

## Благоприятный исход острого тяжелого отравления метадонном (клиническое наблюдение)

Г. А. Ливанов<sup>1</sup>, А. Н. Лодягин<sup>1</sup>, А. А. Разина<sup>2</sup>, С. И. Глушков<sup>1</sup>,  
А. А. Иванова<sup>2</sup>, Е. В. Волчкова<sup>3</sup>, Б. В. Батоцыренов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,

Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России,

Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова Минздрава России

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

## Favorable Outcome of Severe Acute Methadone Poisoning (Clinical Case)

Georgy A. Livanov<sup>1</sup>, Alexey N. Lodyagin<sup>1</sup>, Anna A. Razina<sup>2</sup>, Sergey I. Glushkov<sup>1</sup>,  
Alexandra A. Ivanova<sup>2</sup>, Elizabeth V. Volchkova<sup>3</sup>, Bair V. Batotsyrenov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine,

3 Budapeshtskaya Str., 192242 Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,

47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia,

6–8 Lev Tolstoy Str., 197022 St. Petersburg, Russia

**Цель:** способствовать снижению степени метаболических расстройств, связанных с гипоксией, путем включения в схему интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадонном, осложненного синдромом позиционного сдавления, препарата-корректора тканевого метаболизма из группы сукцинатов.

**Материалы и методы.** Изучили в динамике клиническую картину острого отравления метадонном, осложненным развитием синдрома позиционного сдавления: изменения клинико-биохимических показателей, данные коагулограммы, газового состава крови и кислотно-основного состояния, ЭКГ и рентгенологической картины.

**Результаты.** К 7-м суткам от момента поступления пациента в ОРИТ наблюдали стабилизацию гемодинамики, восстановление спонтанного дыхания и сознания, уменьшение отеков и начало формирования пролежней, к 8-м суткам — восстановление диуреза и характера мочи. На 12-е сутки пациента в состоянии средней тяжести, с положительной динамикой всех клинических показателей перевели в отделение токсикологии.

**Заключение.** Включение в схему инфузионной терапии препарата, обладающего свойствами антиоксиданта/антигипоксанта, позволяет снизить степень метаболических расстройств, связанных с гипоксией, и тем самым повысить эффективность лечения: улучшить клинико-лабораторную картину и сократить сроки пребывания пациента в палате ОРИТ.

**Ключевые слова:** острые отравления; метадон; синдром позиционного сдавления; янтарная кислота; реамберин

**Purpose:** to contribute to relief of metabolic disorders associated with hypoxia by including a succinate correcting tissue metabolism into the scheme of intensive care of acute severe methadone poisoning complicated by the crush syndrome.

**Materials and methods.** We examined the dynamics of clinical manifestation of acute methadone poisoning complicated by crush syndrome: changes in clinical and biochemical parameters, coagulation test findings, blood gas composition and acid-base state, ECG and X-ray findings.

**Results.** By the 7<sup>th</sup> day after patient's admission in the ICU, stabilization of hemodynamics, recovery of spontaneous breathing and consciousness, reduction of swelling and the beginning of the formation of pressure ulcers were observed; on the 8<sup>th</sup> day, restoration of urination and characteristics of urine were registered. On the 12<sup>th</sup> day, the patient was transferred to the toxicology unit being in a state of moderate severity and demonstrating positive changes in all clinical parameters.

**Conclusion.** The inclusion of a drug with antioxidant/antihypoxant properties in the infusion therapy scheme allows to relieve metabolic disorders associated with hypoxia, and thereby increase the effectiveness of treatment: i.e. to relieve clinical and laboratory manifestations and reduce the ICU stay.

**Keywords:** acute poisoning; methadone; crush syndrome; succinic acid; reamberin

DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-25-31

Адрес для корреспонденции:

Баир Батоцыренов  
E-mail: bbair@mail.ru

Correspondence to:

Bair V. Batotsyrenov  
E-mail: bbair@mail.ru

## Введение

В последнее время отмечены изменения в структуре острых химических отравлений: снижение общего количества отравлений лекарственными препаратами и техническими жидкостями и увеличение — веществами нейродепримирующего действия [1]. Клиническое течение последних отличается более частым развитием осложнений и сохраняющейся на высоком уровне летальностью [2]. Известно, что тяжесть состояния больных с острыми отравлениями опиоидными наркотическими средствами помимо специфических механизмов действия токсиканта, обусловлена развитием тяжелой гипоксии [2, 3]. Наряду с гипоксическими поражениями головного мозга, часто имеет место острое повреждение почек, обусловленное развитием синдрома позиционного сдавления и/или системного рабдомиолиза [4–6]. В случае острого повреждения почек при отравлении опиоидами, важными являются вопросы ранней диагностики и коррекции метаболических нарушений с целью профилактики развития тяжелой острой почечной недостаточности [7–13].

