

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СЛУЧАЕВ ПЕРЕДОЗИРОВКИ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПОДРОСТКОВ

Карпушкина Е.С.¹, Жданова О.А.¹, Батищева Г.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ, Воронеж, e-mail: favi85@mail.ru

За последнее десятилетие увеличилась смертность от передозировки психотропными лекарственными препаратами у подростков, что приводит к увеличению финансовых затрат на их лечение. Объективным методом терапии пациентов является метод использования токсических синдромов, позволяющий на основании клинических симптомов установить фармакологическую группу лекарственного препарата и провести фармакологическую коррекцию. Цель исследования: анализ клинико-экономической эффективности методов фармакологической коррекции случаев передозировки психотропными препаратами у подростков. Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование терапии 30 подростков с острыми отравлениями психотропными препаратами в БУЗ ВО «ВОДКБ №1» в 2016-2019 гг. (1-я группа), которые получали лечение на основании действующих клинических рекомендаций, и 30 пациентов в 2020–2022 гг. (2-я группа) с использованием методов фармакологической коррекции. Клиническую эффективность оценивали на основании анализа потребления лекарственных препаратов и длительности госпитализации пациентов, экономическую – с использованием критериев «стоимость болезни», «минимизация затрат» и «затраты – эффективность». Полученные значения представлены в виде средней арифметической и ошибки средней арифметической. Внедрение предложенных методов привело к уменьшению курсовых доз диазепама у 1 пациента с $19 \pm 2,3$ мг до $8 \pm 2,9$ мг ($p=0,009$) и увеличению курсовых доз налоксона у 1 пациента с 300 ± 100 мкг до $733,3 \pm 42,2$ мкг ($p=0,003$). В 1-й группе находились в стационаре до 4 дней 60% пациентов, во 2-й – 90% детей ($p=0,008$). Стоимость лечения в 1-й и 2-й группах составила 567 732 руб. и 471 892 руб. соответственно. Согласно методу минимизации затрат, разница на 1 пациента составила –3194,7 руб. (–17%). Расчет коэффициента «затраты – эффективность» показал преимущества предложенного метода фармакологической коррекции. Методы фармакологической коррекции передозировки психотропными препаратами у подростков способствуют повышению эффективности терапии, уменьшению длительности госпитализации пациента и снижению затрат на лечение.

Ключевые слова: абсолютная передозировка, лекарственные препараты, неблагоприятные побочные реакции, фармакоэкономический анализ.

CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF METHODS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF CASES OF OVERDOSE WITH UNKNOWN PSYCHOTROPIC DRUGS IN ADOLESCENTS

Karpushkina E.S.¹ Zhdanova O.A.¹, Batishcheva G.A.¹

¹FGBOU VO «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Ministry of Health of Russia», Voronezh, e-mail: favi85@mail.ru

Over the past decade, there has been an increase in mortality from overdose of psychotropic drugs in adolescents, which leads to an increase in the financial costs of their treatment. An objective method of treating patients is the method of using toxic syndromes, which allows, based on clinical symptoms, to establish the pharmacological group of the drug and to carry out pharmacological correction. The purpose of the study: to analyze the clinical and economic efficiency of methods for the pharmacological correction of cases of overdose of psychotropic drugs in adolescents. A single-center observational retrospective study was conducted on the treatment of 30 adolescents with acute poisoning with psychotropic drugs in the VODKB No. 1 in 2016-2019 (1 group), who received treatment based on current clinical recommendations, and 30 patients in 2020–2022 (2 group) using methods of pharmacological correction. Clinical efficacy was assessed based on the analysis of the consumption of drugs and the duration of hospitalization of patients, economic - using the analysis of «cost of disease», «cost minimization» and «cost-effectiveness». The obtained values are presented as mean and arithmetic mean error. The introduction of the proposed methods led to a decrease of diazepam course doses in 1 patient from 19 ± 2.3 mg to 8 ± 2.9 mg ($p=0.009$) and an increase in course doses of naloxone in 1 patient from 300 ± 100 μ g to 733.3 ± 42.2 μ g ($p=0.003$). In the first group, 60% of patients were in the hospital for up to 4 days, in the second - 90% of children ($p=0.008$). The cost of the disease in groups 1 and 2 was 567.732 rubles and 471.892 rubles respectively. According to the cost minimization method, the difference per 1 patient was -3194.7 rubles (-17%). The calculation of the cost-

effectiveness ratio showed the advantages of the proposed method of pharmacological correction. Methods of pharmacological correction of an overdose of psychotropic drugs in adolescents lead to an increase in the effectiveness of therapy, a decrease in the duration of a patient's hospitalization and a decrease in treatment costs.

