی این پژوهش‌ها محسوب می‌شود، حتی دقیق‌ترین الگوریتم‌های پیش‌بینی بدون شواهد مستقیم از نتایج بیماران، ادغام در جریان کار بالینی و پذیرش توسط پزشکان، نمی‌توانند به عنوان ابزارهای مفید در عمل تلقی شوند.

بحث

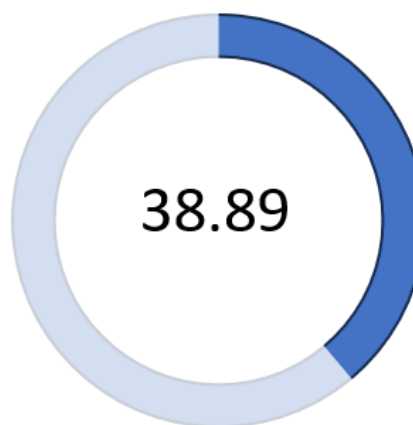
در طول دو دهه گذشته، مدل‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی به‌طور فزاینده‌ای در پیش‌بینی دوز دارو اهمیت یافته‌اند. کاربردهای اولیه، به‌ویژه در درمان با وارفارین، نشان داد که شبکه‌های عصبی مصنوعی (ANN) قابلیت مدل‌سازی روابط غیرخطی دوز- پاسخ را دارند. با توجه به افزایش توان محاسباتی و نیاز به دوزدهی دقیق در محیط‌های بالینی پیچیده، تحقیقات اخیر به بررسی چارچوب‌های ترکیبی و معماری‌های پیشرفته یادگیری عمیق مانند LSTM و TabNet پرداخته‌اند تا مدیریت داده‌های بالینی با ابعاد بالا و استخراج الگوهای زمانی را ممکن سازند. شاخص‌های ارزیابی عملکرد مدل‌ها شامل خطای مطلق میانگین (MAE)، جذر میانگین مربعات خطا (RMSE) و ضریب تعیین (R^2) است. MAE میزان خطای پیش‌بینی مدل را به صورت میانگین اندازه‌گیری



شکل ۴. توزیع داروها در مطالعات پیش‌بینی دوز
Fig 4. Distribution of drugs in dose prediction studies

اعتبارسنجی خارجی

میزان انجام اعتبارسنجی خارجی در میان مطالعات بررسی شده محدود بوده است. همان‌گونه که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، تنها بخش اندکی از مقالات گزارش کرده‌اند که ارزیابی مدل را بر اساس مجموعه داده‌های مستقل انجام داده‌اند، در حالی که اکثریت مطالعات به اعتبارسنجی داخلی بسنده کرده‌اند.



شکل ۵. ارزیابی خارجی
Fig 5. External evaluation

می‌کند و RMSE حساسیت بیشتری به خطاهای بزرگ دارد، در حالی که R^2 نشان می‌دهد چه مقدار از تغییرپذیری دوز توسط ویژگی‌های خاص بیمار توضیح داده می‌شود. استفاده از معیارهای طبقه‌بندی مانند دقت (Accuracy) و سطح زیر منحنی ROC (AUC) نیز روند روش‌شناختی را به سمت استفاده از پیش‌بینی دوز به عنوان ابزار پشتیبانی تصمیم بالینی نشان می‌دهد. با این حال، عدم یکنواختی در گزارش‌دهی و فقدان معیارهای مرجع، امکان مقایسه و استنباط بالینی را محدود می‌سازد.

گزارش‌دهی نتایج بالینی، اگرچه محدود است، اهمیت قابل توجهی برای افزایش ایمنی و بهبود اثربخشی درمانی دارد. مطالعات انجام شده در زمینه وارفارین و بیماران پس از تعویض دریچه قلب کاهش قابل توجه ریسک خونریزی و ترومبوز را نشان داده‌اند، در حالی که کاربردهای این مدل‌ها در بیهوشی و روان‌پزشکی، پیامدهای گسترده‌تری برای بهبود پروتکل‌های درمانی ارائه کرده است. این یافته‌ها پتانسیل درمانی مدل‌های هوش مصنوعی در دوزدهی دارو را برجسته می‌کنند، اما اکثر مطالعات هنوز در مرحله اثبات مفهوم باقی مانده‌اند. اجرای اعتبارسنجی پیش‌بینی آینده‌نگر و چندمرکزی در جمعیت‌های متنوع برای تأیید قابلیت تعمیم و اثربخشی عملی ضروری است.