Приведенное ниже клиническое наблюдение представляет интерес с позиции особенностей интенсивной терапии пациента с острым тяжелым отравлением метадонем, осложненным развитием синдрома позиционного сдавления. Комплекс мероприятий интенсивной терапии данной патологии, включающий проведение общереанимационных мероприятий (искусственная вентиляция легких (ИВЛ), инфузионная и синдромальная терапии и т.д.), был дополнен корректором тканевого метаболизма из группы сукцинатов — реамберин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» г. Санкт-Петербург). Реамберин представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, изотоничен плазме крови и обладает буферными свойствами. Содержит натрий N-метилглюкаминую соль янтарной кислоты, магния хлорид, калия хлорид, натрия хлорид, натрия гидроксид. Препарат является носителем резервной щелочности, что способствует ощелачиванию мочи и, как следствие — предотвращению дальнейшего повреждения почек, которое развивается в результате перехода миоглобина на фоне ацидоза в нерастворимый солянокислый гематин, пагубно влияющий на эпителий канальцев [14]. Янтарная кислота — это мощный антиоксидант и антигипоксикант. Как мембранопротектор, положительно зарекомендовала себя в клинической токсикологии, особенно при отравлениях нейротропными ядами. Благодаря отсутствию кальция раствор хорошо переносится больными, не обуславливает нежелательных сосудистых реакций, совместим со всеми лекарствами. Вместо кальция, который преобладает в составе клеточных микроэлементов в состоянии гипоксии и ацидоза, в реамберине содержится его антагонист — магний. Это позволяет раствору иметь полноценный

## Introduction

Changes in the structure of acute chemical poisoning have been observed recently: a decrease in the total number of poisonings with drugs and fluids and an increase in the number of poisonings with neurodepressing substances [1]. The clinical course of the latter is characterized by more frequent development of complications and a higher mortality rate [2]. It is known that the severity of patients' state with acute opioid poisoning depends on the development of severe hypoxia in addition to the specific mechanisms of action of the toxicant [2, 3]. Along with hypoxic brain injuries, there is often acute kidney damage caused by the crush syndrome or systemic rhabdomyolysis [4–6]. In the case of acute kidney damage in opioid poisoning, issues of early diagnosis and correction of metabolic disorders for prevention of severe acute renal failure are important [7–13].

The following clinical case is of interest due to peculiarities of intensive care of a patient with severe acute methadone poisoning complicated by the crush syndrome. The intensive therapy of this disorder including resuscitation measures (mechanical ventilation, infusion and syndromic therapy, etc.) was supplemented by a succinate Reamberin, a tissue metabolism corrector (LLC «POLYSAN», Saint-Petersburg). Reamberin is a balanced infusion solution; it is isotonic to blood plasma and has buffer properties. It contains sodium N-methylglucamine salt of succinic acid, magnesium chloride, potassium chloride, sodium chloride, sodium hydroxide. The drug is a source of reserve alkalinity, which contributes to urine alkalization and, as a result, to prevention of further kidney damage, which develops as a result of the transition of myoglobin to insoluble acid hematin on the background of acidosis adversely affecting the tubular epithelium [14]. Succinic acid is a potent antioxidant and antihypoxant. As a membrane protective agent, it demonstrated positive results in clinical toxicology, especially in case of neurotropic poisoning. Due to the absence of calcium, the solution is well tolerated by patients, does not cause adverse vascular reactions, and is compatible with all drugs. Instead of calcium which prevails among cellular minerals in the state of hypoxia and acidosis, Reamberin contains its antagonist, magnesium. This allows the solution to have a good ionic composition, which is especially important for critically ill patients with underlying low plasma magnesium concentrations; however, Reamberin demonstrates the most pronounced effect on the body oxygen balance, which is manifested at the tissue level and is confirmed by the growth of such parameters as oxygen consumption, oxygen use and utilization coefficient, as well as an increase in the arteriovenous difference for oxygen [15, 16].

Purpose: to evaluate in a case study whether the inclusion of a succinate drug correcting tissue metabolism into the scheme of intensive care of acute severe

ионный состав, что особенно актуально для больных, находящихся в критическом состоянии на фоне имеющихся низких концентраций магния в плазме крови, однако наиболее полно антигипоксические эффекты реамберина отражаются на показателях кислородного баланса организма, что проявляется на тканевом уровне и подтверждается ростом таких показателей, как потребление кислорода, коэффициент его утилизации, а также увеличением артерио-венозной разницы по кислороду [15, 16].

Цель — способствовать снижению степени метаболических расстройств, связанных с гипоксией, путем включения в схему интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадонем, осложненного синдромом позиционного сдавления, препарата-корректора тканевого метаболизма из группы сукцинатов.

## Материал и методы

Объем проведенных исследований — по показаниям, в динамике:

1. Исследование газового состава, кислотно-основного состояния кровиво время проведения ИВЛ на аппарате Engstrom, (США);

2. Лабораторные исследования в динамике: общеклинический анализ крови с определением СОЭ и лейкоцитарной формулы и биохимические параметры (трансаминазы, общий билирубин, мочевины, креатинин, креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа-МВ, глюкоза), анализы мочи (общий анализ и на присутствие метадона)

3. Инструментальные исследования: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, электрокардиографическое исследование.

Больной Ф., 27 лет. Поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикология) ГБУ «СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе» 28.07.2017 18:00 в крайне тяжелом состоянии.