Keywords: absolute overdose, drugs, adverse reactions, pharmacoeconomic analysis.

В последнее десятилетие в ряде стран мира значительно увеличилась смертность от передозировки психотропными лекарственными препаратами [1]. Несмотря на то что данные случаи привлекают большое внимание общественности, не менее важны серьезные последствия несмертельной передозировки, включая проблемы с сердечно-сосудистой системой, когнитивные нарушения, почечную недостаточность, потерю слуха и травмы, полученные во время передозировки [2]. Последствия передозировки обусловлены фармакологической группой лекарственного препарата и особенностями его фармакокинетики. В свою очередь, фармакокинетика психотропных препаратов зависит от нескольких факторов: дозы, концентрации, способа применения препарата, скорости всасывания действующего вещества, возраста ребенка, функционального состояния органов метаболизма и элиминации [3]. В случаях значительной абсолютной передозировки наблюдаются опасные для жизни нарушения функции жизненно важных органов и систем [4].

Рост частоты встречаемости и тяжести случаев передозировок психотропных лекарственных препаратов приводит к увеличению финансовых затрат на их лечение. С 1999 по 2008 гг. количество госпитализаций в связи с передозировками в Соединенных Штатах Америки увеличилось на 55%, и стоимость их лечения в 2008 г. составила около 737 млн долларов [5]. Доступных данных о затратах на госпитализации в связи с передозировкой лекарственных препаратов в других странах, кроме США, немного [2].

Передозировка психотропными препаратами у подростков является одной из частых причин госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [6]. В большинстве случаев пациенты поступают в состоянии выраженного угнетения или возбуждения нервной системы, что затрудняет сбор анамнеза и определение лекарственного препарата, вызвавшего передозировку. В клинических рекомендациях не выделяются ведущие симптомы при вазомоторном возбуждении и угнетении центральной нервной системы (ЦНС) и не представлен алгоритм действий врача при отравлении неизвестным психотропным препаратом [7]. В клинических рекомендациях для всех возрастных групп не указываются особенности симптоматики при острых отравлениях психоактивными веществами у детей и не выделены ведущие токсидромы, которые помогут быстро провести детоксикационную терапию [8, 9].

Одним из объективных методов подбора индивидуального лечения у пациентов с передозировкой психотропными препаратами является метод использования токсических

синдромов, позволяющий на основании клинической картины пациента установить фармакологическую группу лекарственного препарата и провести фармакологическую коррекцию [10]. Угнетение ЦНС в сочетании с нормальным диаметром зрачка свидетельствует о холинергическом токсидrome, который при наличии атаксии, дизартрии, мышечной гипотонии указывает на передозировку бензодиазепинами. Лечение включает внутривенную инфузию препаратом меглюмина натрия сукцинат в дозе 10 мл/кг в час, также применяется антагонист – флумазенил в стартовой дозе 0,05–0,1 мг/кг, суточной дозе – 1–10 мг. Применение антагониста – флумазенил. При холинергическом токсидrome и наличии артериальной гипотензии, гиперсаливации, бронхореи диагностируют отравление барбитуратами, фармакологическая коррекция включает внутривенную инфузию препарата меглюмина натрия сукцинат в дозе 10 мл/кг в час.

Угнетение ЦНС в сочетании с миозом, поверхностным дыханием, отсутствием звуков кишечника, брадикардией, бледностью кожных покровов указывает на опиоидный токсидром, при котором назначают внутривенную инфузию препарата меглюмин натрия сукцинат 10 мл/кг в час, применяют антагонист – налоксон внутривенно в стартовой дозе 0,4 мг (1 мл). Судороги на фоне опиоидного токсидрома указывают на серотониновый синдром, применяют диазепам 0,5%-ный раствор 0,1 мл/кг массы тела внутривенно или внутримышечно, не более 2 мл однократно.

