

Н.В. Курділь<sup>1</sup>, В.В. Андрищенко<sup>2</sup>, К.О. Супрун<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Клініка Сан-Венедето, м. Віченца, Італія

## ОЦІНКА ВИЖИВАННЯ ЗА МЕТОДОМ КАПЛАНА-МАЙЄРА СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ОТРУЄННЯМИ ОПІОЇДНИМИ НАРКОТИКАМИ, УСКЛАДНЕНИМИ ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК

**РЕЗЮМЕ.** Незважаючи на той факт, що опіоїди не проявляють безпосередньої нефротоксичності, суттєве перевищення дози або поєднання з алкоголем та іншими психотропними речовинами сприяє розвитку критичних змін у багатьох органах і системах організму, що призводить, зокрема, до гострого пошкодження нирок (ГПН).

**Мета.** Використовуючи порівняльний аналіз та метод Каплана-Майєра, дослідити показники виживання пацієнтів з отруєннями опіоїдними наркотиками, ускладненими ГПН, на фоні лікування гемодіалізом.

**Матеріали та методи.** Проведено когортний ретроспективний аналіз медичних даних 128 пацієнтів (107 чоловіків і 21 жінка) віком від 18-ти до 39-ти років, які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» у період 2017–2021 рр. з діагнозом «Гостре наркотичне отруєння» (МКХ-10:T40.0-T40.3), ускладнене розвитком ГПН. Статистичний аналіз результатів дослідження виконано за допомогою оцінки виживання Каплана-Майєра;  $p \leq 0,05$ ; використовувався пакет прикладних програм для статистичного аналізу від Microsoft Excel 2019.

**Результати дослідження.** За графіком Каплана-Майєра пацієнти з ГПН через отруєння морфіном, героїном і метадонном, мають статистично значимі відмінності в показниках виживання ( $p < 0,05$ ). Найвищими вони були в пацієнтів з отруєннями морфіном (100%), найнижчими – у групах з отруєннями метадонном (82,7%) і героїном (48,3%). Криві графіка Каплана-Майєра демонстрували, що всі смертельні випадки сталися протягом 3–18 діб від початку лікування, більшість з них (90%) припадає на інтервал 3–12 діб. Кумулятивний процент виживання серед пацієнтів з ГПН спричинений лише метадонном – становив 100%, а комбінованими сполуками – метадонном і алкоголем – 75,2%.

**Висновки.** Незважаючи на подібність клінічної картини при отруєннях природними і синтетичними опіоїдами (опіоїдний синдром), причини розвитку ГПН та його перебіг відрізняються у пацієнтів з отруєннями різними групами наркотиків. На показники виживання серед пацієнтів з отруєннями метадонном негативно впливає наявність алкоголю в крові.

**Ключові слова:** комбіновані наркотичні отруєння, ниркова недостатність.

N. Kurdil<sup>1</sup>, V. Andriushchenko<sup>2</sup>, K. Suprun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>San Venedeto Clinic, Vicenza, Italy

### KAPLAN-MEIER SURVIVAL ASSESSMENT OF THE PATIENTS WITH OPIOID DRUG POISONING COMPLICATED BY ACUTE KIDNEY DAMAGE

**RESUME.** Despite the fact that opioids do not have direct nephrotoxicity, a significant overdose, or their combination with alcohol and other psychotropic substances, contributes to the development of critical changes in many organs and systems of the body, which leads, in particular, to acute kidney injury (AKI).

**Aim.** Using comparative analysis and the Kaplan-Meier method, to investigate the survival rates of patients with opioid drug poisoning complicated by acute respiratory distress syndrome treated with hemodialysis.

**Materials and Methods.** A cohort retrospective analysis of the medical data of 128 patients (107 men, 21 women) aged 18 to 39 years who received treatment in the intensive care and extracorporeal detoxification department of the "Kyiv City Emergency Hospital" in the period 2017–2021 with a diagnosis of "Acute drug poisoning" (МКХ-10:T40.0-T40.3), complicated by the development of acute renal failure. Statistical analysis of the study results was performed using the Kaplan-Meier survival estimate;  $p \leq 0.05$ ; the statistical analysis application package from Microsoft Excel 2019 was used.

**Results.** Kaplan-Meier graphs indicated that patients with AKI due to morphine, heroin, and methadone poisoning have a statistically significant difference in survival rates ( $p < 0.05$ ). The highest survival rates were shown by patients with morphine poisoning (100%), the lowest were in groups with methadone (82.7%) and heroin poisoning (48.3%). Kaplan-Meier curves showed that all deaths occurred

*within 3–18 days of starting treatment, with most deaths (90 %) occurring within 3–12 days. Cumulative survival rates among patients with methadone-induced AKI stratified by blood alcohol content showed that among patients with methadone poisoning where alcohol was not detected, the survival rate was 100 %, and among patients with combined methadone and alcohol poisoning it was 75.2 %.*

**Conclusions.** *Despite the similarity of the clinical picture in poisoning with natural and synthetic opioids (opioid syndrome), the causes of development of AKI and its course differ in patients with poisoning by different groups of drugs. Survival rates among patients with methadone poisoning are adversely affected by the presence of alcohol in the blood.*

**Key Words:** *combined drug poisoning, renal failure.*

**Вступ.** За даними моніторингу наркотиків, що здійснюється в багатьох країнах світу, відомо, що сьогодні синтетичні та напівсинтетичні опіоїди – це основна група наркотиків, яка може спричинити передозування, а також розвиток смертельно небезпечних ускладнень [1-3]. Опіоїди не володіють безпосередньо нефротоксичністю, але істотне перевищення дози або їх поєднання з алкоголем та іншими психотропними речовинами, викликають розвиток критичних змін у багатьох органах і системах організму, зокрема гостре пошкодження нирок (ГПН) [4].

Підґрунтям виникнення ГПН є гіпоксія, зневоднення, гіпотонія, гіпотермія, рабдоміоліз та затримка сечі. Окрім ГПН, серед наркоспоживачів нерідко діагностується хронічна ниркова недостатність (ХНН), яка може виникнути через тривале парентеральне введення наркотиків і утворення зон хронічного запалення шкіри, що з часом призводить до амілоїдозу [5, 6]. Важливо відзначити, внутрішньовенне введення наркотиків сприяє поширенню гепатиту В і С, а також вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Доведено, що опіоїд-асоційована нефропатія може бути пов'язана з токсичними речовинами, що додаються до складу наркотику у процесі його переробки і потрапляють у кров під час парентерального введення. Особливо це характерно для «ширки», героїну та «вуличного» метадону [7].

Більшість опіоїдів піддаються окисленню, а їхні токсичні метаболіти зазнають гідроксилювання у кишечнику, потрапляють у печінковий кровообіг, остаточно вивільняючись з організму з калом та сечею. Зазначені особливості істотно сповільнюють процес природного очищення організму, обумовлюючи необхідність застосування методів штучної детоксикації. Так, високий ризик виникнення гострої ниркової недостатності (ГНН) при сучасних наркотичних отруєннях потребує від лікарів готовності до своєчасного застосування методів екстракорпоральної детоксикації для запобігання ускладнень і смертельних наслідків [8, 9].

