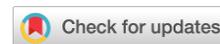


В.В. Береговых<sup>1</sup>,  
В.И. Пантелеев<sup>2</sup>, Н.Л. Шимановский<sup>2</sup>



<sup>1</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова, Москва, Российская Федерация

# Полифармакотерапия: использование искусственного интеллекта для снижения рисков побочных эффектов лекарственных средств (обзор литературы)

*Искусственный интеллект (ИИ) в медицине может использоваться для решения широкого спектра задач, таких как диагностика заболеваний, лечение, самоконтроль пациентов. Данный обзор посвящен проблеме полифармакотерапии, развитию нежелательных лекарственных реакций на ее фоне и использовании ИИ для ее решения. ИИ позволяет анализировать межлекарственные взаимодействия, определять возможные нежелательные лекарственные реакции и предлагать оптимальные комбинации препаратов и режим их дозирования. Использование разработанных в различных странах систем поддержки принятия врачебных решений показало возможности повышения эффективности работы врача и безопасности пациента с помощью ИИ. Применение ИИ при полифармакотерапии требует дальнейших исследований и разработки для совершенствования программных продуктов, позволяющих оценивать не только парные, но и множественные взаимодействия лекарственных препаратов.*

346

**Ключевые слова:** полифармакотерапия, нежелательные лекарственные реакции, искусственный интеллект, система поддержки принятия врачебных решений

**Для цитирования:** Береговых В.В., Пантелеев В.И., Шимановский Н.Л. Полифармакотерапия: использование искусственного интеллекта для снижения рисков побочных эффектов лекарственных средств (обзор литературы). *Вестник РАМН.* 2024;79(4):346–352. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17965>

## Введение

В настоящее время во всем мире система здравоохранения сталкивается с многочисленными проблемами, такими как растущее число заболеваний, повышение нетрудоспособности населения, полиморбидность и, как следствие, полифармакотерапия. Данные факторы обусловлены старением населения, эпидемиологическими изменениями, растущим спросом на медицинские услуги и увеличением расходов на здравоохранение. Применение искусственного интеллекта (ИИ) может помочь повысить эффективность лечения пациентов за счет

оптимизации лечебного процесса, при этом уменьшив экономические затраты. В данном обзоре рассмотрены вопросы использования ИИ для решения проблемы полифармакотерапии.

## Современная концепция полифармакотерапии

Термин «полифармакотерапия» подразумевает использование нескольких лекарственных средств (ЛС) у одного пациента. Данные препараты могут быть на-

V.V. Beregovykh<sup>1</sup>, V.I. Panteleev<sup>2</sup>, N.L. Shimanovsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russian Federation

## Polypharmacotherapy: the Use of Artificial Intelligence to Reduce Risk of Adverse Drug Reactions (Review)

*Artificial intelligence (AI) in healthcare can be used to solve a wide range of tasks, such as diagnosis, treatment and self-monitoring of patients. This review is devoted to the problem of polypharmacotherapy, the development of adverse drug reactions as a consequence of it and the use of AI in this field. AI allows to analyze drug interactions, identify possible adverse drug reactions and suggest optimal combinations of drugs and drug regimen. The use of clinical decision support systems, which are developed in various countries, has shown improved efficiency of the doctor's work and increased patient's safety with the help of AI. The use of AI in polypharmacotherapy requires further research and development to improve software products that would allow evaluating not only paired, but also multiple drug interactions.*

**Keywords:** polypharmacy, adverse drug reactions, artificial intelligence, clinical decision support system

**For citation:** Beregovykh VV, Panteleev VI, Shimanovsky NL. Polypharmacotherapy: the Use of Artificial Intelligence to Reduce Risk of Adverse Drug Reactions (Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(4):346–352. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17965>

правлены на лечение одного конкретного заболевания или использоваться в лечении нескольких (при полиморбидности). В литературе можно встретить ряд других терминов с подобным толкованием, таких как «полипрагмазия» и «полифармация» [1]. В некоторых источниках применяется количественное определение полифармакотерапии — более 5 лекарственных препаратов, выраженная полифармакотерапия — более 10 препаратов. Однако данный термин применяется не только в зависимости от количества ЛС, но и при нерациональном использовании двух ЛС и более [2, 3].