В случаях наличия психомоторного возбуждения ЦНС с мидриазом, гипертензией, тахикардией, гипергидрозом и гипертермией/гиперпирексией диагностируют симпатомиметический токсидром, наблюдающийся при отравлении психоактивными стимуляторами: кокаином, амфетамином и его производными, мефедроном. Коррекция включает внутривенную инфузию препарата меглюмин натрия сукцинат 10 мл/кг в час [10].

Нистагм при симпатомиметическом токсидrome указывает на серотониновый синдром, при котором применяют диазепам 0,5%-ный раствор 0,1 мл/кг массы тела внутривенно или внутримышечно, не более 2 мл однократно.

При наличии олигоурии и гипонатриемии при симпатомиметическом токсидrome диагностируют синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, лечение включает гемодиализ и гемофильтрацию, коррекцию гипонатриемии.

Цель исследования – анализ клинико-экономической эффективности методов фармакологической коррекции случаев передозировки психотропными препаратами у подростков.

Материал и методы исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование терапии пациентов, госпитализированных в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая

больница №1» (БУЗ ВО «ВОДКБ №1») с острыми отравлениями лекарственными препаратами в 2016–2022 гг. Из исследования исключены случаи отравлений другой этиологии и случаи отравлений у пациентов с тяжелой сопутствующей соматической патологией. Среди всех случаев передозировки лекарственными препаратами у подростков (71 пациент) преобладали отравления психотропными препаратами – 60 детей (84,5%). На основании клинических симптомов пациентов и результатов токсикологических анализов мочи, с учетом действующих клинических рекомендаций, разработан алгоритм фармакологической коррекции случаев передозировки психотропными препаратами у подростков [10], внедренный в практическую деятельность.

Анализ клинико-экономической эффективности методов фармакологической коррекции проведен в двух группах пациентов. 1-я (контрольная) группа включала 30 подростков, госпитализированных в БУЗ ВО ВОДКБ №1 в 2016–2019 гг. и получавших лечение на основании действующих клинических рекомендаций. 2-ю (основную) группу составили 30 пациентов, получавших лечение в 2020–2022 гг. с использованием предложенных способов фармакологической коррекции.

Оценка клинической эффективности предложенных методов проведена на основании анализа потребления лекарственных препаратов и длительности госпитализации пациентов в стационаре. Для анализа потребления лекарственных препаратов рассчитывали курсовые дозы используемых в терапии препаратов – диазепама, налоксона, 5%-ного раствора декстрозы и 0,9%-ного раствора натрия хлорида. В качестве критерия эффективности использовали сокращение сроков госпитализации: учитывали число пациентов, длительность пребывания в стационаре которых составила не более 4 дней, так как после внедрения предложенных методов фармакологической коррекции 90% пациентов находились в стационаре в течение 3–4 дней.

Оценка экономической эффективности разработанных способов терапии выполнена с использованием фармакоэкономических методов: анализ «стоимость болезни», анализ «минимизация затрат» и анализ «затраты – эффективность» [11].

Анализ «стоимость болезни» включал прямые медицинские затраты: стоимость диагностических, лечебных мероприятий, пребывания пациента в стационаре. Анализ непрямых затрат не проводили, так как основной целью исследования являлся анализ стоимости госпитализации пациента. Учитывая ретроспективный характер исследования, в качестве источника информации о ценах использовались доступные на момент написания работы данные за декабрь 2022 г. Цены на лекарственные препараты определяли на основании Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных

препаратов [12]. Стоимость диагностических процедур, консультаций специалистов, пребывания пациента в стационаре (койко-день) устанавливали на основании прейскуранта на оказание платных услуг БУЗ ВО «ВОДКБ №1», размещенного на официальном сайте учреждения.