در راستای یافته‌های این مرور نظام‌مند، مطالعات منتشرشده نیز نشان می‌دهند که مدل‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی در پیش‌بینی دوز دارو، به‌ویژه در داروهای با پنجره درمانی محدود مانند وارفارین، عملکرد قابل قبولی ارائه می‌دهند زیرا تعیین دوز دقیق را چالش‌برانگیز می‌باشد. حتی خطاهای کوچک در دوز دارو می‌توانند منجر به عوارض جدی مانند خونریزی یا ترومبوز شوند. برای مثال، پاوانی (Pavani) و همکاران نشان دادند که الگوریتم‌های مبتنی بر شبکه عصبی مصنوعی می‌توانند دقت پیش‌بینی دوز وارفارین را به‌طور معناداری بهبود داده

و خطای دوزدهی را در مقایسه با روش‌های سنتی کاهش دهند؛ یافته‌ای که با نتایج مطالعه حاضر از نظر کاهش MAE و بهبود شاخص‌های عملکردی همسو است (۲۳).

یکی از ارکان اساسی در مطالعات مدل‌سازی پیش‌بینی، بررسی و تأیید توان تعمیم‌پذیری مدل فراتر از داده‌های مورد استفاده در مرحله آموزش و اعتبارسنجی داخلی است. اعتبارسنجی خارجی، که مستلزم ارزیابی عملکرد مدل بر اساس داده‌های مستقل استخراج شده از محیط‌های بالینی متفاوت است، به‌طور گسترده به‌عنوان شرطی بنیادین برای اطمینان از قابلیت اتکای مدل و پیش‌نیاز به‌کارگیری آن در تصمیم‌گیری‌های بالینی شناخته می‌شود (۳۷). اعتبارسنجی خارجی نشان می‌دهد که یک مدل پیش‌بینی قادر است عملکرد قابل‌قبولی را در جمعیت‌های بیمار متفاوت حفظ کند و از این طریق، میزان ارتباط و سودمندی بالینی آن را افزایش می‌دهد (۳۸). در نبود اعتبارسنجی کافی، قابلیت اتکای بالینی مدل‌ها تضعیف می‌شود زیرا ممکن است مدل‌ها دچار بیش‌برازش شده و در شرایط واقعی بالینی کارایی لازم را نداشته باشند. اعتبارسنجی خارجی اطمینان می‌دهد که الگوریتم از استحکام کافی برای مواجهه با تغییرات در ویژگی‌های جمعیتی، ژنتیکی برخوردار است و بدین‌ترتیب، احتمال به‌کارگیری آن در سیستم‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی را افزایش می‌دهد (۳۹).

آزمون مدل‌ها در مطالعات واقعی و کوچک بالینی، گامی مهم در پر کردن شکاف میان توسعه الگوریتم و کاربرد عملی آن در محیط بالینی است و در کنار دستیابی به اعتبارسنجی خارجی اهمیت دارد. چنین آزمون‌هایی دیدگاه‌های ارزشمندی درباره اثربخشی سیستم‌های دوزدهی مبتنی بر هوش مصنوعی در محیط‌های واقعی بالینی فراهم می‌کنند و جنبه‌هایی نظیر ایمنی و پذیرش توسط کادر درمان را مورد ارزیابی قرار می‌دهند. پژوهش‌های پیشین در حوزه

سیستم‌های پشتیبانی تصمیم بالینی به طور مداوم تأکید کرده‌اند که ارزیابی‌های مبتنی بر شبیه‌سازی، اگرچه مفید هستند، نمی‌توانند جایگزین چالش‌های عملی و نتایج مرتبط با بیماران در محیط واقعی شوند (۳۷).