Факторы риска, связанные с полифармакотерапией, можно разделить на две группы, связанные с пациентом и системой здравоохранения в целом [2, 4]. К первой группе относятся возраст пациента старше 65 лет, наличие нескольких хронических заболеваний, самолечение, наличие когнитивных нарушений, психические расстройства, проживание в учреждении долгосрочного ухода. Ко второй группе — со стороны системы здравоохранения — к факторам риска относят качество ведения медицинской документации, недостаточное количество врачей первичного звена, недостаточные знания врача о побочных эффектах ЛС и их взаимодействиях, неадекватное назначение лекарственных препаратов и так называемый каскад назначений (т.е. назначение одного ЛС для лечения побочного эффекта другого ЛС) [5]. Основными осложнениями полифармакотерапии являются нежелательные реакции, потенциально неподходящее применение ЛС пожилыми людьми, межлекарственные взаимодействия, влияние ЛС на сопутствующие заболевания, а также увеличение затрат на лечение, учащение госпитализаций и повышение смертности [2, 6]. Побочные эффекты ЛС увеличиваются с повышением количества используемых ЛС [7]. Потенциально неподходящее использование ЛС подразумевает применение любого ЛС с высоким риском противопоказаний или возникновением нежелательных явлений, и данный риск возрастает у пожилых пациентов при наличии полифармакотерапии, что также увеличивает риск развития побочных эффектов.

### Экономические вопросы полифармакотерапии

В работах, посвященных факторам риска, связанным с полифармакотерапией, практически не уделяется внимания экономическим вопросам. Вместе с тем именно высокие экономические потери, которые несут общество и домашние хозяйства по причине реализации этих рисков, делают экономически оправданным использование ИИ в рассматриваемой области.

M.J. Kwak et al. оценили влияние на полифармакотерапию финансовых затрат в сфере лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в США [8]. Полифармакотерапия была связана с увеличением общих расходов на здравоохранение (95%-й ДИ: 1,43–2,74), увеличением общих расходов, связанных с фармакотерапией (95%-й ДИ: 1,51–5,45), и ростом расходов, не связанных с фармакотерапией (95%-й ДИ: 1,26–2,52). Средние общие расходы на здравоохранение для усредненного пациента с полифармакотерапией составили 19 068 долл. (95%-й ДИ: 18 249–19 887), а без полифармакотерапии — 8815 долл. (95%-й ДИ: 8544–9086). Средние расходы, связанные с приобретением ЛС у пациентов с полипрагмазией, составили 1286 долл. (95%-й ДИ: 1221–1351), а без полипрагмазии — 488 долл. (95%-й ДИ: 461–515). Ожидае-

мые средние расходы составили 13 987 долл. (95%-й ДИ: 13 413–14 562) для пациентов с полипрагмазией, а без полипрагмазии — 7178 долл. (95%-й ДИ: 6903–7454). После корректировки демографических и клинических факторов пациентов авторы определили, что полифармакотерапия была связана с почти двукратным увеличением общих расходов на здравоохранение (198%) и трехкратным увеличением расходов на сами ЛС (287%).

В систематическом обзоре H.S. Bezerra et al. проведен анализ 18 научных работ, в которых изучалось влияние полифармакотерапии на экономические расходы [9]. Большинство нерандомизированных исследований показало статистически значимую экономию средств даже с учетом расходов на фармацевтическую помощь после корректировки лекарственной терапии и уменьшения количества ЛС. В исследованиях сообщалось о снижении затрат в диапазоне от 193 до 4966 долл. на одного пациента в год [9]. Кроме того, наблюдательные исследования показали, что снижение затрат составляет от 3 до 2505 долл. на одного пациента в год [9]. Экономия средств также была достигнута благодаря сокращению числа экстренной медицинской помощи и госпитализаций вследствие оптимизации режима применения ЛС.

### Существующие клинические рекомендации

347

Организация терапии пациентов, особенно пожилых, с использованием рациональных принципов использования ЛС — крайне важная задача. Снижение побочных эффектов может быть достигнуто за счет уменьшения количества применяемых пациентом ЛС [10]. Для решения данной проблемы в мировой литературе за последние десятилетия было опубликовано несколько рекомендаций и критериев [11–18].

Одни из наиболее распространенных — критерии Beers, впервые представленные американским врачом-гериатром M.H. Beers в 1991 г. [19]. Впоследствии данные рекомендации обновлялись шесть раз, последняя ревизия опубликована Американской гериатрической ассоциацией (American Geriatrics Society) в 2023 г. [12].