Из анамнеза заболевания (со слов врача бригады СМП): больной был обнаружен в квартире без сознания в положении лежа на спине, рядом находился труп неизвестного мужчины. В связи с наличием острой дыхательной недостаточности (брадипноэ до 4–6 дыхательных движений в минуту), больному на догоспитальном этапе проводили масочную ИВЛ при помощи мешка Амбу, с целью антидотной терапии — внутривенно инъекция Sol. Naloxoni 1 мл (0,4 мг).

На момент поступления в ОРИТ по данным объективного исследования: состояние — крайне тяжелое. Сознание на уровне кома 1 (8 баллов по шкале ком Глазго-Питтсбург). Зрачки D=S, миоз, фотореакция отсутствует. Атония скелетной мускулатуры. Кожные покровы бледные, теплые и сухие на ощупь. Видимые слизистые бледноватые, цианотичные. При осмотре выявили позиционное сдавление в области обеих нижних конечностей, обеих лопаток и ягодиц, участки сдавления гиперемизованы, плотные на ощупь: в области правой лопатки размерами 16×17 см (272 см<sup>2</sup>), левой лопатки — 14×17 см (238 см<sup>2</sup>), крестца и ягодиц — 10×15 см (150 см<sup>2</sup>), обеих бедер 10×10 (2•100см<sup>2</sup>), обеих пяток с переходом на латеральные поверхности стоп 3×7 см (2•21см<sup>2</sup>). Площадь поверхности тела определяли по формуле Мостеллера [16], она

methadone poisoning complicated by the crush syndrome may contribute to relief of metabolic disorders in these patients with hypoxia.

## Materials and Methods

The number of tests was performed as needed for the follow up:

1. Blood gas composition, acid-base status of the central circulation during mechanical ventilation (Engstrom, United States);

2. Follow-up lab tests: complete blood count with ESR, differential and blood chemistry tests (transaminases, total bilirubin, urea, creatinine, creatine phosphokinase (CPK), creatine phosphokinase-MV), glucose), urinalysis (general test and test for methadone)

3. Instrumental tests: chest X-ray, sonography of the abdominal cavity and small pelvis floor organs, electrocardiography.

Male patient F., 27 years old. The patient was admitted to I. I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine in a grave condition at 6 pm on July 28, 2017.

Medical history (as told by a paramedic): the patient was found unconscious in an apartment lying on his back, next to the corpse of an unknown man. Due to acute respiratory failure (bradypnea up to 4–6 respiratory movements per minute), bag-valve-mask ventilation was performed at the prehospital stage and Sol. Naloxoni 1 ml (0.4 mg) was injected as an antidote.

Objective findings at admission to the ICU: critical state. The consciousness is at the level of coma 1 (8 points according to Glasgow-Pittsburgh Coma Scale scoring). Pupils D=S, myosis; no photo-reaction is registered. Atony of skeletal muscles. Skin is pale, warm and dry to touch. Visible mucous membranes are pale and cyanotic. The examination demonstrated the crush syndrome in the lower limbs, both scapulae and buttocks; the compressed areas are hyperemic and dense to touch: around the right scapula — 16×17 cm (272 cm<sup>2</sup>), left scapula — 14×17 cm (238 cm<sup>2</sup>), sacrum and buttocks — 10×15 cm (150 cm<sup>2</sup>), both hips — 10×10 cm (2•100 cm<sup>2</sup>), both heels with the transition to the lateral surface of feet — 3×7 cm (2•21 cm<sup>2</sup>). The body surface area was determined using Mosteller formula [16] and it was equal to 1.94 m<sup>2</sup>. The area of edema was 4.6–5.0% of the body surface area.

Central circulation parameters are stable: the heart rate is 106 beats / min; the pulse is rhythmic and full; BP is 120/70 mm Hg. Tracheal intubation was performed due to acute respiratory failure, the patient was switched to the ventilator (Engstrom, USA) in CMV mode according to the parameters: MVL — 8 l/min, PEEP — 5 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> — 60%. There was severe impairment of gas-exchange functions of the lungs, which manifested itself in a decrease in the Horowitz oxygenation index to 131. The study of the gas composition and acid-base state of the blood showed decompensated combined respiratory and metabolic acidosis: pH — 6.996, pаCO<sub>2</sub> — 59.9 mmHg, pаO<sub>2</sub> — 79 mmHg, SatO<sub>2</sub> — 90.3%, HCO<sub>3</sub> — 14.3 mmol/l, BEex — 19.3 mmol/l.

The blood test demonstrated signs of toxic damage: increased hemoglobin to 18.3 g/dl and RBC count to 5.91•10<sup>12</sup>/l; hematocrit was 55.7%, leukocytosis (12.07•10<sup>9</sup>/l), neutrophilia (up to 10.1•10<sup>9</sup>/l — 83.6%) with a shift towards the stab forms (33%), the presence of metamyelocytes up to 3%; ESR=10 mm / h. Blood chemistry test find-

составила 1,94 м<sup>2</sup>. Площадь отека составила 4,6–5,0 % от площади поверхности тела.

