

О ЗНАЧЕНИИ КОНЦЕНТРАЦИОННОГО ФАКТОРА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Ильяшенко К.К.^{1,2}, Поцхверия М.М.^{1,3}, Белова М.В.^{1,3,4}, Симонова А.Ю.^{1,2,3}

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090

Москва, Б. Сухаревская пл.д.3, Россия

²ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр» ФМБА России,

³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования Минздрава России, Москва

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.
Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
Университет), 119991, Москва, Россия

Резюме. Введение. С конца прошлого века значительно увеличилось количество людей гериатрического возраста, в том числе и в нашей стране. В этой возрастной категории отмечен рост острых химических отравлений, в первую очередь, психофармакологическими препаратами. Объективной мерой тяжести острых экзотоксикозов служит концентрация токсикантов в крови пациентов. С ее учетом для больных моложе 60 лет определены пороговый, критический и необратимый уровни токсических концентраций токсикантов, соответственно которым изменяется клиническая картина отравления, отражающая его тяжесть. *Цель исследования:* оценить значение концентрационного фактора для тяжести острых отравлений психофармакологическими препаратами (ПФП) у пациентов старше 60 лет. *Материал и методы.* 115 пациентов с отравлениями ПФП в возрасте от 60 до 89 лет, женщин 70,4%, мужчин 29,6%. Качественное и количественное определение ПФП и их метаболитов в моче и сыворотке крови проводили методом хромато-масс-спектрометрии. *Результаты.* У 39% больных имели место моноотравления, в остальных случаях зарегистрирован сочетанный прием двух и более препаратов разных наименований. Как моно-, так и сочетанные отравления возникают наиболее часто вследствие приема бензодиазепинов, среди них – феназепама. Среди сочетанных отравлений наиболее часто обнаруживался одновременный прием препаратов барбитурового и бензодиазепинового ряда. Выявлены сочетания феназепама с amitriptилином, карбамазепином, клозапином, а также другие сочетания двух и более препаратов. Диапазон обнаруженных концентраций изучаемых ПФП колебался в пределах терапевтических и токсических уровней. Установлено, что у лиц пожилого и старческого возраста в ряде случаев клиника отравления легкой, а иногда средней степени тяжести отмечалась при терапевтических концентрациях

препаратов в крови, чаще при сочетанном их применении. *Заключение.* У геронтологических больных при отравлениях ПФП снижены концентрационные пороги токсикантов, поэтому для объективной оценки тяжести отравления у них и эффективности лечения следует установить пороги токсических концентраций для конкретных препаратов.

Ключевые слова: острые отравления; психофармакологические препараты; концентрации; старые люди

ON THE SIGNIFICANCE OF THE CONCENTRATION FACTOR FOR THE ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF ACUTE POISONING WITH PSYCHOPHARMACOLOGICAL DRUGS IN PATIENTS OVER 60 YEARS OF OLD

Ilyashenko K.K.^{1,2}, Potshkveria M.M.^{1,3}, Belova M.B.^{1,3,4}, Simonova A.Yu.^{1,2,3}

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Department of Health,
129090, Moscow, Russia

² Scientific and Practical Toxicological Center of the Federal Medical and Biological Agency of
Russia,

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian
Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the
Russian Federation

⁴ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the
Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

Resume. Introduction. Since the end of the last century, the number of people of geriatric age has increased significantly, including in our country. In this age category, there has been an increase in acute chemical poisoning, primarily with psychopharmacological drugs. An objective measure of the severity of acute poisoning is the concentration of toxicants in the blood of patients. Taking it into account, threshold, critical and irreversible levels of toxic concentrations of toxicants were determined for patients younger than 60 years, according to which the clinical picture of poisoning changes, reflecting its severity. *The purpose of the study:* to evaluate the value of the concentration factor for the severity of acute poisoning with psychopharmacological drugs (PPD) in of elderly and senile age patients. *Material and methods.* 115 patients with PPD poisoning aged 60 to 89 years, 70.4% of women, 29.6% of men. Qualitative and quantitative determination of PPDs and their metabolites in urine and blood serum was carried out by chromatography-mass spectrometry. *Results.* In 39% of patients, mono-poisoning occurred, in other cases, combined administration of two or more drugs of different names was registered. Both mono- and combined poisoning occur most often as a result of taking benzodiazepines, among them phenazepam. Among the combined poisoning, simultaneous administration of barbiturates and benzodiazepines was most

often detected. Combinations of phenazepam with amitriptyline, carbamazepine, clozapine, as well as other combinations of two or more drugs were identified. The range of detected concentrations of the studied PPD ranged between therapeutic and toxic levels. It was found that in elderly and senile people, in some cases, the clinic of poisoning of mild and sometimes moderate severity was noted with therapeutic concentrations of drugs in the blood, more often with their combined use. *Conclusion.* In elderly and senile patients with PPD poisoning, the concentration thresholds of toxicants are reduced, therefore, for an objective assessment of the severity of poisoning in them and the effectiveness of treatment, thresholds of toxic concentrations for specific drugs should be established.