Дальнейшее решение данной проблемы требовало применения экспертных консенсусов. В результате в 2008 г. были опубликованы критерии START (Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment) и STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) (последнее обновление — в 2023 г.) [13, 20].

В качестве примера приводим первые разделы критериев STOPP. Согласно их третьей версии следующие назначения ЛС не следует делать пациентам в возрасте 65 лет и старше [13]:

- 1) Раздел А: Показания к приему ЛС:
  - любое ЛС, назначаемое без клинических показаний;
  - любое ЛС, назначаемое сверх рекомендованной продолжительности, когда продолжительность лечения имеет четкие ограничения;
  - назначение любого дублирующего ЛС одного и того же класса для ежедневного регулярного применения (исключение — необходимые ЛС), например одновременно двух нестероидных противовоспалительных препаратов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, петлевых диуретиков, ингибиторов АПФ, антикоагулянтов, нейролептиков, опиоидных анальгетиков (следует соблюдать оптимизацию монотерапии в рамках одного класса ЛС до рассмотрения вопроса о применении ЛС другого класса);

2) Раздел В: Сердечно-сосудистая система:

- дигоксин при сердечной недостаточности с нормальной систолической функцией желудочков (четких доказательств пользы нет);
- верапамил или дилтиазем при сердечной недостаточности III или IV классов по NYHA (могут усугубить сердечную недостаточность при снижении фракции выброса);
- бета-адреноблокатор в комбинации с верапамилом или дилтиаземом (риск блокады сердца);
- препараты, уменьшающие частоту сердечных сокращений, например бета-блокаторы, верапамил, дилтиазем, дигоксин, при брадикардии (< 50/мин), блокаде сердца II типа или полной блокаде сердца (риск полной блокады сердца, асистолии);
- бета-адреноблокаторы в качестве монотерапии при неосложненной артериальной гипертензии, т.е. не связанной со стенокардией, аневризмой аорты или другими состояниями, при которых показана терапия бета-адреноблокаторами (убедительных доказательств эффективности нет).

В различных европейских странах были разработаны собственные критерии, такие как список EU(7)-PIM (Potentially Inappropriate Medications), FORTA (Fit for The Aged), список PRISCUS (от лат. «старый», «почтенный»), TIME (Turkish Inappropriate Medication use in the Elderly), Шведский набор показателей качества назначения ЛС и др. [2]. Для оценки адекватности фармакотерапии разработаны оценочные шкалы, такие как индекс рациональности применения ЛС (Medication Appropriateness Index, MAI), шкала антихолинергической нагрузки [21].

S. Wallerstedt et al. провели исследование, в котором были оценены три различные европейские клинические рекомендации — критерии STOPP/START (версия 2), список EU(7)-PIM и Шведский набор показателей качества назначения ЛС [22]. Авторами проведен ретроспективный анализ лечения 302 пациентов, результат которого свидетельствует, что ни один из указанных критериев не показал удовлетворительного эффекта, а полученные данные по адекватности использования назначенных ЛС и профилактике нежелательных реакций сопоставимы с простым подсчетом используемых ЛС. Площади под ROC-кривой (receiver operating characteristic curve) для определения эталонного стандарта неадекватного медикаментозного лечения составили 0,60 (95%-й ДИ: 0,53–0,66) для критериев STOPP/START; 0,69 (95%-й ДИ: 0,63–0,75) — для EU(7)-PIM и 0,73 (95%-й ДИ: 0,67–0,80) — для Шведского набора. Для сравнения: площадь под ROC-кривой составила 0,71 (95%-й ДИ: 0,65–0,78) при простой оценке количества назначенных ЛС.

Как видно из предоставленной информации, несмотря на множество существующих рекомендаций и их регулярное обновление, необходима разработка обновленной системы рекомендаций, которая не только легко применяется в клинической практике, но и учитывает индивидуальные особенности каждого пациента.

На адекватность назначения ЛС влияют многие факторы. Даже если врач в своей клинической практике основывается на современных клинических рекомендациях в лечении определенного заболевания, игнорирование сопутствующих заболеваний и дополнительно принимаемых пациентом ЛС может приводить к возникновению нежелательных эффектов полифармакотерапии. В связи с данным фактом требуется систематический подход к подбору схем приема ЛС в соответствии с индивидуальными потребностями каждого пациента. В соответствии

с принципом «не навреди» следует избегать ятрогении, которая может быть представлена как чрезмерными диагностическими вмешательствами, так и назначением большого количества лекарственных препаратов.