**Introduction.** According to the data of drug monitoring carried out in many countries of the world, it is known that today synthetic and semi-synthetic opioids remain the main group of drugs that cause overdose and the development of fatal complications [1-3]. Despite the fact that opioids do not have direct nephrotoxicity, a significant overdose, or their combination with alcohol and other psychotropic substances, contributes to the development of critical changes in many organs and systems of the body, which leads, in particular, to acute kidney injury (AKI) [4].

Reasons that opioid overdose can lead to PN: hypoxia, dehydration, hypotension, hypothermia, rhabdomyolysis, and urinary retention. In addition to acute renal failure, chronic renal failure (CRF) is often diagnosed among drug users, which can occur as a result of long-term parenteral drug administration and the formation of areas of chronic skin inflammation, which eventually leads to amyloidosis [5, 6]. It is important to note that intravenous drug administration also contributes to the spread of hepatitis. B and C and human immunodeficiency virus (HIV).

It has been proven that opioid-associated nephropathy can be associated with toxic substances that are added to the composition of the drug during its processing and enter the blood during parenteral use. This is especially characteristic of "shira", heroin and "street" methadone [7].

Most opioids are oxidized, and their toxic metabolites undergo hydroxylation in the gut and then enter the hepatic circulation before being finally excreted in the feces and urine. These features significantly slow down the process of natural detoxification, which necessitates the use of artificial detoxification methods. Thus, the high risk of acute renal failure (ARF) in modern drug poisonings requires doctors to be ready to use extracorporeal detoxification methods in a timely manner to prevent complications and fatal consequences [8, 9].

**Aim.** Using comparative analysis and the Kaplan-Meier method, to investigate the

**Мета.** Використовуючи порівняльний аналіз та метод Каплана-Майєра, дослідити показники виживання пацієнтів з отруєннями опіоїдними наркотиками, ускладненими ГПН, на фоні лікування гемодіалізом.

**Матеріали та методи.** Проведено когортний ретроспективний аналіз медичних даних 128 пацієнтів (107 чоловіків, 21 жінка) віком від 18-ти до 39-ти років, які отримали лікування у відділенні інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» (КМКЛШМД) у період 2017–2021 рр. з діагнозом «Гостре наркотичне отруєння» (МКХ-10:T40.0-T40.3), ускладнене розвитком ГПН і ГНН. Усі пацієнти комплексно обстежені та лікувалися відповідно до вимог МОЗ України (Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги "Гострі отруєння". Наказ МОЗ України від 10.10.2010 р. № 897). Токсикологічний діагноз встановлювався на підставі оцінки токсичного синдрому і визначення в крові та сечі хімічних речовин.

Хіміко-аналітичні дослідження проводилися на базі акредитованих токсикологічних лабораторій КМКЛШМД і Комунального закладу Київської міської ради «Київського міського клінічного бюро судово-медичної експертизи». Сечу пацієнтів на вміст наркотиків досліджено за допомогою імунохроматографічного аналізу (експрес-тестування); вміст алкоголю в крові визначено методом газової хроматографії (ГХ-Хром-5).

У разі смерті пацієнтів (7 випадків) проводилася судово-медична експертиза: досліджено тканини та рідини померлих на вміст наркотиків методом рідинної хроматографії та мас-спектрометрії (прилад – Aligent 6850/5973N, колонка – HP-5MS).

В умовах відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації (ВІТЕД) застосовано пролонгований вено-венозний гемодіаліз (англ. Continuous veno-venous hemodialysis, скорочено – CVVHD) і ультрафільтрацію. Гемодіаліз проводився на апаратах для діалізу марок: Fresenius (моделі 5003, 5008); B.Braun (модель Dialog), Gambro (модель AK200 Ultra S), використовувалися діалізатори «Diacap» (LOPS-15/18), швидкість кровотоку у вено-венозному контурі коливалася в межах 200–300–400 мл/хв., тривалість процедури – не менше

survival rates of patients with opioid poisoning complicated by ARF during hemodialysis treatment.

**Materials and Methods.** A cohort retrospective analysis of the medical data of 128 patients (107 men, 21 women) aged 18–39 years who were treated in the Intensive Care and Extracorporeal Detoxification Unit of the Communal non-profit enterprise "Kyiv City Clinical Emergency Hospital" (КССЕН) during the period 2017–2021 with a diagnosis of "Acute narcotic poisoning" (International classification of diseases – ICD-10:T40.0-T40.3), complicated by the development of AKI and ARF. All patients received a comprehensive examination and treatment in accordance with the requirements of the Ministry of Health of Ukraine (Unified clinical protocol of emergency medical care "Acute poisoning". Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 10.10.2010 No. 897). The toxicological diagnosis was established based on the assessment of toxic syndrome and determination in blood and urine chemicals.

Chemical-analytical studies were carried out on the basis of accredited toxicological laboratories of КССЕН and the Municipal Institution of Kyiv City Council "Kyiv City Clinical Bureau of Forensic Medicine". Examination of the urine of patients for drug content was carried out using immunochromatographic analysis (express testing); the study of the alcohol content in the blood was carried out by the method of gas chromatography (GC - Chrome-5).

In cases of death of patients (7 cases), a forensic medical examination was conducted. Forensic studies of the tissues and fluids of the deceased for drug content were carried out by the method of liquid chromatography and mass spectrometry (device – Aligent 6850/5973N, column – HP-5MS).

In the Intensive Care and Extracorporeal Detoxification Unit (ICEDU), continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) and ultrafiltration were used. Hemodialysis was performed on dialysis machines of the following brands: Fresenius (models 5003, 5008); B. Braun (Dialog model), Gambro (AK200 Ultra S model), "Diacap" dialyzers (LOPS-15/18) were used, the blood flow rate in the veno-venous circuit varied between 200–300–400 ml/min, duration procedures –

6 годин, об'єм ультрафільтрату – 2000-3000 мл. Застосовувалися ацетатний і бікарбонатний буфери; проводилася системна гепаринізація; використовували як пре-, так і постдильюцію залежно від показників гемодинаміки пацієнта.

Найчастіше показаннями для гемодіалізу та ультрафільтрації були: олігурія/анурія протягом 24-ти годин; прогресивне збільшення рівня креатиніну, сечовини, лактату, креатинфосфокінази (КФК), АСАТ, АЛАТ, ЛДГ; водно-електролітний дисбаланс; явища набряку легень, набряку-набухання головного мозку; посилення компресії в зоні ішемії м'яких тканин та загроза судинного тромбозу.

В окремих випадках показання до екстракорпоральної детоксикації визначалися для пацієнтів персонально.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконано за допомогою оцінки виживання Каплана-Майєра;  $p \leq 0,05$ ; використовувалися пакет прикладних програм для статистичного аналізу від Microsoft Excel 2019.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи (державний реєстраційний номер – 0112U001133) на тему: «Встановити причинно-наслідкові зв'язки при формуванні сучасних побутових отруєнь та обґрунтувати модифікацію технологій штучної детоксикації організму при соціально значущих отруєннях хімічними речовинами та їх мікстами».

