

Острые отравления метадонем (дольфином) (обзор)

Г. А. Ливанов, А. Т. Лоладзе, Б. В. Батоцыренов, А. Н. Лодягин,
С. И. Глушков, Т. В. Харитоновна, А. А. Иванова, Д. В. Баранов, А. М. Антонова

Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3

Acute Poisoning with Methadone (Dolphin) (Review)

Georgy A. Livanov, Alexander T. Loladze, Bair V. Batotsyrenov,
Alexey N. Lodyagin, Sergey I. Glushkov, Tatiana V. Kharitonova,
Alexandra A. Ivanova, Dmitry V. Baranov, Anna M. Antonova

I. I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine,
3 Budapeshtskaya Str., Saint-Petersburg 192242, Russia

В мировой литературе имеются данные об опыте применения метадона, в основном, как лекарственно-го средства, однако в последние годы во всем мире отмечается рост нелегального использования метадона, в связи с чем растет число госпитализируемых с острыми отравлениями этим синтетическим опиоидом. Цель настоящего обзора - представление современных данных о механизмах токсического действия, избирательной токсичности, токсикокинетики и токсикодинамике метадона (дольфина). В обзоре рассмотрены поражения ЦНС, дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем при острых отравлениях метадонем. Анализировано использование метадона в ряде стран как лекарственного средства «заместительной» терапии при опиатной наркотической зависимости. Показано, что результаты использования антидотной терапии налоксоном при острых отравлениях опиоидами не всегда однозначно свидетельствуют о его достаточной эффективности. Дано обоснование направлений совершенствования интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений метадонем путем использования, помимо общереаниматологических мероприятий, комплексного метаболического антигипоксанта цитофлавина.

Ключевые слова: острые отравления; опиоиды; метадон; героин; гипоксия; налоксон; субстратные антигипоксанты; цитофлавин

Most publications report on the use of methadone as a medication, however an increase of the illegal use of methadone has been demonstrated worldwide over the recent years, thus increasing the number of hospitalizations due to acute poisoning with this synthetic opioid. The aim of the present review was to summarize current data on the mechanisms of toxicity, selective toxicity, toxicokinetics and toxicodynamics of methadone (Dolphin). The involvement of CNS, respiratory, cardiovascular and urinary systems in acute poisoning with methadone was discussed. The practice of use of methadone in many countries as a medicine for the replacement therapy for opiate addicts was analyzed. In addition, it was suggested that the results of the use of naloxone antidote therapy in acute opioid poisoning do not always clearly demonstrate its sufficient efficacy. Ways to improve of the intensive therapy of severe acute poisoning by methadone were substantiated; in addition to general critical care methods, treatment with a complex metabolic antihypoxant cytoflavin should be considered.

Keywords: acute poisoning; opioids; methadone; heroin; hypoxia; naloxone; antihypoxant; cytoflavin

DOI:10.15360/1813-9779-2017-3-48-63

Введение

В настоящее время острые отравления наркотическими средствами являются наиболее актуальной проблемой клинической токсикологии, что подтверждается как числом поступающих больных с отравлениями наркотическими средствами, так и высокой летальностью в этой группе [1, 2]. Особое

Introduction

Currently acute drug poisoning is the most important problem of clinical toxicology, which is confirmed by both the number of patients with drug poisoning and the high mortality rate in this group [1, 2]. Patients with acute poisoning with a synthetic opioid methadone form a special group among all

Адрес для корреспонденции:

Баир Батоцыренов
E-mail: bbair@mail.ru

Correspondence to:

Bair Batotsyrenov
E-mail: bbair@mail.ru

место в группе острых отравлений наркотическими веществами занимают больные с острыми отравлениями синтетическим опиоидом метадонном. В настоящее время отмечается рост нелегального использования метадона во всем мире, что, по данным литературы, связано с развитием технологий, дающих возможность быстрого и массового синтеза этого вещества [3]. Кроме того, отмечается повышенный спрос на метадон со стороны наркозависимых лиц из-за его пролонгированного действия вследствие длительного периода полувыведения. С 1999 по 2004 год рост употребления метадона в мире составил 390% [4]. По данным Американской Ассоциации Токсикологических Центров, в США за период с января 2000 по декабрь 2008 года отмечено 30000 случаев употребления метадона, из которых 2186 больных были в возрасте до 6 лет и 20 из них скончались [5]. В мировой литературе имеются, в основном, данные об опыте применения метадона как лекарственного средства; отравление нередко происходит у больных включенных в «метадоновые программы» (заместительную терапию) [6]. Очень часто у данной категории больных летальный исход наступает в первые две недели от начала проведения заместительной терапии [6]. Известно, что метадон является высокотоксичным средством для больных с отсутствием опиатной зависимости. Следует отметить, что основная часть отравлений метадонном в мире приходится на людей, не включенных в программы «метадоновой заместительной терапии» [7].

По нашим данным, в отделение реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикология) Центра лечения острых отравлений Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в 2012 году было госпитализировано 895 больных в критическом состоянии с отравлениями наркотическими веществами. Отравления метадонном было у 84 (9,4%) больных, из которых умерло 3 человека (3,6%). В 2013 году произошло резкое увеличение количества больных с отравлениями наркотическими веществами до 1672 больных, число пациентов с отравлениями метадонном составило 1078 (64,5%). Из 50 умерших от острых отравлений наркотическими средствами от интоксикаций метадонном скончался 41 (3,8%) больной [3]. В 2014 году из 1910 больных с острыми отравлениями наркотическими веществами 840 человек (44%) было с отравлениями метадонном, из которых 40 (4,8%) человек скончались. В 2015 году из 1419 больных с острыми отравлениями опиоидами 1015 (71,5%) было с острыми отравлениями метадонном, из которых 44 (4,3%) скончалось.

Таким образом, острые отравления метадонном в настоящее время являются серьезной социальной, клинико-экономической и медицинской проблемой.

patients with acute drug poisoning. Nowadays, there is an increase in the illegal use of methadone worldwide, as reported, due to the development of technologies that enable rapid synthesis of large quantities of this substance [3]. In addition, there is an increased demand for methadone from drug addicts because of its prolonged effect due to its long half-life. From 1999 until 2004, there has been a 390% increase of methadone consumption worldwide [4]. According to the statistics of American Association of Poison Control Centers, there were 30000 cases of methadone use in the United States between January 2000 and December 2008, of which 2126 were under 6 years of age, and 20 of those died [5]. Most of the published data refer to the experience of using methadone as a medication; poisoning often occurs in patients included into the «methadone programs» (replacement therapy) [6]. The lethal outcomes in this category of patients occur very often within the first two weeks from the beginning of replacement therapy [6]. It is known that methadone is a highly toxic agent for patients without opiate dependence. It should be noted, that the majority of methadone poisonings worldwide occurred in people who were not included into any «methadone replacement therapy» program [7].

According to our data, 895 critically ill patients with acute opioid poisoning were treated in Intensive Care Unit #3 (toxicology ICU) of the Center of Acute Poisonings in the I. I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine in 2012. Methadone poisoning was found in 84 (9.4%) patients, of which 3 patients died (3.6%). In 2013, there was a dramatic increase in the number of patients with poisoning with narcotic substances to 1672 patients, the number of patients with methadone poisoning was 1078 (64.5%). Of 50 deaths from acute opioid poisoning, methadone intoxication accounted for 41 (3.8%) deaths [3]. In 2014, of 1910 patients with acute opioid poisoning, 840 (44%) had methadone poisoning, 40 (4.8%) of them died. In 2015, of 1419 patients with acute opioid poisoning, 1015 (71.5%) had methadone poisoning, of whom 44 (4.3%) died.

Therefore, acute methadone poisoning is currently a serious social, clinical, economical, and medical problem.

Materials and Methods

A literature search was performed in electronic reference databases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register), WebofScience. The search strategy included any combination of key words «acute poisoning», «opioids», «methadone», «heroin», «hypoxia», «naloxone», «antihypoxants», «cytoflavin» related to the subject of the present review. All keywords were used in the search in all included

Материал и методы

Был проведен поиск публикаций в электронных библиографических базах данных: MEDLINE, EMBASE, Кокрановская библиотека (Cochrane Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register), Web of Science. Стратегия поиска включала любые комбинации ключевых слов «острые отравления», «опиоиды», «метадон», «героин», «гипоксия», «наллоксон», «антигипоксанты», «цитофлавин», относящиеся к теме обзора. Все ключевые слова использовались в поиске во всех включенных базах данных. Списки литературы найденных публикаций просмотрены на предмет поиска соответствующих теме обзора дополнительных исследований. Дополнительные источники включали материалы конференций, экспертные заключения, отчеты производителей лекарственных препаратов о результатах клинических испытаний. Ограничения по языку или дате публикации не устанавливались.

Терминология. Термин «опиоиды» используется для химических веществ, которые воздействуют на опиатные рецепторы. Под «опиатами» понимаются алкалоиды, выделяемые из опиумного мака (морфин, кодеин, тебаин). Полусинтетические опиоиды (героин, оксикодон) были созданы путем химической модификации опиатов. Синтетические опиоиды — это химические соединения, не имеющие отношения к опиатам, но способные связываться с опиатными рецепторами и оказывать сходное действие. Основным представителем синтетических опиоидов является метадон [8, 9].

Результаты и обсуждение

Метадон был разработан в Германии в качестве альтернативы морфину во время Второй мировой войны. Впервые был синтезирован в 1937 немецкими исследователями М. Бокмюлем и Г. Эрхартом [10]. В 1942 году был налажен промышленный выпуск препарата амидон, использовавшегося в качестве анальгетика. Существует миф, что название препарата «дольфин» (другое название метадона) является производным от «Адольф Гитлер». На самом деле название утвердилось в качестве торговой марки уже после Второй мировой войны. Вероятнее всего, в основе названия «дольфин» лежит латинское слово «dolor» (боль) и французское «fin» (конец), то есть буквально «болеутолитель» [11].

Физико-химические свойства. Метадон (6-(диметиламино)-4,4-дифенилгептанон-3) — синтетический препарат из группы опиоидов, применяемый в ряде стран как анальгетик, а также при лечении наркотической зависимости. Метадон находится в списке наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в России запрещен [12]. В странах, где метадон используется как лекарственное средство, препарат выпускается в форме сиропа (Methadone hydrochloride) по 5, 10, 20, 40 и 60 мг, а также в виде таблеток 5 и 10 мг, те-

дatabases. The reference lists of the relevant publications were reviewed in a search for additional research data for the present review. Additional sources included conference materials, expert opinions, drug manufacturers' reports on the results of clinical trials. Language or publication date restrictions were not established.

Terminology. The term «opioids» is used for chemicals that affect opiate receptors. The term «opiates» refers to the alkaloids isolated from opium poppy (morphine, codeine, tebaïn). Semisynthetic opioids (heroin, oxycodone) were created by chemical modification of opiates. Synthetic opioids are chemical compounds that are not related to opiates, but are capable of binding to opiate receptors and have a similar effect. The main representative of synthetic opioids is methadone [8, 9].