Данный принцип лег в основу концепции «четвертичной профилактики», разработанной бельгийским врачом Марком Жамулем, которую можно определить как «действия, предпринятые для защиты пациентов от медицинских вмешательств и от чрезмерного употребления ЛС» [23]. В настоящее время для решения проблематики полифармакотерапии была предложена целенаправленная отмена ЛС для снижения лекарственной нагрузки и сохранения/улучшения качества жизни пациентов, обозначаемая в англоязычной литературе термином «deprescribing» (депрескрайбинг — отмена назначенных лекарственных препаратов) [24, 25].

В настоящее время результаты исследований депрескрайбинга являются спорными, а сама концепция требует дальнейшего изучения [1, 25, 26]. Однако ясно то, что для грамотного лечения пациента от врача требуются время, осознанность, наличие определенного опыта, специальных навыков и знаний. Использование систем ИИ может помочь оптимизировать время, которое затрачивает врач на поиск межлекарственных взаимодействий, предоставив исчерпывающую информацию по данному вопросу.

### Использование искусственного интеллекта

В последнее время отмечается стремительный прогресс в области ИИ во многих областях, в том числе и в системе здравоохранения, где разработки ИИ направлены на повышение эффективности предоставления медицинских услуг и результатов лечения пациентов [27]. Однако внедрение ИИ в фармакотерапию осуществляется медленнее, чем в других отраслях, поскольку соображения этики и безопасности становятся гораздо более очевидными, когда речь заходит о непосредственном лечении пациента [28]. Системы на базе ИИ в медицине могут автономно или полуавтономно решать широкий спектр задач, таких как диагностика заболеваний, лечение, а также самоконтроль пациентов. В некоторых исследованиях было показано, что ИИ превосходит возможности человека, например, при анализе рентгеновских снимков грудной клетки, уменьшая число ошибок и ускоряя процесс диагностики [29]. Поэтому следует считать, что ИИ не только улучшает качество медицинской помощи и результаты лечения пациентов за счет уменьшения количества человеческих ошибок, но и освобождает время клиницистов и медицинских работников, позволяя им уделять пациенту больше внимания и сосредоточиваться на сложных задачах персонализации лечения [28]. Например, во многих областях медицинской визуализации использование быстрой и точной диагностики с помощью ИИ значительно повышает эффективность рабочего процесса за счет обработки более 250 млн изображений в день [28]. Также разработаны различные чат-боты с ИИ для консультирования по вопросам психического здоровья пациентов, что снижает нагрузку на врачей [29].

Растущее число лекарственных препаратов и расширение показаний к применению некоторых из них обусловили увеличение количества потенциальных межлекарственных взаимодействий. Однако проведение клинических исследований для оценки данных взаимо-

действий требует много времени и ресурсов. Поэтому для прогнозирования межлекарственных взаимодействий все чаще используют модели ИИ [30]. Подобные модели должны постоянно совершенствоваться наряду с увеличением лекарственных баз данных для адекватной помощи в поддержке принятия клинических решений. Некоторые из разработанных систем ИИ используют традиционные модели прогнозирования, основанные на машинном обучении, например метод опорных векторов (МОВ), логистическую регрессию или ансамбль моделей (ensemble learning), в которых применяется несколько алгоритмов. Известны системы, использующие до пяти алгоритмов, это, например, МОВ, логистическая регрессия, дерево решений, метод *k*-ближайших соседей и наивный байесовский классификатор [30]. Также применяются модели глубокого обучения (нейронные сети) с несколькими уровнями обработки благодаря возможности работать со сложными взаимосвязями [30].

В настоящее время для обнаружения взаимодействия ЛС существует несколько веб-приложений, таких как UpToDate, Lexicomp, Vademecum online, Medscape online drug interaction, Webmd drug interaction и DDInter [31–37]. Кроме того, есть несколько сайтов, созданных с использованием определенных алгоритмов для помощи клиницисту в депрескрайбинге [2, 38–42]. В России также имеются информационные поисковые системы ЛС и их взаимодействий: «Энциклопедия лекарств РЛС», «Электронный клинический фармаколог», «Автоматизированный скрининг лекарственных назначений» [43].