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВГМУ имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 5 от 31 октября 2019 г.). От всех пациентов или их законных представителей получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью прикладной программы Excel. Все показатели проверялись на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Полученные значения представлены в виде средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m). Сравнение двух групп проводили с помощью критерия Стьюдента и точного критерия Фишера. Уровень $p < 0,05$ принят в качестве порогового уровня значимости.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди подростков отравления транквилизаторами бензодиазепинового ряда диагностированы у 22 пациентов (36,7%), опиоидами – у 12 детей (20,0%), барбитуратами – у 8 детей (13,3%), психостимуляторами амфетаминового ряда – у 8 детей (13,3%), антидепрессантами и противосудорожными препаратами – у 6 детей (10,0%), нейролептиками – у 4 детей (6,7%).

Внедрение методов фармакологической коррекции в клиническую практику терапии передозировки психотропными препаратами у подростков привело к изменению дозирования диазепама, налоксона и препаратов для инфузионной терапии (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика курсовых доз лекарственных препаратов, применяемых у пациентов до и после внедрения методов фармакологической коррекции

Показатель	Группа 1 (до внедрения)	Группа 2 (после внедрения)	t-критерий Стьюдента	P
Терапия при судорожном синдроме (диазепам)				
Число пациентов	10	10	2,97	p=0,009**
Курсовая доза диазепама, мг (на 1 пациента)	19±2,3	8±2,9		
Применение инфузионной терапии				
Число пациентов	30	30	3,85	p=0,0003***
Курсовая доза растворов для инфузионной терапии (5%- ный раствор декстрозы и	4300±113,3	3775±76,1		

0,9%-ный раствор натрия хлорида), мл (на 1 пациента)				
Терапия антидотами				
Число пациентов	2	6	4,79	p=0,003**
Курсовая доза налоксона, мкг (на 1 пациента)	300±100	733,3±42,2		

Примечание. ** – p<0,01, *** – p<0,001

У пациентов 1-й группы (до применения методов фармакологической коррекции) диазепам вводился в случаях, когда наблюдали или предполагали наличие судорожного синдрома. Эффективность применения диазепама составила 80%, у части пациентов диазепам не оказывал эффекта в связи с наличием экстрапирамидных расстройств при холинергическом токсидроме. Внедрение в клиническую практику алгоритмов выделения ведущих токсических синдромов позволило дифференцировать судороги и экстрапирамидные расстройства, что привело к уменьшению курсовых доз препарата диазепам. Применение налоксона при отравлении опиоидами у подростков увеличилось: в группе до внедрения методов всего 6,7% пациентов получали антидоты, в группе после внедрения 20% подросткам было оказано специфическое лечение налоксоном при отравлении опиоидами (табл. 1).

Результатом клинической эффективности внедрения методов явилось уменьшение общей длительности пребывания пациентов в стационаре и в ОРИТ (табл. 2).

Таблица 2

Общая длительность пребывания пациентов в стационаре и в ОРИТ

Показатель	Группа 1 (до внедрения)	Группа 2 (после внедрения)	t-критерий Стьюдента	P
Длительность пребывания в ОРИТ, часы	22,2±0,5	19,5±0,5	4,12	p=0,00012***
Длительность пребывания в стационаре, койко-дни	4,4±0,2	3,8±0,1	2,12	p=0,038*

Примечание. * – p<0,05, *** – p<0,001

В 2016–2019 гг. подростки, госпитализированные с передозировкой психотропными лекарственными препаратами, находились в стационаре от 2 до 7 дней, в среднем 4,4±0,2 дня. После внедрения предложенных методов длительность пребывания пациентов в стационаре сократилась до 3,8±0,1 дня (p=0,038), достоверно увеличился процент детей, которые находились в стационаре не более 4 дней, p=0,008 (табл. 3). Имплементация алгоритмов позволила в первые часы с момента поступления пациента установить фармакологическую группу препарата, вызвавшего передозировку, и назначить соответствующее лечение.

Таблица 3

Сроки госпитализации пациентов с отравлениями психотропными препаратами

Показатель	Группа 1 (до внедрения)	Группа 2 (после внедрения)	Точный критерий Фишера	P
% пациентов, длительность госпитализации которых менее 4 дней	60%	90%	0,00873	p=0,008**

Примечание. ** – p<0,01

Изменение режима дозирования препаратов и уменьшение длительности пребывания подростков в стационаре привели к сокращению затрат на лечение.