Показатели кровообращения стабильны, ЧСС – 106 уд. в мин, пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения; АД 120/70 мм рт. ст. В связи с наличием острой дыхательной недостаточности больному выполнили интубацию трахеи с переводом дыхания больного на ИВЛ (аппарат Engstrom, США) в режиме CMV с параметрами: MOD – 8 л/мин., РЕЕР – 5 см вод. ст., FiO<sub>2</sub> – 60%. Отмечали выраженные нарушения газообменных функций легких, которые проявлялись в снижении индекса оксигенации Горовица до 131 мм рт. ст. Исследование газового состава и кислотно-основного состояния крови показало наличие декомпенсированного смешанного ацидоза: pH – 6,996, PaCO<sub>2</sub> – 59,9 мм рт. ст., PaO<sub>2</sub> – 79 мм рт. ст., SatO<sub>2</sub> – 90,3%, HCO<sub>3</sub> – 14,3 ммоль/л, BEex – -19,3 ммоль/л.

Исследование крови выявило наличие признаков токсических повреждений: повышение содержания гемоглобина до 183 г/л, эритроцитов – до  $5,91 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит составил 55,7%, лейкоцитоз –  $12,07 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилез – до  $10,1 \cdot 10^9$ /л (83,6%) со сдвигом в сторону палочкоядерных форм (33%), наличие метамиелоцитов – до 3%, СОЭ – 10 мм/ч. В биохимических показателях отмечали: выраженное повышение уровня мочевины – до 13,9 ммоль/л и креатинина – до 383 мкмоль/л и повышение трансаминаз (АЛТ до 156,9 Ед/л и АСТ до 433,9 Ед/л).

При поступлении по катетеру было получено 100 мл мутной мочи, отмечали протеинурию (5 г/л) и глюкозурию ( $\geq 1,7$  ммоль/л). По результатам химико-токсикологического исследования в моче обнаружили следы метадона.

Исходя из клинико-лабораторной картины при поступлении выставили диагноз: «Острое отравление веществом нейротропного действия тяжелой степени. Токсико-гипоксическая энцефалопатия. Осложнение: Острая церебральная недостаточность. Острая дыхательная недостаточность. Синдром позиционного сдавления в области обеих нижних конечностей, обеих лопаток и ягодиц».

В ОРИТ проводили следующее лечение: инфузионная терапия включала в себя Sol. Natrii hydrocarbonatis 5% – 200,0 № 4. Расчет необходимого количества гидрокарбоната производили по формуле Мелленгарда-Аstrup: количество ммоль гидрокарбоната натрия равно произведению BE Ч масса тела в кг Ч 0,3 [16]. По данным расчета, количество необходимого гидрокарбоната составило 467,4 ммоль, то есть в пересчете на 5% раствор гидрокарбоната – 780 мл.

Кроме того, пациент получал внутривенно: Sol. Glucosae 10% – 500 ml + Sol. Magnii sulf. 25% – 10 ml + Insulini 12 ED № 3/сут; Sol. Natrii chloridi 0,9% – 1000 ml/сут; Sol. Reamberini 1,5% – 400 ml № 2/сут с интервалом 12 часов; Sol. L-lysina Aescinati 0,1% – 10 ml + Sol. Natrii chloridi 0,9% – 100 ml № 2/сут. Объем инфузионной терапии рассчитывали с учетом потерь жидкости, которые состояли из должного количества мочи из расчета 1 мл/кг/в час ( $1 \times 80 \times 24 = 1920,0$  /сут), а также перспирационных потерь из расчета 0,5 мл/кг в час и повышение температуры тела до 38°C ( $0,5 \times 80 \times 24 + 500,0 = 1460,0$ ). В итоге объем потерь составил 3380 мл/сут. Далее расчет инфузионной терапии корректировали в зависимости от изменений центрального венозного давления, которое поддерживалось на уровне 8–10 см вод. ст., и темпа ди-

ings: a pronounced increase in urea (up to 13.9 mmol/l) and creatinine (up to 383 mmol/l) levels and increased transaminases (ALT up to 156.9 U/l and AST up to 433.9 U/l).

Upon admission, 100 ml of turbid urine was obtained through a catheter; proteinuria (5 g/l) and glucosuria ( $\geq 1.7$  mmol/l) were found. Chemical and toxicological tests demonstrated traces of methadone in the urine.

Based on the clinical and laboratory manifestations at admission, the following was diagnosed: «Acute severe neurotropic poisoning. Toxic-hypoxic encephalopathy. Complications: Acute brain failure. Acute respiratory failure. Crush syndrome in both low limbs, both scapulae and buttocks.»

The following treatment was performed in the ICU: infusion therapy included Sol. Natrii hydrocarbonatis 5% (200.0, # 4). The required amount of sodium bicarbonate was calculated using the Mellengaard-Astrup formula: sodium bicarbonate (mmol) = BE x body weight (in kg) × 0.3 [16]. According to the calculations, the required amount sodium bicarbonate was 467.4 mmol, that is, 780 ml of 5% of sodium bicarbonate solution.