Key words: acute poisoning; psychopharmacological drugs; concentrations; elderly people

Введение. Согласно отчету ООН к 2050 году каждый шестой человек в мире будет старше 65 лет (16% населения), по сравнению с каждым 11-м в 2019 году (9% населения), также к 2050 году возраст каждого четвертого жителя Европы и Северной Америки будет 65 лет и старше [1].

Отечественная демографическая статистика свидетельствует о том, что Россия превратилась в страну старых людей, в настоящем временном периоде уже каждый восьмой россиянин (12,5% населения) находится в старшем возрастном диапазоне [2]. По данным Роскомстата за последние 20 лет возрастная группа «60-69 лет» выросла на 31% [3].

Старение человека – универсальный и закономерный процесс, характеризующийся постепенностью, неравномерностью и неуклонным прогрессирующим, неизбежно затрагивающим в той или иной степени все уровни биологической организации. С возрастом постепенно снижаются функциональные возможности органов и систем организма, изменяется их структура [4].

В работах ряда авторов отмечены изменения фармакодинамики и фармакокинетики некоторых лекарств у лиц старшего возраста, связанные с естественными физиологическими процессами старения [5-8].

Важной проблемой гериатрических пациентов являются прогрессирующее ухудшение состояния здоровья, в том числе и ментального, и возрастающие вследствие этого затраты на обеспечение лечебно-диагностического процесса [2].

В связи с существующими социальными, экономическими и медицинскими проблемами люди пожилого и старческого возраста нередко совершают суицидальные попытки, зачастую используя лекарства и другие химические вещества.

Среди больных, получающих медицинскую помощь по поводу острого отравления химической этиологии, в различных регионах Российской Федерации пациенты пожилого и

старческого возраста составляют около 15%; при этом регистрируется увеличение этой доли за последние годы [9-11].

Известно, что процесс реализации острой химической травмы определяется поступлением и распределением токсичных веществ в организме, обусловленным тремя основными факторами. Ведущим среди них является концентрация токсикантов в биологических средах организма, в частности в крови. Она определяет наличие токсикогенной стадии, тяжесть отравления. Е.А.Лужниковым и соавторами на основании сопоставления клинико-лабораторных наблюдений с концентрацией токсикантов в крови больных в момент госпитализации были предложены новые критерии оценки тяжести острых отравлений, согласно которым:

а) «пороговый» уровень концентрации токсиканта в крови – минимальная концентрация токсического вещества в плазме крови, вызывающая развернутую клиническую симптоматику отравления, но исход его обычно благоприятный, так как интенсивность химической травмы не превышает компенсаторных возможностей организма; б) «критический» уровень включает в себя те границы концентрации яда в плазме крови, при которых возникают критические нарушения жизнедеятельности организма, а исход интоксикации становится неопределенным, так как во многом зависит от прочих факторов; в) «необратимый» уровень концентрации яда в 75% случаев имеет летальный исход, обусловленный несовместимой с жизнью интенсивностью химической травмы [12]. Соответственно этим уровням изменяется клиническая картина отравления и количественные показатели нарушения гомеостаза. Однако многолетний опыт показывает, что у лиц пожилого и старческого возраста эти критерии не совпадают с показателями, определенными для пациентов моложе 60 лет.

Цель исследования: оценить значение концентрационного фактора для тяжести острых отравлений психофармакологическими препаратами (ПФП) у пациентов геронтологического возраста.

Материал и методы. Обследовано 115 пациентов с отравлениями ПФП в возрасте от 60 до 89 лет, находившихся на лечении в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с 2021 по 2022 гг. Женщин было 81 (70,4%), мужчин – 34 (29,6%). Для проведения исследования было получено одобрение локального этического комитета (№5-21 от 25.05.2021).