Проведен анализ стоимости терапии пациентов до и после внедрения предложенных методов (табл. 4).

Таблица 4

Прямые медицинские затраты на лечение подростков с передозировкой психотропными препаратами

Показатели	Стоимость (руб.)	
	До внедрения n=30	После внедрения n=30
Инфузионная и симптоматическая терапия	28 000	24 250
Осмотр невролога	61 200	30 600
Ежедневный осмотр врачом с наблюдением и уходом в ОРИТ (часы)	82 500	75 000
Ежедневный осмотр врачом с наблюдением и уходом в педиатрическом отделении (койко-день)	396 000	342 000
Стоимость болезни (COI)	567 732	471 892

Стоимость лечения болезни (COI) до внедрения составила 567 732 руб., после внедрения – 471 892 руб. Минимизация затрат (СМА) при передозировке психотропными препаратами у подростков до и после внедрения методов фармакологической коррекции составила 95 840 руб. (табл. 5).

Таблица 5

Фармакоэкономический анализ внедрения методов фармакологической коррекции передозировки психотропными препаратами у подростков

Показатели	До внедрения	После внедрения
«Минимизация затрат» (СМА), руб.	95 840	
Разница затрат, на 1 пациента, руб. (%)	-3194,7 руб. (-17%)	
Эффективность (% пациентов, с длительностью госпитализации не более 4 дней)	60%	90%
Коэффициент «затраты – эффективность» (СЕР), на 1 пациента	315,4	174,7

Внедрение методов фармакологической коррекции позволило сократить расходы на лечебные мероприятия на 17%, коэффициент «затраты – эффективность» на 1 пациента составил до внедрения 315,4, после внедрения 174,7 (табл. 5).

Данное исследование представляет собой ретроспективную оценку данных, анализирующих эффективный подход к лечению передозировки неизвестными психотропными препаратами у подростков.

Определяющими факторами эффективного лечения при передозировке психотропными препаратами являются клинические симптомы и своевременно назначенная терапия [13, 14]. В клинических рекомендациях предложена терапия отравлений известными психотропными препаратами [9]. В случаях передозировок неизвестными лекарственными средствами необходим индивидуальный подход к лечению, который может быть осуществлен при использовании метода токсических синдромов, позволяющего установить фармакологическую группу лекарственного препарата и провести необходимую коррекцию лечения.

Внедрение предложенных методов фармакологической коррекции повысило клинико-экономическую эффективность лечения подростков с передозировкой психотропными препаратами. Проведенный анализ показал уменьшение курсовых доз основных используемых препаратов (диазепама и растворов для инфузионной терапии), увеличение применения антидота опиоидов – налоксона. Раннее определение фармакологической группы психотропных препаратов, вызвавших отравление, дало возможность уменьшить длительность пребывания пациентов в стационаре. После внедрения предложенных методов 90% пациентов находились в стационаре не более 4 дней.

Фармакоэкономический анализ также позволяет оценить эффективность предложенных методов фармакологической коррекции. Ранее в исследованиях не оценивалась экономическая составляющая объема лекарственной терапии у подростков при абсолютной передозировке психотропными препаратами.

Расчет стоимости лечения болезни показал уменьшение затрат на лечение после внедрения предложенных методов за счет уменьшения объема лекарственной терапии, дополнительных консультаций специалистов и снижения затрат на пребывание пациента в стационаре. Согласно методу минимизации затрат, разница на 1 пациента составила –3170 руб. (–17%). Расчет коэффициента «затраты – эффективность» показал преимущества предложенного метода фармакологической коррекции.

Исследование показало, что следствием индивидуального подхода к лечению случаев передозировок психотропными лекарственными препаратами у подростков являются быстрая

постановка диагноза, возможность коррекции назначаемой лекарственной терапии, уменьшение стоимости лечения за счет снижения затрат на лечебные мероприятия.