همچنین، مرور هانگ (Huang) و همکاران درباره کاربرد یادگیری ماشین در پیش‌بینی غلظت و دوز دارو گزارش می‌کند که مدل‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی و یادگیری عمیق، در اغلب موارد دقتی برابر یا بالاتر از مدل‌های فارماکوکینتیکی کلاسیک دارند، اما همچنان با چالش‌هایی نظیر ناهمگنی داده‌ها و کمبود اعتبارسنجی خارجی مواجه‌اند. این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی دارد، به‌طوری‌که علی‌رغم عملکرد آماری مناسب مدل‌ها، محدودیت در اعتبارسنجی خارجی و ارزیابی بالینی آینده‌نگر به‌عنوان یکی از شکاف‌های اصلی شناسایی شد (۶).

فراتر از عملکرد آماری، چندین مطالعه به پیامدهای بالینی پیش‌بینی دوز مبتنی بر شبکه عصبی پرداخته‌اند. اکثر این پژوهش‌ها بر درمان ضدانعقادی متمرکز بوده‌اند، جایی که دوزدهی دقیق برای ایمنی بیمار حیاتی است. برای مثال، گروسی (Grossi) و همکاران (۱۹) و لی (Li) و همکاران (۴۰) گزارش کرده‌اند که مدل‌های مبتنی بر ANN و مدل‌های ترکیبی می‌توانند با بهبود تخمین دوز پایدار، ریسک خونریزی و ترومبوز را کاهش دهند، در حالی که ما (Ma) و همکاران (۲۷). بر نقش این مدل‌ها در پیشگیری از عوارض خونریزی در بیماران تعویض دریچه قلب تأکید کرده‌اند.

روش‌های یادگیری عمیق نیز وعده‌های بالینی قابل توجهی نشان داده‌اند لی (Lee) و همکاران (۲۸) نشان دادند که مدل LSTM موجب کاهش تغییرپذیری دوز و حمایت از تصمیم‌گیری ایمن‌تر می‌شود، و گو (Gu) و همکاران (۳۰) گزارش کردند که استفاده از مدل مبتنی بر ANFIS باعث بهبود نتایج درمان پس از تعویض دریچه قلب شده است.

فراتر از داروهای ضدانعقاد، جمالی و همکاران (۲۹) دریافتند که دوزدهی پروپوفول توسط ANN موجب بهبود روند بازپایی و افزایش ایمنی در بیهوشی شد، و لی (Liu) و همکاران (۳۲) بر دوزدهی ونلافاکسین مبتنی بر هوش مصنوعی برای شناسایی زود هنگام بیماران با ریسک بالا تأکید کردند.

به‌طور کلی، این یافته‌ها نشان می‌دهند که مدل‌های شبکه عصبی می‌توانند ایمنی درمانی را افزایش دهند، عوارض را کاهش دهند و کارایی بالینی را بهبود بخشند، هرچند گستردگی گزارش‌دهی نتایج بالینی در مطالعات مختلف هنوز ناپیوسته و متنوع است. مجموعه این یافته‌ها نشان می‌دهد که مدل‌های شبکه عصبی می‌توانند ایمنی درمانی را افزایش داده، عوارض را کاهش دهند و کارایی بالینی را بهبود بخشند، هرچند میزان گزارش‌دهی نتایج در مطالعات مختلف یکسان نبوده است.

نتیجه‌گیری

با وجود نتایج امیدوارکننده مطالعات بررسی شده، این مرور نظام‌مند نیز با محدودیت‌هایی همراه بود. نخست، ناهمگنی قابل توجه میان مطالعات از نظر نوع دارو، معماری شبکه‌های عصبی، شاخص‌های ارزیابی و حجم نمونه، امکان مقایسه مستقیم نتایج را محدود ساخت. همچنین، بخش زیادی از مطالعات بر داده‌های گذشته‌نگر متکی بودند و تعداد محدودی از آن‌ها از اعتبارسنجی خارجی استفاده کرده بودند که می‌تواند بر قابلیت تعمیم نتایج تأثیر بگذارد. از سوی دیگر، به دلیل ماهیت مرور نظام‌مند و استفاده از داده‌های منتشرشده، این مطالعه نیاز به دریافت رضایت‌نامه آگاهانه از بیماران نداشت؛ با این حال، تمامی مراحل پژوهش بر اساس اصول اخلاق در پژوهش، امانت‌داری علمی و استناد صحیح به منابع انجام شد.