In addition, the following medications were administered intravenously: Sol. Glucosae 10% – 500 ml + Sol. Magnii sulf. 25% – 10 ml + Insulini 12 ED tid; Sol. Natrii chloridi 0.9% – 1000 ml/day; Sol. Reamberini 1.5% – 400 ml bid with a 12-hour interval; Sol. L-lysina Aescinati 0.1% – 10 ml + Sol. Natrii chloridi 0.9% – 100 ml bid. The volume of the infusion therapy was determined taking into account fluid loss, which consisted of a corresponding amount of urine at a rate of 1 ml / kg / hour ( $1 \times 80 \times 24 = 1920.0$  / day), as well as perspiration loss at a rate of 0.5 ml / kg per hour and an increase in body temperature to 38°C ( $0.5 \times 80 \times 24 + 500.0 = 1460.0$ ). Eventually, the losses amounted to 3380 ml/day. Then the volume of infusion therapy was adjusted depending on changes in central venous pressure, which was maintained at the level of 8–10 cmH<sub>2</sub>O, and the urination rate, which averaged 50–100–150 ml/hour. In response to the infusion therapy on the first day, the volume of daily urine output was 2900 ml / day.

Diuretics, corticosteroids, proton pump inhibitors, B vitamins, antibacterial drugs of the cephalosporin family (Ceftriaxone 2.0 twice a day), and a direct-acting anticoagulant (heparin) were also included in the therapy. The following drugs were included in the treatment scheme within the first 10 days: Reamberin (intravenous dripping, 400 ml twice a day with a 12-hour interval) and L-Lysine Escinate (diluted with 100 ml of 0.9% sodium chloride solution, injected intravenously twice a day with a 12-hour interval). The GIT was cleaned through a probe gastric lavage and laxatives were prescribed (duphalac 50.0 ml via nasogastric tube) in addition to infusion-detoxification therapy, taking into account the enterohepatic circulation of opioids.

## Results and Discussion

On the 2<sup>nd</sup> day of the ICU stay, worsening of patient's state was registered due to increased hemodynamics instability, BP drop to 92/40 mm Hg, and increased heart rate up to 115 beats/min. Biochemical parameters: a marked increase in the activity of CPK (up to 80,250 U/l), lactate level (up to 9.2 mmol/l) on the background of slight positive changes in the ALT (246.8 U/l, urea (13.4 mmol/l) and creatinine (255 mmol/l) levels. In this regard, along with the infusion therapy, inotropic dopamine support was initiated at

уреза, который составлял в среднем 50–100–150 мл/час. В ответ на проводимую инфузионную терапию в первые сутки объем суточного диуреза составил 2900 мл /сут.

Также в терапию включили диуретики, кортикостероиды, ингибиторы протонной помпы, витамины группы В, антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда (Цефтриаксон 2,0 №2/сут), антикоагулянт прямого действия (гепарин). В течение первых 10-и суток в схему терапии включили: реамберин (внутривенно капельно по 400 мл 2 раза в сутки с интервалом 12 часов) и L-Лизина Эсцинат (в разведении хлоридом натрия 100 мл — 0.9% раствора, вводился внутривенно капельно 2 раза в сутки с интервалом 12 часов). Помимо инфузионно-детоксикационной терапии, с учетом энтерогепатической циркуляции опиоидов, больному провели очищение ЖКТ путем зондового промывания желудка, назначили слабительные средства (дюфалак 50,0 мл через назогастральный зонд).

## Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии на 2-е сутки пребывания в ОРИТ отметили ухудшение состояния пациента за счет нарастания нестабильности гемодинамики, снижения АД до 92/40 мм рт. ст. м., учащения пульса до 115 уд. в мин. Биохимические показатели: выраженное повышение активности КФК (до 80 250 ЕД/л), содержания лактата (до 9,2 ммоль/л) на фоне незначительной положительной динамики содержания АЛТ (246,8 Ед/л, мочевины (13,4 ммоль/л) и креатинина (255 мкмоль/л). В связи с этим, наряду с проводимой инфузионной терапией, больному была начата инотропная поддержка дофамином в дозе 15 мкг/кг/мин. В течение последующих 2-х дней состояние оставалось крайне тяжелым, сознание — кома 1 (7 баллов по шкале ком Глазго-Питтсбург), гемодинамику стабилизировали за счет введения дофамина 20 мкг/кг/мин. Сохранились признаки позиционного сдавления в области обеих нижних конечностей, лопаток и ягодиц. Диурез адекватный. Сохранялась протеинурия. В биохимических показателях отметили рост содержания АСТ до 1105,7 Ед/л, АЛТ до 229,3 Ед/л, мочевины — до 17,3 ммоль/л, креатинина до 309 мкмоль/л.

На 4-е сутки пребывания на отделении у пациента на обзорной рентгенограмме легких выявили признаки двусторонней нижнедолевой пневмонии. На УЗИ исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства — диффузные изменения поджелудочной железы и свободная жидкость в правом и левом плевральном синусах в небольшом количестве.

На 7-е сутки терапии на фоне стабильной гемодинамики отметили положительную динамику состояния больного (восстановление спонтанного дыхания и появление кашлевого рефлекса на интубационную трубку), позволившую отключить инотропную поддержку и отключить пациента от ИВЛ. На этом фоне отметили уменьшение выраженности явлений токсико-гипоксической энце-

а dose of 15 µg/kg/min. During the next 2 days, the condition remained extremely severe; the consciousness was at coma 1 level (7 points according Glasgow-Pittsburgh Coma scoring); the hemodynamics was stabilized by the introduction of dopamine 20 µg/kg/min. Signs of crush syndrome in both low limbs, both scapulae and buttocks persisted. The urine output was adequate. Proteinuria persisted. The biochemical parameters demonstrated an increase in the AST (to 1105.7 U/l), ALT (to 229.3 U/l), urea (to 17.3 mmol/l), creatinine (to 309 µmol/l) levels.