Results and Discussion

Methadone was invented in Germany as an alternative to morphine during World War II. The first sample was synthesized in 1937 by German researchers M. Bockmühl and G. Ehrhart [10]. The industrial production of the drug «Amidone», which was used as an analgesic, was set up in 1942. There is a myth that the name of the drug «dolphin» (another name for methadone) is derived from «Adolf Hitler». In fact, the name was established as a trademark already after World War II. Most likely, the word «dolphin» is derived from a combination of the Latin word «dolor» (pain) and the French word «fin» (end), that means, literally, «pain killer» [11].

Physical and chemical properties. Methadone (6-(dimethylamino)-4,4-diphenylheptanone-3) is a synthetic drug from the opioid group used in several countries as an analgesic and as a medicine for the treatment of drug dependence. Methadone is on the list of narcotic drugs and psychotropic substances prohibited for circulation in Russian Federation [12]. In countries where methadone is used as a medicine, it is available in the form of a syrup (Methadone hydrochloride) at 5, 10, 20, 40 and 60 mg and in 5 and 10 mg tablets; the daily therapeutic dose is 60–100 mg. For analgesia, 2.5–10 mg of the drug is administered parenterally [13].

Methadone exists in two isomeric forms. The levorotatory (left-methadone) form produces an approximately 4 times stronger analgesic effect as compared to morphine.

Methadone is manufactured in the form of a hydrochloride salt. It is a white crystalline powder of bitter taste, which melts at a temperature of 233–236°C, is soluble in water, alcohol and chloroform, and insoluble in diethyl ether [14].

Toxicokinetics, toxicodynamics and toxicity. Methadone is a phenylephthylamine, a relatively lipophilic substance; as a result, it is widely distributed throughout all tissues of the body. The substance is a racemic mixture of R- and S-methadone. R-methadone is 8–50 times more potent than S-

рапевтическая доза — от 60 до 100 мг/сут. Для анальгезии 2,5–10 мг вводят парентерально [13].

Метадон существует в двух изомерных формах. У левовращающего (лево-метадона) анальгезирующее действие примерно в 4 раза сильнее, чем у морфина.

Метадон выпускается в виде гидрохлорида. Это белый кристаллический порошок горького вкуса, который плавится при температуре 233–236°C. Растворим в воде, спирте и хлороформе, нерастворим в диэтиловом эфире [14].

Токсикокинетика, токсикодинамика и токсичность. Метадон является фенилэптиламином, относительно липофильным веществом, вследствие чего широко распространяется по всем тканям организма, представляет собой рацемическую смесь R- и S-метадона. R-метадон в 8–50 раз более сильнодействующее вещество, нежели S-метадон. R-энантиомер обуславливает большинство, если не все, опиоидные эффекты [15].

Метадон быстро всасывается при пероральном приеме и через 15–45 минут может определяться в плазме. При пероральном приеме пиковая концентрация держится от 2,5 до 4 часов [16]. Всасывание метадона зависит от нескольких факторов: физико-химических свойств вещества, перистальтики желудочно-кишечного тракта, перфузии кишечника и pH желудочного сока [17].

Средняя биодоступность при пероральном приеме метадона 70–80%, эта величина может варьироваться от 36 до 100%. Этот эффект объясняется значительной индивидуальной изменчивостью активности цитохрома P450 3A4, который отвечает за метаболизм метадона [18].

Биодоступность при ректальном приеме метадона составляет 76%. Препарат имеет большую продолжительность действия, которая длится в среднем около 10 часов [19].

При внутримышечном введении метадона на фармакокинетику препарата влияет место введения. После введения в ягодичные мышцы пиковая концентрация в крови достигается в 2,2–2,5 раза быстрее, чем при введении в дельтовидную мышцу [20].

Средний объем распределения составляет 4,0 л/кг (1,9–8,0 л/кг), вследствие чего метадон хорошо распределяется по тканям организма [21]. Метадон быстро накапливается в тканях и медленно высвобождается обратно в плазму во время перераспределения и элиминации, тем самым способствуя его длительному выведению. Он хорошо проникает через плаценту, и его концентрация в амниотической жидкости становится равной концентрации в материнской плазме [22, 23].

В плазме крови фракция свободного (несвязанного) метадона составляет в среднем 13%, но может значительно изменяться, указан разброс в четыре раза [24, 25].

methadone. R-enantiomer determines the majority, if not all, of its opioid effects [15].

Methadone is rapidly absorbed after oral administration and can be detected in plasma in 15–45 minutes. When taken orally, the peak concentration continues for 2.5 to 4 hours [16]. The absorption of methadone depends on several factors: the physical and chemical properties of the product, the peristalsis of the gastrointestinal tract, and intestinal perfusion and pH [17].

The average bioavailability after oral methadone intake is 70–80%, this proportion can vary from 36 to 100%. This variability is explained by the significant individual variability of cytochrome P450 3A4 activity, which is responsible for methadone metabolism [18].

Bioavailability after rectal administration of methadone is 76%. The drug has a long duration of action, which lasts for an average 10 hours [19].

After intramuscular administration of methadone, the pharmacokinetics of the drug is affected by the injection site. After injection into the gluteal muscle, the peak blood concentration is achieved 2.2–2.5 times faster than when injected into the deltoid muscle [20].

The average volume of distribution is 4.0 l/kg (1.9–8.0 l/kg); thus, methadone is well distributed over the body tissues [21]. Methadone quickly accumulates in tissues and is slowly released back into blood serum during its redistribution and elimination, thereby contributing to its long time of excretion. It penetrates well through the placenta, and its concentration in the amniotic fluid becomes equal to the concentration in the maternal plasma [22, 23].

An average plasma fraction of free (unbound) methadone is 13%, but it can vary significantly, the variations may reach a 4-fold difference [24, 25].

In the blood, methadone binds to the alpha-1-acid glycoprotein (orosomucoid), and also to albumin and globulin. It should be noted that orosomucoid is an acute phase protein and its concentration may increase in tumors or in the case of opioid drug dependence [26]. For example, patients with cancer have a high level of alpha-1-acid glycoprotein, which leads to a decrease in the concentration of the free methadone fraction and, thus, the pharmacologically active concentration of the drug in the circulating blood [27].

At present, there are conflicting data on the safety of prescribing methadone for the replacement therapy [28]. For example, the American Academy of Pediatrics suggests that doses up to 20 mg taken within 24 hours are not dangerous in the lactating women [29]. Recommendations for women receiving methadone replacement therapy suggest not refusing breastfeeding [30, 31]. It is estimated that only 2.8% of the daily dose of 40 mg methadone permeate into breast milk [32].

В крови метадон связывается с альфа-1-кислым гликопротеином (орозомукоидом), также установлена его связь с альбумином и глобулином. Следует отметить, что орозомукоид является острофазным белком и его концентрация может повышаться при опухолях или при формировании зависимости от опиоидов [26]. Например, у больных с раком отмечается высокий уровень альфа-1-кислого гликопротеина, что приводит к уменьшению концентрации свободной фракции метадона и, тем самым, фармакологически активной концентрации препарата в циркулирующей крови [27].

В настоящее время имеются противоречивые данные о безопасности назначения метадона при заместительной терапии [28]. Например, Американская Академия Педиатрии предполагает, что дозы до 20 мг в течении 24 часов не являются опасными для кормящей матери [29]. Имеются рекомендации для женщин, получающих заместительную метадоновую терапию, не отказываться от грудного кормления [30, 31]. Подсчитано, что от суточной дозы метадона 40 мг в грудное молоко попадает только 2,8% [32].

Тем не менее, существует тесная взаимосвязь между материнской дозой метадона и тяжестью неонатального абстинентного синдрома, так как доза, полученная младенцем, зависит от дозы, которую получала мать во время вскармливания.

Основным путем метаболизма метадона является окислительная биотрансформация [33]. Метадон N-деметируется до 2-этилдин-1,5-диметил-3,3-дифенилпирролидин (EDDP), который является неактивным веществом и выводится почками [34, 35].

Метадон также метаболизируется в другой не активный метаболит 2-этил-5-метил-3,3-дифенил-1-пирролин (EMDP) [36, 37] и в малых количествах в два небольших активных метаболита: метадол и норметадол [38].

Основными ферментами, участвующими в окислительном N-деметилировании являются цитохромы CYP3A4 и CYP2B6 [39], другие исследования предполагают также участие CYP2C9, CYP2C19,32 CYP2D6, и CYP2C8 [40–42].

Метадон подвергается стереоселективному метаболизму (N-деметилированию) с участием CYP2B6, преимущественно метаболизируясь в неактивный S-метадон и с участием CYP2C19 метаболизируясь в активный R-метадон [43].

В исследовании *in vitro* было установлено, что метаболический клиренс R-метадона с участием CYP3A4 был примерно в четыре раза выше, чем S-метадона [44]. Было доказано, что количество S- и R-метадона одинаково снижается при острых отравлениях [45]. Накопление метадона происходит из-за длительного периода полувыведения препарата (в среднем 55 часов после однократной дозы и 22–25 при хроническом приеме) [6].

However, there is a strong association between the maternal dose of methadone and the severity of the infantile abstinence syndrome, since the dose received by the infant depends on the dose which the mother received during the breastfeeding.

The main way of methadone metabolism is oxidative biotransformation [33]. Methadone is N-demethylated to 2-ethylindine-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP), which is an inactive substance and is excreted by the kidneys [34, 35].

Methadone is also metabolized to another inactive metabolite, 2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline (EMDP) [36, 37] and in smaller amounts into two minor active metabolites: metadol and normetadol [38].

The main enzymes involved in oxidative N-demethylation are cytochromes CYP3A4 and CYP2B6 [39], other studies also suggest the contribution of CYP2C9, CYP2C19,32 CYP2D6, and CYP2C8 [40–42].

Methadone undergoes stereo-selective metabolism (N-demethylation) involving CYP2B6. It is preferentially metabolized into inactive S-methadone, and into active R-methadone with the involvement of CYP2C19 [43].

One *in vitro* study has found that the metabolic clearance of R-methadone involving CYP3A4 was approximately four times higher than that of S-methadone [44]. It was shown that the concentration of S- and R-methadone decreases equally in acute poisoning [45]. Accumulation of methadone results from a long half-life of the drug (an average of 55 hours after a single dose and 22–25 with chronic intake) [6].

Methadone has demonstrated a very large individual variability in the studies of its toxicokinetics and toxicodynamics, whereby it is a potentially dangerous drug for medical use. There is a 17-fold difference between the groups in which the methadone concentrations were compared after its intravenous administration [16].

Methadone is a mu-opioid receptor agonist and a weak N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor agonist [46]. At the cellular level, opioids inhibit adenylate cyclase and reduce the production of cyclic AMP (cAMP). In the case of chronic use, tolerance develops, resulting in a compensatory increase in adenyl cyclase activity and cAMP concentration with a partial increase in intracellular calcium content and an increase in NMDA activity. [47]. Because of competition for the NMDA receptor, methadone prevents opioid tolerance and opioid withdrawal syndrome [48].

The pharmacokinetics of methadone is characterized by high individual variability. Table 1 shows several key pharmacokinetic parameters.