При поступлении пациентов в стационар для скрининг-диагностики и качественного обнаружения ПФП в моче использовали иммунохроматографический метод (ИХА) и тонкослойную хроматографию согласно методикам [13]. Подтверждающее качественное и количественное определение ПФП и их метаболитов в моче и сыворотке крови проводили при поступлении больных в стационар методом газожидкостной хроматографии–масс-

спектрометрии на приборе. Thermo Trace GC Ultra с масс-спектрометрическим детектором DSQ II (США). после экстракционного выделения из крови. Колонка TR-5MS, длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина плёнки неподвижной жидкой фазы 0,25 мкм. Газ-носитель гелий. Использовали температурную программу от 50 до 280°C. Детектирование проводили по полному ионному току в диапазоне m/z 45-650, ионизацию электронным ударом с энергией 70 eV. Для идентификации веществ использовали компьютерную библиотеку масс-спектров Pfleger, Maurer & Weber Library for Drugs and Pesticides. При проведении количественного определения токсикантов применяли регистрацию избранных ионов (режим SIM). Калибровочные растворы стандартов лекарственных веществ в метаноле готовили методом серийных разведений [13,14].

Результаты исследования. Результаты, представленные в таблице, показывают, что наиболее часто отравления возникают вследствие приема препаратов бензодиазепинового ряда (36,5%), среди них - феназепама. На втором месте отравления фенобарбиталом.

Таблица

Концентрации психофармакологических препаратов в крови – терапевтические и обнаруженные при поступлении больных старше 60 лет с острыми отравлениями

Вещество	Число наблюдений	Диапазон обнаруженных концентраций, мкг/мл	Терапевтические концентрации, мкг/мл [16]
Фенобарбитал	32	2,9–64,0	10–40
Карбамазепин	16	0,13–26,0	4,0–12,0
Амитриптилин	19	0,14–1,90	0,10–0,25
Клозапин	10	0,08–2,82	0,20–0,60
Диазепам	18	0,17–5,70	0,125–0,750
Феназепам	34	0,037–0,157	0,020–0,080
Аминазин	4	0,48–1,72	0,05–0,50

По результатам химико-токсикологического анализа было установлено, что у 45 (39%) пациентов от общего количества отравление произошло вследствие приема препарата одного наименования, в остальных случаях были обнаружены 2 и более ПФП. Так один феназепам был зафиксирован у 12 больных, диазепам – в 7 случаях. Отмечено, что при терапевтических концентрациях диазепама в крови от 0,35 до 0,52 мкг/мл проявлялась клиника отравления легкой степени. Концентрации феназепама в крови у 5 больных находилась в диапазоне терапевтических значений от 60,6 до 73,9 нг/мл. При этом в 3 наблюдениях имели место признаки отравления легкой степени: вялость, заторможенность, атаксия, уровень сознания 13-14 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ). У 2 больных отмечали

угнетение уровня сознания до 7-8 баллов по ШКГ. Следует отметить, что феназепам, наряду с седативным, противосудорожным, снотворным и миорелаксирующим эффектом, оказывает на организм более выраженное анксиолитическое действие, чем другие препараты из группы бензодиазепинов [15]. Возможно, это, наряду с большей доступностью в аптечной сети, является одним из факторов его наиболее широкого применения.

У 8-и из 14 пациентов с моноотравлениями фенобарбиталом были обнаружены терапевтические концентрации в диапазоне 17,4-42,3 мкг/мл. Клиника отравления в 7 случаях соответствовала легкой степени, в одном – средней степени тяжести интоксикации с угнетением уровня сознания до 11 баллов по ШКГ.

Моноотравления клозапином были диагностированы у 3-х больных с концентрациями в крови 0,41-0,92 мкг/мл и клиникой отравления легкой степени в 2 случаях и тяжелой с нарушениями внешнего дыхания – в 1 одном наблюдении. Моноотравления карбамазепином зарегистрированы у 4-х, amitriptилином – у 9. Уровень концентраций этих препаратов в крови находился в диапазоне от терапевтических до токсических. Обращает на себя внимание тот факт, что у одного пациента при концентрации карбамазепина в крови 12,7 мкг/мл отмечена клиника тяжелого отравления, характеризующаяся угнетением уровня сознания до 8 баллов по ШКГ, нарушением внешнего дыхания и снижением артериального давления до 100/60 мм.рт.ст. Тогда как указанная концентрация в крови пациентов до 60 лет по данным Павловой Ж.Е. [17] соответствует пороговому уровню этого препарата и клинике отравления легкой степени.