Дослідження виконані відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» (1964 р.) та схвалено місцевим комітетом з етики.

**Результати.** За результатами клінічного обстеження 128 пацієнтів було діагностовано ГПН у 86 (67,19 %), у 42 (32,81 %) виявлено найтяжчу форму –анурію.

Смертельні випадки серед пацієнтів з ГПН становили 2,32 % (2 випадки), у пацієнтів з анурією, що була діагностована в першу добу після надходження до ВІТЕД – 11,9 % (5 випадків).

Зроблено розподіл показників тривалості лікування (табл.) відповідно до різних груп наркотичних речовин: група натурального опію (морфін – 7 випадків, померло – 0),

at least 6 hours, approximate volume of ultrafiltrate – 2000–3000 ml. Acetate and bicarbonate buffers were used; systemic heparinization was performed; both pre- and post-dilution were used, depending on the patient's hemodynamic parameters.

The most common indications for hemodialysis and ultrafiltration were: oliguria/anuria within 24 hours; progressive increase in the level of creatinine, urea, lactate, creatine phosphokinase (CPK), AST, ALT, LDH; water-electrolyte imbalance; the presence of signs of pulmonary edema, cerebral edema-swelling; increased compression in the area of soft tissue ischemia and the high risk of vascular thrombosis.

In some cases, indications for extracorporeal detoxification were determined for patients personally.

Statistical analysis of the study results was performed using the Kaplan-Meier survival estimate;  $p \leq 0.05$ ; the statistical analysis application package from Microsoft Excel 2019 was used.

The study is a fragment of a research work (state registration number – 0112U001133) on the topic: "To establish cause-and-effect relationships in the formation of modern household poisonings and to substantiate the modification of technologies for artificial detoxification of the body in socially significant poisonings with chemical substances and their mixtures."

The research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with the participation of a person as an object of research" (1964 p.) and was approved by the local ethics committee.

**Results.** According to the results of the clinical examination, 128 patients were diagnosed: 86 (67.19 %) patients had ARF, 42 (32.81%) had the most severe form – anuria.

Fatalities among patients with ARF amounted to 2.32 % (2 cases), in patients with anuria, which was diagnosed on the first day after admission to ICEDU – 11.9 % (5 cases).

The distribution of indicators of the duration of treatment (Table) was made according to different groups of narcotic substances: the group of natural opium (mor-

група синтетичних опіоїдів (героїн – 67 випадків, померло – 2) і група напівсинтетичних опіоїдів (метадон – 54 випадки, померло – 5).

phine – 7 cases, died – 0), the group of synthetic opioids (heroin – 67 cases, died – 2) and the group of semi-synthetic opioids (methadone – 54 cases, died – 5).

Таблиця

**Розподіл смертельних випадків і відсотків виживання за методом Каплана-Майєра серед пацієнтів з гострими наркотичними отруєннями, ускладненими ГПН, на фоні лікування гемодіалізом**

Table

**Distribution of deaths and percentage of survival by method Kaplan-Meier among patients with acute drug poisoning complicated by ARF on the background of hemodialysis treatment**

Наркотична речовина / Narcotic substance	Число пацієнтів у групі / Number of patients in the group	Число померлих у групі / The number of dead patients in the group	Доля смертельних випадків / Fatality rate, %	Показник виживання Каплана-Майєра / Kaplan-Meier survival rate, %
Морфін/ Morphine (n <sub>1</sub> )	7	0	0	100
Героїн/ Heroin (n <sub>2</sub> )	67	2	2,98	48*
Метадон/ Methadone (n <sub>3</sub> )	54	5	9,26	82
Всього/ In total	128	7	5,47	

*Примітка:* \* – статистична різниця між показниками в групах n<sub>2</sub> та n<sub>3</sub> достовірна (p < 0,05).

*Note:* \* - statistical difference between indicators in groups n<sub>2</sub> and n<sub>3</sub> is significant (p < 0.05).

Встановлено, що серед усіх пацієнтів з гострими наркотичними отруєннями, що ускладнилися розвитком ГПН, загальний показник смертельних випадків становив 5,47 %.

Найбільша кількість смертельних випадків була зареєстрована серед пацієнтів з отруєннями метадоном (n<sub>3</sub>) – 54 (9,26 %), а найнижчий відсоток виживання за методом Каплана-Майєра демонструвала група з отруєннями героїном (n<sub>2</sub>) – 48 %. Але ми припускаємо, що зазначені дані можуть не відображати реальної картини, адже пов'язані з недостатньою кількістю спостережень у даній групі – лише 2 смертельні випадки.

Для здійснення оцінки виживання з використанням методу Каплана-Майєра розглядалися показники тривалості лікування пацієнтів з ГПН у ВІТЕД, максимальний термін спостереження – 18 діб. Застосовуючи цей метод ми одержали на графіку

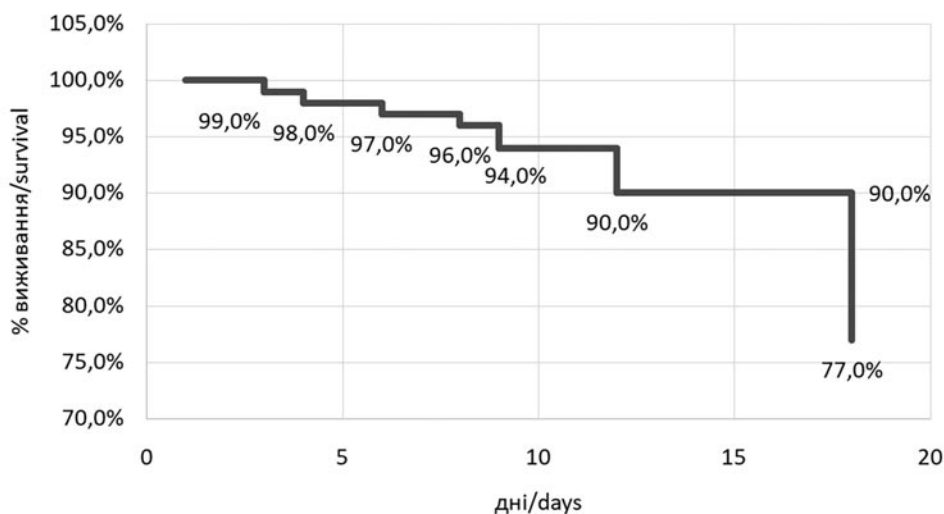
It was established that among all patients with acute narcotic poisoning complicated by the development of ARF, the total rate of deaths was 5.47 %.

The highest number of deaths was registered among patients with Methadone poisoning (n<sub>3</sub>) – 54 (9.26 %), and the lowest percentage of Kaplan-Meier survival was demonstrated by the group of patients with Heroin poisoning (n<sub>2</sub>) – 48%, however, we assume that these the data may not reflect the real picture, which is due to the small number of observations in this group - only 2 deaths.