Однако все доступные авторам указанные выше ресурсы на момент написания данного обзора оценивали только парные взаимодействия ЛС и не обрабатывали множественные межлекарственные взаимодействия. Большинство из них предоставляет стандартизованную информацию о взаимодействиях ЛС, основанную только на существующих инструкциях по медицинскому применению ЛС. В настоящее время на базе ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В. Плеханова» создается система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) для снижения рисков полифармакотерапии на основе векторного критерия, учитывающего индивидуальные особенности пациента, с возможностью анализа множественных межлекарственных взаимодействий [44].

Важно, что ИИ позволяет осуществить и более персонализированный подход. S.H. Akyon et al. создали веб-приложение, которое предлагает персонализированный подход к лечению и оценивает пациента с учетом его возраста, принимаемых ЛС и наличия хронических заболеваний в свете актуальных медицинских рекомендаций, соответствующих статей и руководств [2]. Авторы выполнили анализ работы приложения в оценке рисков полифармакотерапии в лечении 296 гериатрических пациентов и сравнили полученные результаты с существующими рекомендациями. Точность выявления потенциально неподходящих ЛС в приложении составила 75,3%, в то время как тот же показатель в соответствии с EU(7)-PIM, US-FORTA, TIME, Beers 2019, STOPP, PRISCUS варьировал от 19,5 до 63,5%. Авторы также оценили время, которое может потратить врач на поиск возможности развития нежелательных реакций при применении нескольких ЛС в вышеупомянутых рекомендациях. Данный показатель составляет в среднем 2278 с. Использование веб-приложения сокращает время в среднем до 33,8 с.

В 2020 г. опубликовано исследование, в котором участвовало 359 врачей общей практики из Австрии, Германии, Италии и Великобритании [45], целью которого

была оценка разработанной СППВР для оказания помощи врачам в отмене потенциально неподходящих ЛС. Проанализировав данные лечения 3904 пациентов за два года, авторы не нашли достоверных подтверждений тому, что использование СППВР уменьшает число внеплановых госпитализаций или смертей. Однако было достигнуто сокращение числа назначений без ущерба для результатов лечения пациентов — в среднем на 3,38 ЛС (95%-й ДИ: 3,20–3,56). Это крайне важно, поскольку согласно шестилетнему проспективному когортному исследованию, проведенному в Ирландии, у пациентов, принимающих от пяти до девяти ЛС, вероятность развития побочных эффектов была почти в 2 раза выше по сравнению с теми, кто принимал менее пяти ЛС (скорректированное ОШ = 1,81; 95%-й ДИ: 1,17–2,82;  $p = 0,008$ ), а у людей, принимавших 10 ЛС или более, вероятность развития побочных эффектов была более чем в 3 раза выше (скорректированное ОШ = 3,33; 95%-й ДИ: 1,62–6,85;  $p = 0,001$ ) [46].

В Бразилии проводили схожую работу по оценке результатов использования мобильного приложения со справочной информацией по полифармакотерапии [47]. В начале исследования врачи общей практики были разделены на две группы, у одной из которых был доступ к специально разработанному мобильному приложению (MPI Brazil), основанному на Бразильском консенсусе в отношении потенциально неподходящих ЛС для пожилых людей. Обе группы прошли тренинги по рациональному использованию ЛС. Внутригрупповой анализ до и после начала исследования показал, что частота нежелательных реакций снизилась в обеих группах, но более значительно в группе, использовавшей приложение ( $p < 0,001$ ). В стратифицированном анализе частоты потенциально неподходящих назначений снижение относительного риска наблюдалось у 86% врачей общей практики в группе с приложением по сравнению с 71% в контрольной группе.

Исследование, проведенное в Нидерландах среди отделений реанимации и интенсивной терапии, которое включало 9887 пациентов, также подтверждает, что внедрение СППВР в клиническую практику приводит к снижению количества назначаемых ЛС [48]. Была разработана система, предупреждающая о нежелательных взаимодействиях ЛС и дублировании назначений. В результате удалось достичь снижения на 12% (95%-й ДИ: 5–18%;  $p = 0,0008$ ) количества назначенных комбинаций ЛС с высоким риском развития нежелательных реакций на 1000 введений.