در جمع‌بندی، پیش‌بینی دوز مبتنی بر شبکه‌های عصبی از مدل‌های پایه ANN تا الگوریتم‌های پیچیده‌ای که

علمی و پژوهشی در فرایند انجام این مطالعه صمیمانه قدردانی می‌شود. پشتیبانی‌های این معاونت نقش مهمی در تسهیل مراحل اجرا، تحلیل و تکمیل این پژوهش داشته است. این مطالعه تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

قادر به پردازش ورودی‌های با ابعاد بالا به شکل قابل فهم و قابل تفسیر هستند، تکامل یافته است. این مدل‌ها پتانسیل بهبود دقت پیش‌بینی و شخصی‌سازی درمان را نشان می‌دهند. برای انتقال این فناوری‌ها از سطح پژوهشی به تصمیم‌گیری بالینی و پیاده‌سازی داروسازی دقیق، نیاز به چارچوب‌های ارزیابی استاندارد، گزارش شفاف نتایج آماری و بالینی، و اعتبارسنجی خارجی دقیق وجود دارد.

سپاس و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به‌دلیل حمایت‌های ارزشمند

References:

1. Khammarnia M, Setoodehzadeh FJHS. Medical error as a challenge in Iran's health system. *Health Scope* 2017; 6(6): e61597. [10.17795/jhealthscope-39743](https://doi.org/10.17795/jhealthscope-39743)
2. Isfahani P, Bazi A, Alirezai S, et al. Medication error rates in Iranian hospitals: a meta-analysis. *BMC Health Services Research* 2024; 24(1): 743. [10.1186/s12913-024-11187-6](https://doi.org/10.1186/s12913-024-11187-6)
3. Noorain, Srivastava V, Parveen B, Parveen RJ Cdm. Artificial intelligence in drug formulation and development: applications and future prospects. *Current Drug Metabolism* 2023; 24(9): 622-634. [10.2174/0113892002265786230921062205](https://doi.org/10.2174/0113892002265786230921062205)
4. Bhatt P, Singh S, Kumar V, et al. Artificial intelligence in pharmaceutical industry: Revolutionizing drug development and delivery. *Current Artificial Intelligence* 2024; 2(1): E051223224198. [10.2174/0129503752250813231124092946](https://doi.org/10.2174/0129503752250813231124092946)
5. Derraz B, Breda G, Kaempf C, et al. New regulatory thinking is needed for AI-based personalised drug and cell therapies in precision oncology. *NPJ Precision Oncology* 2024; 8(1): 23. [10.1038/s41698-024-00517-w](https://doi.org/10.1038/s41698-024-00517-w)
6. Huang S, Xu Q, Yang G, et al. Machine learning for prediction of drug concentrations: application and challenges. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2025; 117(5): 1236-1247. [10.1002/cpt.3577](https://doi.org/10.1002/cpt.3577)
7. Blasiak A, Khong J, Kee T. CURATE.AI: Optimizing Personalized Medicine with Artificial Intelligence. *SLAS Technology* 2020; 25(2): 95-105. [10.1177/2472630319890316](https://doi.org/10.1177/2472630319890316)
8. Vora LK, Gholap AD, Jetha K, et al. Artificial intelligence in pharmaceutical technology and drug delivery design. *Pharmaceutics* 2023; 15(7): 1916. [10.3390/pharmaceutics15071916](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071916)
9. Serrano DR, Luciano FC, Anaya BJ, et al. Artificial Intelligence (AI) Applications in Drug Discovery and Drug Delivery: Revolutionizing Personalized Medicine. *Pharmaceutics* 2024; 16(10): 1328. [10.3390/pharmaceutics16101328](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16101328)
10. Teplytska O, Ernst M, Koltermann LM, et al. Machine learning methods for precision dosing in anticancer drug therapy: A scoping review. *Clin Pharmacokinet* 2024; 63(9): 1221-1237. [10.1007/s40262-024-01409-9](https://doi.org/10.1007/s40262-024-01409-9)
11. Li B, Tan K, Lao AR, et al. A comprehensive review of artificial intelligence for pharmacology research. *Frontiers in genetics* 2024; 15: 1450529. [10.3389/fgene.2024.1450529](https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1450529)
12. Aghajanjpour S, Amiriara H, Esfandiyari-Manesh M, et al. Utilizing machine learning for predicting drug release from polymeric drug delivery systems. *Computers in Biology and Medicine* 2025; 188: 109756. [10.1016/j.compbiomed.2025.109756](https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2025.109756)
13. Emami H, Radfar R. Presentation of a novel model for evaluation of commercialization of Research and Development: Case study of the pharmaceutical biotechnology industry. *IJPR* 2017; 16(3): 1214-1222. <https://europepmc.org/article/med/29201110>
14. Varela-Rey I, Bandín-Vilar E, Toja-Camba FJ, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning Applications to Pharmacokinetic Modeling and Dose Prediction of Antibiotics: A Scoping Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2024; 13(12): 1203. [10.3390/antibiotics13121203](https://doi.org/10.3390/antibiotics13121203)