Currently, there are numerous publications on the effect of methadone on life support systems, pri-

**Фармакокинетика метадона (по Lugo R.A., Satterfield K.L., Kern S.E., 2005) [48].
Pharmacokinetics of methadone (by Lugo R.A., Satterfield K.L., Kern S.E., 2005) [48].**

Parameters	Value of parameters	Range
Bioavailability, %	70–80	36–100
Tmax, h	2,5–4	1–5
Vd _B , l/kg	4,0	1,9–8,0
Binding to proteins, %	87	81–97
Half-life, h	20–35	5–130

Примечание. Parameters – параметры; Value of parameters – значения параметров; Range – диапазон; Bioavailability – биодоступность; h – ч; l/kg – л/кг; Binding to proteins – связывание с белками; Half-life – период полувыведения.

У метадона наблюдается очень большая индивидуальная вариабельность при исследовании его токсикокинетики и токсикодинамики, в силу чего он является потенциально опасным препаратом для использования в медицинских целях. Отмечается 17-кратная разница между группами, в которых сравнивалась концентрация метадона после его внутривенного введения [16].

Метадон является агонистом мю-опиоидного рецептора и слабым агонистом N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептора [46]. На клеточном уровне опиоиды ингибируют аденилатциклазу и снижают производство циклического АМФ (цАМФ). При хроническом употреблении развивается толерантность, в результате чего происходит компенсаторное увеличение активности аденилатциклазы и концентрации цАМФ с частичным ростом содержания внутриклеточного кальция и увеличением NMDA-активности [47]. Из-за конкуренции за NMDA-рецептор метадон предотвращает опиоидную толерантность и опиоидный абстинентный синдром [48].

Фармакокинетика метадона характеризуется выраженной индивидуальной вариабельностью. В таблице приведены несколько ключевых фармакокинетических параметров.

В современной литературе имеются многочисленные сведения о влиянии метадона на системы жизнеобеспечения, в первую очередь, на ЦНС, дыхательную, сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы. Острое отравление метадонном приводит к гипоксическому поражению головного мозга и появлению ишемических очагов, а также прямому поражению мозжечка [49, 50].

В литературе имеются сведения о нарушениях слуха у больных, находящихся на заместительной терапии [51]. Данные изменения могут развиваться как при остром, так и при хроническом отравлении метадонном. Обычно больные отмечают потерю слуха в период пробуждения после угнетения сознания [52]. Кроме того, могут быть и другие вестибулокохлеарные расстройства, такие как: шум в ушах, закладывание ушей и головокружения [53]. Однако патофизиологические механизмы действия метадона на слуховой аппарат человека до конца не известны, не разработано

mainly on the central nervous system, respiratory, cardiovascular and urinary systems. Acute methadone poisoning leads to hypoxic brain damage and the appearance of ischemic foci, and causes direct damage of the cerebellum [49, 50].

Published data has demonstrated impairment of audition in patients undergoing the replacement therapy [51]. These changes may develop in both acute and chronic methadone poisoning. Typically, patients report hearing loss during their recovery after unconscious state [52]. In addition, other vestibule-cochlear symptoms may develop, such as tinnitus, ear blocking, and dizziness [53]. However, neither the pathophysiological mechanisms of action of methadone on the human hearing system are understood, nor treatment has been developed [54].

In studies of the influence of methadone on the respiratory system, both in animals and in humans, respiratory depression was described, accompanied by severe hypoxemia and hypercapnia [55, 56]. The mechanisms of respiratory depression are associated with the impact on the central nervous system, although there is also some effect on the peripheral mechanisms of chemoreception [57–60]. The inhibition of the respiratory center is the main mechanism of action of methadone, which is mediated by the blocking of μ MOR receptors, specifically μ_2 receptors in the medulla oblongata [59]. This mechanism is also proven by the evidence that the respiratory failure caused by methadone is characterized by dose-dependence and reversal by the administration of naloxone. Impaired functions of external respiration are characterized by a decrease in the respiratory volume (VT), partial oxygen pressure and arterial blood pH with an increase in the partial pressure of carbon dioxide [59, 61].

In addition to the central mechanisms of the respiratory system impairment in acute methadone poisoning, pulmonary edema develops sometimes. Its pathogenesis is described in the literature as follows: first, because of hypoxemia and respiratory acidosis, which occur with central depression of respiration and lead to an increase in capillary permeability [62]. Second, the impact of histamine on the pulmonary capillary, whose release is stimulated by both local and systemic effects of methadone. Histamine increases pulmonary capillary permeability [63, 64].

также лечение нарушений слуха, обусловленных метадонем [54].

При исследовании влияния метадона на дыхательную систему и у животных, и у людей отмечается угнетение дыхания с развитием выраженной гипоксемии и гиперкапнии [55, 56]. Механизмы угнетения дыхания связаны с воздействием на центральную нервную систему, хотя имеется и действие на периферические механизмы хеморецепции [57–60]. Угнетение дыхательного центра является основным механизмом действия метадона за счет блокирования μ МОР рецепторов, а конкретно μ_2 рецепторов в продолговатом мозге [59]. Этот факт доказывается также тем, что вызванная метадонем дыхательная недостаточность характеризуется дозозависимостью и возможностью купирования после введения налоксона. Нарушения функций внешнего дыхания характеризуются снижением дыхательного объема (VT), напряжения кислорода и рН в артериальной крови с повышением напряжения углекислого газа [59, 61].

Помимо центральных механизмов поражения системы дыхания при острых отравлениях метадонем иногда отмечается развитие отека легких, патогенез которого описывается в литературе следующим образом. Во-первых, гипоксемия и респираторный ацидоз, которые развиваются при центральной депрессии дыхания, приводят к увеличению капиллярной проницаемости [62]. Во-вторых, сказывается воздействие на легочный капилляр гистамина, стимулятором как местных, так и системных механизмов высвобождения которого является метадон. Гистамин увеличивает проницаемость капилляров [63, 64].

Установлено, что метадон воздействует и на сердечно-сосудистую систему. Экспериментально доказано, что метадон проявляет свои кардиотоксические свойства и воздействует на функции сердца по разным механизмам [65]. Несмотря на утверждения, что метадон является безопасным лекарством, в литературе встречаются описания случаев кардиотоксичности метадона [66, 67]. Продление QT-интервала в основном связано с изменением частоты сердечных сокращений, при исследованиях у 16% больных получающих заместительную терапию доказана кардиотоксичность в виде продления QT-интервала [68]. Пируэтная тахикардия возникает на фоне удлинения интервала QT-интервала. В этом случае комплексы QRS непрерывно меняются по форме, направлению, амплитуде и длительности [69].

В литературе имеются сведения о тяжелых повреждениях почек у больных с острыми отравлениями метадонем, порой достигающие своей крайней форм — острой почечной недостаточности в анурической стадии. Повреждение почек может быть вызвано следующими причинами: пререналь-

It has been demonstrated that methadone also affects the cardiovascular system. It has been experimentally proven that methadone executes its cardiotoxic properties and affects the functions of the heart by involvement of different mechanisms [65]. Despite the claims that methadone is a safe drug, there are numerous descriptions of cases of methadone cardiotoxicity in literature [66, 67]. The prolongation of the QT-interval is mainly due to a change in the heart rate. Some studies have demonstrated that 16% of patients receiving the replacement therapy have cardiac toxicity in the form of prolongation of the QT-interval [68]. Pirouette tachycardia (torsades de pointes) may develop as a result of lengthening of the QT-interval. In this case, QRS complexes continuously change in shape, direction, amplitude and duration [69].

Published data provide the evidence of severe damage to the kidneys in patients with acute methadone poisoning, sometimes reaching its severe form, i.e. acute renal failure in the anuria stage. The damage of kidneys may be caused by the following mechanisms: prerenal (hypotension, centralization of blood circulation) and renal (rhabdomyolysis and hypoxia) [70].

Toxic-chemical analysis. A quantitative analysis of methadone in blood and urine is performed using a gas chromatograph equipped with a nitrogen-phosphorus detector (GC-NPD) [71].

Replacement therapy with methadone. The maintenance replacement therapy program (including methadone maintenance) has been used in more than 60 countries worldwide for almost 40 years and is officially supported by WHO. In 2005, WHO introduced methadone to the list of «essential medicines», the use of which is not only permitted but also considered to be the most effective, justified and safe in opioid dependence. Methadone is known as a drug that demonstrates a positive effect in treatment programs with a well-defined methodology of its prescribing and monitoring [72].

Methadone is widely used to treat opiate dependence [73]. In methadone heroin addicts, methadone significantly contributes to the reduction of morbidity and mortality [74].

However, after a period of high expectations «methadone programs» raise increasing criticism from both doctors and the society in those countries where they were introduced. Reasons for cancellation of their wide use included relatively high toxicity of methadone, which leads to dangerous complications, and slow rate of its excretion from the body [64]. Because of a long half-life of methadone, it is very difficult to control the therapeutic dose, which frequently results in overdose. Although naloxone can attenuate symptoms of poisoning, death can occur within several hours after discharge from the hospital [75].

ные — гипотензия, централизация кровообращения; ренальные — рабдомиолиз, гипоксия [70].

Токсико-химический анализ. Количественный анализ метадона в крови и моче проводится с использованием газового хроматографа, оборудованного азотофосфорным детектором (GC-NPD) [71].

Заместительная терапия метадонном. Программа заместительной поддерживающей терапии (в том числе метадоновой) используется более чем в 60 странах мира на протяжении уже почти 40 лет и официально поддерживается ВОЗ. В 2005 году ВОЗ внесла метадон в список «основных лекарственных средств», использование которых не только разрешено, но и считается наиболее эффективным, оправданным и безопасным при опиоидной зависимости. Метадон, используемый в лечебных программах с четко прописанной методологией назначения и контроля, признается лекарственным средством, имеющим позитивный эффект [72].

Метадон широко используется для лечения опиатной зависимости [73]. У героиновых наркоманов метадон во многом способствовал снижению болезненных проявлений и смертности [74].

Однако «метадоновые программы» после периода неоправданно больших ожиданий стали вызывать все большую критику со стороны как врачей, так и общественности тех стран, где они были внедрены. Причины отказа от их широкого применения: относительно высокая токсичность метадона, приводящая к возникновению достаточно опасных осложнений со стороны внутренних органов; медленная скорость его выведения из организма [64]. В связи пролонгированным временем полувыведения метадона контролировать терапевтическую дозу очень сложно, что приводит к частым передозировкам. Несмотря на то, что с помощью налоксона можно купировать симптомы отравления, смерть может наступить через несколько часов после выписки из стационара [75].

Заместительная терапия имеет два варианта. Первый — применение метадона с целью купирования острых проявлений синдрома отмены героина с литическим снижением доз, второй — с целью длительной «заместительной терапии», так как считается, что назначение метадона приводит к прекращению потребления «уличных наркотиков» (что достаточно сомнительно) [76].

В то же время известно, что метадон очень быстро вызывает привыкание, а в случае прекращения приема — тяжелый и долго не купирующийся абстинентный синдром. Иными словами, регулярный прием метадона означает формирование метадоновой наркомании, которая под вывеской «метадоновая программа» заменяет собой героиновую наркоманию. Например, шведская «метадоновая программа», которая отличается

The replacement therapy has two regimens. The first regimen is the use of methadone for the purpose of reversal of acute manifestations of heroin withdrawal with abrupt decrease of its dose; the second regimen is administration of methadone as a prolonged «replacement therapy,» since it is believed that prescription of methadone leads to a cessation of consumption of «street drugs» (which is unproven) [76].