On the 4<sup>th</sup> day of the ICU stay, the signs of bilateral lower lobe pneumonia were found by lung X-ray. Abdominal and retroperitoneal sonography demonstrated diffuse changes in the pancreas and a small amount of free fluid in the right and left pleural sinuses.

On the 7<sup>th</sup> day of therapy, positive changes in the patient's condition were observed (restoration of spontaneous breathing and the appearance of a cough reflex to the intubation tube), which allowed to withdraw the inotropic support and disconnect the patient from the ventilator. There was a relief of toxic-hypoxic encephalopathy symptoms, from coma to obtubation (13–15 points according to the Glasgow-Pittsburgh Coma Scale). The severity of the crush syndrome (hyperemia and edema) decreased; formation of superficial bedsores was observed. ECG demonstrated sinus tachycardia up to 110/min and moderate early ventricular repolarization syndrome.

Lab test findings: hemoglobin — 10.4 g/dl, RBC —  $3.31 \cdot 10^{12}/l$ , thrombocytopenia ( $94 \cdot 10^9/l$ ) lymphocytopenia ( $0.8 \cdot 10^9/l$ ), AST — 604.6 U/l, ALT — 195.3 U/l, creatinine — 165 µmol/l, urea — 15.9 mmol/l, CPK — 11025 U/l, CPK-MV — 136 U/l. The average daily urine output was 3.6 l/day.

Gas and acid-base state of the blood demonstrated stabilization of the following parameters: pH — 7.451, PaCO<sub>2</sub> — 40.4 mmHg, PaO<sub>2</sub> — 157.3 mmHg, SatO<sub>2</sub> — 99.4%, HCO<sub>3</sub> — 27.5 mmol/l, BEex — 3.3 mmol/l. FiO<sub>2</sub> was 50%; improvement in gas exchange functions of the lungs was also observed, which was registered by an increase in the Horowitz oxygenation index to 315 mm Hg.

On the 12<sup>th</sup> day, the patient was transferred to toxicology unit 1 being in a state of moderate severity and demonstrating positive changes in all clinical parameters with the following diagnosis: «Main diagnosis: Acute severe poisoning by a mixture of neurotropic substances (methadone, amphetamines, methamphetamines). Toxic-hypoxic encephalopathy. Complications: acute brain failure, acute respiratory failure, bilateral pneumonia. Acute cardiovascular collapse. Crush syndrome in both lower limbs, scapulae and buttocks.»

Laboratory and instrumental data at the discharge from the ICU: hemoglobin — 12.3 g/dl, RBC —  $3.98 \cdot 10^{12}/l$ , platelets —  $368 \cdot 10^9/l$ , lymphocytes —  $2.050 \cdot 10^9/l$ , AST — 121.1 U/l, ALT — 139.8 U/l,

фалопатии — до оглушения (по шкале ком Глазго-Питтсбург — 13–15 баллов). Выраженность синдрома позиционного сдавления (гиперемия и отек) уменьшилась, отметили формирование поверхностных пролежней. На ЭКГ исследовании — синусовая тахикардия до 110, умеренно выраженный синдром ранней реполяризации желудочков.

Из лабораторных данных: гемоглобин — 104 г/л, эритроциты —  $3.31 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцитопения ( $94 \cdot 10^9$ /л) лимфоцитопения ( $0,8 \cdot 10^9$ /л), АСТ — 604,6 Ед/л, АЛТ — 195,3 Ед/л, креатинин — 165 мкмоль/л, мочевины — 15,9 ммоль/л и КФК — 11025 Ед/л, КФК-МВ — 136 Ед/л. Суточный диурез, в среднем, составлял 3,6 л/сут.

При исследовании газового и кислотно-основного состояния крови отметили стабилизацию показателей: рН — 7,451,  $\text{PaCO}_2$  — 40,4 мм рт. ст.,  $\text{PaO}_2$  — 157,3 мм рт. ст.,  $\text{SatO}_2$  — 99,4%,  $\text{HCO}_3^-$  — 27,5 ммоль/л,  $\text{BE}_{\text{ex}}$  — 3,3 ммоль/л.  $\text{FiO}_2$  составлял 50%, а также отметили улучшение газообменных функций легких, что регистрировали по увеличению индекса оксигенации Горовица до 315 мм рт. ст.

На 12-е сутки от момента поступления пациента в состоянии средней тяжести, с положительной динамикой всех клинических показателей перевели в отделение токсикологии №1 с диагнозом: «Основной: Острое отравление смесью веществ нейротропного действия (метадон, амфетамины, метамфетамины) тяжелой степени. Токсико-гипоксическая энцефалопатия. Осложнения: острая церебральная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, двухсторонняя пневмония. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Синдром позиционного сдавления в области обеих нижних конечностей, лопаток и ягодиц».