Среди сочетанных отравлений наиболее часто встречались сочетания препаратов барбитурового и бензодиазепинового ряда (в 15 случаях), в том числе фенобарбитала с феназепамом или диазепамом. В одних случаях было отмечено наличие обоих лекарств в терапевтических концентрациях, в других – у одного из них концентрации достигали токсического уровня, что определяло тяжесть отравления.

Известно, что метаболизм этих препаратов происходит при участии одного и того же изофермента цитохрома P450 [18,19], они имеют похожие механизмы фармакологического действия и способны потенцировать и пролонгировать действие друг друга [6, 18, 19].

Бензодиазепины в сочетании с amitriptилином потенцируют действие друг друга. Amitriptилин является ингибитором метаболических ферментов, в силу чего оказывает влияние на фармакокинетику многих лекарственных веществ, в том числе феназепама [6, 18-20]. Вероятно, в силу сказанного, в 3 случаях при наличии в крови пациентов указанных препаратов в терапевтических концентрациях отравления проявлялись легкой или среднетяжелой степенью интоксикации.

У одного пациента были обнаружены в крови феназепам (68,3 мкг/мл) и клозапин (1,1 мкг/мл), отмечено угнетение уровня сознания до 6 баллов по ШКГ, развитие дыхательной недостаточности, снижение систолического артериального давления до 80 мм.рт. ст. Для этих препаратов характерно образования дезметильных активных метаболитов, наличие кумуляции как исходного вещества, так и их дезметильных метаболитов, они способны потенцировать действие друг друга, усиливая токсическое действие [6, 8, 18-21].

В остальных случаях выявлялись другие сочетания 2-х и более препаратов. Так, у одной больной при госпитализации в крови была обнаружена концентрация амитриптилина 0,25 мкг/мл и фенобарбитала 9,9 мкг/мл, что укладывается в терапевтический диапазон [16]. При этом уровень сознания у нее соответствовал 8 баллам по ШКГ, отмечали нарушение внешнего дыхания по смешанному типу, то есть имело место отравление тяжелой степени.

Ранее нами было установлено, что и у пациентов моложе 60 лет наблюдалась аналогичная ситуация при сочетанном приеме ПФП в связи с синергизмом их действия.

Замечено, что в пожилом и старческом возрасте влияние на организм лекарств имеет существенные особенности [5-8, 21].

Объяснение этому видят в уменьшении в тканях числа специфических рецепторов при увеличении и извращении их чувствительности к лекарственному воздействию [2, 4-6]

Например, препараты барбитурового ряда у лиц геронтологического возраста нередко на фоне терапевтического приема вызывают спутанность сознания, вплоть до комы, или парадоксальное возбуждение, могут угнетать функцию дыхания, а их противосудорожный эффект выражен в меньшей степени [5-7, 19].

При приеме феназепама в аналогичной ситуации иногда проявляются признаки его передозировки: сонливость, атаксия, дезориентация, спутанность сознания. Замечено, что седативное действие бензодиазепинов в пожилом и старческом возрасте наступает при более низких концентрациях в крови, чем у лиц молодого возраста [18, 19].

В геронтологическом возрасте повышается чувствительность к нейролептикам, транквилизаторам и антидепрессантам, которые способны вызывать длительное седативное действие со спутанностью сознания, экстрапирамидными нарушениями, гипотензией. Авторы объясняют это изменением метаболизма указанных веществ, обусловленным возрастными изменениями печени [5-8, 22].

Заключение. Таким образом, у лиц геронтологического возраста в силу различных факторов происходит снижение концентрационных порогов токсикантов при отравлениях психофармакологическими препаратами, что в нашем исследовании наглядно демонстрирует появление симптомов экзогенной интоксикации при наличии терапевтических концентраций в крови пациентов. Это указывает на целесообразность изучения и определения