In order to evaluate survival using the Kaplan-Meier method, the indicators of the duration of treatment of patients with AKI in ICEDU were considered, the maximum observation period was 18 days. Using the Kaplan-Meier method, we plotted survival

криві виживання для всіх пролікованих пацієнтів (N = 128), що демонструють кумулятивну частоту виживання в кожному відрізку часу після початку лікування (рис. 1).

curves for all treated patients (N = 128) showing the cumulative survival rate at each time point after baseline (start of treatment) (Fig. 1).



**Рис. 1.** Показники виживання Каплана-Майєра для всіх пролікованих пацієнтів (N = 128) з гострими отруєннями (передозуваннями) наркотичними речовинами, ускладненими ГПН, на фоні лікування гемодіалізом.

**Fig. 1.** Kaplan-Meier survival rates for all treated patients (N=128) with acute drug poisonings (overdoses) complicated by AKI, on the background of hemodialysis treatment.

Крива Каплана-Майєра демонструє, що всі смертельні випадки сталися між 3-ю та 18-ю добою перебування у ВІТЕД, причому абсолютна більшість (90 %) припадає на інтервал від 3-ї до 12-ї доби від початку лікування (рис. 1).

Досліджено та проаналізовано показники виживання для пацієнтів різних груп опіоїдних наркотиків: героїн (n = 67), метадон (n = 54), морфін (n = 7).

Криві Каплана-Майєра показують кумулятивну частоту показника виживання в кожній точці часу після початку лікування окремо для пацієнтів з отруєннями, що спричинені різними групами опіоїдних наркотиків (рис. 2).

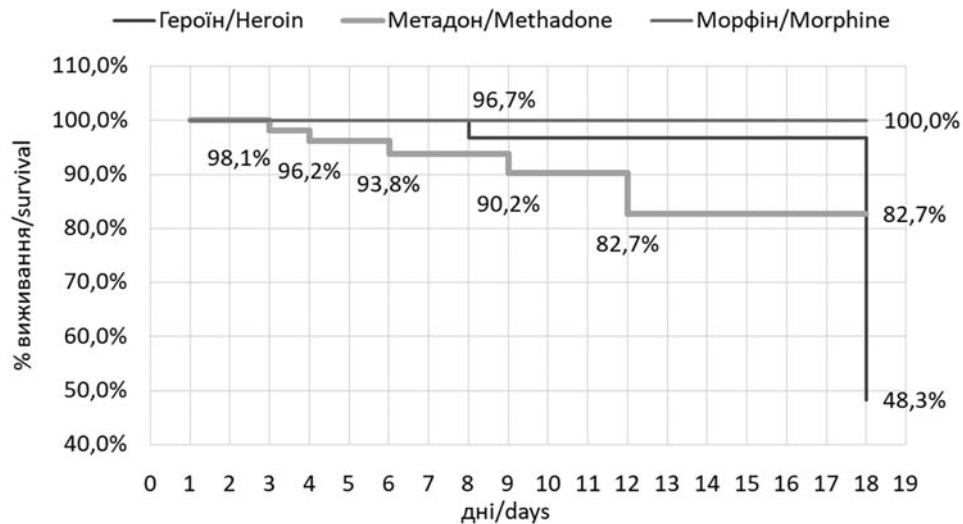
Графік демонструє, що найнижчі (48,3 %) показники виживання спостерігалися в групі пацієнтів з отруєнням героїном на 8-у і 18-у добу перебування у ВІТЕД. Серед пацієнтів з отруєнням метадоном показник виживання на 12-ту добу становив 82,7 %; морфіном смертельних випадків не було, виживання – 100 %. Таким чином, встановлено, що най-

The Kaplan-Meier curve shows that all deaths occurred between the 3<sup>rd</sup> and 18<sup>th</sup> day of stay in ICEDU, and the absolute majority of deaths (90 %) occurred between the 3<sup>rd</sup> and 12<sup>th</sup> day from the start treatment (Fig. 1).

Survival rates for patients with different groups of opioid drugs were studied: Heroin (n=67), Methadone (n=54), Morphine (n=7), comparative analysis of survival in different groups was made.

Kaplan-Meier curves show the cumulative frequency of survival at each time point after baseline (start of treatment) separately for patients with poisonings caused by different groups of opioid drugs (Figure 2).

The graph shows that the lowest (48.3 %) survival rates were observed in the group of patients with Heroin poisoning, which occurred on the 8<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> days of stay at ICEDU. Among patients with Methadone poisoning, the survival rate on the 12<sup>th</sup> day was 82.7 %; among patients with Morphine poisoning, there were no deaths, survival was 100 %. Thus, it was established that the



**Рис. 2.** Кумулятивний процент виживання за моделлю Каплана-Майєра в пацієнтів з гострою нирковою недостатністю (фаза олігурії та анурії), спричиненою отруєннями наркотичними речовинами, стратифікованих за групами опіоїдів (героїн, метадон, морфін).

**Fig. 2.** Cumulative survival rate according to the Kaplan-Meier model among patients with ARF (phase of oliguria-anuria) caused by drug poisoning, stratified by opioid groups (Heroin, Methadone, Morphine)(N=128).

більша кількість смертельних випадків у ВІТЕД – пацієнти з отруєнням метадоном, що сталися в часовому проміжку 3–12 доба від початку лікування.

Важливо відзначити, що в крові переважної більшості пацієнтів при надходженні до відділення інтенсивної терапії, окрім зазначених груп наркотичних речовин, виявлялися в різних кількостях інші наркотичні та психотропні речовини. Тому на наступному етапі дослідження вивчався кумулятивний процент виживання серед пацієнтів з отруєнням метадоном, ускладненим ГПН, стратифікованих за наявністю алкоголю в крові (рис. 3).

Графік демонструє, що серед пацієнтів з отруєнням метадоном, де алкоголь не було виявлено, процент виживання становив 100 %, а серед пацієнтів з комбінованими отруєннями метадоном і алкоголем – 75,2 %.

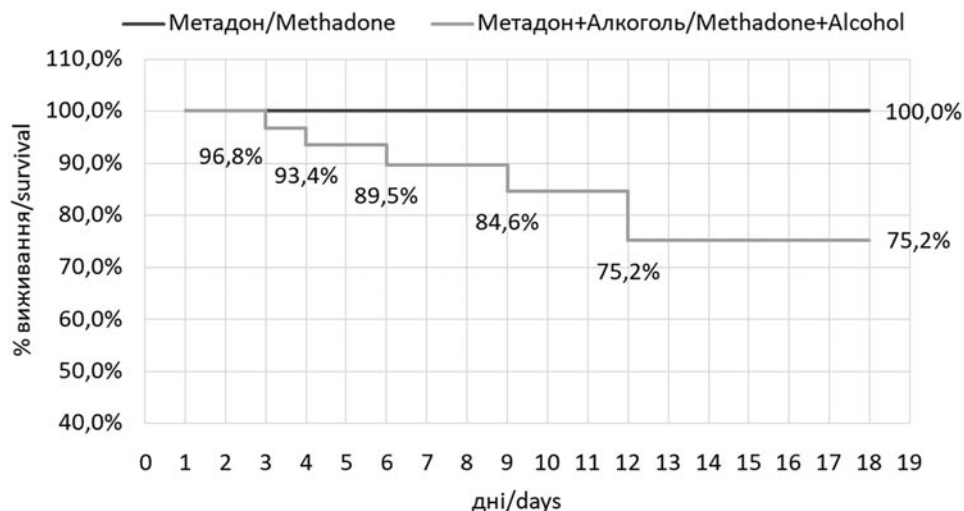
Незважаючи на схожість клінічної картини (опіоїдний синдром) при отруєннях природними та синтетичними опіоїдами, причини, що викликали розвиток ГПН та перебіг хвороби відрізнялися серед пацієнтів з отруєннями різними групами опіоїдних наркотиків. Для всіх пацієнтів застосовано стандартну техніку CVV HD, яка була ефективною і забезпечувала високий кліренс біомаркерів, а закритий діалізаторний контур дозволяв

largest number of deaths that occurred in the ICEDU within 3-12 days from the start of treatment were Methadone poisoning patients.