At the same time, it is known that methadone addiction may develop very rapidly, and its discontinuation causes a severe and prolonged withdrawal syndrome. In other words, the regular use of methadone means the formation of methadone addiction, which, under the name «methadone program», replaces heroin addiction.

For example, the Swedish «methadone program», which is characterized by strict limitations in the selection of patients and strict supervision of compliance with abstinence from «street» drugs (urine test 2–3 times a week, prohibition to appear in certain places where drugs are sold) is aimed at social integration of drug addicts, cessation of crimes, and prevention of early death. However, the a 9-year follow-up study of 279 patients has shown that 33% died, 69% were convicted for crimes, 60% had no job, and 5115 cases of hospital admission were recorded during the participation in the program.

In 1999, O. Schroeder, a member of the International Narcotics Control Board, representing Germany, reported an increase in the number of serious complications associated with the use of methadone and a doubling in mortality; in 1998, he said, 240 people died from methadone in Germany. Methadone is widely used; for example, in Western Europe; over 300000 patients are included into methadone programs; a tendency to delegate this practice from specialized centers to general practitioners, nurses, pharmacists is observed and encouraged; «methadone buses» are used. [77].

At the same time, it may be claimed that the popularity of the methadone replacement therapy programs in many countries has significantly decreased. Practically all authoritative experts indicate that the replacement therapy is not a «decisive» method of treatment, but can be implemented only in a complex of intensive social and therapeutic interventions. It should be taken into account that a significant number of people suffering from drug addiction do not comply with the replacement therapy programs and return to systematic consumption of illegal drugs [76].

Intensive therapy. Standard treatment of acute drug poisoning includes measures to stop further intake and accelerate elimination of the poison, the use of antidotes, a complex of interventions to support vital functions and metabolism, and prevention and treatment of complications [1].

жесткими ограничениями при отборе пациентов и строгим надзором за соблюдением режима воздержания от «уличных» наркотиков (2–3 раза в неделю исследование мочи; запрет появляться в определенных местах, где продаются наркотики, и др.) имеет целью социальную интеграцию наркоманов, прекращение правонарушений, предупреждение ранней смерти. При всем этом изучение судьбы 279 пациентов на протяжении 9 лет показало: 33% умерли, 69% в ходе участия в программе были осуждены за преступления, 60% не работают, имело место 5115 случаев госпитализации.

В 1999 г. член Международного комитета по контролю за наркотиками О. Шредер, представляющий Германию, сообщил о росте числа серьезных осложнений при применении метадона и о увеличении в два раза смертности; в 1998 г., по его словам, в Германии от метадона умерло 240 человек. Применение метадона осуществляется в массовых масштабах, например, в Западной Европе метадоновыми программами охвачено более 300000 больных; наблюдается и поощряется тенденция к переходу практики его использования от специализированных центров к общепрактикующим врачам, медсестрам, фармацевтам; используются «метадоновые автобусы» и др. [77].

Однако, можно констатировать, что популярность программ заместительной терапии метадонем в зарубежных странах существенно снизилась. Практически все авторитетные специалисты указывают, что заместительная терапия не является «решающим» методом лечения, а может реализовываться только в комплексе интенсивных социально-терапевтических мероприятий. Следует принимать во внимание, что значительное количество лиц, страдающих наркоманией, не удерживаются в программах заместительной терапии, так как возвращаются к систематическому потреблению нелегальных наркотиков [76].

Интенсивная терапия. Лечение острых отравлений наркотическими средствами традиционно включает в себя мероприятия по прекращению дальнейшего поступления и ускоренному выведению яда, применению антидотов, а также комплекс мер по поддержанию витальных функций и постоянства внутренней среды организма, профилактику и терапию осложнений [1].

По данным литературы, при острых отравлениях опиоидами наиболее широкое распространение получило использование антидотной терапии путем применения налоксона [8, 9, 11, 69, 78–83]. Фармакологически налоксон является чистым антагонистом опиоидных рецепторов. Он действует по механизму конкурентного антагонизма, блокируя связывание опиоида с рецептором или «отмывая» от него рецептор. Наибольшим средством налоксон обладает к μ -рецепторам.

According to the published literature, the most widely used antidote therapy in acute poisoning with opioids is administration of naloxone [8, 9, 11, 69, 78–83]. Pharmacologically, naloxone is a pure antagonist of opioid receptors. It acts by the mechanism of competitive antagonism, by blocking the binding of the opioid to the receptor, or by washing the receptor away from it. Naloxone possesses the strongest affinity to μ -receptors.

Naloxone was introduced into clinical practice in the late 1960s. Since that there have been numerous reports about its side effects (increased heart rate and blood pressure) and serious complications (pulmonary edema). It is known that the reversal of opioid effects by naloxone is accompanied by hemodynamic changes, which are mediated via inductors such as pain, rapid awakening, and activation of the sympathetic adrenal system, which is not always associated with pain. It was also found that hypothermia due to intraoperative heat loss may occur in patients who received naloxone for opioid effects reversal, while oxygen consumption and minute ventilation increased dramatically (two to three times) [84]. Such metabolic needs also lead to cardiovascular stress caused by the demand of increasing cardiac output. Due to short half-life of naloxone, repeated central respiratory depression is also possible. Renarcotization often occurs after the use of naloxone to reverse the effects of long-acting opioids [85]. It is described that administration of opioid receptor blockers can lead to exacerbation of the withdrawal symptoms. A syndrome of acute lung damage, arterial hypertension and arrhythmia develops sometimes after the administration of naloxone [9]. We conclude that data on the efficacy of naloxone in intensive therapy of acute methadone poisoning in case of a critical condition and hypoxia is questionable. Intensive therapy of complications of severe forms of acute methadone poisoning (respiratory failure, circulatory failure, and impairment of urine excretion) should adhere to the general critical care principles. In this case, early removal of the toxicant from the body becomes crucial [1, 86]. Available literature data support evidence of high efficacy of intestinal lavage in intravenous methadone poisoning [87].

It should be noted, that in most of patients admitted to the ICU with acute poisoning with methadone, the severity of the condition is determined by metabolic disorders associated with the duration and severity of hypoxia in addition to specific mechanisms attributed to the poison. Therefore, treatment of severe complicated forms of acute methadone poisoning should be directed, among other goals, to elimination of the universal damaging factors. The syndrome-directed approach to the therapy of critical conditions in acute poisoning is supported by leading experts of the Russian Federation [1, 86, 88].

Налоксон был введен в клиническую практику в конце 1960-х гг., имелись сообщения о его побочных эффектах (увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления) и более серьезных осложнениях (отек легких). Известно, что снятие действия опиоидов налоксоном сопровождается гемодинамическими сдвигами, путем опосредованных механизмов, таких как боль, быстрое пробуждение и активация симпатoadренальной системы, которое не всегда связано с болью. Также установлено, что у больных, получавших налоксон для купирования действия опиоидов, отмечалась гипотермия из-за интраоперационных потерь тепла, при этом резко (в два-три раза) возрастало потребление кислорода и минутная вентиляция легких [84]. Такие метаболические потребности также приводят к напряжению сердечно-сосудистой системы за счет увеличения сердечного выброса. В связи с коротким периодом полувыведения налоксона возможно повторное центральное угнетение дыхания. «Ренаркотизация» чаще возникает после использования налоксона для снятия эффектов опиоидов длительного действия [85]. Описано, что введение блокаторов опиатных рецепторов может привести к обострению развития абстинентного синдрома. Иногда после введения налоксона может развиваться синдром острого повреждения легких, артериальная гипертензия и аритмии [9]. На наш взгляд, данные об эффективности налоксона в интенсивной терапии острых отравлений метадонном в случаях развития критического состояния и гипоксии вызывают сомнения. При интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений метадонном в случаях развития осложнений в виде ОДН, гемодинамических нарушений, нарушений со стороны мочевыделительной системы необходимо придерживаться общереаниматологической тактики ведения больных. При этом необходимо использовать методы по скорейшему выведению токсиканта из организма [1, 86]. По литературным данным имеются сведения о высокой эффективности использования кишечного лаважа при внутривенных отравлениях метадонном [86, 87].

Следует отметить, что у большинства поступающих в реанимационные отделения больных с острыми отравлениями, помимо специфических механизмов действия метадона, тяжесть состояния определяют метаболические расстройства, связанные с длительностью и тяжестью гипоксии. Поэтому терапия тяжелых осложненных форм острых отравлений метадонном должна быть направлена, в том числе, на коррекцию универсальных механизмов поражений. О важности синдромного подхода к терапии критических состояний при острых от-

The most promising approach in the treatment of critical conditions caused by acute drug poisoning is a complex pathogenetic-based treatment program, which includes the fastest and most effective elimination of external intoxication, increase of the capacity of oxygen transport systems, elimination of hypoxia, internal intoxication, disturbances of blood viscosity and microcirculation, and the use of immunomodulators.

One of the leading goals of intensive therapy of acute methadone poisoning is the fastest and most effective correction of metabolic disorders associated with pre-existing and persisting hypoxia. In the current clinical practice the so-called substrate anti-hypoxants containing succinate are used [89–92]. It should be noted that the stimulation of succinate-dependent oxidation is the fastest alternative way of correction of tissue hypoxia [92, 93].

Nowadays, cytoflavin is the most widely used for this purpose medication in the medicine of critical states, which is a balanced complex of a metabolite (succinic acid), an activator of metabolic processes (riboxin), and two coenzymes-vitamins (riboflavin-mononucleotide (vitamin B2) and nicotinamide (vitamin PP)) [94].

In hypoxia, which is associated with abrupt decrease in the activity of NAD-dependent enzymes of the Krebs cycle, there is an urgent need to activate alternative NAD metabolic pathways, and, above all, the succinate dehydrogenase shunt, where oxidizing of succinic acid takes place. To activate succinate dehydrogenase, which, by its structure, is an iron-sulfur flavoprotein, a coenzyme — flavin mononucleotide (FMN), a derivative of vitamin B2, may be used [95].

Riboflavin possesses a direct antihypoxic effect associated with an increase in the activity of flavin reductases and the restoration of the level of macroergic agents (ATP and creatine phosphate), and antioxidant properties, conditioned by the reduction of oxidized glutathione [96].

Riboflavin stimulates the utilization of succinate, activates the system of mitochondrial transport of protons through the glycerophosphate «shuttle» mechanism.

Nicotinamide is a selective inhibitor of the poly-ADP-ribosyl-synthase, which is formed during ischemia and causes loss of function of intracellular proteins and subsequent cell apoptosis [97].

The antioxidant and antihypoxic effects of inosine are realized by several interrelated metabolic pathways:

1) activation of NAD synthesis in mitochondria from nicotinamide, where riboxin acts as a ribose donor;

2) stimulation of anaerobic glycolysis with the formation of lactate and NAD^+ ;

3) inhibition of the enzyme xanthine oxidase and suppression of free radical reactions [98].

равлениях пишут в своих работах ведущие специалисты РФ [1, 86, 88].