Заключение

Передозировка психотропными препаратами часто наблюдается в подростковом возрасте и требует госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Индивидуальный подход позволяет врачу определить фармакологическую группу неизвестного психотропного препарата и своевременно назначить лечение. Дифференцированный выбор терапии с использованием предлагаемых методов фармакологической коррекции помогает сократить длительность госпитализации пациента, снизить затраты на лечение и увеличить эффективность фармакотерапии.

Список литературы

1. Vuolo M., Frizzell L.C., Kelly B.C. Trends in psychotropic-drug-implicated mortality: Psychotropic drugs as a contributing but non-underlying cause of death // *Drug and Alcohol Dependence*. 2021. Vol. 226. Is. 1. P. 108843. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108843.
2. Martins S.S., Sampson L., Cerdá M., Galea S. Worldwide Prevalence and Trends in Unintentional Drug Overdose: A Systematic Review of the Literature // *American Journal of Public Health*. 2015. Vol. 105. Is. 11. P. 29-49. DOI: 10.2105/AJPH.2015.302843.
3. Azemi M., Berisha M., Kolgeci S., Bejiqi R. Frequency, etiology and several sociodemographic characteristics of acute poisoning in children treated in the intensive care unit // *Mater Materia Socio-Medica*. 2012. Vol. 24. Is. 2. P. 76-80. DOI: 10.5455/msm.2012.24.76-80.
4. Minjon L., van den Ban E., de Jong E., Souverein P.C., Egberts T.C.G., Heerdink E.R. Reported Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated with Antipsychotics // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2019. Vol. 29. Is. 2. P. 124-132. DOI: 10.1089/cap.2018.0139.
5. White A.M., Hingson R.W., Pan I.J., Yi H.Y. Hospitalizations for alcohol and drug overdoses in young adults ages 18–24 in the United States, 1999–2008: results from the Nationwide Inpatient Sample // *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. 2011. Vol. 72. Is. 5. P. 774–786.
6. Ichikura K., Okumura Y., Takeuchi T. Associations of Adverse Clinical Course and Ingested Substances among Patients with Deliberate Drug Poisoning: A Cohort Study from an Intensive Care Unit in Japan // *PLoS One*. 2016. Vol. 25. Is. 11. P. e0161996 DOI: 10.1371/journal.pone.0161996.
7. Баранов А.А., Багненко С.Ф., Намазова-Баранова Л.С., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Алексеева Е.А., Селимзянова Л.Р. Клинические рекомендации по оказанию

скорой медицинской помощи при острых отравлениях у детей // Педиатрическая фармакология. 2015. № 6. С. 657–667. DOI: 10.15690/pf.v12i6.1489.

8. Федеральные клинические рекомендации: отравление другими наркотиками и неуточненными психодислептиками (галлюциногенами) / Под. ред. Ю.Н. Остапенко. М.: Ассоциация клинических токсикологов, 2013. 40 с.

9. Острая интоксикация психоактивными веществами. Клинические рекомендации // Ассоциация наркологов. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2020. 55 с.

10. Карпушкина Е.С., Жданова О.А., Батищева Г.А., Любавская С.С., Латынин О.А. Способ выбора схемы терапии подростков при отравлении неизвестными психоактивными веществами // Патент РФ № 2784343 С1. Патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации; заявлено 07.04.2022, опубл. 23.11.2022.

11. Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В. Методология клинико-экономического исследования (фармакоэкономический анализ в таблицах и схемах). Курск: КГМУ, 2005. 29 с.

12. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств". [Электронный ресурс]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnyhotpusknyhscen/visual> (дата обращения: 05.09.2023).

13. Mehrpour O., Saeedi F., Hoyte C., Goss F., Shirazi F.M. Utility of support vector machine and decision tree to identify the prognosis of metformin poisoning in the United States: analysis of National Poisoning Data System // BMC Pharmacology Toxicology. 2022. Vol. 23. Is. 1. P 49. DOI: 10.1186/s40360-022-00588-0.

14. Shukla L., Ghadigaonkar D.S., Murthy P. Poisoning with Drugs of Abuse: Identification and Management // Indian Journal of Critical Care Medicine. 2019. Vol. 23. Is. 4. P 296-304. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23309.