It is important to note that in the blood of the vast majority of patients upon admission to the ICEDU, in addition to the specified groups of narcotic substances, other narcotic and psychotropic substances were detected in various amounts. Therefore, at the next stage of the study, the cumulative percentage of survival was studied among patients with Methadone poisoning complicated by AKI, stratified by the presence of alcohol in the blood (Fig. 3).

The graph shows that among patients with Methadone poisoning where alcohol was not detected, the survival rate was 100 %, and among patients with combined Methadone and alcohol poisoning – 75.2 %.

Despite the similarity of the clinical picture (opioid syndrome) in poisonings with natural and synthetic opioids, the causes that caused the development of AKI and the course of the disease differed among patients with poisonings by different groups of opioid drugs. Standard technique of CVV HD hemodialysis was used in all patients, which demonstrated its effectiveness provided high clearance of biomarkers, and the closed dialyzer circuit allowed precise con-



**Рис. 3.** Кумулятивний процент виживання Каплана-Майєра в пацієнтів з гострою нирковою недостатністю (фаза оліго-анурії), спричиненою отруєнням метадоном, стратифікованих за наявністю алкоголю в крові.

**Fig. 3.** Kaplan-Meier cumulative survival rate in patients with acute renal failure (oligo-anuria phase) due to methadone poisoning, stratified by blood alcohol content (n=54).

здійснювати точний контроль об'єму ультрафільтрації, який можна було адаптувати до потреб пацієнта.

Таким чином, за результатами проведених досліджень встановлено, що пацієнти з ГПН, що розвинулася внаслідок отруєнь морфіном, героїном і метадоном мають статистично значиму відмінність у показниках виживання. Найвищими вони були серед пацієнтів з отруєннями продуктами натурального опію (група морфіну), найнижчими – з отруєннями напівсинтетичними й синтетичними опіоїдами (метадон, героїн).

**Обговорення.** Справжня частота ГПН, внаслідок передозувань опіоїдами, невідома. Звичайний механізм розвитку ГПН при вживанні опіоїдів залежить від поліорганичних ушкоджень, що виникають через пригнічення дихання, гіпоксію, зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК), рабдоміоліз та з інших причин [10, 11]. Найчастіше ГПН виникає на фоні рабдоміолізу, спричиненого дією декількох токсичних речовин, включаючи алкоголь, героїн, кокаїн та синтетичні канабіноїди [12-14]. В окремих роботах автори відзначали, що в госпіталізованих пацієнтів екзогенні токсини були найпоширенішою причиною рабдоміолізу, причому заборонені наркотики, алкоголь та призначені ліки спричиняли 46% цього явища [15].

control of the ultrafiltration volume, which could be adapted to the patient's needs.

Thus, according to the results of the conducted research, it was established that patients with AKI, which developed as a result of poisoning with Morphine, Heroin, and Methadone, show a statistically significant difference in survival rates. The highest survival rates were found among patients poisoned by natural opium products (Morphine group), the lowest among patients poisoned by semi-synthetic and synthetic opioids (Methadone, Heroin).

**Discussion.** The true frequency of AKI due to opioid overdoses is unknown. The usual mechanism of the development of AKI with the use of opioids consists in multiple organ damage resulting from respiratory depression, hypoxia, a decrease in the volume of circulating blood (CCB), rhabdomyolysis, and other causes [10, 11]. Most often, AKI occurs against the background of rhabdomyolysis caused by the action of several toxic substances, including alcohol, Heroin, Cocaine, and synthetic cannabinoids [12-14]. In separate papers, the authors noted that exogenous toxins were the most common cause of rhabdomyolysis, with illicit drugs, alcohol, and prescribed medications causing 46% of rhabdomyolysis in hospitalized patients [15].



Механізми ураження нирок при вживанні опіоїдів вкрай різноманітні. Науково доведені складні механізми взаємодії у нейроендокринних системах організму у відповідь на опіоїди, включаючи зміни у вегетативній нервовій системі (симпатичній та парасимпатичній), системі ренін-ангіотензин-альдостерон та антидіуретичного гормону [16]. На механізми, що відбуваються в нейроендокринних системах організму, також впливають інші фактори, включаючи зневоднення, рабдоміоліз та затримку сечі. Зазначені зміни можна виміряти за рівнем відповідних біомаркерів: нейромедіаторів, гормонів, цитокінів та різних пептидів. Рівні біомаркерів є специфічними для функціональної системи або органу, де вони вимірюються (серце, плазма). Зміни рівня біомаркерів можуть відповідати як за ініціацію патологічних процесів, так і за компенсаторні реакції. Не слід ігнорувати роль супутніх захворювань та інших патологічних станів, що пов'язані із споживанням опіоїдів та впливають на патогенез ураження нирок.

Найчастіше опіоїди можуть призвести до ГПН через зміни швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), зневоднення і гіпотонію, рабдоміоліз та затримку сечі. Тяжке передозування опіоїдів зазвичай супроводжується апное, міозом, комою [17, 18]. Поєднання гіпоксії, зниження ниркового кровотоку та ШКФ призводить до структурних пошкоджень у ниркових каналцях. Зниження ниркового кровотоку активує симпатичну систему нирки, посилюючи ефект ішемії нирок і ушкодження каналців. Традиційно спостерігається зниження загального серцевого викиду та середнього артеріального тиску.

Ризик рабдоміолізу є вкрай високим, тому фізичне обстеження пацієнта з тяжким отруєнням (передозуванням) опіоїдами повинно включати ретельну оцінку стану м'язів. Однак, єдиною ознакою у коматозного пацієнта може бути набряк м'язів, який супроводжує початок їхнього некрозу. Обов'язковою є пальпація усіх відділів черевної порожнини, яка може виявити збільшений сечовий міхур через затримку сечі. Дослідження хімічного складу сироватки крові дозволяє визначити маркери пошкодження м'язів – міоцити та вивільнення звичайних внутрішньоклітинних компонентів у сироватку, таких як калій, сечова кислота та

The mechanisms of kidney damage when using opioids are extremely diverse. Scientifically proven complex mechanisms of interaction in the body's neuroendocrine systems in response to opioids, including changes in the autonomic nervous system (sympathetic and parasympathetic), the renin-angiotensin-aldosterone system, and the antidiuretic hormone [16]. Mechanisms occurring in the body's neuroendocrine systems are also affected by other factors, including dehydration, rhabdomyolysis, and urinary retention. These changes can be measured by the level of relevant biomarkers: neurotransmitters, hormones, cytokines and various peptides. Biomarker levels measured are specific to the functional system or organ where they are measured (heart, plasma). Changes in the level of biomarkers can be responsible both for the initiation of pathological processes and for compensatory reactions. The role of comorbidities and other pathological conditions associated with opioid use and affecting the pathogenesis of kidney damage should not be ignored.