Наиболее перспективным направлением в лечебных программах критических состояний при острых отравлениях наркотическими средствами становится комплексное патогенетическое воздействие, включающее в себя максимально быстрое и эффективное снижение уровня экзотоксикоза, повышение эффективности кислород-транспортных систем и уменьшения последствий уже имеющейся гипоксии, проявлений эндотоксикоза, воздействие на микроциркуляцию и реологические свойства крови, использование иммуномодуляторов.

Одним из ведущих направлений интенсивной терапии острых отравлений метадонном является максимально быстрая и эффективная коррекция метаболических расстройств, связанных с перенесенной и продолжающейся гипоксией. В настоящее время в клинической практике применяют субстратные антигипоксанты, содержащие сукцинат [89–92]. Следует отметить, что для коррекции гипоксии наиболее быстрым альтернативным путем является стимуляция сукцинатзависимого окисления [92, 93].

В настоящее время наиболее широко в медицине критических состояний используется цитофлавин, который представляет собой сбалансированный комплекс из метаболита — янтарной кислоты, активатора обменных клеточных процессов — рибоксина и двух коферментов-витаминов — рибофлавина-мононуклеотида (витамин В2) и никотинамида (витамин РР) [94].

В условиях гипоксии при резком снижении активности NAD-зависимых ферментов цикла Кребса, остро встает необходимость активации альтернативных NAD метаболических потоков, и прежде всего окисляющего янтарную кислоту сукцинат-дегидрогеназного шунта. Для активации сукцинатдегидрогеназы, которая по своей структуре является железосернистым флавопротеином, используют кофермент — флавина мононуклеотид (FMN) — производное витамина В2 [95].

У рибофлавина установлено прямое антигипоксическое действие, связанное с увеличением активности флавиновых редуктаз и восстановлением уровня макроэргов — АТФ и креатинфосфата, и антиоксидантные свойства, обусловленные восстановлением окисленного глутатиона [96].

Рибофлавин стимулирует утилизацию сукцината, активирует систему митохондриального транспорта протонов через глицерофосфатный «челночный» механизм.

Никотинамид является селективным ингибитором образующегося при ишемии фермента поли-АДФ-рибозилсинтетазы, приводящего к дисфункции внутриклеточных белков и последующему апоптозу клеток [97].

Sodium succinate by its pharmacological properties belongs to the so-called substrate (metabolic) antihypoxants [93]. Its antihypoxic, antitoxic, and antioxidant activity was confirmed in the routine clinical practice of critical care.

It should be noted that the problem of acute methadone poisoning is still urgent. Deep knowledge of the mechanisms of the toxic effect of this drug makes it possible to clearly formulate the goals of intensive therapy: general intensive care (maintenance of life support systems), reasonable antidote therapy (morphine receptor antagonists), control of hypoxia and its consequences (ensuring effective delivery of oxygen and the use of substrate antihypoxants), prevention of severe complications and early initiation of intensive care aimed on possible life-threatening sequelae (brain edema, pulmonary edema, aspiration of gastric contents, systemic rhabdomyolysis, postural compression syndrome, etc.).

Антиоксидантное антигипоксическое действие инозина реализуется целым рядом взаимосвязанных метаболических путей:

1) активацией синтеза NAD в митохондриях из никотинамида, где рибоксин выступает в качестве донора рибозы;

2) стимуляцией анаэробного гликолиза с образованием лактата и NAD⁺;

3) ингибированием фермента ксантиноксидазы и подавлением радикальных процессов [98].

Сукцинат натрия по фармакологическим свойствам относится к субстратным (метаболическим) антигипоксантам [93]. В клинике критических состояний выявлены антигипоксические, антитоксические, антиоксидантные свойства препарата.

В заключение необходимо отметить, что актуальность острых отравлений метадонном в настоящее время остается высокой. Глубокие знания механизмов токсического действия этого наркотического средства позволяют четко сформулировать направления интенсивной терапии: общереаниматологические меры (поддержание систем жизнеобеспечения), рациональная антидотная терапия (антагонисты морфиновых рецепторов), борьба с гипоксией и ее последствиями (обеспечение эффективной доставки кислорода и применение субстратных антигипоксантов), профилактика и раннее начало проведения интенсивной терапии с включением комплекса диагностических и лечебных мероприятий при осложненных формах острых отравлений (отек-набухание головного мозга, отек легких, аспирация желудочным содержимым, системный рабдомиолиз, синдром позиционного сдавления и др.).

Литература

1. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 434.
2. Лоладзе А.Т., Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Коваленко А.Л., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Баранов Д.В., Антонова А.М., Харитонова Т.В. Острые отравления диацилморфином (героином) (обзор). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 64–81. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-6-64-81>
3. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>
4. Methadone diversion, abuse, and misuse: deaths increasing at alarming rate. National Drug Intelligence Center, U.S. Department of Justice. Washington, DC, USA, 2007. <https://www.justice.gov/archive/ndic/pubs25/25930/index.htm>
5. Marcus S.M. Accidental death from take home methadone maintenance doses: a report of a case and suggestions for prevention. *Child Abuse Negl.* 2011; 35 (1): 1–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2010.08.003>. PMID: 21316105
6. Buster M.C., van Brussel G.H., van den Brink W. An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction*. 2002; 97 (8): 993–1001. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00179.x>. PMID: 12144602
7. Elzey M.J., Barden S.M., Edwards E.S. Patient characteristics and outcomes in unintentional, non-fatal prescription opioid overdoses: a systematic review. *Pain Physician*. 2016; 19 (4): 215–228. PMID: 27228510
8. Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. New York, NY: Elsevier Scientific Publ. Co.; 1988: 1512.
9. Hoffman R., Howland M.A., Lewin N., Nelson L., Goldfrank L. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015: 1904.
10. Bockmühl M., Ehrhart G. Über eine neue Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen, I. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1949; 561 (1): 52–85.
11. Preston A., O'Connor S. The Methadone Handbook. 3rd ed. UK: Island Press; 1996: 36.
12. Список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии и законодательством РФ и международными договорами РФ (список I). <http://www.yourist-ufa.ru/criminal-law-news/577-228-2281-229-2291.html>.
13. Gourelay D.L., Heit H.A., Almahrezi A. Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Med.* 2005; 6 (2): 107–112. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.05031.x>. PMID: 15773874
14. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. М.: МЕДпресс-информ; 2009: 200.
15. Reisine T., Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: *Limbird L.E., Hardman J.G. (eds.) Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996: 521–555.
16. Eap C.B., Buclin T., Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41 (14): 1153–1193. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200241140-00003>. PMID: 12405865
17. de Castro J., Aguirre C., Rodríguez-Sasiain J.M., Gómez E., Garrido M.J., Calvo R. The effect of changes in gastric pH induced by omeprazole on the absorption and respiratory depression of methadone. *Biopharm. Drug Dispos.* 1996; 17 (7): 551–563. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-081X\(199610\)17:7<551::AID-BDD967>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-081X(199610)17:7<551::AID-BDD967>3.0.CO;2-1). PMID: 8894114
18. Ferrari A., Coccia C.P., Bertolini A., Sternieri E. Methadone–metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol. Res.* 2004; 50 (6): 551–559. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2004.05.002>. PMID: 15501692
19. Dale O., Sheffels P., Kharasch E.D. Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58 (2): 156–162. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02116.x>. PMID: 15255797
20. Grabinski P.Y., Kaiko R.F., Rogers A.G., Houde R.W. Plasma levels and analgesia following deltoid and gluteal injections of methadone and morphine. *J. Clin. Pharmacol.* 1983; 23 (1): 48–55. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1983.tb02704.x>. PMID: 6841658
21. de Vos J.W., Geerlings P.J., van den Brink W., Ufkes J.G., van Wilgenburg H. Pharmacokinetics of methadone and its primary metabolite in 20 opiate addicts. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 48 (5): 361–366. <https://doi.org/10.1007/BF00194951>. PMID: 8641323

References

1. Luzhnikov E.A., Kostomarov L.G. Acute poisonings. Manual for doctors. Moscow: Meditsina Publishers; 2000: 434. [In Russ.]
2. Loladze A.T., Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Kovalenko A.L., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Baranov D.V., Antonova A.M., Kharitonova T.V. Acute diacetylmorphine (heroin) intoxication (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (6): 64–81. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-6-64-81>. [In Russ., In Engl.]
3. Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Y., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A. The clinical course and correction of metabolic disturbances in patients with severe methadone poisoning. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>. [In Russ., In Engl.]
4. Methadone diversion, abuse, and misuse: deaths increasing at alarming rate. National Drug Intelligence Center, U.S. Department of Justice. Washington, DC, USA, 2007. <https://www.justice.gov/archive/ndic/pubs25/25930/index.htm>
5. Marcus S.M. Accidental death from take home methadone maintenance doses: a report of a case and suggestions for prevention. *Child Abuse Negl.* 2011; 35 (1): 1–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2010.08.003>. PMID: 21316105
6. Buster M.C., van Brussel G.H., van den Brink W. An increase in overdose mortality during the first 2 weeks after entering or re-entering methadone treatment in Amsterdam. *Addiction*. 2002; 97 (8): 993–1001. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00179.x>. PMID: 12144602
7. Elzey M.J., Barden S.M., Edwards E.S. Patient characteristics and outcomes in unintentional, non-fatal prescription opioid overdoses: a systematic review. *Pain Physician*. 2016; 19 (4): 215–228. PMID: 27228510
8. Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. New York, NY: Elsevier Scientific Publ. Co.; 1988: 1512.
9. Hoffman R., Howland M.A., Lewin N., Nelson L., Goldfrank L. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015: 1904.
10. Bockmühl M., Ehrhart G. Über eine neue Klasse von spasmolytisch und analgetisch wirkenden Verbindungen, I. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1949; 561 (1): 52–85.
11. Preston A., O'Connor S. The Methadone Handbook. 3rd ed. UK: Island Press; 1996: 36.
12. The list of narcotic drugs and psychotropic substances, the turnover of which in the Russian Federation is prohibited in accordance with the laws of the Russian Federation and international treaties of the Russian Federation (list I). <http://www.yourist-ufa.ru/criminal-law-news/577-228-2281-229-2291.html>. [In Russ.]
13. Gourelay D.L., Heit H.A., Almahrezi A. Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Med.* 2005; 6 (2): 107–112. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.05031.x>. PMID: 15773874
14. Vergeichik T.Kh. Toxicological chemistry. Moscow: MEDpress-inform; 2009: 200.
15. Reisine T., Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: *Limbird L.E., Hardman J.G. (eds.) Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996: 521–555.
16. Eap C.B., Buclin T., Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41 (14): 1153–1193. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200241140-00003>. PMID: 12405865
17. de Castro J., Aguirre C., Rodríguez-Sasiain J.M., Gómez E., Garrido M.J., Calvo R. The effect of changes in gastric pH induced by omeprazole on the absorption and respiratory depression of methadone. *Biopharm. Drug Dispos.* 1996; 17 (7): 551–563. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-081X\(199610\)17:7<551::AID-BDD967>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-081X(199610)17:7<551::AID-BDD967>3.0.CO;2-1). PMID: 8894114
18. Ferrari A., Coccia C.P., Bertolini A., Sternieri E. Methadone–metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol. Res.* 2004; 50 (6): 551–559. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2004.05.002>. PMID: 15501692
19. Dale O., Sheffels P., Kharasch E.D. Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58 (2): 156–162. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02116.x>. PMID: 15255797
20. Grabinski P.Y., Kaiko R.F., Rogers A.G., Houde R.W. Plasma levels and analgesia following deltoid and gluteal injections of methadone and morphine. *J. Clin. Pharmacol.* 1983; 23 (1): 48–55. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1983.tb02704.x>. PMID: 6841658
21. de Vos J.W., Geerlings P.J., van den Brink W., Ufkes J.G., van Wilgenburg H. Pharmacokinetics of methadone and its primary metabolite in 20 opiate addicts. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 48 (5): 361–366. <https://doi.org/10.1007/BF00194951>. PMID: 8641323