Лабораторно-инструментальные данные на момент перевода на отделение: гемоглобин — 123 г/л, эритроциты —  $3,98 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты —  $368 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты —  $2,050 \cdot 10^9$ /л, АСТ — 121,1 Ед/л, АЛТ — 139,8 Ед/л, креатинин — 124 мкмоль/л, КФК — 1507 Ед/л, КФК-МВ — 43,4 Ед/л. Рентгенограмма органов грудной клетки — положительная рентгенологическая динамика пневмонии. Темп диуреза соответствовал объему и скорости проводимой инфузии.

Важным аспектом повышения эффективности терапии отравлений химической этиологии является коррекция нарушений метаболизма, связанных с развитием гипоксии и гиповолемии. Основные звенья этиопатогенеза отравления метадоном, осложненного синдромом позиционного сдавления, составляют преренальные и ренальные категории причин, способствующие развитию острой почечной недостаточности за

creatinine — 124  $\mu\text{mol/l}$ , СРК — 1507 U/l, СРК-MV — 43.4 U/l. Chest X-ray demonstrated positive dynamics of pneumonia due to reduction of its prevalence and intensity. The urination rate corresponded to the infusion volume and rate.

Correction of metabolic disorders associated with hypoxia and hypovolemia is an important aspect of improving the effectiveness of treatment of chemical poisoning. The main elements of the etiopathogenesis of methadone poisoning complicated by the crush syndrome include prerenal and renal causes that contribute to acute renal failure due to damage to muscle fibers, release of myoglobin and its transformation into insoluble complexes with an adverse effect on the epithelium of the renal tubules. Prevention of acute renal and cardiovascular insufficiency includes correction of metabolic acidosis by the introduction of sodium bicarbonate, massive infusion therapy (taking into account all possible fluid losses), ensuring optimal perfusion of organs and tissues and elimination of key symptoms of hypoxia.

## Conclusion

The inclusion of Reamberin, a drug with antioxidant/antihypoxant properties, in the infusion therapy scheme resulted in a relieve of a metabolic alterations associated with hypoxia, and thereby increased the effectiveness of treatment including the relief from clinical and laboratory manifestations and reduction of the ICU stay.

счет повреждения мышечных волокон, выходу миоглобина и превращению его в нерастворимые комплексы с пагубным влияем на эпителий почечных канальцев. Профилактика развития острой почечной и сердечно-сосудистой недостаточности включает коррекцию метаболического ацидоза с помощью введения гидрокарбоната натрия, массивной инфузионной терапии (с учетом всех возможных потерь жидкости), обеспечение оптимальной перфузии органов и тканей и устранение ключевых звеньев гипоксии.

## Заклучение

Включение в схему инфузионной терапии антиоксиданта/антигипоксанта реамберина позволяет снизить степень метаболических расстройств, связанных с гипоксией, и тем самым повысить эффективность лечения: улучшить клинико-лабораторную картину и сократить сроки пребывания пациента в палате ОРИТ.

## Литература

1. Кузнецов Б.В., Лодыгин А.Н., Батоцыренов Б.В., Неженцева И.В., Баранов Д.В. Особенности клинического течения острых отравлений метадоном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза. *Токсиколог. вестник*. 2015; 4: 38-43.

## References

1. Kuznetsov B.V., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Nezhentseva I.V., Baranov D.V. Features of clinical course of acute methadone poisoning, complicated with acute compartment syndrome and systemic rhabdomyolysis. *Toxicologicheskyy Vestnik*. 2015; 4: 38-43. [In Russ.]