концентрационных порогов при отравлениях конкретными психофармакологическими препаратами для совершенствования лечения данного контингента больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Population Prospects 2022. Summary of Results. New York: United Nations, 2022. Available at: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf [Дата обращения 14.02.2023].
2. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др., ред. *Старение. Профессиональный врачебный подход*. Москва: Эксмо; 2014. (Национальное руководство).
3. Демографический ежегодник России 2021 (The Demographic Yearbook of Russia). Москва; 2021. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207> [Дата обращения 14.02.2023].
4. Кишкун А.А. *Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции*. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Пожилой и старческий возраст пациентов, как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):15-24. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>
6. Ruscin J.M., Linnebur S.A. Обзор медикаментозной терапии в пожилом возрасте (Overview of Drug Therapy in Older Adults): Медицинский обзор июль 2021. Available at: <https://www.msmanuals.com/ru-ru/overview-of-drug-therapy-in-older-adults> [Дата обращения 14.02.2023].
7. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (сообщение II). *Сибирский мед. журнал*. 2010;(8):174-177.
8. Delafuente J.C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult. Pharm.* 2008; 23(4): 324-334. <https://doi.org/10.4140/tcp.n.2008.324>
9. Ильяшенко К.К., Симонова А.Ю., Белова М.В. Структурный анализ острых экзотоксикозов в пожилом и старческом возрасте. *Токсикологический вестник*. 2017;(1):10-14.
10. Вишневецкий М.К., Терехин Г.А. Структурный анализ острых отравлений в Пермском крае в 2002-2011гг. В кн.: *Эффективность состояния и организация токсикологической службы Уральского Федерального округа в совершенствовании оказания помощи больным с острыми отравлениями: тезисы докл. 2-й научн. конф. Уральского*

федерального округа по клин. токсикологии с междунар. уч., Екатеринбург, 19-20 сент. 2013 г. Екатеринбург; 2013: 22-24.

11. Салдан И.П., Карпова Е.Н., Ушаков А.А. Острые отравления химической этиологии в разрезе социальных и возрастных групп населения (на основе социально-гигиенического паспорта Алтайского края. В кн.: *Эффективность состояния и организация токсикологической службы Уральского Федерального округа в совершенствовании оказания помощи больным с острыми отравлениями*: тезисы докл. 2-й научн. конф. Уральского федерального округа по клин. токсикологии с междунар. уч., Екатеринбург, 19-20 сент. 2013 г. Екатеринбург; 2013: 68-73.

12. Дагаев В.Н., Лужников Е.А., Воротынцев А.П. Оценка информативности признаков отравления для прогноза их исходов. *Гигиена труда*. 1983;(9):74-81.

13. *Химико-токсикологический анализ острых химических отравлений*: сб. материалов. Москва: Графикон Принт; 2007.

14. Белова М.В., Ключев Е.А., Мельников Е.С., Порядина М.Н. Химико-токсикологическая диагностика острых отравлений клозапином, оланзапином, кветиапином и рисперидоном. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020;9(2):188-194. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-188-194>

15. Сюняков С.А., Телешова Е.С. Феназепам – эффективный бензодиазепиновый анксиолитик при терапии психических нарушений пограничного уровня. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2013;15(6):42-47.

16. Therapeutic and Toxic Drug Concentrations. *TIAFT Bulletin*. 1996;26(1): Suppliment

17. Павлова Ж.Е. Оптимизация диагностики и лечения острых отравлений карбамазепином у взрослых с позиции клинической токсикометрии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2005.

18. Калетина Н.И., ред. *Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов*. Москва: ГОЭТАР-Медиа; 2007.

19. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств РЛС®. Available at: <https://www.rlsnet.ru> [Дата обращения 14.02.2023].

20. Малин Д.И. Лекарственные взаимодействия психотропных средств (Ч.2). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2001;3(1):20-24.

21. Johnell K., Klarin I. Relationship between Number Drugs and Potential Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf*. 2007;30(10):911-918. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730100-00009>

22. Газизов Р.М. Основы лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте. *Медицинская практика*. 2010;41(2):11-14.

