

УДК 615.099.08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216510>Андрющенко В.В.¹, Курділь Н.В.², Калиш М.М.¹, Струк В.Ф.³, Падалка В.М.³¹ Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна² ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна³ ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Обґрунтування заходів інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації при комбінованих отруєннях метадонам

Резюме. *Актуальність.* Гострі отруєння метадонам у поєднанні з іншими психоактивними речовинами, зокрема етанолом, нерідко ускладнюються синдромом тривалої компресії м'яких тканин і гострим пошкодженням нирок, що потребує застосування методів екстракорпоральної детоксикації. **Мета дослідження** — вивчення ефективності раннього застосування гемодіалізу з ультрафільтрацією, мембранного плазмаферезу й озонування крові в комплексній терапії гострих отруєнь метадонам тяжкого ступеня. **Матеріали та методи.** Проведений аналіз результатів лікування 186 пацієнтів з отруєнням метадонам віком від 21 до 43 років обох статей, які становили три групи дослідження. Лікування проведено у відділенні інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги у 2018–2019 рр. Використані клінічні, біохімічні, функціональні, хіміко-аналітичні, статистичні методи дослідження. Показники в групах порівнювали за допомогою *t*-критерію Стьюдента для незалежних вибірок; відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$. **Результати.** За результатами проведеного клінічного, функціонального і лабораторного обстеження пацієнтів із комбінованими отруєннями метадонам виявлено токсичну гепатонепропатію в 34,3 % пацієнтів, синдром ішемії м'яких тканин й олігурію/анурію — у 22,9 %. Причинами розвитку ниркової недостатності були як преренальні (гіповолемія, низький серцевий викид, зниження тонуусу ниркових судин), так і ренальні чинники (токсичне ураження паренхіми нирок). Показанням для гемодіалізу був симптомокомплекс: олігурія/анурія протягом 24 годин, збільшення рівнів КФК плазми крові, збільшення рівня креатиніну, сечовини, лактату, АСАТ, АЛАТ, ЛДГ, водно-електролітний дисбаланс, ішемія м'яких тканин (≥ 5 % площі тіла), загроза набряку мозку, загроза судинного тромбозу внаслідок посилення компресії в зоні ішемії м'яких тканин. Застосовано вено-венозний гемодіаліз й ультрафільтрацію у 86 пацієнтів із гострим пошкодженням нирок. **Висновки.** Різноманітність порушень гомеостазу при комбінованому отруєнні метадонам, зокрема з наявністю синдрому ішемії м'яких тканин, вимагає раннього використання (протягом 24–48 годин) методів екстракорпоральної терапії. Серед таких методів ефективними є пролонгований вено-венозний гемодіаліз з ультрафільтрацією, мембранний плазмаферез й озонотерапія (внутрішньовенне введення фізіологічного розчину й автогемотрансфузія озонованої крові).

Ключові слова: метадон; гострі отруєння; гемодіаліз; плазмаферез; озонотерапія

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Курділь Наталія Віталіївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: kurdil_nv@ukr.net

For correspondence: Natalia Kurdil, PhD, Senior Research Fellow, State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Heroiv Oborony st., 6, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: kurdil_nv@ukr.net

Вступ

Останнє десятиріччя характеризується стрімким збільшенням випадків отруєнь, асоційованих із метадонем (метадону гідрохлорид — МГ), як в Україні, так і в Києві. Проблема гострих отруєнь насамперед нелегальним, або «вуличним», метадонем вийшла за межі наркологічної або психіатричної практики та стала справжнім випробуванням для відділень інтенсивної терапії, що спеціалізуються на лікуванні отруєнь. Перші наші публікації з цієї проблеми з'явилися 7 років тому [1, 2], але на той час тяжкі отруєння МГ не мали масового характеру, а привернули нашу увагу у зв'язку з появою смертельно небезпечного ускладнення — синдрому тривалої компресії м'язових тканин, що спостерігався переважно при алкогольному отруєнні тяжкого ступеня.

Поглиблене дослідження випадків отруєнь МГ надало можливість з'ясувати, що тяжкий стан постраждалих обумовлений не лише вживанням МГ, а й одночасним прийомом інших психоактивних речовин [3]. Найбільш несподіваною речовиною в даному аспекті виявився етанол, або етиловий алкоголь, різні концентрації якого виявлялися при хіміко-аналітичних дослідженнях крові і сечі постраждалих від отруєння МГ. Факт вживання наркотичної речовини разом з алкоголем був несподіваним. Більше ніж 30-річний досвід роботи токсикологічного центру Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги був пов'язаний із лікуванням пацієнтів із моно- або комбінованими отруєннями наркотичними і психотропними речовинами, але раніше ін'єкційні наркомани не вживали наркотики одночасно з алкоголем, однак для ситуації з МГ виявилось інакше.

Поєднання токсичних ефектів різних психоактивних речовин, вживаних одночасно з МГ, спричиняло розвиток різноманітних токсичних синдромів, що супроводжувалися нетиповою для опіюваних отруєнь симптоматикою. Клініко-лабораторні показники свідчили про наявність гострих уражень нервової, дихальної серцево-судинної систем, а також демонстрували ознаки гострої ниркової та іноді печінкової недостатності. Непоодинокими були випадки виявлення хронічних захворювань, спричинених тривалим вживанням наркотичних речовин [4, 5]. Таким чином, отруєння, що пов'язані з МГ, становлять групу різноманітних патологічних станів, у якій класичний опіюваний синдром зустрічається в невеликому відсотку випадків.

Різноманітність порушень гомеостазу при тяжких отруєннях МГ обумовила необхідність визначення типових біомаркерів токсичного процесу, що можуть слугувати орієнтиром для оцінки тяжкості отруєння, контролю ефективності лікування, зокрема застосування методів штучної детоксикації організму. У попередній публікації ми приділили увагу дослідженню гематологічних індексів токсичності (за методикою Кальф-Каліфа Я.) при комбінованих отруєннях МГ й етанолом, ускладнених гострою нирковою недостатністю [6]. Дана робота присвячена дослідженню клініко-лабораторних показників крові пацієнтів з отруєннями

МГ, що можуть слугувати критеріями оцінки тяжкості отруєння та включення до плану лікування методів штучної детоксикації (гемодіалізу (ГД), ультрафільтрації (УФ), плазмаферезу (ПФ), озонування крові).