G. Segal et al. в 2019 г. опубликовали проспективное исследование, оценивающее точность, достоверность и клиническую полезность системы предупреждений об ошибках, в основе которой лежит машинное обучение, при приеме ЛС в отделении терапии [49]. За 16 мес проведенного исследования врачи сделали 78 017 назначений. Количество предупреждений, генерируемых системой на протяжении всего исследования, было низким: 315 предупреждений при 282 назначениях, что составляло 0,4% всех назначений, или в среднем 4,5 предупреждения в неделю на отделение. Из сгенерированных предупреждений 40% сделаны в процессе назначения ЛС, а 60% сформированы позже, на этапе мониторинга, после выполненных назначений, на основании изменения клинического состояния пациента (например, новых лабораторных результатов, показателей жизнедеятельности и т.д.). Наиболее частыми изменениями лабораторных показателей являлись гиперкапния и гипонатриемия.

А. Rathore et al. оценили осведомленность врачей общей практики с современными критериями Beers в Индии [50]. Анкета состояла из 10 пунктов знаний и была протестирована среди 155 врачей. Из 10 вопросов только 8,3% респондентов правильно ответили на 8 вопросов или более, 11,6% — на 7 из 10 вопросов. Половина респондентов (47,7%) правильно ответила на 5 или 6 вопросов.

В Турции в 2022 г. был проведен опрос, также посвященный информированности врачей о современных клинических рекомендациях в области полифармакотерапии [2]. Респонденты заявили, что наиболее распространенными препятствиями на пути рационального употребления ЛС были «незнание того, как получить доступ к ресурсам» и «трудно и требует времени оценивать более одного источника одновременно и устанавливать правила приема ЛС с учетом особенностей пациента».

В недавнем исследовании в России был проведен анализ медицинских карт пациентов в возрасте 75 лет и старше, которые проходили стационарное лечение в многопрофильном медицинском центре [51]. Авторы изучали взаимосвязь между степенью полипрагмазии, соблюдением принципов рациональной фармакотерапии, использованием светофорной классификации ЛС, повышающих риск падений, критериев Бирса, STOPP (части критериев STOPP/START), шкалы антихолинергической нагрузки и риском падений у пожилых пациентов до и после обучения врачей рациональным принципам фармакотерапии. Пациенты были разделены на две группы — ретроспективную и проспективную (после повышения квалификации врачей). Обучение врачей позволило снизить уровень полипрагмазии: в ретроспективной группе количество лекарственных препаратов составляло  $9,48 \pm 2,60$ ; в проспективной —  $7,12 \pm 1,90$  ( $p < 0,001$ ). В результате можно сказать, что клиницистам нужны вспомогательные инструменты, облегчающие им доступ к современным ресурсам в повседневной практике, а также обучение пользования ими.

## Заключение

Несмотря на наличие ряда международных клинических рекомендаций, проблема полифармакотерапии в отношении снижения риска множественных лекарственных взаимодействий далека от решения. Проведенный анализ позволил выявить трудности в достижении желаемого результата при применении указанных рекомендаций. Эффективным, современным способом решения данного вопроса может быть использование ИИ, позволяющего проводить анализ информации о взаимодействиях ЛС и определять нежелательные реакции и тем самым приводящего к снижению нагрузки на врача и повышению безопасности лечения. Приведенные в данной статье примеры свидетельствуют о потенциальных возможностях внедрения СППВР в клиническую практику. Однако доступные в настоящий момент ресурсы и программы выявляют только попарные взаимодействия, что свидетельствует о необходимости разработки систем ИИ для оценки множественных взаимодействий ЛС.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, проект № 23-75-30012.  
**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** В.В. Береговых — одобрение направления рукописи на публикацию; В.И. Пантелеев — поисково-аналитическая работа, написание текста; Н.Л. Шимановский — концепция и дизайн исследования, написание текста. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., и др. Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2023. — Т. 19. — № 3. — С. 254–263. [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):254–263. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2924>
2. Akyon SH, Akyon FC, Yilmaz TE. Artificial intelligence-supported web application design and development for reducing polypharmacy side effects and supporting rational drug use in geriatric patients. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1029198. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1029198>
3. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32–38.
4. Hovstadius B, Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):159–172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.001>
5. Pesante-Pinto JL. Clinical Pharmacology and the Risks of Polypharmacy in the Geriatric Patient. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(4):739–746. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2017.06.007>
6. Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, et al. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology*. 2015;61(4):301–309. doi: <https://doi.org/10.1159/000365328>
7. Katzke VA, Bajracharya R, Nasser MI, et al. Number of medically prescribed pharmaceutical agents as predictor of mortality risk: a longitudinal, time-variable analysis in the EPIC-Heidelberg cohort. *Sci Rep*. 2024;14(1):106. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50487-5>
8. Kwak MJ, Chang M, Chiadika S, et al. Healthcare Expenditure Associated with Polypharmacy in Older Adults with Cardiovascular Diseases. *Am J Cardiol*. 2022;169:156–158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.01.012>
9. Bezerra HS, Brasileiro Costa AL, Pinto RS, et al. Economic impact of pharmaceutical services on polymedicated patients: A systematic review. *Res Social Adm Pharm*. 2022;18(9):3492–3500. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2022.03.005>
10. Zhou D, Chen Z, Tian F. Deprescribing Interventions for Older Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2023;24(11):1718–1725. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2023.07.016>
11. Mangin D, Lamarche L, Agarwal G, et al. Team approach to polypharmacy evaluation and reduction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):746. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05685-9>
12. The 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052–2081. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>

13. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. Correction: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):633. doi: <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00812-y>
14. Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, et al. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(3):491–498. doi: <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00297-z>
15. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(7):861–875. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9>
16. Mühlbauer B. The New PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(1–2):1–2. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0408>
17. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. Correction to: The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging.* 2022;39(6):485. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00954-x>
18. Fastbom J, Johnell K. National indicators for quality of drug therapy in older persons: the Swedish experience from the first 10 years. *Drugs Aging.* 2015;32(3):189–199. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0242-4>
19. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825–1832.
20. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, et al. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) — an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing.* 2007;36(6):632–638. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afm118>
21. Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М., и др. Полипрагматизация: взгляд клинического фармаколога // *Терапевтический архив.* — 2016. — Т. 88. — № 12. — С. 94–102. [Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, et al. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2016;88(12):94–102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881294-102>
22. Wallerstedt SM, Svensson SA, Lönnbro J, et al. Performance of 3 Sets of Criteria for Potentially Inappropriate Prescribing in Older People to Identify Inadequate Drug Treatment. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2236757. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.36757>
23. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, et al. Quaternary prevention: reviewing the concept. *Eur J Gen Pract.* 2018;24(1):106–111. doi: <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1422177>
24. Остроумова О.Д., Черняева М.С., Сычев Д.А. Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2020. — Т. 16. — № 1. — С. 82–93. [Ostroumova OD, Cherniaeva MS, Sychev DA. Deprescribing Antihypertensive Drugs in Patients of Older Age Groups. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):82–93. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-14>
25. Veronese N, Gallo U, Boccardi V, et al. Efficacy of deprescribing on health outcomes: An umbrella review of systematic reviews with meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev.* 2024;95:102237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102237>
26. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, et al. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):258. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02208-8>
27. Panch T, Szolovits P, Atun R. Artificial intelligence, machine learning and health systems. *J Glob Health.* 2018;8(2):020303. doi: <https://doi.org/10.7189/jogh.08.020303>
28. Chew HSJ, Achananuparp P. Perceptions and Needs of Artificial Intelligence in Health Care to Increase Adoption: Scoping Review. *J Med Internet Res.* 2022;24(1):e32939. doi: <https://doi.org/10.2196/32939>
29. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44–56. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
30. Vo TH, Nguyen NTK, Kha QH, et al. On the road to explainable AI in drug-drug interactions prediction: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022;20:2112–2123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.04.021>
31. Farmantek. Farmantek rational drug use assistant. 2024. Available from: <http://farmantek.herokuapp.com/>
32. Medscape. Drug interaction checker. 2024. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
33. WebMD. Drug interaction checker. 2024. Available from: <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.html>
34. Vademecum Online. Vademecum Api. 2024. Available from: <https://www.vademecumonline.com.tr/site/vademecum-api>
35. Xiong, G, Yang, Z, Yi, J, et al. DDInter: an online drug-drug interaction database towards improving clinical decision-making and patient safety. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D1200–D1207. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab880>
36. UpToDate. Lexicomp drug interaction checker. 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>
37. Computational Biologyand Drug Design Group. DDInter. 2024. Available from: <http://ddinter.scbdd.com/>
38. Niehoff KM, Rajeevan N, Charpentier PA, et al. Development of the tool to reduce inappropriate medications (TRIM): a clinical decision support system to improve medication prescribing for older adults. *Pharmacotherapy.* 2016;36(6):694–701. doi: <https://doi.org/10.1002/phar.1751>
39. MedStopper web site. MedStopper. 2024. Available from: <http://www.medstopper.com>
40. Canadian Deprescribing Network web site. Canadian Deprescribing network. 2024. Available from: <https://www.deprescribingnetwork.ca/>
41. Community Interest Company. Prescqipp. 2024. Available from: <https://www.prescqipp.info/>
42. Working Towards Safer Prescribing. MedSafer. 2024. Available from: <https://www.medsafer.org/>
43. Шимановский Н.Л., Шегай М.М., Роик Р.О. Можно ли снизить риск развития нежелательных эффектов лекарственных средств с помощью компьютерных технологий (обзор) // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* — 2023. — Т. 31. — № 4. — С. 605–612. [Shimanovskiy NL, Shegai MM, Roik RO. Is it possible to decrease the risk of development of undesirable effects of medications applying computer technologies? (a review). *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniiai Istor Med.* 2023;31(4):605–612. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-4-605-612>
44. Судаков В.А., Шимановский Н.Л. Снижение риска развития нежелательных эффектов лекарственных средств с помощью искусственного интеллекта // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2023. — Т. 86. — № 11s. — С. 141. [Sudakov VA, Shimanovskij NL. Snizhenie riska razvitiya nezhelatel'nyh effektiv lekarstvennyh sredstv s pomoshch'yu iskusstvennogo intellekta. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2023;86(11s):141. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.30906/ekf-2023-86s-141a>
45. Rieckert A, Reeves D, Altiner A, et al. Use of an electronic decision support tool to reduce polypharmacy in elderly people with chronic diseases: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1822. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1822>
46. Doherty AS, Boland F, Moriarty F, et al. Adverse drug reactions and associated patient characteristics in older community-dwelling adults: a 6-year prospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2023;73(728):e211–e219. doi: <https://doi.org/10.3399/BJGP.2022.0181>
47. Amorim WW, Passos LC, Gama RS, et al. Using a mobile application to reduce potentially inappropriate prescribing