Reviews

22. *Blinick G., Inturrisi C.E., Jerez E., Wallach R.C.* Amniotic fluid methadone in women maintained on methadone. *Mt. Sinai J. Med.* 1974; 41 (2): 254–259. PMID: 4544621
23. *Blinick G., Inturrisi C.E., Jerez E., Wallach R.C.* Methadone assays in pregnant women and progeny. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975; 121 (5): 617–621. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(75\)90461-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(75)90461-5). PMID: 1115163
24. *Eap C.B., Cuendet C., Baumann P.* Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: role of the variants of alpha 1-acid glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47 (3): 338–346. <https://doi.org/10.1038/clpt.1990.37>. PMID: 2311335
25. *Wilkins J.N., Ashofteh A., Setoda D., Wheatley W.S., Huigen H., Ling W.* Ultrafiltration using the AmiconMPS-1 for assessing methadone plasma protein binding. *Ther. Drug Monit.* 1997; 19 (1): 83–87. <https://doi.org/10.1097/00007691-199702000-00015>. PMID: 9029753
26. *Abramson F.P.* Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982; 32 (5): 652–658. <https://doi.org/10.1038/clpt.1982.217>. PMID: 7128006
27. *Romach M.K., Piafsky K.M., Abel J.G., Khouw V., Sellers E.M.* Methadone binding to orosomucoid (alpha 1-acid glycoprotein): determinant of free fraction in plasma. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 29 (2): 211–217. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.34>. PMID: 7193106
28. *Malpas T.J., Darlow B.A., Lennox R., Horwood L.J.* Maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* 1995; 35 (2): 175–177. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.1995.tb01863.x>. PMID: 7677682
29. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* 1983; 72 (6): 895–902. PMID: 6139783
30. *Wojnar-Horton R.E., Kristensen J.H., Yapp P., Ilett K.F., Duscil L.J., Hackett L.P.* Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44 (6): 543–547. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00624.x>. PMID: 9431829
31. *McCarthy J.J., Posey B.L.* Methadone levels in human milk. *J. Hum. Lact.* 2000; 16 (2): 115–120. <https://doi.org/10.1177/089033440001600206>. PMID: 11153342
32. *Begg E.J., Malpas T.J., Hackett L.P., Ilett K.F.* Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52 (6): 681–685. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01506.x>. PMID: 11736879
33. *Beckett A.H., Taylor J.F., Casy A.F., Hassan M.M.* The biotransformation of methadone in man: synthesis and identification of a major metabolite. *J. Pharm. Pharmacol.* 1968; 20 (10): 754–762. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1968.tb09634.x>. PMID: 4386743
34. *Verebely K., Volavka J., Mulé S., Resnick R.* Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 18 (2): 180–190. <https://doi.org/10.1002/cpt.1975182180>. PMID: 1149368
35. *Anggård E., Gunne L.M., Homstrand J., McMahon R.E., Sandberg C.G., Sullivan H.R.* Disposition of methadone in methadone maintenance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 17 (3): 258–266. <https://doi.org/10.1002/cpt.1975173258>. PMID: 1120392
36. *Iribarne C., Berthou F., Baird S., Dréano Y., Picart D., Bail J.P., Beaune P., Ménez J.F.* Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem. Res. Toxicol.* 1996; 9 (2): 365–373. <http://dx.doi.org/10.1021/tx950116m>. PMID: 8839037
37. *Moody D.E., Alburges M.E., Parker R.J., Collins J.M., Strong J.M.* The involvement of cytochrome P4503A4 in the N-demethylation of L-alpha-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25 (12): 1347–1353. PMID: 9394023
38. *Peng P.W., Tumber P.S., Gourlay D.* Review article: perioperative pain management of patients on methadone therapy. *Can. J. Anaesth.* 2005; 52 (5): 513–523. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03016532>. PMID: 15872131
39. *Kharasch E.D., Hoffer C., Whittington D., Sheffels P.* Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and mitotic effects of methadone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 76 (3): 250–269. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2004.05.003>. PMID: 15371986
40. *Foster D.J., Somogyi A.A., Bochner F.* Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47 (4): 403–412. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00921.x>. PMID: 10233205
41. *Bertschy G., Eap C.B., Powell K., Baumann P.* Fluoxetine addition to methadone in addicts: pharmacokinetic aspects. *Ther. Drug Monit.* 1996; 18 (5): 570–572. <https://doi.org/10.1097/00007691-199610000-00008>. PMID: 8885121
42. *Eap C.B., Bertschy G., Powell K., Baumann P.* Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 17 (2): 113–117. <https://doi.org/10.1097/00004714-199704000-00010>. PMID: 10950475
22. *Blinick G., Inturrisi C.E., Jerez E., Wallach R.C.* Amniotic fluid methadone in women maintained on methadone. *Mt. Sinai J. Med.* 1974; 41 (2): 254–259. PMID: 4544621
23. *Blinick G., Inturrisi C.E., Jerez E., Wallach R.C.* Methadone assays in pregnant women and progeny. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975; 121 (5): 617–621. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(75\)90461-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(75)90461-5). PMID: 1115163
24. *Eap C.B., Cuendet C., Baumann P.* Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: role of the variants of alpha 1-acid glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47 (3): 338–346. <https://doi.org/10.1038/clpt.1990.37>. PMID: 2311335
25. *Wilkins J.N., Ashofteh A., Setoda D., Wheatley W.S., Huigen H., Ling W.* Ultrafiltration using the AmiconMPS-1 for assessing methadone plasma protein binding. *Ther. Drug Monit.* 1997; 19 (1): 83–87. <https://doi.org/10.1097/00007691-199702000-00015>. PMID: 9029753
26. *Abramson F.P.* Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982; 32 (5): 652–658. <https://doi.org/10.1038/clpt.1982.217>. PMID: 7128006
27. *Romach M.K., Piafsky K.M., Abel J.G., Khouw V., Sellers E.M.* Methadone binding to orosomucoid (alpha 1-acid glycoprotein): determinant of free fraction in plasma. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 29 (2): 211–217. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.34>. PMID: 7193106
28. *Malpas T.J., Darlow B.A., Lennox R., Horwood L.J.* Maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* 1995; 35 (2): 175–177. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.1995.tb01863.x>. PMID: 7677682
29. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* 1983; 72 (6): 895–902. PMID: 6139783
30. *Wojnar-Horton R.E., Kristensen J.H., Yapp P., Ilett K.F., Duscil L.J., Hackett L.P.* Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44 (6): 543–547. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00624.x>. PMID: 9431829
31. *McCarthy J.J., Posey B.L.* Methadone levels in human milk. *J. Hum. Lact.* 2000; 16 (2): 115–120. <https://doi.org/10.1177/089033440001600206>. PMID: 11153342
32. *Begg E.J., Malpas T.J., Hackett L.P., Ilett K.F.* Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52 (6): 681–685. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01506.x>. PMID: 11736879
33. *Beckett A.H., Taylor J.F., Casy A.F., Hassan M.M.* The biotransformation of methadone in man: synthesis and identification of a major metabolite. *J. Pharm. Pharmacol.* 1968; 20 (10): 754–762. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1968.tb09634.x>. PMID: 4386743
34. *Verebely K., Volavka J., Mulé S., Resnick R.* Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 18 (2): 180–190. <https://doi.org/10.1002/cpt.1975182180>. PMID: 1149368
35. *Anggård E., Gunne L.M., Homstrand J., McMahon R.E., Sandberg C.G., Sullivan H.R.* Disposition of methadone in methadone maintenance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 17 (3): 258–266. <https://doi.org/10.1002/cpt.1975173258>. PMID: 1120392
36. *Iribarne C., Berthou F., Baird S., Dréano Y., Picart D., Bail J.P., Beaune P., Ménez J.F.* Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem. Res. Toxicol.* 1996; 9 (2): 365–373. <http://dx.doi.org/10.1021/tx950116m>. PMID: 8839037
37. *Moody D.E., Alburges M.E., Parker R.J., Collins J.M., Strong J.M.* The involvement of cytochrome P4503A4 in the N-demethylation of L-alpha-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25 (12): 1347–1353. PMID: 9394023
38. *Peng P.W., Tumber P.S., Gourlay D.* Review article: perioperative pain management of patients on methadone therapy. *Can. J. Anaesth.* 2005; 52 (5): 513–523. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03016532>. PMID: 15872131
39. *Kharasch E.D., Hoffer C., Whittington D., Sheffels P.* Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and mitotic effects of methadone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 76 (3): 250–269. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2004.05.003>. PMID: 15371986
40. *Foster D.J., Somogyi A.A., Bochner F.* Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47 (4): 403–412. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00921.x>. PMID: 10233205
41. *Bertschy G., Eap C.B., Powell K., Baumann P.* Fluoxetine addition to methadone in addicts: pharmacokinetic aspects. *Ther. Drug Monit.* 1996; 18 (5): 570–572. <https://doi.org/10.1097/00007691-199610000-00008>. PMID: 8885121
42. *Eap C.B., Bertschy G., Powell K., Baumann P.* Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 17 (2): 113–117. <https://doi.org/10.1097/00004714-199704000-00010>. PMID: 10950475