References

1. World Population Prospects 2022. Summary of Results. New York: United Nations, 2022. Available at: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf [Accessed 14.02.2023].
2. Lazebnik L.B., Vertkin A.L., Konev Yu.V. i dr., red. *Aging. The professional medical approach*. Moscow: Eksmo; 2014. (National guide). (in Russian).
3. The Demographic Yearbook of Russia. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207> [Accessed 14.02.2023]. (In Russian)
4. Kishkun A. A. *The biological age and aging: possible definitions and ways of correction. A guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
5. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P. et al. Elderly and senile age of patients as a risk factor for the development of drug-induced diseases. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii. (Safety and risk of pharmacotherapy)*. 2021;9(1):15-24. (In Russian) <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24>
6. Ruscin J.M., Linnebur Sunny A. Overview of Drug Therapy in Older Adults: Medical review Jule 2021. Available at: <https://www.msdmanuals.com/ru-ru/overview-of-drug-therapy-in-older-adults> [Accessed 14.02.2023].
7. Kharkov E.I., Davydov E.L., Grinstein Y.I., Kusaev V.V. Peculiarities of pharmacotherapy in elderly and senile age (II). *Sibirskiy medicinskiy journal*;2010; (8):174-177. (in Russian)
8. Delafuente J.C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult. Pharm.* 2008; 23(4):324-334. <https://doi.org/10.4140/tcp.n.2008.324>
9. Ilyashenko K.K., Simonova A.Yu., Belova M.V. Structural analysis of acute poisonings in elderly and senile age. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*; 2017;(1):10-14. (in Russian)
10. Vishnevetskiy M.K., Terekhin G.A. Strukturnyy analiz ostrykh otravleniy v Permskom krae v 2002-2011gg. In: *Effektivnost' sostoyaniya i organizatsiya toksikologicheskoy sluzhby Ural'skogo Federal'nogo okruga v sovershenstvovanii okazaniya pomoshchi bol'nyim s ostrymi otravleniyami: tezisy dokl. 2-y nauchn. konf. Ural'skogo federal'nogo okruga po klin. toksikologii s mezhdunar. uch., Ekaterinburg, 19-20 sent. 2013 g. Ekaterinburg; 2013: 22-24. (In Russian)*

11. Saldan I.P., Karpova E.N., Ushakov A.A. Ostrye otravleniya khimicheskoy etiologii v razreze sotsial'nykh i vozrastnykh grupp naseleniya (na osnove sotsial'no-gigienicheskogo pasporta Altayskogo kraja. In: *Effektivnost' sostoyaniya i organizatsiya toksikologicheskoy sluzhby Ural'skogo Federal'nogo okruga v sovershenstvovanii okazaniya pomoshchi bol'nym s ostrymi otravleniyami: tezisy dokl. 2-y nauchn. konf. Ural'skogo federal'nogo okruga po klin. toksikologii s mezhdunar. uch., Ekaterinburg, 19-20 sent. 2013 g. Ekaterinburg; 2013: 68-73. (In Russian)*
12. Dagaev V.N., Luzhnikov E.A., Vorotyncey A.P. Ocenka informativnosti priznakov otravleniya dlya prognoza ih iskhodov. *Gigiena truda*. 1983;(9):74-81. (In Russian)
13. *Khimiko-toksikologicheskiy analiz ostrykh khimicheskikh otravleniy: sb. materialov*. Moscow: Graphikon-Print; 2007. (in Russian)
14. Belova M.V., Klyuyev E.A., Melnikov E.S., Poryadina M.N. Chemical and Toxicological Diagnosis of Acute Poisoning with Clozapine, Olanzapine, Quetiapine and Risperidone. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2020;9(2):188-194. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-188-194> (In Russian)
15. Syunyakov S.A., Teleshova E.S. Phenazepam is an effective benzodiazepine anxiolytic in the treatment of borderline psychological disorders. *Psychiatry and psychopharmacotherapy P.B. Gannushkin'. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2013;15(6):42-47. (In Russian)
16. Therapeutic and Toxic Drug Concentrations. *TIAFT Bulletin*. 1996;26(1): Suppl.
17. Pavlova J.E. Optimizatsiya diagnostiki i lecheniya ostryh otravlenij karbamazepinom u vzroslykh s pozitsii klinicheskoy toksikometrii. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Moscow; 2005. (In Russian)
18. Kaletina N.I., ed. *Toksikologicheskaya himiya. Metabolizm i analiz toksikantov*. Moscow: GOETAR-Media; 2007. (In Russian)
19. *Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Entsiklopediya lekarstv RLS®*. Available at: <https://www.rlsnet.ru> (In Russian) [Accessed 14.02.2023].
20. Malin D.I. Drug interactions of psychotropic drugs. (Pt.2). *Psihiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2000;2(6):172-176. (in Russian)
21. Johnell K., Klarin I. Relationship between Number Drugs and Potential Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf.* 2007;30(10):911-918. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730100-00009>
22. Gazizov R.M. Fundamentals of drug therapy in elderly and senile age. *Medicinskaja praktika (Medical practice)*. 2010;41(2):11-14. (in Russian)