Мета дослідження: на підставі оцінки параметрів токсичного процесу при гострому отруєнні МГ обґрунтувати підходи до застосування методів штучної детоксикації організму (гемодіалізу, ультрафільтрації, плазмаферезу та озонування крові).

Матеріали та методи

Дана робота виконана на базі Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги при співпраці з ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» в рамках фрагмента НДР (номер держ. реєстрації 0112U001133) на тему «Встановити причинно-наслідкові зв'язки при формуванні сучасних побутових токсикозів та обґрунтувати модифікацію технологій штучної детоксикації організму при отруєннях хімічними речовинами та їх мікстами», термін виконання — 2018–2020 рр. Досліджувалися випадки гострих отруєнь психоактивними речовинами (МКХ Т40.0–Т40.3.), асоційовані з МГ. Проведено ретроспективну оцінку карт стаціонарних хворих (форма № 003/0) із гострим отруєнням МГ, залучені матеріали медичного архіву Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги за період 2005–2019 рр. Використовувалися методи дослідження: клінічні, біохімічні, функціональні, хіміко-аналітичні, статистичні.

Характеристика контингенту дослідження і формування груп дослідження. За весь період спостереження загальна чисельність гострих отруєнь психотропними речовинами, що включали моно- або комбіновані отруєння МГ, становила понад 1320 випадків. Нами було відібрано і статистично оброблено клініко-лабораторні показники 186 випадків отруєнь у дорослих віком 21–43 роки, чоловіків було 161 (86,6 %), жінок — 25 (14,4 %). Усі випадки кодувалися за МКХ-10, а саме Т40.0–Т40.3. Пацієнти були доставлені до Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги бригадами екстреної медичної допомоги за ургентними показаннями з діагнозом «наркотичне отруєння», «отруєння метадонем». У всіх випадках за даними хіміко-аналітичного дослідження крові і сечі виявлено МГ (100 %), бензодіазепіни — у 70 випадках (37,6 %), фенотіазини — у 33 (17,7 %), барбітурати — у 14 (7,53 %), етанол (МГ + етанол) — у 126 (67,8 %).

Оцінка ступеня тяжкості отруєння була проведена за шкалою Перссона (Poisoning Severity Score — PSS; Persson H.E., 1998) [8] шляхом оцінки функціональних і лабораторних показників таких органів та систем: шлунково-кишкового тракту, нервової системи, дихальної системи, серцево-судинної системи, метаболічних показників (кислотно-лужний стан й електролітний стан, рівень глюкози), печінки (АСАТ, АЛАТ), нирок (протеїнурії, сечовини, креатиніну, діурезу), крові (гемолізу, метгемоглобінемії), м'язів (КФК крові), шкіри (наявність подразнення, опіку, компресії),

органів зору (подрознення слизових, деструкція), наявності локальних уражень (біль, подразнення, набряк, некроз). Залежно від тяжкості стану пацієнти були розподілені на три групи (табл. 1):

— I група (n = 21) включала випадки отруєнь МГ середнього ступеня тяжкості, за шкалою бальної оцінки тяжкості отруєння PSS — 0 < 2 бали;

— II група (n = 79) включала випадки отруєнь МГ тяжкого ступеня, за шкалою бальної оцінки тяжкості отруєння PSS — 2–3 бали;

— III група (n = 86) включала випадки отруєнь МГ вкрай тяжкого ступеня, за шкалою бальної оцінки тяжкості отруєння PSS — 3–4 бали.

Протягом всього періоду лікування визначали клініко-лабораторні показники за стандартними методами, що затверджені наказами МОЗ України та клінічними протоколами [7]. Забір крові для проведення лабораторних досліджень здійснювали при надходженні хворого у відділення інтенсивної терапії та в динаміці лікування через 24, 48 та 72 години. УЗД органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію голови та рентгенологічні дослідження органів грудної клітки в прямій проекції виконували однократно усім хворим у перші 6 годин перебування пацієнтів у лікарні.

Методи лікування та медичне обладнання. Усі пацієнти отримували стандартне лікування відповідно до тяжкості стану отруєння, що оцінювався за PSS, та клінічного протоколу МОЗ України «Отруєння опіоїдами».

Застосовано вено-венозний гемодіаліз й ультрафільтрацію (Continuous veno-venous hemodialysis) у 87 пацієнтів із синдромом гострого пошкодження нирок, обумовленим преренальними (гіповолемія, низький серцевий викид, зниження тону ниркових судин) і ренальними (гостре токсичне ураження паренхіми нирок) чинниками. Гемодіаліз проводився на при-

ладі компанії В. Braun Dialog iQ®, використовувалися діалізатори Diacap (LOPS-15/18), швидкість — 200–250 мл/хв, тривалість процедури — не менше 6 годин, ультрафільтрація — 2000–3000 мл за один сеанс.

Процедура плазмаферезу здійснювалася за допомогою апаратів: «Гемофенікс» з мембранним стерильним плазмодіалізатором ПФМ-800 і комплектом магістралей «Фенікс-АМП»; «Гемонетикс» із магістраллю та колбою для центрифуги. Перед початком процедури проводилося в/в введення кристаліодів у дозі 10–15 мл/кг маси тіла. Гепарин вводили в дозі 5000 Од в/в пацієнту до початку процедури, ще 10 000 Од вводили в стерильний контур апарату. Ексфузія плазми становила 5–10 мл/кг маси тіла пацієнта, за одну процедуру в середньому виділялося 600–800 мл плазми. Критеріями для розрахунку об'єму ексфузії були: маса тіла, об'єм циркулюючої плазми, рівень альбуміну крові. Плазмаферез застосовувався з урахуванням методичних рекомендацій МОЗ України «Метод мембранного плазмаферезу в комплексному лікуванні невідкладних станів в наркології» (2009 р.).

Озонування крові здійснювалося за допомогою апарату Vozon-H з урахуванням методики, схваленої МОЗ України («Методики озонотерапії», 2001 р.). Використаний медичний генератор озону родини Vozon (виробник НВП «Еконіка», Одеса, Україна). Прилад зареєстрований як медична техніка в МОЗ України та відповідає вимогам міжнародних стандартів EN61010-1:2001, EN55022:2006, EN61000-3-2:2006, EN61000-6-1:007; має вітчизняний сертифікат якості і виробляється серійно. Виробництво атестовано за системою якості виробництва медичної техніки ДСТУ ISO 13485:2005. Установка забезпечена цілим набором додаткових пристосувань для конкретних процедур, при виконанні яких відбувається інгаляційний вплив озону на медичний персонал.

Таблиця 1. Характеристика груп дослідження, n = 186

Показники	Група I	Група II	Група III
Число випадків	21	79	86
Вік, роки	33,61 ± 5,25	31,73 ± 10,35	29,73 ± 7,58
Чоловіки	20	64	81
Жінки	1	15	5
Бали за PSS	1,34 ± 0,61*	2,51 ± 0,44*	3,69 ± 0,29*
Частота дихання, за 1 хв	14,58 ± 2,22	11,12 ± 3,83*	10,62 ± 2,54*
Частота серцевих скорочень, за 1 хв	75,32 ± 12,61	82,58 ± 22,12*	79,58 ± 10,22
Артеріальний тиск, мм рт.ст.	110,61 ± 35,23	90,65 ± 31,43*	85,74 ± 25,81*
Зона компресії м'яких тканин, % від площі тіла	–	Менше 5	Більше 5
Етанол у крові, проміле	1,34 ± 0,61	1,02 ± 0,61	1,52 ± 0,74
Терміни лікування, ліжко-дні	2,23 ± 0,83*	5,94 ± 3,25*	15,73 ± 7,36*
Проліковано пацієнтів	21	78	84
Померло пацієнтів	0	1	2

Примітка: * — різниця між показниками в групах порівняння вірогідна ($p \leq 0,05$).

Для збору та подальшої обробки результатів досліджень була побудована база даних у форматі Microsoft Excel 2007, яка включала показники епідеміологічних досліджень, клініко-лабораторного, функціонального і клінічного дослідження для кожного випадку отруєння. Було використано програмне забезпечення Statistica for Windows 10 (StatSoft Inc., США). Показники в групах дослідження порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок; відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати

Усі пацієнти були доставлені до відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації токсикологічного центру бригадами екстреної медичної допомоги. Показаннями до госпіталізації у відділення були: кома, нестабільні показники артеріального тиску, ознаки дихальної недостатності, ознаки синдрому тривалої компресії м'яких тканин, анурія. Окремим пацієнтам під час госпіталізації проводилась допоміжна вентиляція легень за допомогою мішка Амбу через повітровід або ларингеальну маску. Після підключення пацієнтів до систем життєзабезпечення здійснювався відбір крові і сечі для проведення клінічних і хіміко-аналітичних досліджень. За результатами досліджень

пацієнти були розподілені на групи. Характеристика показників у групах пацієнтів із гострими отруєннями МГ наведена в табл. 1.

У пацієнтів I групи спостерігався класичний опіодний синдром, що проявлявся відсутністю свідомості, пригніченням дихання і помірним зниженням артеріального тиску. У крові і сечі пацієнтів виявлені МГ та етанол. Дана група пацієнтів не потребувала реанімаційних заходів, однак необхідним був інтенсивний моніторинг життєвих показників. Пацієнти не мали ознак пошкодження м'яких тканин. За шкалою Персона група мала найменші показники ($1,34 \pm 0,61$ бала). У пацієнтів II групи також спостерігалися опіодний синдром, однак загальний стан був значно тяжчим ($2,51 \pm 0,44$ бала) порівняно з I групою, низькі показники артеріального тиску ($90,65 \pm 31,43$ мм рт.ст.); були наявні зони тривалої компресії м'яких тканин, що не перевищували 5 % поверхні тіла. Дана група пацієнтів потребувала застосування реанімаційних заходів. Третя група пацієнтів демонструвала критичний симптомокомплекс, що характеризувався глибокою комою, арефлексією, атонією м'язів, апное і низьким артеріальним тиском ($85,74 \pm 25,81$ мм рт.ст.). Характерними були гіпотермія, наявність масивних зон компресії м'яких тканин, більших за 5 % площі тіла. Характерними були зміни в

Таблиця 2. Біохімічні показники й електролітний склад крові пацієнтів із гострим отруєнням МГ у групах дослідження, n = 186

Лабораторні показники крові	Норма	Група I, n = 21	Група II, n = 79	Група III, n = 86
Глюкоза, ммоль/л	3,3–6,1	$5,56 \pm 1,27$	$7,39 \pm 0,57^*$	$6,92 \pm 4,71$
Сечовина, ммоль/л	2,5–8,3	$5,01 \pm 1,08$	$6,68 \pm 1,24$	$12,37 \pm 5,30^*$
Креатинін, мкмоль/л	44–100	$84,02 \pm 10,49$	$174,42 \pm 30,34^*$	$216,05 \pm 66,15^*$
Загальний білірубін, мкмоль/л	3,4–17,1	$12,97 \pm 1,74$	$15,85 \pm 1,14$	$12,23 \pm 3,26$
Прямий білірубін, мкмоль/л	0–5,1	$2,93 \pm 0,84$	$4,21 \pm 1,87$	$2,46 \pm 1,38$
Загальний білок, г/л	65–85	$75,87 \pm 3,51$	$67,67 \pm 1,43$	$61,67 \pm 9,85$
Альбумін, г/л	35–55	$49,50 \pm 0,50$	$42,42 \pm 1,28$	$33,00 \pm 2,30^*$
АСАТ, Од/л	0,10–0,45	$1,02 \pm 0,53^*$	$6,53 \pm 2,26^*$	$13,33 \pm 11,35^*$
АЛАТ, Од/л	0,1–0,68	$0,92 \pm 0,413$	$2,53 \pm 1,26^*$	$23,07 \pm 17,22^*$
Лужна фосфатаза, Од/л	20–100	$55,67 \pm 9,03$	$74,71 \pm 9,35$	$58,02 \pm 6,80$
ЛДГ, Од/л	91–181	$174,01 \pm 43,10$	$223,42 \pm 121,73^*$	$513,05 \pm 190,01^*$
Амілаза, Од/л	28–100	$87,00 \pm 20,41$	$101,89 \pm 72,63$	$227,82 \pm 63,93^*$
ГГТП, мкмоль/л	15–106	$30,00 \pm 13,00$	$62,40 \pm 31,75$	$78,02 \pm 35,01$
КФК, Од/л	38–174	$43,52 \pm 21,55$	$664,38 \pm 65,13$	$2066,02 \pm 1341,98^*$
КФК-МВ, Од/л	0–24	$22,25 \pm 16,95$	$32,68 \pm 21,66$	$131,85 \pm 46,85^*$
Ca, ммоль/л	2–2,8	$2,02 \pm 0,11$	$2,11 \pm 0,033$	$2,66 \pm 0,66$
K, ммоль/л	3,6–5,4	$3,39 \pm 0,17$	$4,59 \pm 1,21$	$5,15 \pm 1,73^*$
Na, ммоль/л	135–150	$139,29 \pm 2,38$	$141,26 \pm 5,02$	$149,22 \pm 7,67^*$
Cl, ммоль/л	95–110	$108,86 \pm 2,47$	$105,81 \pm 0,89$	$110,13 \pm 3,92$
Лактат (венозна кров), ммоль	0,5–2,2	$1,41 \pm 0,84$	$2,00 \pm 1,46^*$	$3,10 \pm 2,71^*$

Примітки: * — різниця в показниках щодо норми вірогідна, $p < 0,05$; АСАТ — аспартатамінотрансфераза; АЛАТ — аланінамінотрансфераза; ЛДГ — лактатдегідрогеназа; КФК — загальна креатинфосфокіназа; КФК-МВ — міокардіальна фракція креатинфосфокінази.

біохімічних показниках крові. Дана група пацієнтів потребувала застосування реанімаційних заходів.

Дослідження біохімічних показників крові пацієнтів з отруєнням МГ тяжкого ступеня виявило характерні відмінності в окремих показниках, що дозволило в подальшому розцінювати їх як важливі маркери токсичного процесу або біомаркери ефекту. Дані про лабораторні показники крові, що характеризують біохімічні показники, систему гемостазу і клінічні показники крові пацієнтів у групах дослідження, наведені в табл. 2–4.

Характеризуючи біохімічні показники й електrolітний склад крові пацієнтів із гострим отруєнням метадоном у групах дослідження, слід зазначити, що в I групі (n = 21) не було відмічено суттєвих відхилень біохімічних показників крові і показників системи гемостазу від норми, однак спостерігалися помірні ознаки гемоконцентрації. У II групі (n = 79) відмічалися зміни в показниках креатиніну, АСАТ і АЛАТ, ЛДГ, лактату; підвищення рівнів протромбіну за Квіком і тромбінового часу; ознаки гемоконцентрації, помірнього гранулоцитозу, лімфо- і моноцитозу. У пацієнтів III групи (n = 86) відмічені вірогідні зміни щодо норми в показниках сечовини, креатиніну, альбуміну, АСАТ, АЛАТ, ЛДГ, амілази крові, КФК (із міокардіальною фракцією), лактату, калію і натрію плазми крові; відмічалася значна гемоконцентрація, гіперкоагуляція, здебільшого — гранулоцитоз, лімфо- і моноцитоз.

Біохімічний моніторинг крові пацієнтів є важливою частиною інтенсивного лікування. У пацієнтів усіх груп спостерігалися ознаки тканинної гіпоксії і недостатності функції киснево-транспортної системи у вигляді зниження коефіцієнта утилізації O₂, споживання O₂, наявності артеріовенозної різниці і підвищення рівня лактату в плазмі крові (табл. 2).

У пацієнтів всіх груп використовувалися однакові підходи до діагностики і лікування. До плану інтенсивної терапії і детоксикації включали:

- корекцію порушень функції дихальної та серцево-судинної систем;
- запобігання всмоктуванню токсикантів із шлунково-кишкового тракту шляхом ентеросорбції та лікувальної діареї;
- посилення механізмів природної детоксикації, запобігання виникненню та розвитку ускладнень;
- корекцію показників гомеостазу;
- органопротекторну терапію;
- відновлювальну терапію і реабілітацію.

У пацієнтів I групи оксигенація киснем здійснювалася через носові катетери або ларингеальну маску, для внутрішньовенного введення розчинів проводилася катетеризація вен. В окремих випадках застосовувалася штучна вентиляція легень з оксигенацією. У пацієнтів II та III груп здійснювалися катетеризація центральних вен (v. jugulars, v. subclavia), інтубація трахеї, проводи-

Таблиця 3. Результати дослідження показників системи гемостазу пацієнтів із гострим отруєнням МГ у групах дослідження, n = 186

Показники	Норма	Група I, n = 21	Група II, n = 79	Група III, n = 86
АЧТЧ, с	0,8–1,1	0,86 ± 0,12	0,82 ± 0,24	0,71 ± 0,67
Протромбін за Квіком, %	70–130	101,23 ± 32,65	98,93 ± 25,72	89,52 ± 23,39
Тромбіновий час (INR), ум.од.	0,9–1,1	0,98 ± 0,08	0,79 ± 0,19*	0,81 ± 0,27*
Фібриноген, г/л	2,0–4,0	2,23 ± 0,63	3,20 ± 0,81	3,82 ± 1,65*

Примітка: * — різниця в показниках щодо норми вірогідна, $p < 0,05$; АЧТЧ — активований частковий тромбoplastиновий час; тромбіновий час — міжнародне нормалізоване співвідношення (англ. International Normalized Ratio, INR).

Таблиця 4. Показники клінічного дослідження крові в пацієнтів із гострим отруєнням МГ у групах дослідження, n = 186

Лабораторні показники крові	Норма	Група I, n = 21	Група II, n = 79	Група III, n = 86
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	4,5–8,5	6,01 ± 2,24	8,33 ± 4,36	10,92 ± 6,17*
Еритроцити, × 10 ¹² /л	3,5–4,5	3,12 ± 1,25	3,01 ± 1,21	3,66 ± 1,10*
Гемоглобін, г/л	120–160	125,56 ± 22,38	129,35 ± 37,62	146,29 ± 43,76*
Гематокрит, %	36–48	40,41 ± 12,52	41,42 ± 13,20	48,49 ± 10,58*
Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах, пг	25–35	32,14 ± 3,21	30,02 ± 5,78	28,01 ± 7,54
Тромбоцити, × 10 ⁹ /л	200–350	236,52 ± 65,51	255,39 ± 73,65	202,28 ± 91,14*
Гранулоцити, %	47–72	56,38 ± 14,83	61,25 ± 18,32*	64,60 ± 22,42*
Лімфоцити, %	19–37	28,31 ± 11,57	31,52 ± 15,36*	36,68 ± 19,33*
Моноцити, %	3–11	6,68 ± 2,33	7,32 ± 4,02	9,61 ± 6,82*

Примітка: * — різниця в показниках щодо норми вірогідна, $p < 0,05$.

лася штучна вентиляція легень у режимі примусової вентиляції і помірної гіпервентиляції. Гостра дихальна недостатність розвивається внаслідок пригнічення МГ дихального центру з одночасним порушенням водно-електролітного та кислотно-лужного балансу.

Відновлення функції дихання — першочергове завдання при проведенні реанімаційних заходів при отруєнні МГ. Слід враховувати, що для всіх груп пацієнтів підтримка дихання шляхом неінвазивної або інвазивної вентиляції здійснювалася не менше 12–24 годин. Критеріями припинення штучної вентиляції легень вважали: наявність свідомості і доступність продуктивного контакту (не менше 10–12 балів за шкалою Глазго); відновлення тону м'язів і кашльового рефлексу; рівень PaO_2 70 мм рт.ст. та вище, SpO_2 — 96 % або вище при FiO_2 менше 50 % та при показнику позитивного тиску на кінці вдиху не більше 5 см вод.ст.; стабілізацію гемодинаміки без підтримки вазопресорами або інотропними засобами; відсутність явищ лівошлункової недостатності.

Важливо враховувати, що тривалість дії МГ становить 24–78 годин залежно від дози та рівня толерантності пацієнта, тому існує загроза рецидиву апное, що обумовлює необхідність проведення інтенсивного моніторингу життєвих функцій пацієнтів протягом цього часу.

Корекція функції серцево-судинної системи починалася з катетеризації судин із метою здійснення контролю тиску та введення інфузійних розчинів. Для пацієнтів II та III груп обов'язковим був моніторинг центрального венозного тиску. Інфузійна терапія здійснювалася з метою відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), втрат електролітів, додавання добових фізіологічних потреб у рідині та проведення детоксикації. Застосовували кристалоїди в композиції з ізотонічними розчинами глюкози та реологічними розчинами, бікарбонатом натрію. При значній гіповолемії в перші 6 годин застосовували введення багатокомпонентних сольових розчинів у дозі 10–20 мл/кг зі швидкістю 500–1000 мл за годину, надалі об'єм і швидкість змінювалися відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Одночасно здійснювали контроль діурезу (орієнтир — 1 мл/кг/год), перспіраційних втрат, центрального венозного тиску.

Промивання шлунка за допомогою зонда є важливим елементом лікування і діагностики при гострому отруєнні МГ. Промивання шлунка до чистих промивних вод здійснювали ізотонічними розчинами, після закінчення вводили сорбенти.

Не слід вводити антидоти (налоксону гідрохлорид) пацієнтам з отруєннями МГ в умовах стаціонару. Численні клінічні випадки підтверджують, що введення незначних доз антидоту (1–2 мл) може спричинити «шквал» циркулярних порушень, що проявляється розвитком набряку легень, гострої серцево-судинної недостатності і набряком мозку. Досі остаточно не визначені механізми таких критичних порушень у відповідь на введення антагоністів опіоїдних рецепторів. Не виключено, що одними з факторів можуть бути різке конкурентне блокування антидотом значної частини опіоїдних рецепторів і вивільнення великої кількості МГ разом із різноманітними медіаторами (дофамін,

серотонін, ГАМКергічні молекули та ін.). Разом із тим короткочасна дія антидоту не забезпечує стабільне відновлення свідомості і дихання, що створює проблему повернення коми й апное.

Особливої уваги потребувала діагностика отруєнь МГ, що ускладнені синдромом тривалої компресії м'яких тканин та гострим пошкодженням нирок (гостре пошкодження нирок, англ. Acute kidney injury). Такі ускладнення спостерігалися в пацієнтів II та III групи. У пацієнтів II групи порушення функції нирок на фоні синдрому тривалої компресії м'яких тканин мали транзиторний характер і при адекватному і своєчасному лікуванні функція нирок самостійно відновлювалася без застосування ГД протягом 72 годин. Лікування пацієнтів II групи складалося з відновлення ОЦК, нормалізації реологічних показників крові, кислотно-лужного стану, після чого здійснювалися введення салуретиків (фуросемід однократно 2 мг/10 кг маси тіла) і спостереження за інтенсивністю сечовиділення. За відсутності діурезу протягом 24 годин починали ГД залежно від волемічного стану пацієнта й індивідуальних особливостей перебігу отруєння, застосовували ультрафільтрацію.

Показанням до гемодіалізу був симптомокомплекс: ішемія м'яких тканин (≥ 5 % від загальної поверхні тіла), олігурія/анурія протягом 24 годин, збільшення рівнів КФК плазми крові, підвищення рівня креатиніну, водно-електролітний і кислотно-лужний дисбаланс, загроза судинного тромбозу внаслідок посилення компресії в зоні ішемії м'яких тканин.

Розвиток синдрому ГПН був обумовлений преренальними (гіповолемія, низький серцевий викид, зниження тону ниркових судин) і ренальними (гостре токсичне ураження паренхіми нирок) чинниками. Протягом перших 72 годин процедури ГД + УФ здійснювалися щоденно до стабілізації показників гомеостазу. Надалі сеанси ГД + УФ проводилися переважно 1 раз на 2–3 доби за індивідуальними показаннями і до повного відновлення діурезу (1,5–2 л/добу) та нормалізації біохімічних і клінічних показників.

Ключовими індикаторами ефективності застосування ГД при отруєнні МГ тяжкого ступеня ми вважаємо такі:

- нормалізацію електролітних показників плазми крові;
- нормалізацію ОЦК;
- зменшення (або усунення) клінічних проявів набряку мозку;
- зменшення периферичних набряків (при компресійному ураженні кінцівок);
- нормалізацію показників креатиніну і сечовини плазми крові;
- зменшення ступеня прояву інтоксикаційного синдрому та метаболічних порушень.

Плазмаферез застосовувався в пацієнтів всіх груп. У пацієнтів I групи процедури ПФ призначали після стабілізації стану пацієнта, зазвичай через 24 години після надходження до відділення. У пацієнтів II та III груп плазмаферез призначався з 3–5-ї доби залежно від стану пацієнта. Орієнтовним показником об'єму ек-

фузії плазми може бути 1 % від маси тіла пацієнта. Максимальний обсяг плазми не повинен перевищувати обсяг, що розраховується за формулою: $0,01 \times m + 200$ мл, де m — маса тіла. Також кількість плазми для видалення можна обчислити через загальний об'єм плазми. Так, за один сеанс не можна видалити більше ніж 1/3 загального об'єму. Об'єм видаленої плазми також залежить від початкової кількості альбумінів крові і може бути обчислений шляхом помноження показника концентрації альбумінів на 15.

Ключовими індикаторами ефективності застосування ПФ при отруєнні МГ тяжкого ступеня ми вважали такі:

- зменшення проявів абстинентного синдрому і підвищення ефективності замісної терапії і знеболювання;
- нормалізацію реологічних показників крові;
- зниження клінічних проявів інтоксикації (нормалізація розрахункових індексів інтоксикації, визначення за методом Кальф-Каліфа Я.).

Важливим компонентом посилення механізмів природної детоксикації при отруєннях МГ є озонування крові. Метод озонотерапії в лікуванні пацієнтів I—III груп здійснювався протягом всього періоду лікування за такими методиками:

— озонування 200 мл фізіологічного розчину (доза озону — 0,48 мг) із наступним внутрішньовенним введенням (щоденно або через день);

— озонування 400 мл крові пацієнта (сумарна доза озону за сеанс — 3,6–5,4 мг) із наступним внутрішньовенним введенням (2–3 рази на тиждень).

Ключові індикатори ефективності озонування при отруєнні МГ тяжкого ступеня були такі: зниження ступеня больового й абстинентного синдрому; поліпшення реологічних показників крові; зменшення ступеня і площі набряку м'яких тканин або зони ішемії; пришвидшення процесів очищення ран і появи грануляційної тканини; скорочення періоду загоєння ран.

У пацієнтів I—III груп супровідна терапія включала: антикоагулянти (гепарин та низькомолекулярні гепарини), амінокислотні розчини (нефротект (фрезеніус) — 250,0 мл), ентеросорбенти, послабляючі засоби (лактозу), знеболюючі, антибіотики, симптоматичні засоби, ентеральне харчування. Місцева терапія зон ішемії м'яких тканин здійснювалася консервативно. На завершальному етапі лікування призначалися фізіотерапія, лікувальний масаж, консультації нарколога, психіатра й інших спеціалістів.

Обговорення

Протягом останніх 3 років нами зібрано масивний клінічний матеріал, який підтверджує, що отруєння МГ є найбільш поширеним видом гострих побутових отруєнь психоактивними речовинами серед дорослих у місті Києві.

За весь період спостереження, що тривав упродовж 2005–2019 рр., було проліковано 1320 пацієнтів, серед яких померли 38 осіб. Аналіз смертельних випадків при отруєнні МГ довів, що 38 % пацієнтів загинули в першу добу після надходження до лікарні з явищами негоспітальної пневмонії — 80 %; хронічної токсичної гепато-

нефропатії — 34,3 %, гострого пошкодження нирок — 11,43 %, масивного рабдоміолізу — 22,9 % та хронічного сепсису — 14,2 % [4]. За період 2018–2019 рр. серед 186 пацієнтів із гострими отруєннями МГ померли 3. Серед причин, що обумовили настання смерті пацієнтів, були такі: тривала гіпоглікемія до моменту госпіталізації, аспірація шлункового вмісту, велика зона ішемії м'яких тканин, пневмонія, тромбоз магістральних судин кінцівок, постреанімаційна хвороба, тяжка супутня соматична патологія.

Установлено, що отруєння спричинені поєднанням МГ й етанолу, є найбільш небезпечними, що підтверджується особливо тяжким станом пацієнтів, розвитком життєво небезпечних ускладнень (синдром тривалої компресії м'яких тканин), досить тривалим періодом інтенсивного лікування і необхідністю застосування методів штучної детоксикації. Різноманітність порушень, що реєструються при клінічному і біохімічному обстеженні таких пацієнтів, підтверджує складність і поліморфізм патологічного процесу, що розгортається у відповідь на дію токсичних агентів МГ і етанолу. Таким чином, комбіновані отруєння МГ становлять в переважній кількості випадків не класичний опіюїдний синдром, а складний комплекс поліорганних ушкоджень.

Дослідження біохімічних показників крові пацієнтів дозволило встановити, що підвищення рівнів ферментів плазми крові (АСАТ, АЛАТ, ЛДГ, КФК, лактату), зниження рівня альбуміну, тромбоцитів і гемоглобіну та фоні підвищення гематологічних індексів токсичності можуть бути покладені в основу прогнозування раннього розвитку системних органних порушень і застосування методів екстракорпоральної детоксикації та можуть бути чутливими маркерами токсичного процесу для даної категорії хворих.

Комплексна терапія із застосуванням методів пролонгованого вено-венозного гемодіалізу з ультрафільтрацією, плазмаферезу й озонування крові дозволила забезпечити високий рівень ефективності лікування, зменшити летальність, скоротити період перебування пацієнтів в умовах відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації. Важливою перевагою зазначеного методу лікування є можливість контролю за периферичними набряками і можливість зменшення компресії м'яких тканин, у результаті чого в жодному випадку не було застосоване хірургічне лікування при ураженні кінцівок внаслідок синдрому тривалої компресії м'яких тканин. У багатьох випадках плани лікування розроблялися індивідуально для кожного окремого пацієнта.

З урахуванням різноманітності токсичних речовин, зокрема постійної появи нових синтетичних наркотиків, що потребують подальшого вивчення, залишається актуальним пошук методів детоксикації, що дозволять у короткі терміни здійснювати корекцію критичних порушень гомеостазу. На наступному етапі дослідження ми плануємо узагальнити підходи до застосування сучасних методів екстракорпоральної детоксикації й органопротекторної терапії при комбінованих отруєннях і підготувати рекомендації для практичних лікарів із цих питань.

Висновки

1. За останнє десятиріччя в Україні проблема гострих отруєнь метадону гідрохлоридом вийшла за межі наркологічної або психіатричної практики та стала справжнім випробуванням для відділень інтенсивної терапії, що спеціалізуються на лікуванні отруєнь. Прийом метадону гідрохлориду часто поєднується з вживанням різноманітних психоактивних речовин, зокрема етанолу, що підвищує загрозу виникнення синдрому тривалої компресії м'яких тканин, рабдоміолізу і гострого пошкодження нирок.

2. Біомаркерами токсичного процесу при комбінованих отруєннях метадону гідрохлоридом тяжкого ступеня можуть слугувати підвищені рівні АСАТ, АЛАТ, ЛДГ, КФК, лактату на фоні гіпоальбумінемії і тромбоцитопенії як свідчення тяжких поліорганних ушкоджень.

3. Різноманітність порушень гомеостазу при комбінованих отруєннях метадону гідрохлоридом й етанолом обумовлює потребу в ранньому застосуванні (протягом перших 24–48 годин) методів екстракорпоральної детоксикації, зокрема поєднання пролонгованого вено-венозного гемодіалізу з ультрафільтрацією, мембранного плазмаферезу й озонотерапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Кучма А.Б., Струк В.Ф., Падалка В.М. Аналіз навантаження на відділення інтенсивної терапії та госпітальний етап невідкладної допомоги за рахунок пацієнтів з гострим отруєнням метадонієм. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 4(75). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/43204>.

2. Недашківський С.М. Гостра ниркова недостатність при тяжких отруєннях метадонієм. *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 1(64). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/40225>.

3. Андрищенко В.В., Калиш М.М., Курдиль Н.В. Особливості комбінованих отруєнь «вуличним» метадонієм. *Медицина неот-*

ложных состояний. 2018. № 1(88). С. 136–141. doi: 10.22141/2224-0586.1.88.2018.124981.

4. Андрищенко В.В., Калиш М.М., Курдиль Н.В. Структура ускладнень, причини летальності та клініко-морфологічні паралелі при гострих отруєннях метадона гідрохлоридом. *Медицина неотложных состояний*. 2018. № 2(89). С. 104–109. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126611.

5. Іващенко О.В., Андрищенко В.В., Богомол А.Г., Калиш М.М., Курдиль Н.В. Сучасні підходи до комплексної діагностики та лікування пацієнтів з комбінованими отруєннями метадонієм в умовах спеціалізованого токсикологічного центру. *Український медичний часопис*. 2018. № 2(124). Т. 2. III/IV. С. 34–37. doi: 10.32471/umj.1680-3051.124.125260.

6. Андрищенко В.В., Курдиль Н.В. Характеристика гематологічних індексів токсичності при комбінованих отруєннях метадонієм і етанолом, ускладнених гострою нирковою недостатністю. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2019. № 2. С. 34–43. doi: 10.33273/2663-4570-2019-86-2-34-43.

7. Іващенко О.В., Недашківський С.М. Особливості клініки, діагностики й лікування при отруєнні метадонієм. *Медицина неотложных состояний*. 2009. № 5(24). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11160>.

8. Persson H.E., Sjöberg G.K., Haines J.A., Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1998. № 36(3). P. 205–213. doi: 10.3109/15563659809028940.

9. Пат. 74280 України, G01 № 33/48, A61B 10/00. Спосіб вибору методу детоксикаційної терапії. М.Г. Проданчук, Б.С. Шейман, О.І. Осадча, Н.О. Волошина (Україна); заявник і власник патенту Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя. № 74280; заявл. 22.01.04; опубл. 15.11.05. Бюл. № 11.

10. Пат. 76227 України, G01 № 33/48, A61B 10/00. Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії. М.Г. Проданчук, Б.С. Шейман, О.І. Осадча, Н.О. Волошина (Україна); заявник і власник патенту Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя. № 76227; заявл. 19.05.04; опубл. 17.07.06. Бюл. № 7.

Отримано/Received 17.06.2020

Рецензовано/Revised 06.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 13.07.2020 ■

Андрищенко В.В.¹, Курдиль Н.В.², Калиш Н.М.¹, Струк В.Ф.³, Падалка В.Н.³

¹ Київська городська клінічна лікарня швидкої медичинської допомоги, г. Київ, Україна

² ГП «Научний центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства здравоохранення України», г. Київ, Україна

³ ГУ «Український науково-практичний центр екстреної медичинської допомоги і медицини катастроф Міністерства здравоохранення України», г. Київ, Україна

Обоснование мероприятий интенсивной терапии и экстракорпоральной детоксикации при комбинированных отравлениях метадонієм

Резюме. *Актуальность.* Острые отравления метадонієм в сочетании с другими психоактивными веществами, в частности этанолом, нередко осложняются синдромом компрессии мягких тканей и острым повреждением почек, что требует использования методов экстракорпоральной детоксикации. *Цель исследования* — изучение эффективности раннего применения гемодиализа с ультрафильтрацией, мембранного плазмафереза и озонирования крови в комплексной терапии

острых отравлений метадонієм тяжелой степени. *Материалы и методы.* Проведен анализ результатов лечения 186 пациентов с отравлением метадонієм в возрасте от 21 до 43 лет обоих полов, которые составляли три группы исследования. Лечение проводилось на базе отделения интенсивной терапии и экстракорпоральной детоксикации Киевской городской клинической больницы скорой медицинской помощи в 2018–2019 гг. Используются клинические, биохимические,

функциональные, химико-аналитические, статистические методы исследования. Показатели в группах сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок; различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. **Результаты.** По результатам проведенного клинического, функционального и лабораторного обследования пациентов с комбинированными отравлениями метадонном выявлена токсическая гепатонепропатия у 34,3 % пациентов, синдром ишемии мягких тканей и олигурия/анурия — у 22,9 %. Причинами развития почечной недостаточности были как прerenальные (гиповолемия, низкий сердечный выброс, снижение тонуса почечных сосудов), так и ренальные факторы (токсическое поражение паренхимы почек). Показанием для гемодиализа был симптомокомплекс: олигурия/анурия в течение 24 часов, повышение уровня КФК плазмы крови, увеличение уровня креатинина, мочевины, лактата, АСАТ, АЛАТ, ЛДГ,

водно-электролитный дисбаланс, ишемия мягких тканей (≥ 5 % площади тела), отек мозга, угроза сосудистого тромбоза вследствие усиления компрессии в зоне ишемии мягких тканей. Применены вено-венозный гемодиализ и ультрафильтрация (CVVHD) у 86 пациентов с острым повреждением почек. **Выводы.** Разнообразие нарушений гомеостаза при комбинированном отравлении метадонном, в частности с наличием синдрома ишемии мягких тканей, требует раннего использования (в течение 24–48 часов) методов экстракорпоральной терапии. Среди таких методов эффективными являются пролонгированный вено-венозный гемодиализ с ультрафильтрацией, мембранный плазмаферез и озонотерапия (внутривенное введение физиологического раствора и аутогемотрансфузия озонированной крови).

Ключевые слова: метадон; острые отравления; гемодиализ; плазмаферез; озонотерапия

V.V. Andryushchenko¹, N.V. Kurdi², M.M. Kalish¹, V.F. Struk³, V.M. Padalka³

¹ Kyiv City Clinical Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine

² State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³ State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Substantiation of intensive care and extracorporeal detoxification measures for combined methadone poisonings

Abstract. Background. The problem of acute poisoning by illegal or "street" methadone in Ukraine today has gone beyond drug or psychiatric practice, and has become a real test for intensive care units specializing in the treatment of poisonings. Acute methadone poisoning in combination with other psychoactive substances, including ethanol, is often accompanied by soft tissue ischemia and acute kidney damage, which requires the use of extracorporeal treatment methods. The purpose was to study the effectiveness of the early use of hemodialysis with ultrafiltration, membrane plasmapheresis and blood ozonation in the comprehensive therapy of acute methadone poisoning. **Materials and methods.** One hundred and eighty-six cases of methadone poisoning were studied. Patients of both sexes, aged 21 to 43 years, were treated in the intensive care and extracorporeal treatment unit of the Kyiv City Clinical Emergency Hospital in 2018–2019. Based on Poisoning Severity scale (PSS) (Persson H.E., 1998) all patients were divided into three groups. Group I: $n = 21$, moderate poisoning (PSS: from 0 to 2.0 points); group II: $n = 79$, severe poisoning (PSS: more than 2.0 up to 3.0 points); group III: $n = 86$, extremely severe poisoning (PSS: more than 3.0 up to 4.0 points). Clinical, biochemical, functional, chemical-analytical, statistical research methods are used. Indicators in the groups were compared using Student's t-test for independent samples; differences were considered statistically

significant at $p \leq 0.05$. **Results.** According to the results of clinical, functional and laboratory examination of patients with combined methadone poisoning, toxic hepatopathy and nephropathy was revealed in 34.3 % of patients, soft tissue ischemia syndrome with oliguria-anuria — in 22.9 %. The causes of renal failure were both prerenal (hypovolemia, low cardiac output, decreased renal vascular tone) and renal factors (toxic damage to the renal parenchyma). Indications for hemodialysis in patients with severe methadone poisoning were: oliguria-anuria for 24 hours; increase of creatinine, urea, lactate, creatine phosphokinase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase levels; water-electrolyte imbalance; brain edema; soft tissue ischemia syndrome (≥ 5 % of body area) and the risk of vascular thrombosis. Continuous venous-venous hemodialysis and ultrafiltration were used in 86 patients with acute renal damage. **Conclusions.** A variety of disorders of homeostasis in combined methadone poisoning, in particular with soft tissue ischemia syndrome, requires the early use (within 24–48 hours) of extracorporeal therapy methods. Among these methods, continuous veno-venous hemodialysis with ultrafiltration, membrane plasmapheresis and ozone therapy (intravenous saline and autohemotransfusion of ozonated blood) were effective. **Keywords:** methadone; acute poisonings; hemodialysis; plasmapheresis; ozone therapy