- for older Brazilian adults in primary care: a triple-blind randomised clinical trial. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04645-z>
48. Bakker T, Klopotoska JE, Dongelmans DA, et al. The effect of computerised decision support alerts tailored to intensive care on the administration of high-risk drug combinations, and their monitoring: a cluster randomised stepped-wedge trial. *Lancet.* 2024;403(10425):439–449. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02465-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02465-0)
49. Segal G, Segev A, Brom A, et al. Reducing drug prescription errors and adverse drug events by application of a probabilistic, machine-learning based clinical decision support system in an inpatient setting. *J Am Med Inform Assoc.* 2019;26(12):1560–1565. doi: <https://doi.org/10.1093/jamia/ocz135>
50. Rathore A, Sharma R, Bansal P, et al. Knowledge, attitude, and practice of medical interns and postgraduate residents on American Geriatric Society updated Beers criteria. *J Educ Health Promot.* 2023;12:1. doi: [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_769\\_22](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_769_22)
51. Ильина Е.С., Богова О.Т., Савельева М.И., и др. Результаты аудита лекарственных назначений у пациентов старческого возраста с падением в условиях стационара после обучения врачей принципам рациональной фармакотерапии // *Фармакология и фармакотерапия.* — 2023. — № 4. — С. 20–25. [Ilyina ES, Bogova OT, Savelyeva MI, et al. Results of an audit of drug prescriptions in elderly patients with fall in a hospital after training doctors in the principles of rational pharmacotherapy. *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2023;4:20–25. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.46393/27132129\\_2023\\_4\\_20](https://doi.org/10.46393/27132129_2023_4_20)

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Пантелеев Владимир Игоревич**, к.м.н. [*Vladimir I. Panteleev*, MD, PhD]; адрес: 109992, Москва, Стремянный пер., д. 36 [address: 36 Stremyanny per., Moscow, 109992, Russia], e-mail: [vpantel@mail.ru](mailto:vpantel@mail.ru), SPIN-код: 4095-8670, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1575-1267>

**Береговых Валерий Васильевич**, д.т.н., профессор, академик РАН [*Valery V. Beregovykh*, PhD in Technical Sciences, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [beregovykh@ramn.ru](mailto:beregovykh@ramn.ru), SPIN-код: 5940-7554, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

**Шимановский Николай Львович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Nikolay L. Shimanovsky*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: [shimann@yandex.ru](mailto:shimann@yandex.ru), SPIN-код: 5232-8230, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8887-4420>