Most commonly, opioids can lead to AKI through changes in glomerular filtration rate (GFR), dehydration, hypotonia, rhabdomyolysis, and urinary retention. Severe overdose of opioids is usually accompanied by apnea, miosis, coma [17, 18]. The combination of hypoxia, decreased renal blood flow, and GFR results in renal tubular damage. Decreased renal blood flow activates the renal sympathetic system, increasing the effect of renal ischemia and tubular damage. Traditionally, a decrease in total cardiac output and mean arterial pressure is noted.

The risk of rhabdomyolysis is extremely high, so the physical examination of a patient with severe opioid poisoning (overdose) should include a careful assessment of muscle condition. However, the only sign in a comatose patient may be muscle swelling, which accompanies the onset of muscle necrosis. Mandatory palpation of all parts of the abdominal cavity, which may reveal an enlarged bladder due to urinary retention. Examination of the chemical composition of blood serum allows to detect markers of muscle damage – myocytes and the release of normal intracellular components in the

фосфор. Але, найбільше занепокоєння викликає гіперкаліємія, яка потребує негайної корекції. Крім продуктів розпаду міоглобіну, в крові може бути підвищений рівень КФК, який зазвичай корелює із ризиком ГПН. Наприклад, рівень КФК у сироватці крові вище 5000 ОД/л, вдвічі частіше спричиняє ГПН, ніж нормальний рівень КФК [15, 19, 20]. Проте, інші дослідження не підтверджують прямого кореляційного зв'язку між рівнями КФК та розвитком ниркових ускладнень серед пацієнтів з гострими отруєннями психотропними речовинами [21].

Доведено, що кліренс циркулюючого міоглобіну є надзвичайно важливим, аби припинити подальше погіршення стану пацієнтів з рабдоміолізом за умови одночасного лікування причин його виникнення. Слід зауважити, що CVVHD тривалістю від 6-ти до 48 годин була ефективною і безпечною в елімінації міоглобіну [22, 23]. Катетеризація сечового міхура для пацієнтів з отруєннями опіоїдами тяжкого ступеня є обов'язковою реанімаційною процедурою, що дозволяє отримати сечу, в якій можна виявити міоглобін за відсутності еритроцитів у складі осаду. Нерідко сеча має темний колір, що пов'язане із низькою фракцією екскреції натрію через значне звуження судин, міоглобінурію та тубулярну непрохідність, що є передвісниками гострого тубулярного некрозу зі швидким підвищенням рівня креатиніну та врешті-решт розвитком олігурії та анурії.

Підходи до лікування мають включати як стандартні дії, так і враховувати індивідуальні особливості та клінічні показники пацієнта. Однак, залишається дискусійним питання щодо регідратації, яка необхідна для зменшення вазоконстрикції та забезпечення адекватного серцево-судинного тону. Внутрішньовенну гідратацію необхідно здійснювати з обережністю, щоб уникнути набряку легенів, особливо в умовах перенесеної гіпоксії. Ідеальний вибір рідини для використання також нез'ясований, але ми пропонуємо надавати перевагу кристалоїдам і низькомолекулярним декстранам, обмежуючи введення 5 % глюкози. Також ми дотримуємося думки щодо доцільності застосування бікарбонату натрію для олуження плазми крові, аби послабити реакції відновлення міоглобіну та мінімізації ефек-

serum, such as potassium, uric acid and phosphorus. However, the biggest concern is hyperkalemia, which requires immediate treatment. In addition to the breakdown products of myoglobin in the blood, there may be an increased level of CK, which is usually correlated with the risk of AKI. For example, a serum CPK level above 5000 U/L is twice as likely to cause AKI than a normal CPK level [15, 19, 20]. However, other studies do not confirm a direct correlation between CPK levels and the development of renal complications among patients with acute intoxication with psychotropic substances [21].

Clearance of circulating myoglobin has been shown to be important for stopping further damage in patients with rhabdomyolysis while treating the cause of rhabdomyolysis, and CVVHD lasting from 6 to 48 hours has been effective and safe in eliminating myoglobin [22, 23]. Bladder catheterization for patients with severe opioid poisoning is a mandatory resuscitation procedure, which allows obtaining urine in which myoglobin can be detected in the absence of erythrocytes in the sediment. Often, the urine has a dark color, which is associated with a low fraction of sodium excretion due to significant vasoconstriction, due to myoglobinuria and tubular obstruction, which are harbingers of acute tubular necrosis with a rapid increase in creatinine level and ultimately the development of oliguria and anuria.

Approaches to treatment should include both standard actions and take into account the individual characteristics and clinical indicators of the patient. However, the question of how to carry out rehydration, which is necessary to reduce vasoconstriction and ensure adequate cardiovascular tone, remains debatable. Intravenous hydration should be administered with caution to avoid pulmonary edema, especially in conditions of prolonged hypoxia. The ideal choice of fluid to use is also unclear, but we suggest favoring crystalloids and low molecular weight dextrans, limiting administration to 5 % glucose. Also, we are of the opinion about the feasibility of using sodium bicarbonate to alkalinize the blood plasma to weaken the myoglobin recovery reaction and minimize the vasoconstriction

тів вазоконстрикції від дії метаболітів міоглобіну.

Ми не спостерігали відмінності між застосуванням ацетатного та бікарбонатного буфера при проведенні гемодіалізу в пацієнтів з ГПН внаслідок наркотичних отруень. Після виникнення ознак ГПН, якщо артеріальний тиск стабільний, слід розглянути питання про артеріо-венозний гемодіаліз якомога раніше, а тяжких і нестабільних пацієнтів з ГПН та рабдоміолізом можна успішно лікувати шляхом застосування CVVHD для видалення вільного сироваткового міоглобіну. Нами найчастіше використовувалася схема щоденного застосування CVVHD тривалістю від 6-ти годин.

### Висновки

1. Результати, одержані за методом Каплана-Майєра, свідчать, що пацієнти з ГПН внаслідок отруень морфіном, героїном і метадонном мають статистично значиму відмінність щодо показників виживання ( $p < 0,05$ ). Найвищими показники виживання на фоні оліго-анурії та лікування гемодіалізом були в пацієнтів з отруєннями продуктами природного опію (морфін – 100 %), найнижчими – з отруєннями синтетичними опіоїдами (метадон – 82,7 %; героїн – 48,3%).