2. Blackburn D.J., Alix J.J., Sarrigiannis P., Hoggard N., Bandmann O. Delayed toxic-hypoxic encephalopathy. *Pract. Neurol.* 2013; 13 (2): 114-119. DOI: 10.1136/practneurol-2012-000402. PMID: 23468562
3. Ливанов Г.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Харитонов Т.В., Иванов А.А., Баранов Д.В., Антонова А.М. Острые отравления метадонном (дольфином) (обзор). *Общая реаниматология.* 2017; 13 (3): 48-63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
4. Alinejad S., Ghaemi K., Abdollahi M., Mehrpour O. Nephrotoxicity of methadone: a systematic review. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 2087. DOI: 10.1186/s40064-016-3757-1. PMID: 28018795
5. Khajavi Rad A., Mohebbati R., Hosseini S. Drug-induced nephrotoxicity and medicinal plants. *Iran J. Kidney Dis.* 2017; 11 (3): 169-179. PMID: 28575877
6. Недашковский С.М., Кучма А.Б., Струк В.Ф., Богомол А.Г. Острая почечная недостаточность при тяжелых отравлениях метадонном. *Медицина неотложных состояний.* 2015; 1: 106-110.
7. Eizadi-Mood N., Naeimi S.A., Hedayati M., Sabzghabae A.M., Moudi M. Prevalence of pulmonary edema among the deceased cases with acute Methadone poisoning: a report from Iran. *J. Res. Pharm. Pract.* 2016; 5 (4): 290-293. DOI: 10.4103/2279-042X.192454. PMID: 27843967
8. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каганов И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии (2015). Национальные рекомендации. часть I. *Почки.* 2016; 2 (16): 63-84.
9. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каганов И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии (2015). Национальные рекомендации. часть II. *Почки.* 2016; 3 (17): 39-52. DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76539
10. Михальчук М.А., Шилов В.В., Калмансон М.Л., Великова В.Д. Синдром позиционного сдавления. Этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение. СПб.: изд-во Политехнического университета; 2009: 16-41, 59-65. ISBN 978-5-7422-2129-6
11. Иевлева В.И., Бугаков И.Е. Синдром позиционного сдавления. *Медицина неотложных состояний.* 2010; 6: 101-102.
12. Zhou Y., Hui X., Li N., Zhuang W., Liu G., Wu T., Wei M., Wu X. Saponins from Chinese Buckeye Seed reduce cerebral edema: metaanalysis of randomized controlled trials. *Planta Med.* 2005; 71 (11): 993-998. DOI: 10.1055/s-2005-871299. PMID: 16320198
13. Никонов В.В., Савицкая И.Б., Павленко А.Ю. Аспекты лечения отека мозга с помощью препарата L-Лизина эсцинат. *Укр. нейрохирург. журнал.* 2008; 1: 63-70.
14. Mosteller R.D. Simplified calculation of body-surface area. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317 (17): 1098. DOI: 10.1056/NEJM198710223171717. PMID: 3657876
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International supplements.* 2012; 2 (1): 19-22.
16. Тепаев Р.Ф., Ластовка В.А., Пытал А.В., Савлук Ю.В. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение. *Педиатрическая фармакология.* 2016; 13 (4): 384-389. DOI: 10.15690/pf.v13i4.1612
2. Blackburn D.J., Alix J.J., Sarrigiannis P., Hoggard N., Bandmann O. Delayed toxic-hypoxic encephalopathy. *Pract. Neurol.* 2013; 13 (2): 114-119. DOI: 10.1136/practneurol-2012-000402. PMID: 23468562
3. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Kharitonova T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M. Acute poisoning with methadone (dolphin) (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2017; 13 (3): 48-63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63. [In Russ., In Engl.]
4. Alinejad S., Ghaemi K., Abdollahi M., Mehrpour O. Nephrotoxicity of methadone: a systematic review. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 2087. DOI: 10.1186/s40064-016-3757-1. PMID: 28018795
5. Khajavi Rad A., Mohebbati R., Hosseini S. Drug-induced nephrotoxicity and medicinal plants. *Iran J. Kidney Dis.* 2017; 11 (3): 169-179. PMID: 28575877
6. Nedashkovskiy S.M., Kuchma A.B., Struk V.F., Bohomol A.H. Acute renal failure in severe poisonings with methadone. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyanii.* 2015; 1: 106-110. [In Ukr.]
7. Eizadi-Mood N., Naeimi S.A., Hedayati M., Sabzghabae A.M., Moudi M. Prevalence of pulmonary edema among the deceased cases with acute Methadone poisoning: a report from Iran. *J. Res. Pharm. Pract.* 2016; 5 (4): 290-293. DOI: 10.4103/2279-042X.192454. PMID: 27843967
8. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kagonov I.G., Kucher A.G., Esayan A.M. Acute kidney injury: basic principles of the diagnosis, prevention and treatment (2015). National guidelines. Part I. *Pochki.* 2016; 2 (16): 63-84. [In Russ.]
9. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kagonov I.G., Kucher A.G., Esayan A.M. Acute kidney injury: basic principles of the diagnosis, prevention and treatment (2015). National guidelines. Part II. *Pochki.* 2016; 3 (17): 39-52. DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76539. [In Russ.]
10. Mikhailchuk M.A., Shilov V.V., Kalmanson M.L., Velikova V.D. Syndrome of positional compression. Etiology, pathogenesis, diagnostics, clinical presentation, treatment. Sankt Peterburg: izd-vo Politekhnicheskogo Universiteta; 2009: 16-41, 59-65. ISBN 978-5-7422-2129-6. [In Russ.]
11. Ievleva V.I., Bugakov I.E. Crush-syndrome. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyanii.* 2010; 6: 101-102. [In Russ.]
12. Zhou Y., Hui X., Li N., Zhuang W., Liu G., Wu T., Wei M., Wu X. Saponins from Chinese Buckeye Seed reduce cerebral edema: metaanalysis of randomized controlled trials. *Planta Med.* 2005; 71 (11): 993-998. DOI: 10.1055/s-2005-871299. PMID: 16320198
13. Nikonov V.V., Savitskaya I.B., Pavlenko A.Yu. Aspects of treatment of cerebral edema with the drug L-Lysine esinate. *Ukrainsky Neurokhirurgicheskyy Zhurnal.* 2008; 1: 63-70. [In Russ.]
14. Mosteller R.D. Simplified calculation of body-surface area. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317 (17): 1098. DOI: 10.1056/NEJM198710223171717. PMID: 3657876
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International supplements.* 2012; 2 (1): 19-22.
16. Tepaev R.F., Lastovka V.A., Pytal A.V., Savluk Yu.V. Metabolic acidosis: diagnostics and treatment. *Pediatricheeskaya Farmakologiya.* 2016; 13 (4): 384-389. DOI: 10.15690/pf.v13i4.1612. [In Russ.]

Поступила 12.01.18

Received 12.01.18