15. Mulani AO, Deshmukh M, Jadhav V, et al. Transforming Drug Therapy with Deep Learning: The Future of Personalized Medicine. *Drug Res (Stuttg)* 2025; 75(8): 326-333. [10.1055/a-2682-5167](https://doi.org/10.1055/a-2682-5167)
16. Li QY, Tang BH, Wu YE, et al. Machine Learning: A New Approach for Dose Individualization. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2024; 115(4): 727-744. [10.1002/cpt.3049](https://doi.org/10.1002/cpt.3049)
17. Haidar SH, Johnson SB, Fossler MJ, et al. Modeling the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Unique Oral Hypoglycemic Agent Using Neural Networks. *Pharmaceutical Research* 2002; 19(1): 87-91. [10.1023/A:1013611617787](https://doi.org/10.1023/A:1013611617787)
18. Podda G. PREDICTION OF OPTIMAL WARFARIN MAINTENANCE DOSE USING ADVANCED ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS. 2013. <https://tesidottorato.depositolegale.it/handle/20.500.14242/165360>
19. Grossi E, Podda GM, Pugliano M, et al. Prediction of optimal warfarin maintenance dose using advanced artificial neural networks. *Pharmacogenomics* 2014; 15(1): 29-37. [10.2217/pgs.13.212](https://doi.org/10.2217/pgs.13.212)
20. Zhou Q, Kwong J, Chen J, et al. Use of artificial neural network to predict warfarin individualized dosage regime in Chinese patients receiving low-intensity anticoagulation after heart valve replacement. *International journal of cardiology* 2014; 176(3): 1462-1464. [10.1016/j.ijcard.2014.08.062](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.062)
21. Isma'eel HA, Sakr GE, Habib RH, et al. Improved accuracy of anticoagulant dose prediction using a pharmacogenetic and artificial neural network-based method. *European journal of clinical pharmacology* 2014; 70(3): 265-273. [10.1007/s00228-013-1617-2](https://doi.org/10.1007/s00228-013-1617-2)
22. Saleh MI, Alzubiedi S. Dosage Individualization of Warfarin Using Artificial Neural Networks. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2014; 18(3): 371-379. [10.1007/s40291-014-0090-7](https://doi.org/10.1007/s40291-014-0090-7)
23. Pavani A, Naushad SM, Kumar RM, et al. Artificial neural network-based pharmacogenomic algorithm for warfarin dose optimization. *Pharmacogenomics* 2016; 17(2): 121-131. [10.2217/pgs.15.161](https://doi.org/10.2217/pgs.15.161)
24. Tao Y, Xiang D, Zhang Y, et al. Swarm ANN/SVR-based modeling method for warfarin dose prediction in Chinese. In *International Conference on Swarm Intelligence* 2017 (pp. 351-358). Cham: Springer International Publishing. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-61833-3_37
25. Tao H, Li Q, Zhou Q, et al. A prediction study of warfarin individual stable dose after mechanical heart valve replacement: adaptive neural-fuzzy inference system prediction. *BMC Surgery* 2018; 18(1): 10. [10.1186/s12893-018-0343-1](https://doi.org/10.1186/s12893-018-0343-1)
26. Li Q, Wang J, Tao H, et al. The prediction model of warfarin individual maintenance dose for patients undergoing heart valve replacement, based on the back propagation neural network. *Clinical Drug Investigation* 2020; 40(1): 41-53. [10.1007/s40261-019-00850-0](https://doi.org/10.1007/s40261-019-00850-0)
27. Ma W, Li H, Dong L, et al. Warfarin maintenance dose prediction for Chinese after heart valve replacement by a feedforward neural network with equal stratified sampling. *Scientific Reports* 2021; 11(1): 13778. [10.1038/s41598-021-93317-2](https://doi.org/10.1038/s41598-021-93317-2)
28. Lee H, Kim HJ, Chang HW, et al. Development of a system to support warfarin dose decisions using deep neural networks. *Scientific Reports* 2021; 11(1): 14745. [10.1038/s41598-021-94305-2](https://doi.org/10.1038/s41598-021-94305-2)
29. Jamali N, Razavi H, Gharib MR. Optimization of Propofol Dose Estimated During Anesthesia Through Artificial Intelligence by Genetic Algorithm: Design and Clinical Assessment. *Neural Processing Letters* 2022; 54(4): 3019-3043. [10.1007/s11063-022-10751-7](https://doi.org/10.1007/s11063-022-10751-7)
30. Gu ZC, Huang SR, Dong L, et al. An Adapted Neural-Fuzzy Inference System Model Using Preprocessed Balance Data to Improve the Predictive Accuracy of Warfarin Maintenance Dosing in Patients After Heart Valve Replacement. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021; 36(5): 879-889. [10.1007/s10557-021-07191-1](https://doi.org/10.1007/s10557-021-07191-1)
31. Jahmunah V, Chen S, Lih Oh SL, et al. Automated warfarin dose prediction for Asian, American, and Caucasian populations using a deep neural network. *Computers in Biology and Medicine* 2023; 153. [10.1016/j.compbiomed.2023.106548](https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2023.106548)
32. Liu Y, Yu Z, Ye X, et al. Personalized venlafaxine dose prediction using artificial intelligence technology: a retrospective analysis based on real-world data. *International journal of clinical pharmacy* 2024; 46(4): 926-936. [10.1007/s11096-024-01729-7](https://doi.org/10.1007/s11096-024-01729-7)
33. Hu Z, Pan G, Wang X, et al. Intelligent algorithm based on deep learning to predict the dosage for anesthesia: A study on prediction of drug efficacy based on deep learning. *Health science reports* 2024; 7(5): e2113. [10.1002/hsr2.2113](https://doi.org/10.1002/hsr2.2113)
34. Mohan M, Thiyagu T. Predicting Customer Purchases with TabNet: A Deep Learning Approach to Consumer Behaviour. 2025 8th International Conference on Computing Methodologies and Communication (ICCMC); Erode, India, 2025: 1915-1919. [10.1109/ICCMC65190.2025.11140607](https://doi.org/10.1109/ICCMC65190.2025.11140607)
35. Raghuvanshi KP. A systematic literature review on the role of LSTM networks in capturing temporal dependencies in data mining algorithms. *International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology* 2024; 12(10): 1219-1224. [10.22214/ijraset.2024.64761](https://doi.org/10.22214/ijraset.2024.64761)

36. Robeson SM, Willmott CJ. Decomposition of the mean absolute error (MAE) into systematic and unsystematic components. *Plos one* 2023; 18(2): e0279774. [10.1371/journal.pone.0279774](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279774)
37. Park SH, Cha WC. Application strategies for artificial intelligence-based clinical decision support system: From the simulation to the real-world. *Healthcare Informatics Research* 2022; 28(3): 185-187. [10.4258/hir.2022.28.3.185](https://doi.org/10.4258/hir.2022.28.3.185)
38. Ramspek CL, Jager KJ, Dekker FW, et al. External validation of prognostic models: what, why, how, when and where? *Clinical Kidney Journal* 2021; 14(1): 49-58. [10.1093/ckj/sfaa188](https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa188)
39. Shah RU, Bress AP, Vickers AJ. Do prediction models do more harm than good? *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 2022; 15(4): e008667. [10.1161/circoutcomes.122.008667](https://doi.org/10.1161/circoutcomes.122.008667)
40. Li Q, Tao H, Wang J, et al. Warfarin maintenance dose Prediction for Patients undergoing heart valve replacement - A hybrid model with genetic algorithm and Back-Propagation neural network. *Scientific Reports* 2018; 8(1): 9712. [10.1038/s41598-018-27772-9](https://doi.org/10.1038/s41598-018-27772-9)