43. Gerber J.G., Rhodes R.J., Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality*. 2004; 16 (1): 36–44. <http://dx.doi.org/10.1002/chir.10303>. PMID: 14628297
44. Wang J.S., DeVane C.L. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone *in vitro*. *Drug Metab. Dispos.* 2003; 31 (6): 742–747. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.6.742>. PMID: 12756206
45. Mégarbane B., Declèves X., Bloch V., Bardin C., Chast F., Baud F.J. Case report: quantification of methadone-induced respiratory depression using toxicokinetic/toxicodynamic relationships. *Crit. Care*. 2007; 11 (1): R5. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5150>. PMID: 17224045
46. Ebert B., Thorkildsen C., Andersen S., Christrup L.L., Hjed H. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 56 (5): 553–559. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00088-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00088-4). PMID: 9783723
47. Liu J.G., Anand K.J. Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2001; 38 (1–2): 1–19. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00057-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00057-1). PMID: 11750924
48. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1999; 30 (3): 289–304. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00020-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00020-X). PMID: 10567729
49. Lugo R.A., Satterfield K.L., Kern S.E. Pharmacokinetics of methadone. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2005; 19 (4): 13–24. https://doi.org/10.1080/J354v19n04_05. PMID: 16431829
50. Rando J., Szari S., Kumar G., Lingadevaru H. Methadone overdose causing acute cerebellitis and multi-organ damage. *Am. J. Emerg. Med.* 2016; 34 (2): 343.e1-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.032>. PMID: 26164407
51. Isaacson J.E., Vora N.M. Differential diagnosis and treatment of hearing loss. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68 (6): 1125–1132. PMID: 14524400
52. Oh A.K., Ishiyama A., Baloh R.W. Deafness associated with abuse of hydrocodone/acetaminophen. *Neurology*. 2000; 54 (12): 2345. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.12.2345>. PMID: 10881270
53. Ishiyama A., Ishiyama G., Baloh R.W., Evans C.J. Heroin-induced reversible profound deafness and vestibular dysfunction. *Addiction*. 2001; 96 (9): 1363–1364. PMID: 11683145
54. Shaw K.A., Babu K.M., Hack J.B. Methadone, another cause of opioid-associated hearing loss: a case report. *J. Emerg. Med.* 2011; 41 (6): 635–639. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.11.014>. PMID: 21145191
55. Chevillard L., Mégarbane B., Baud F.J., Risède P., Declèves X., Mager D., Milan N., Ricordel I. Mechanisms of respiratory insufficiency induced by methadone overdose in rats. *Addict. Biol.* 2010; 15 (1): 62–80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00184.x>. PMID: 20002023
56. Swegle J.M., Wensel D.D. The safety of methadone hydrochloride. *Expert Opin. Drug Saf.* 2008; 7 (1): 5–8. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.7.1.5>. PMID: 18171310
57. Fone K.C., Wilson H. The effects of alfentanil and selected narcotic analgesics on the rate of action potential discharge of medullary respiratory neurones in anaesthetized rats. *Br. J. Pharmacol.* 1986; 89 (1): 67–76. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1986.tb11121.x>. PMID: 2879593
58. van den Hoogen R.H., Colpaert F.C. Respiratory effects of morphine in awake unrestrained rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 237 (1): 252–259. PMID: 3083095
59. Shook J.E., Watkins W.D., Camporesi E.M. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142 (4): 895–909. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/142.4.895>. PMID: 2171388
60. Bailey P.L., Lu J.K., Pace N.L., Orr J.A., White J.L., Hamber E.A., Slawson M.H., Crouch D.J., Rollins D.E. Effects of intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 26; 343 (17): 1228–1234. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200010263431705>. PMID: 11071674
61. Pfeiffer A., Feuerstein G., Kopin I.J., Faden A.I. Cardiovascular and respiratory effects of mu-, delta- and kappa-opiate agonists microinjected into the anterior hypothalamic brain area of awake rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 225 (3): 735–741. PMID: 6306217
62. Zyroff J., Slovis T.L., Nagler J. Pulmonary edema induced by oral methadone. *Radiology*. 1974; 112 (3): 567–568. <http://dx.doi.org/10.1148/112.3.567>. PMID: 4843287
63. Wilson K.C., Saukkonen J.J. Acute respiratory failure from abused substances. *J. Intensive Care Med.* 2004; 19: 183–193. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066604263918>. PMID: 15296619
64. Milroy C.M., Forrest A.R.W. Methadone deaths: a toxicological analysis. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53 (4): 277–281. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.53.4.277>. PMID: 10823123
65. Sánchez Hernández A.M., Atienza Fernández F., Arenal Maíz A., González Torrecilla E., Puchol Calderón A., Almendral Garrote J.
43. Gerber J.G., Rhodes R.J., Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality*. 2004; 16 (1): 36–44. <http://dx.doi.org/10.1002/chir.10303>. PMID: 14628297
44. Wang J.S., DeVane C.L. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone *in vitro*. *Drug Metab. Dispos.* 2003; 31 (6): 742–747. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.6.742>. PMID: 12756206
45. Mégarbane B., Declèves X., Bloch V., Bardin C., Chast F., Baud F.J. Case report: quantification of methadone-induced respiratory depression using toxicokinetic/toxicodynamic relationships. *Crit. Care*. 2007; 11 (1): R5. <http://dx.doi.org/10.1186/cc5150>. PMID: 17224045
46. Ebert B., Thorkildsen C., Andersen S., Christrup L.L., Hjed H. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 56 (5): 553–559. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00088-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00088-4). PMID: 9783723
47. Liu J.G., Anand K.J. Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2001; 38 (1–2): 1–19. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00057-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00057-1). PMID: 11750924
48. Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1999; 30 (3): 289–304. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00020-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00020-X). PMID: 10567729
49. Lugo R.A., Satterfield K.L., Kern S.E. Pharmacokinetics of methadone. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2005; 19 (4): 13–24. https://doi.org/10.1080/J354v19n04_05. PMID: 16431829
50. Rando J., Szari S., Kumar G., Lingadevaru H. Methadone overdose causing acute cerebellitis and multi-organ damage. *Am. J. Emerg. Med.* 2016; 34 (2): 343.e1-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.032>. PMID: 26164407
51. Isaacson J.E., Vora N.M. Differential diagnosis and treatment of hearing loss. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68 (6): 1125–1132. PMID: 14524400
52. Oh A.K., Ishiyama A., Baloh R.W. Deafness associated with abuse of hydrocodone/acetaminophen. *Neurology*. 2000; 54 (12): 2345. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.12.2345>. PMID: 10881270
53. Ishiyama A., Ishiyama G., Baloh R.W., Evans C.J. Heroin-induced reversible profound deafness and vestibular dysfunction. *Addiction*. 2001; 96 (9): 1363–1364. PMID: 11683145
54. Shaw K.A., Babu K.M., Hack J.B. Methadone, another cause of opioid-associated hearing loss: a case report. *J. Emerg. Med.* 2011; 41 (6): 635–639. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.11.014>. PMID: 21145191
55. Chevillard L., Mégarbane B., Baud F.J., Risède P., Declèves X., Mager D., Milan N., Ricordel I. Mechanisms of respiratory insufficiency induced by methadone overdose in rats. *Addict. Biol.* 2010; 15 (1): 62–80. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00184.x>. PMID: 20002023
56. Swegle J.M., Wensel D.D. The safety of methadone hydrochloride. *Expert Opin. Drug Saf.* 2008; 7 (1): 5–8. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.7.1.5>. PMID: 18171310
57. Fone K.C., Wilson H. The effects of alfentanil and selected narcotic analgesics on the rate of action potential discharge of medullary respiratory neurones in anaesthetized rats. *Br. J. Pharmacol.* 1986; 89 (1): 67–76. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1986.tb11121.x>. PMID: 2879593
58. van den Hoogen R.H., Colpaert F.C. Respiratory effects of morphine in awake unrestrained rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 237 (1): 252–259. PMID: 3083095
59. Shook J.E., Watkins W.D., Camporesi E.M. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142 (4): 895–909. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/142.4.895>. PMID: 2171388
60. Bailey P.L., Lu J.K., Pace N.L., Orr J.A., White J.L., Hamber E.A., Slawson M.H., Crouch D.J., Rollins D.E. Effects of intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 26; 343 (17): 1228–1234. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200010263431705>. PMID: 11071674
61. Pfeiffer A., Feuerstein G., Kopin I.J., Faden A.I. Cardiovascular and respiratory effects of mu-, delta- and kappa-opiate agonists microinjected into the anterior hypothalamic brain area of awake rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 225 (3): 735–741. PMID: 6306217
62. Zyroff J., Slovis T.L., Nagler J. Pulmonary edema induced by oral methadone. *Radiology*. 1974; 112 (3): 567–568. <http://dx.doi.org/10.1148/112.3.567>. PMID: 4843287
63. Wilson K.C., Saukkonen J.J. Acute respiratory failure from abused substances. *J. Intensive Care Med.* 2004; 19: 183–193. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066604263918>. PMID: 15296619
64. Milroy C.M., Forrest A.R.W. Methadone deaths: a toxicological analysis. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53 (4): 277–281. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.53.4.277>. PMID: 10823123
65. Sánchez Hernández A.M., Atienza Fernández F., Arenal Maíz A., González Torrecilla E., Puchol Calderón A., Almendral Garrote J.