2. Практика доводить, що пролонгований вено-венозний гемодіаліз (CVVHD) з ультрафільтрацією є ефективним методом детоксикації та корекції гомеостазу в пацієнтів з тяжким перебігом гострих отруень (передозувань) наркотичними речовинами, а також при комбінованих наркотичних ураженнях синтетичними, напівсинтетичними опіоїдами, що нерідко призводять до розвитку гострої ниркової недостатності.

3. В умовах швидкого поширення «нових наркотиків» дослідження механізмів формування органотоксичності, спричинених комбінованою дією наркотиків, психотропних речовин і алкоголю є актуальним напрямком наукових досліджень.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

effects from the action of myoglobin metabolites.

We did not notice a difference between the use of acetate and bicarbonate buffer during hemodialysis in patients with acute renal failure due to drug poisoning. However, practice proves that after the appearance of signs of AKI, if blood pressure is stable, arterio-venous hemodialysis should be considered as early as possible, and severe and unstable patients with AKI and rhabdomyolysis can be successfully treated by using CVVHD to remove free serum myoglobin. We most often used the scheme of CVVHD lasting from 6 hours.

### Conclusions

The results obtained by the Kaplan-Meier method indicate that patients with AKI as a result of Morphine, Heroin and Methadone poisoning have a statistically significant difference in survival rates ( $p < 0.05$ ). The highest survival rates against the background of oligo-anuria and hemodialysis treatment were demonstrated by patients with poisoning by natural opium products (Morphine – 100 %), the lowest – with poisoning by synthetic opioids (Methadone – 82.7 %; Heroin – 48.3 %).

Practice proves that prolonged venovenous hemodialysis (CVVHD) with ultrafiltration is an effective method of detoxification and correction of homeostasis in patients with a severe course of acute poisoning (overdose) with narcotic substances, in particular, in combined narcotic poisoning with the participation of synthetic, semi-synthetic opioids that have severe course and often lead to the development of AKF.

The obtained results indicate that in the conditions of the rapid spread among drug users of "new drugs", the study of the mechanisms of formation of organotoxicity caused by the combined effect of drugs, psychotropic substances and alcohol is an actual direction of scientific research.

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ/REFERENCES

1. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report 2021: Trends and Developments. Electronic resource. URL: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en).
2. Looking back on 25 years of annual reporting on the drugs problem in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2020. Electronic resource. URL: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/brochures/25-years-annual-reporting\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/brochures/25-years-annual-reporting_en). doi:10.2810/199193.
3. Wilson N, Kariisa M, Seth P, Smith H, Davis NL. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths – United States, 2017–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(11):290–7. doi:10.15585/mmwr.mm6911a4.
4. Barbosa-Leiker C, McPherson S, Daratha K, Alicic R, Short R, Dieter B, et al. Association between prescription opioid use and biomarkers of kidney disease in US adults. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41:365–73. doi: 10.1159/000443436.
5. Neugarten, J, Gallo GR, Buxbaum J, Katz LA, Rubenstein J, Baldwin DS. Amyloidosis in subcutaneous heroin abusers "skin poppers' amyloidosis". *Am. J. Med.* 1986;81: 635–40. [CrossRef]
6. Precursors and Chemicals Frequently Used in the Illicit Manufacture of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances: Report of the International Narcotics Control Board for 2019 on the Implementation of Article 12 of the United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances of 1988 (E/INCB/2019/4). URL: [https://www.incb.org/documents/PRECURSORS/TECHNICAL\\_REPORTS/2019/E\\_N/Precursors\\_with\\_annexes\\_E\\_ebook.pdf](https://www.incb.org/documents/PRECURSORS/TECHNICAL_REPORTS/2019/E_N/Precursors_with_annexes_E_ebook.pdf).
7. Недашківський СМ. Гостра ниркова недостатність при тяжких отруєннях метадонном. Медицина неотложних состояний. 2015;1(64). Електронний ресурс. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/40225>.
8. Івашченко ОВ, Андрищенко ВВ, Богомол АГ, Калиш ММ, Курділь НВ. Сучасні підходи до комплексної діагностики та лікування пацієнтів з комбінованими отруєннями метадонном в умовах спеціалізованого токсикологічного центру. Український медичний часопис. 2018;2(124):34–7. doi:10.32471/umj.1680-3051.124.125260.
9. Feng G, Luo Q, Guo E, Yao Y, Yang F, Zhang B, et al. Multiple organ dysfunction syndrome, an unusual complication of heroin intoxication: A case report and review of literature. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8:11826–30. [PubMed]
10. Zhao A, Tan M, Maung A, Salifu M, Mallappallil M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury requiring dialysis as a result of concomitant use of atypical neuroleptics and synthetic cannabinoids. *Case Rep. Nephrol.* 2015;235982. doi: 10.1155/2015/235982.
11. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: An evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine* 2005;84:377–85. doi: 10.1097/01.md.0000188565.48918.41.
12. Gangahar D. A case of rhabdomyolysis associated with severe opioid withdrawal. *Am. J. Addict.* 2015;24:400–2. doi: 10.1111/ajad.12255.
13. Walderhaug E, Seim-Wikse KJ, Enger A, Milin O. Polydrug use – prevalence and registration. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2019;139(13). doi: 10.4045/tidsskr.19.0251. Print 2019 Sep 24.
1. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report 2021: Trends and Developments. Electronic resource. URL: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en).
2. Looking back on 25 years of annual reporting on the drug problem in Europe. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2020. Electronic resource. URL: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/brochures/25-years-annual-reporting\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/brochures/25-years-annual-reporting_en). doi:10.2810/199193.
3. Wilson N, Kariisa M, Seth P, Smith H, Davis N. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths – United States, 2017–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 20;69(11):290–7. doi:10.15585/mmwr.mm6911a4.
4. Barbosa-Leiker C, McPherson S, Daratha K, Alicic R, Short R, Dieter B, et al. Association between prescription opioid use and biomarkers of kidney disease in US adults. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41:365–73. doi: 10.1159/000443436.
5. Neugarten, J, Gallo G, Buxbaum J, Katz L, Rubenstein J, Baldwin D. Amyloidosis in subcutaneous heroin abusers "skin poppers' amyloidosis". *Am. J. Med.* 1986;81:635–640. [CrossRef]
6. Precursors and Chemicals Frequently Used in the Illicit Manufacture of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances: Report of the International Narcotics Control Board for 2019 on the Implementation of Article 12 of the United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances of 1988 (E/INCB/2019/4). URL: [https://www.incb.org/documents/PRECURSORS/TECHNICAL\\_REPORTS/2019/E\\_N/Precursors\\_with\\_annexes\\_E\\_ebook.pdf](https://www.incb.org/documents/PRECURSORS/TECHNICAL_REPORTS/2019/E_N/Precursors_with_annexes_E_ebook.pdf).
7. Недашківський СМ. Hostra nyrkova nedostatnist pry tiazhykhyk otruienniakh metadonom. *Meditcina neotlozhnikh sostoyanii.* 2015. №1(64). *Elektronnyi resurs.* URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/40225>.
8. Ivashchenko OV, Andriushchenko VV, Bohomol AH, Kalysch MM, Kurdil NV. Suchasni pidkhody do kompleksnoi diahnostryky ta likuvannia patsientiv z kombinovanyu otruienniamy metadonom v umovakh spetsializovanoho ksykolohichnoho tsentru. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2018;2(124):34–7. doi:10.32471/umj.1680-3051.124.125260.
9. Feng, G, Luo Q, Guo E, Yao Y, Yang F, Zhang B, et al. Multiple organ dysfunction syndrome, an unusual complication of heroin intoxication: A case report and review of literature. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8:11826–30. [PubMed]
10. Zhao A, Tan M, Maung A, Salifu M, Mallappallil M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury requiring dialysis as a result of concomitant use of atypical neuroleptics and synthetic cannabinoids. *Case Rep. Nephrol.* 2015;235982. doi: 10.1155/2015/235982.
11. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: An evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine* 2005 ;84:377–85. doi: 10.1097/01.md.0000188565.48918.41.
12. Gangahar D. A case of rhabdomyolysis associated with severe opioid withdrawal. *Am. J. Addict.* 2015;24:400–02. doi: 10.1111/ajad.12255.
13. Walderhaug E, Seim-Wikse KJ, Enger A, Milin O. Polydrug use – prevalence and registration. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2019;139(13). doi: 10.4045/tidsskr.19.0251. Print 2019 Sep 24.

14. Decuyper I, Armentia A, Martín-Armentia B, Almuzara AC, Ebo DG, Brucker HA. Adverse Reactions to Illicit Drugs (Marijuana, Opioids, Cocaine) and Alcohol. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(8):3006–14. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.061.
15. Андриушченко ВВ, Калиш ММ, Курділь НВ. Особливості комбінованих отруєнь «вуличним» метадоніом. *Медицина неотложных состояний.* 2018;1(88):136–41. doi:10.22141/2224-0586.1.88.2018.124981.
16. Mallappallil M, Sabu J, Friedman EA, Salifu M. What Do We Know about Opioids and the Kidney? *Int. J. Mol. Sci. Int J Mol Sci.* 2017;18(1):223. doi:10.3390/ijms18010223.
17. Dettmeyer RB, Preuss J, Wollersen H, Burkhard M. Heroin-associated nephropathy. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005;4:19–28. doi: 10.1517/14740338.4.1.19.
18. Андриушченко ВВ, Калиш ММ, Курділь НВ. Структура ускладнень, причини летальності та клініко-морфологічні паралелі при гострих отруєннях метадона гідрохлоридом. *Медицина неотложных состояний.* 2018;2(89):104–9. doi:10.22141/2224-0586.2.89.2018.126611.
19. Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: Dobicarbonate and mannitol make a difference? *J. Trauma* 2004;56:1191–6. doi: 10.1097/01.ta.0000130761.78627.10.
20. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Ochsner J.* 2015;15(1):58–69.
21. Aizahri MS. The Utility of Serum Creatinine Kinase in the Emergency Department with Possible Substance-use Related Conditions. *West J Emerg Med.* 2020;21(5):1195–200. doi: 10.5811/westjem.2020.5.46678.
22. Zhang L, Kang Y, Fu P, Cao Y, Shi Y, Liu F, et al. Myoglobin clearance by continuous venous-venous haemofiltration in rhabdomyolysis with acute kidney injury: A case series. *Injury* 2012;43:619–23. doi: 10.1016/j.injury.2010.08.031.
23. Nolin TD, Aronoff GR, Fissell WH, Jain L, Madabushi R, Reynolds K, et al. Pharmacokinetic assessment in patients receiving continuous RRT: Perspectives from the Kidney Health Initiative. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;10:159–64. doi: 10.2215/CJN.05630614.
14. Decuyper I, Armentia A, Martín-Armentia B, Almuzara AC, Ebo DG, Brucker HA. Adverse Reactions to Illicit Drugs (Marijuana, Opioids, Cocaine) and Alcohol. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(8):3006–14. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.061.
15. Andriushchenko VV, Kalysh MM, Kurdil NV. Osoblyvosti kombinovanykh otruien «vulychnym» metadonom. *Meditcina neotlozhnykh sostoyanii.* 2018;1(88):136–41. doi:10.22141/2224-0586.1.88.2018.124981.
16. Mallappallil M, Sabu J, Friedman EA, Salifu M. What Do We Know about Opioids and the Kidney? *Int. J. Mol. Sci. Int J Mol Sci.* 2017;18(1):223. doi:10.3390/ijms18010223.
17. Dettmeyer RB, Preuss J, Wollersen H, Burkhard M. Heroin-associated nephropathy. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005;4:19–28. doi: 10.1517/14740338.4.1.19.
18. Andriushchenko VV, Kalysh MM, Kurdil NV. Struktura uskladnen, prychny letalnosti ta kliniko-morfolohichni paraleli pry hostrykh otruienniakh metadona hidrokhlorydom. *Meditcina neotlozhnykh sostoyanii.* 2018;2(89):104–9. doi:10.22141/2224-0586.2.89.2018.126611.
19. Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: Dobicarbonate and mannitol make a difference? *J. Trauma* 2004;56:1191–6. doi: 10.1097/01.ta.0000130761.78627.10.
20. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Ochsner J.* 2015;15(1):58–69.
21. Aizahri MS. The Utility of Serum Creatinine Kinase in the Emergency Department with Possible Substance-use Related Conditions. *West J Emerg Med.* 2020 Sep 4;21(5):1195–200. doi: 10.5811/westjem.2020.5.46678.
22. Zhang L, Kang Y, Fu P, Cao Y, Shi Y, Liu F, et al. Myoglobin clearance by continuous venous-venous haemofiltration in rhabdomyolysis with acute kidney injury: A case series. *Injury* 2012;43:619–23. doi: 10.1016/j.injury.2010.08.031.
23. Nolin TD, Aronoff GR, Fissell WH, Jain L, Madabushi R, Reynolds K, et al. Pharmacokinetic assessment in patients receiving continuous RRT: Perspectives from the Kidney Health Initiative. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;10:159–64. doi: 10.2215/CJN.05630614.

#### **ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ**

**Курділь Наталія Віталіївна** – кандидат медичних наук, заступник директора з наукових і клінічних питань Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. email: [Kurdil\\_nv@ukr.net](mailto:Kurdil_nv@ukr.net). ORCID: 0000-0001-7726-503X

**Андриушченко Владислава Валеріївна** – лікар-анестезіолог вищої категорії, волонтер, Клініка Сан-Венедето, м. Віченца, Італія. ORCID: 0000-0002-0893-3329

**Супрун Катерина Олександрівна** – старший інженер Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0001-8215-2611

*Стаття надійшла до редакції 31.10.2022*

#### **INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Kurdil Nataliia** – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific and Clinical Affairs of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. email: [Kurdil\\_nv@ukr.net](mailto:Kurdil_nv@ukr.net). ORCID: 0000-0001-7726-503X.

**Vladislava Andriushchenko** – Senior anesthesiologist, volunteer, San Venedeto Clinic. Address: Vicenza, Italy. ORCID: 0000-0002-0893-3329.

**Kateryna Suprun** - Senior engineer, of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0001-8215-2611 .

*The article was received by the editors 10.31.2022*