Reviews

- Torsades de pointes during methadone treatment. *Rev. Esp. Cardiol.* 2005; 58 (10): 1230–1232. <https://doi.org/10.1157/13079918>. PMID: 16238992
66. Chugh S.S., Socoteanu C., Reinier K., Waltz J., Jui J., Gunson K. A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *Am. J. Med.* 2008; 121 (1): 66–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.10.009>. PMID: 18187075
67. Cruciani R.A. Methadone: to ECG or not to ECG...That is still the question. *J. Pain Symptom. Manage.* 2008; 36 (5): 545–552. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.11.003>. PMID: 18440771
68. Wedam E.F., Bigelow G.E., Johnson R.E., Nuzzo P.A., Haigney M.C. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (22): 2469–2475. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.22.2469>. PMID: 18071169
69. Walley A.Y., Doe-Simkins M., Quinn E., Pierce C., Xuan Z., Ozonoff A. Opioid overdose prevention with intranasal naloxone among people who take methadone. *J. Subst. Abuse Treat.* 2013; 44 (2): 241–247. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2012.07.004>. PMID: 22980450
70. Кузнецов О.А., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Федоров А.В., Лоладзе А.Т. Острое повреждение почек при отравлениях метадонем: причины, патогенез, терапия. *Наркология.* 2016; 15 (8): 62–67.
71. Poletini A., Groppi A., Vignali C., Montagna M. Fully-automated systematic toxicological analysis of drugs, poisons, and metabolites in whole blood, urine, and plasma by gas chromatography-full scan mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 1998; 713 (1): 265–279. [http://doi.org/10.1016/S0378-4347\(98\)00062-0](http://doi.org/10.1016/S0378-4347(98)00062-0). PMID: 9700563
72. Менделевич В.Д. Метадонная зависимость и программа метадонной поддерживающей терапии. *Наркология.* 2007; 6 (9): 67–72.
73. Nielsen S., Larance B., Degenhardt L., Gowing L., Kehler C., Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 9 (5): CD011117. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011117.pub2>. PMID: 27157143
74. Mattick R.P., Kimber J., Breen C., Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 16 (2): CD002207. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002207.pub2>. PMID: 15266465
75. Vignali C., Stramesi C., Morini L., Pozzi F., Groppi A. Methadone-related deaths. A ten year overview. *Forensic. Sci. Int.* 2015; 257: 172–176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.08.017>. PMID: 26360592
76. Надеждин А.В. Перспективы внедрения «заместительной терапии» у больных опиоидной наркоманией в России. *Наркология.* 2002; 1 (2): 42–44.
77. Иванец Н.Н., Алтшулер В.Б. «Заместительная терапия» наркомании метадонем и другими опиоидными наркотиками: происхождение, суть и тенденции. *Вопросы наркологии.* 2004; 2: 3–7.
78. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (1): 1–9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00003>. PMID: 23277895
79. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal in Russian cities. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (8): 1051–1060. <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.811080>. PMID: 23730942
80. Kerr D., Kelly A.M., Dietze P., Jolley D., Barger B. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction.* 2009; 104 (12): 2067–2074. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02724.x>. PMID: 19922572
81. Sporer K.A., Firestone J., Isaacs S.M. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad. Emerg. Med.* 1996; 3 (7): 660–667. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03487.x>. PMID: 8816181
82. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community-based opioid overdose prevention programmes providing naloxone — United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012; 61 (6): 101–105. PMID: 22337174
83. Burris S., Norland J., Edlin B.R. Legal aspects of providing naloxone to heroin users in the United States. *Int. J. Drug Policy.* 2001; 12 (3): 237–248.
84. Just B., Delva E., Camus Y., Lienhart A. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology.* 1992; 76 (1): 60–64. <https://doi.org/10.1097/0000542-199201000-00009>. PMID: 1729937
85. Kim H.K., Nelson L.S. Effectiveness of low dose naloxone to reverse respiratory depression in opioid intoxication. *Clin. Toxicol.* 2012; 50 (7): 577–578.
86. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология. М.: МИА; 2008: 576.
87. Лужников Е.А., Ильяшенко К.К., Ястребова Е.В., Калянова Н.А., Епифанова Н.М., Гольдфарб Ю.С., Петров С.И., Бадалян А.В., Мелконян Ш.Л., Маткевич В.А., Суходолова Г.Н., Ливанов А.С., Ельков
- Torsades de pointes during methadone treatment. *Rev. Esp. Cardiol.* 2005; 58 (10): 1230–1232. <https://doi.org/10.1157/13079918>. PMID: 16238992
66. Chugh S.S., Socoteanu C., Reinier K., Waltz J., Jui J., Gunson K. A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *Am. J. Med.* 2008; 121 (1): 66–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.10.009>. PMID: 18187075
67. Cruciani R.A. Methadone: to ECG or not to ECG...That is still the question. *J. Pain Symptom. Manage.* 2008; 36 (5): 545–552. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.11.003>. PMID: 18440771
68. Wedam E.F., Bigelow G.E., Johnson R.E., Nuzzo P.A., Haigney M.C. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (22): 2469–2475. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.22.2469>. PMID: 18071169
69. Walley A.Y., Doe-Simkins M., Quinn E., Pierce C., Xuan Z., Ozonoff A. Opioid overdose prevention with intranasal naloxone among people who take methadone. *J. Subst. Abuse Treat.* 2013; 44 (2): 241–247. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2012.07.004>. PMID: 22980450
70. Kuznetsov O.A., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Fedorov A.V., Loladze A.T. [Acute kidney injury in cases of poisoning with methadone: causes, pathogenesis, therapy]. *Narkologiya.* 2016; 15 (8): 62–67. [In Russ.]
71. Poletini A., Groppi A., Vignali C., Montagna M. Fully-automated systematic toxicological analysis of drugs, poisons, and metabolites in whole blood, urine, and plasma by gas chromatography-full scan mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 1998; 713 (1): 265–279. [http://doi.org/10.1016/S0378-4347\(98\)00062-0](http://doi.org/10.1016/S0378-4347(98)00062-0). PMID: 9700563
72. Mendeleevich V.D. Methadone dependence and methadone maintenance therapy program. *Narkologiya.* 2007; 6 (9): 67–72. [In Russ.]
73. Nielsen S., Larance B., Degenhardt L., Gowing L., Kehler C., Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 9 (5): CD011117. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011117.pub2>. PMID: 27157143
74. Mattick R.P., Kimber J., Breen C., Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 16 (2): CD002207. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002207.pub2>. PMID: 15266465
75. Vignali C., Stramesi C., Morini L., Pozzi F., Groppi A. Methadone-related deaths. A ten year overview. *Forensic. Sci. Int.* 2015; 257: 172–176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.08.017>. PMID: 26360592
76. Nadezhdin A.V. Prospects for the introduction of «substitution therapy» in patients with opioid addiction in Russia. *Narkologiya.* 2002; 1 (2): 42–44. [In Russ.]
77. Ivanets N.N., Altshuler V.B. «Substitution therapy» of drug addiction with methadone and other opioid drugs: the origin, essence and trends. *Voprosy Narkologii.* 2004; 2: 3–7. [In Russ.]
78. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (1): 1–9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00003>. PMID: 23277895
79. Coffin P.O., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal in Russian cities. *J. Med. Econ.* 2013; 16 (8): 1051–1060. <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.811080>. PMID: 23730942
80. Kerr D., Kelly A.M., Dietze P., Jolley D., Barger B. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction.* 2009; 104 (12): 2067–2074. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02724.x>. PMID: 19922572
81. Sporer K.A., Firestone J., Isaacs S.M. Out-of-hospital treatment of opioid overdoses in an urban setting. *Acad. Emerg. Med.* 1996; 3 (7): 660–667. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03487.x>. PMID: 8816181
82. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Community-based opioid overdose prevention programmes providing naloxone — United States, 2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012; 61 (6): 101–105. PMID: 22337174
83. Burris S., Norland J., Edlin B.R. Legal aspects of providing naloxone to heroin users in the United States. *Int. J. Drug Policy.* 2001; 12 (3): 237–248.
84. Just B., Delva E., Camus Y., Lienhart A. Oxygen uptake during recovery following naloxone. Relationship with intraoperative heat loss. *Anesthesiology.* 1992; 76 (1): 60–64. <https://doi.org/10.1097/0000542-199201000-00009>. PMID: 1729937
85. Kim H.K., Nelson L.S. Effectiveness of low dose naloxone to reverse respiratory depression in opioid intoxication. *Clin. Toxicol.* 2012; 50 (7): 577–578.
86. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. Clinical toxicology. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2008: 576.
87. Luzhnikov E.A., Ilyashenko K.K., Yastrebova E.V., Kalyanova N.A., Epifanova N.M., Goldfarb Yu.S., Petrov S.I., Badalyan A.V., Melkonyan Sh.L., Matkevich V.A., Sukhodolova G.N., Livanov A.S., Elkov A.N.,

- A.H., Marchenkova L.V.* Клиника, диагностика и лечение острых отравлений наркотиками. Методические рекомендации. М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского; 2000: 12.
88. *Шилов В.В., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Шикалова И.А., Лоладзе А.Т.* Коррекция неспецифических поражений при острых отравлениях наркотическими веществами из группы опиатных наркотиков у больных в критическом состоянии. *Воен.-мед. журнал.* 2011; 332 (11): 36–39. PMID: 22329170
89. *Алехнович А.В., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н., Леженина Н.Ф., Ливанов А.С.* Сравнительная оценка клинической эффективности антигипоксантов у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 58 – 60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>
90. *Ливанов Г.А., Лодыгин А.Н., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т., Глушков С.И., Коваленко А.Л.* Использование реамберина в комплексе интенсивной терапии острых отравлений. *Клин. медицина.* 2016; 94 (5): 339–346. <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-340-347>
91. *Александрович Ю.С., Пишенисов К.В.* Инфузионные антигипоксанты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>
92. *Орлов Ю.П., Говорова Н.В.* Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (6): 65–82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>
93. *Ивицкий Ю.Ю.* Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб: 1998; 82.
94. *Александров М.В., Васильев С.А., Кузнецов О.А., Андрианов А.Ю., Шикалова И.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В.* Использование цитофлавина в комплексе нейрометаболической терапии острой церебральной недостаточности при острых отравлениях нейротропными ядами. *Клин. медицина.* 2010; 88 (2): 58–61. PMID: 21105475
95. *Kwong L.K., Sohal R.S.* Substrate and site specificity of hydrogen peroxide generation in mouse mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.* 1998; 350 (1): 118–126. <http://dx.doi.org/10.1006/abbi.1997.0489>. PMID: 9466828
96. *Suzuki M., Muraoka H., Kurata M., Agar N.S.* Glutathione reductase activity and flavin concentration in guinea-pig tissues. *Exp. Anim.* 1999; 48 (3): 199–202. <https://doi.org/10.1538/expanim.48.199>. PMID: 10480025
97. *Thiemermann C., Bowes J., Myint F.P., Vane J.R.* Inhibition of the activity of poly (ADP ribose) synthetase reduces ischemia-reperfusion injury in the heart and skeletal muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94 (2): 679–683. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.2.679>. PMID: 9012844
98. *Дунаев В.В., Тишкин В.С., Евдокимов Е.И.* К механизму действия рибоксина. *Фармакол. токсикология.* 1989; 52 (6): 56–58. PMID: 2483141
- Marchenkova L.V.* Clinical presentation, diagnosis and treatment of acute drug poisoning. Guidelines. Moscow: NII SP Imeni N.V. Sklifosovskogo; 2000: 12. [In Russ.]
88. *Shilov V.V., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Shikalova I.A., Loladze A.T.* Correction of nonspecific damages in acute poisoning of substance from the group of opiate drug in patients in critical condition. *Voennomeditsinsky Zhurnal.* 2011; 332 (11): 36–39. PMID: 22329170. [In Russ.]
89. *Alekhovich A.V., Ilyashenko K.K., Yelkov A.N., Lezhenina N.F., Livanov A.S.* Comparative assessment of the clinical efficacy of antihypoxants in patients with acute poisoning by psychotropic agents. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2009; 5 (1): 58–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-58>. [In Russ., In Engl.]
90. *Livanov G.A., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Loladze A.T., Glushkov S.I., Kovalenko A.L.* The use of reamberin in combined intensive care of acute poisoning. *Klinicheskaya Meditsina.* 2016; 94 (5): 339–346. <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-5-340-347>. [In Russ.]
91. *Aleksandrovich Yu.S., Pshenisov K.V.* Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>. [In Russ., In Engl.]
92. *Orlov Y.P., Govorova N.V.* Role of succinates in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2014; 10 (6): 65–82. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>. [In Russ., In Engl.]
93. *Imitsky Yu.Yu.* Succinic acid in the system of metabolic correction of the functional state and resistance of the organism. Sankt Peterburg: 1998; 82. [In Russ.]
94. *Aleksandrov M.V., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A., Andrianov A.Yu., Shikalova I.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V.* The use of cytoflavin in combined neurometabolic therapy of acute cerebral insufficiency associated with acute poisoning with neurotropic poisons. *Klinicheskaya Meditsina.* 2010; 88 (2): 58–61. PMID: 21105475. [In Russ.]
95. *Kwong L.K., Sohal R.S.* Substrate and site specificity of hydrogen peroxide generation in mouse mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.* 1998; 350 (1): 118–126. <http://dx.doi.org/10.1006/abbi.1997.0489>. PMID: 9466828
96. *Suzuki M., Muraoka H., Kurata M., Agar N.S.* Glutathione reductase activity and flavin concentration in guinea-pig tissues. *Exp. Anim.* 1999; 48 (3): 199–202. <https://doi.org/10.1538/expanim.48.199>. PMID: 10480025
97. *Thiemermann C., Bowes J., Myint F.P., Vane J.R.* Inhibition of the activity of poly (ADP ribose) synthetase reduces ischemia-reperfusion injury in the heart and skeletal muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94 (2): 679–683. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.2.679>. PMID: 9012844
98. *Dunaev V.V., Tishkin V.S., Evdokimov E.I., Belai I.M.* The mechanism of action of riboxin. *Farmakologiya i Toksikologiya.* 1989; 52 (6): 56–58. PMID: 2483141. [In Russ.]

Поступила 06.03.17

Received 06.03.17

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, в Scopus и другие базы данных,
предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов и научных сотрудников.

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний; оказание догоспитальной помощи при критических состояниях; обучение населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях; оптимизация работы ОРИТ; юридические и этические вопросы в области анестезиологии-реаниматологии.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последилового образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Книга-Сервис»

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков