

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-129-133>



Развитие метгемоглобинемии в послеоперационном периоде на фоне приема Алмагеля (клинические наблюдения)

Половинкин В.В.^{1,2}, Волков А.В.^{1,2}

¹ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. С.В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия)

²ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет МЗ РФ, кафедра общей хирургии (ул. Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия)

РЕЗЮМЕ

Зафиксировано развитие «беспричинной» метгемоглобинемии у двух пациентов на фоне пареза кишечника с гастростазом в раннем послеоперационном периоде и самовольный прием пациентами препарата Алмагель для купирования изжоги.

В представленных наблюдениях в лечении применялись препараты, которые могут вызывать метгемоглобинемию: ропивакаин, метоклопрамид, кетопрофен. Тем не менее, учитывая парность представленных случаев, нельзя исключить влияния препарата Алмагель на метгемоглобинообразование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Представленные наблюдения демонстрируют проявления редкой и плохо распознаваемой лекарственной метгемоглобинемии, вероятно, в результате приема антацидного препарата Алмагель. Своевременная диагностика и лечение этого состояния обеспечивают быструю обратимость сложного многофакторного биохимического процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метгемоглобинемия, Алмагель, парез кишечника, гастростаз

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Половинкин В.В., Волков А.В. Развитие метгемоглобинемии в послеоперационном периоде на фоне приема Алмагеля (клинические наблюдения). *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 3, с. 129–133. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-129-133>

Methemoglobinemia in the postoperative period against the background of taking Almagel (clinical case)

Vadim V. Polovinkin^{1,2}, Artem V. Volkov^{1,2}

¹State Budgetary Healthcare Institution Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after S.V. Ochapovsky (1 May st., 167, Krasnodar, 350086, Russia)

²Kuban State Medical University, Surgery Department for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists (Sedina st., 4, Krasnodar, 350063, Russia)

ABSTRACT

Methemoglobinemia were recorded in two patients with intestinal paresis and gastrostasis in the early postoperative period and unauthorized intake of Almagel by patients for the relief of heartburn.

In the presented cases, drugs that can cause methemoglobinemia were used in the treatment: ropivacaine, metoclopramide, ketoprofen. Nevertheless, taking into account the pairing of the presented cases, it is impossible to exclude the effect of the drug Almagel on methemoglobin genesis.

CONCLUSION: the presented cases demonstrate manifestations of rare and poorly recognized drug methemoglobinemia, probably as a result of taking the antacid drug Almagel. Timely diagnosis and treatment of this condition ensures the rapid reversibility of a complex multifactorial biochemical process.

KEYWORDS: methemoglobinemia, Almagel, intestinal paresis, gastrostasis

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Polovinkin V.V., Volkov A.V. Methemoglobinemia in the postoperative period against the background of taking Almagel (clinical case). *Koloproktologia*. 2023;22(3):129–133. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-129-133>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Волков Артем Викторович, ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, 350086, тел.: +7 (928) 434-00-75; e-mail: doctor-volkov@mail.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Volkov Artem Viktorovich, State Budgetary Healthcare Institution Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after S.V. Ochapovsky of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, 1 May st., 167, Krasnodar, 350086, Russia; tel.: +7 (928) 434-00-75; e-mail: doctor-volkov@mail.ru

Дата поступления — 22.03.2023
Received — 22.03.2023

После доработки — 14.06.2023
Revised — 14.06.2023

Принято к публикации — 14.08.2023
Accepted for publication — 14.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Развитие метгемоглобинемии у пациентов в хирургическом стационаре — редкое явление, а наличие связи этого состояния с приемом антацидного препарата описано в единичных работах. Алмагель — антацидный препарат, в состав которого входят действующие вещества: гидроксид магния и алгелдрат. В 5 мл суспензии содержат 100 мг гидроксида магния и 300 мг гидроксида алюминия. Дополнительные компоненты: масло лимона, дигидрат сахарината, метилпарагидроксибензоат, гиэтеллоза, сорбитол, вода, бутилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, дигидрат сахарината натрия. Отпуск в аптеках разрешён без рецепта [1].

Метгемоглобин представляет собой форму окисленного гемоглобина. Последний отличается от нормального гемоглобина наличием в геме не двухвалентного (Fe^{2+}), а трехвалентного железа (Fe^{3+}), которое не способно обратимо связывать кислород [2–4]. Это состояние может приводить к различным опасным для жизни явлениям: гипоксической энцефалопатии, нарушению сознания, судорогам, аритмиям, инфаркту миокарда и даже к смерти. Сохранение метгемоглобина в физиологических пределах и его сокращение в виде функционального гемоглобина (Fe^{2+}) обеспечиваются ферментативными и иными механизмами защиты эритроцитов [5,6]. Физиологический уровень метгемоглобина в крови составляет от 0% до 2%. Концентрации метгемоглобина от 10% до 20% переносятся хорошо и протекают бессимптомно, но уровни выше этого часто связаны с развитием специфических клинических проявлений, а концентрация метгемоглобина 70% и выше может привести к смерти [6–8].

Приобретенная метгемоглобинемия может быть вызвана определенными лекарствами, химическими веществами или пищевыми продуктами [9]. Чаще всего развитие лекарственной метгемоглобинемии связывают с применением местных анестетиков: прилокаина, бензокаина, тетракаина и реже лидокаина. Guay J. в 2009 опубликовал метаанализ, в котором проанализировал 242 наблюдения метгемоглобинемии в результате применения местных анестетиков [10], которые по своему действию являются непрямыми окислителями. Реакции, связанные с метгемоглобинемией, вызванной местными анестетиками,

включают: гидролиз амида до амина, метаболизм амина до соответствующих частиц и прямое окисление гемоглобина метаболитом амина. Природа амина, высвобождающегося при гидролизе, является основным фактором, определяющим метгемоглобинообразующую способность амидов [11]. Риск развития метгемоглобинемии связан с применяемой дозой препарата и возрастом пациента (высокий риск у детей младше 6 месяцев и у недоношенных). Кроме того, метгемоглобинемия развивается чаще на фоне анемии, заболеваний легких, сердечной недостаточности, сепсиса.

Публикации о развитии метгемоглобинемии на фоне приема антацидных препаратов мы обнаружили в трех отечественных работах. Старков Ю.Г. с соавт. (2014) описывает развитие метгемоглобинемии на фоне приема препарата Алмагель А [12]. По мнению авторов, это состояние связано с тем, что в состав этого препарата входит бензокаин — местный анестетик, который является метгемоглобинообразующим агентом. Аналогичные работы опубликованы Тепаевым Р.Ф. с соавт. в 2018 [13] и Емельяновой Э.А. с соавт. в 2021 году [15].

В наших клинических примерах пациенты использовали обычный Алмагель — препарат, который они длительно эпизодически применяли в догоспитальный период и не отмечали каких-либо осложнений.

Клинические наблюдения

1. Пациентка А., 62 лет, ИМТ 38,29 кг/м², находилась на лечении с диагнозом: рак сигмовидной кишки рТ2N0M0, G1, I стадии, 2 клиническая группа. Сопутствующая патология: дивертикулярная болезнь сигмовидной кишки, бессимптомная форма; язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, стадия ремиссии; эрозивный гастрит; гипертоническая болезнь 2 стадии, риск 3, ХСН I степени, II ФК по NYHA; ожирение II степени.

Выполнена робот-ассистированная дистальная резекция сигмовидной кишки, формирование сигмо-ректального анастомоза «конец-в-конец» и превентивной петлевой внебрюшинной илеостомы. В послеоперационном периоде — парез кишечника, сопровождающийся гастростазом. Проводились стандартные мероприятия: стимуляция кишечника ропивакасином, введенным в эпидуральный катетер, инфузионная терапия регуляторами водно-электролитного и кислотно-основного состояния, подкожно

низкомолекулярные гепарины, при развитии болевого синдрома ВАШ больше 3 баллов — кетопрофен, а при ВАШ 6 баллов — внутримышечно трамадол. Пациентке перед операцией проводилась антибиотикопрофилактика (амоксиклав + клавулановая кислота). На 4-е сутки ухудшение состояния, одышка, чувство нехватки воздуха, снижение сатурации до 76%. На КТ грудной клетки — тромбоэмболия сегментарной А3, субсегментарной А8 слева. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Пациентка переведена в реанимационное отделение. По анализам КЩС: pH — 7,465, MetHb — 46,8%. Установлено развитие метгемоглобинемии. Проведена оксигенотерапия. При контроле анализа на следующие сутки MetHb — 2,3%. Переведена в колопроктологическое отделение. Выяснено, что за 4 часа до ухудшения состояния пациентка самостоятельно выпила Алмагель в объеме 2 мерных ложек, что соответствует 10 мл.

2. Пациентка Б., 50 лет, ИМТ 25,71 кг/м². Диагноз: рак нижнеампулярного отдела прямой кишки рТ3N1bM0, IIIb стадии, состояние после комплексного лечения (ХЛТ с 09.03.21 по 27.04.21, хирургического лечения НППК с формированием превентивной илеостомы от 28.07.2021, 8-ми курсов адъювантной ПХТ), 2 клиническая группа. Сопутствующая патология: кисты печени, кистозное новообразование поджелудочной железы. Госпитализирована для закрытия превентивной илеостомы.

Выполнено иссечение петлевой илеостомы с резекцией участка подвздошной кишки, формирование ручного двурядного илео-илеоанастомоза «бок-в-бок». Пациентке перед операцией проводилась антибиотикопрофилактика (амоксиклав + клавулановая кислота). В послеоперационном периоде — парез кишечника с гастростазом. Проводились стандартные мероприятия: стимуляция кишечника через эпидуральный катетер препаратом ропивакаин, инфузионная терапия регуляторами водно-электролитного и кислотно-основного состояния, низкомолекулярные гепарины. Пациентка получала метоклопрамид. При развитии болевого синдрома ВАШ больше 3 баллов — кетопрофен, а при ВАШ 6 баллов — внутримышечно трамадол. На 5-е сутки ухудшение состояния, одышка, снижение сатурации до 78%. Выполнена КТ грудной клетки — патологии нет. Переведена в реанимационное отделение, где проводилась оксигенотерапия и мониторинг витальных функций. В анализах при переводе: pH — 7,433, MetHb — 43,8%. На фоне проведения оксигенотерапии на следующие сутки MetHb — 2,6%. Переведена в колопроктологическое отделение. Установлено, что накануне пациентка выпила 5 мл Алмагеля и в день ухудшения состояния выпила еще 5 мл препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе имеется достаточно публикаций о причинах развития приобретенной метгемоглобинемии. Метгемоглобинообразующими агентами могут быть многие лекарственные препараты (местные анестетики, анальгетики, антипиретики, антибиотики, противоопухолевые, противомаларийные и противорвотные препараты), химические вещества, токсины, а также пищевые продукты и питьевая вода с высоким содержанием органических и неорганических нитритов/нитратов и других веществ. Тем не менее, чем бы не вызывалась приобретенная метгемоглобинемия, химические процессы одни и те же. Окислители, поступающие извне либо образующиеся в ходе метаболических реакций в организме, могут как прямым путем окислять железо гемоглобина, переводя его в трехвалентное состояние, так и опосредованно через образование свободных радикалов.

В обоих представленных наблюдениях в комплексном лечении применялись лекарственные препараты, которые могут вызывать развитие метгемоглобинемии: ропивакаин — местный анестетик из класса аминоамидов, у которого нежелательные реакции сходны с реакциями на другие местные анестетики амидного типа (прилокаин, бензокаин, тетракаин, лидокаин, мепивакаин, тримекаин и др.); метоклопрамид — противорвотный препарат центрального действия, блокирующий допаминовые рецепторы; кетопрофен — НПВС [14,15].

Тем не менее, учитывая парность случаев, мы не можем исключить влияния Алмагеля на метгемоглобинообразование и, в связи с этим, предлагаем свою гипотезу механизма развития этого состояния.

В настоящее время существуют несколько самостоятельных теорий, по которым химические вещества делят на кислоты и основания: теория Аррениуса, теория Брэнстеда–Лоури, теория Льюиса и теория Усановича. Очевидно, что кислотно-основные реакции так же можно рассматривать с позиций разных теорий. Согласно теории Аррениуса, они являются реакцией нейтрализации, а согласно теории Брэнстеда–Лоури, эти реакции представляют собой борьбу за протон.

Эффект Вериге–Бора гласит, что сродство гемоглобина к кислороду обратно пропорционально как кислотности, так и концентрации двуокиси углерода [16]. Действительно, в периферических тканях с относительно низким значением pH и высокой концентрацией CO₂ сродство гемоглобина к кислороду падает. И, наоборот, в лёгочных капиллярах выделение CO₂ и сопутствующее ему повышение pH крови приводит к увеличению сродства гемоглобина к кислороду. Именно таким образом уровень pH

и концентрация CO_2 влияют на связывание и освобождение O_2 гемоглобином.

Реакция связывания кислорода гемоглобином в виде $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$ в действительности отражает неполную картину, поскольку не учитывает дополнительные лиганды H^+ и CO_2 . Чтобы объяснить влияние концентрации ионов H^+ на связывание кислорода, следует записать эту реакцию в иной форме $\text{HHb}^+ + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2 + \text{H}^+$, где HHb^+ протонированная форма гемоглобина. Из этого уравнения следует, что кривая насыщения гемоглобина кислородом зависит от концентрации ионов H^+ . Гемоглобин связывает и O_2 , и ионы H^+ , но между этими двумя процессами существует обратная зависимость. Если парциальное давление кислорода велико (что наблюдается, например, в лёгких), то гемоглобин связывает его, освобождая при этом ионы H^+ . При низком парциальном давлении кислорода (что имеет место в тканях) связываться с гемоглобином будут ионы H^+ .

На основании вышеизложенного, механизм влияния Алмагеля на развитие метгемоглобинемии может быть следующим. Препарат Алмагель, попадая в желудок, входит в реакцию с кислой средой, которая образована за счет соляной кислоты. При взаимодействии образуются соли алюминия и магния, вода и протоны (H^+), которые в обычных условиях транзитом идут по кишечнику. Но в наших клинических примерах эвакуация была нарушена из-за пареза кишечника и развития гастростаза. Кроме того, необходимо учитывать, что на фоне пареза кишечника из-за вздутия его петель и уменьшения экскурсии диафрагмы развивается гипоксия тканей. Свободные радикалы, которыми являются протоны H^+ , путем диффузии попадают в кровеносное русло. В результате, за счет взаимодействия протона с ионами Fe^{2+} меняется степень окисления железа на Fe^{3+} с образованием метгемоглобина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные два наблюдения демонстрируют клинические и лабораторные проявления редкой и плохо распознаваемой лекарственной

метгемоглобинемии — серьезного осложнения, развитие которого может быть связано с приемом различных лекарственных средств. Своевременная диагностика и лечение этого состояния обеспечивают быструю обратимость сложного многофакторного биохимического процесса.

К списку препаратов, способствующих напрямую или косвенно развитию метгемоглобинемии, вероятно, можно отнести и антацидное лекарственное средство Алмагель.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Половинкин В.В.

Сбор и обработка материала: Половинкин В.В., Волков А.В.

Написание текста: Половинкин В.В., Волков А.В.

Редактирование: Половинкин В.В.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Vadim V. Polovinkin

Collection and processing of material: Vadim V. Polovinkin, Artem V. Volkov

Text writing: Vadim V. Polovinkin, Artem V. Volkov

Editing: Vadim V. Polovinkin

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Половинкин В.В. — д.м.н., заведующий отделением колопроктологии ГБУЗ НИИ-ККБ №1, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО КУБГМУ; ORCID 0000-0003-3649-1027

Волков А.В. — к.м.н., врач-колопроктолог НИИ-ККБ №1, доцент кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО КУБГМУ; ORCID 0000-0002-2753-3208

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Vadim V. Polovinkin — MD, Head of the Department of Coloproctology of SBHI Research Institute-KB No. 1, Head of the Department of General Surgery of SBEIHP KubanSMU; ORCID 0000-0003-3649-1027

Artem V. Volkov — Candidate of Medical Sciences, coloproctologist of the SBHI Research Institute-KB No. 1, Associate Professor of the Department of General Surgery of SBEIHP KubanSMU; ORCID 0000-0002-2753-3208

ЛИТЕРАТУРА

1. Толмачева Е.А. Справочник Видаль 2022. Лекарственные препараты в России. «Издательство «Видаль Рус». 2022. doi: https://www.vidal.ru/drugs/almagel__6701
2. Шперлинг И.А., Рязанцева Н.В., Куприна Н.П., и соавт. О составе мембранно-связанного гемоглобина при метгемоглобинемиях. *Современные наукоемкие технологии*. 2004;6:104–105. doi: <http://econf.rae.ru/article/381>
3. Canning J, Levine M. Case files of the medical toxicology fel-

lowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: methemoglobinemia following dapsone exposure. *J Med Toxicol*. 2011;7(2):139–146. doi: [10.1007/s13181-011-0151-9](https://doi.org/10.1007/s13181-011-0151-9)

4. Douglas WW, Fairbanks VF. Methemoglobinemia induced by a topical anesthetic spray (cetacaine). *Chest*. 1977;71(5):587–591. doi: [10.1378/chest.71.5.587](https://doi.org/10.1378/chest.71.5.587)

5. Казанец Е.Г. Метгемоглобинемии. Детская больница. 2009;1:38–42. http://www.technomedica.ru/site_files/docs/tech-

nomedika/polyhem/methemoglobinimii.pdf

6. Gay HC, Amaral AP. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5(1):15. doi: [10.1007/s40800-018-0081-4](https://doi.org/10.1007/s40800-018-0081-4)
7. Rehman HU. Methemoglobinemia. *West J Med.* 2001;175:193–196. doi: [10.1136/ewj.3.193175](https://doi.org/10.1136/ewj.3.193175)
8. Kwok S, Fischer JL, Rogers JD. Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:16. doi: [10.1186/1752-1947-2-16](https://doi.org/10.1186/1752-1947-2-16)
9. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emergmed.* 1999;34(5):646–656. doi: [10.1016/S0196-0644\(99\)70167-8](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(99)70167-8)
10. Guay J. Methemoglobinemia Related to Local Anesthetics: A Summary of 242 Episodes. *Anesthesia & Analgesia.* 2009 March;108(3):837–845. doi: [10.1213/ane.0b013e318187c4b1](https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c4b1)
11. McLean S, Murphy BP, Starmer GA, et al. Methemoglobin formation induced by aromatic amines and amides. *J Pharm Pharmacol.* 1967 Mar;19(3):146–54. doi: [10.1111/j.2042-7158.1967.tb08056.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1967.tb08056.x)
12. Старков Ю.Г., Казеннов В.В., Выборный М.И., и соавт. Развитие тяжелой метгемоглобинемии на фоне приема Алмагеля А. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;7:91–93.
13. Тепаев Р.Ф., Вишневский В.А., Кузин С.А., и соавт. Метгемоглобинемия, ассоциированная с приемом бензокаина. Клинический случай. *Педиатрическая фармакология.* 2018;15(5):396–401. doi: [10.15690/pf.v15i5.1962](https://doi.org/10.15690/pf.v15i5.1962)
14. Habib Ur Rehman. Methemoglobinemia. *West J Med.* 2001 Sep;175(3):193–196. doi: [10.1136/ewj.175.3.193](https://doi.org/10.1136/ewj.175.3.193)
15. Емельянова Э.А., Асекритова А.С., Моякунов Д.А. Метгемоглобинемия, индуцированная Алмагелем А. *Современные проблемы науки и образования.* 2021; 6. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31340>
16. Воробьев А.М. Руководство по гематологии в 3 т. «Издательство «НьюДиамед», 2007.

REFERENCES

1. Tolmacheva E.A. Handbook Vidal 2022. medicinal products in Russia. "Publishing house" Vidal Rus". 2022. (in Russ.). doi: https://www.vidal.ru/drugs/almagel__6701
2. Shperling I.A., Ryazantseva N.V., Kuprina N.P., et al. On the composition of membrane-bound hemoglobin in methemoglobinemia. *Modern high-tech technologies.* 2004;6:104–105. (in Russ.). doi: <http://econf.rae.ru/article/381>
4. Canning J, Levine M. Case files of the medical toxicology fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: methemoglobinemia following dapsone exposure. *J Med Toxicol.* 2011;7(2):139–146. doi: [10.1007/s13181-011-0151-9](https://doi.org/10.1007/s13181-011-0151-9)
4. Douglas WW, Fairbanks VF. Methemoglobinemia induced by a topical anesthetic spray (cetacaine). *Chest.* 1977;71(5):587–591. doi: [10.1378/chest.71.5.587](https://doi.org/10.1378/chest.71.5.587)
5. Kazanets E.G. Methemoglobinemia. *Children's Hospital.* 2009;1:38–42. (in Russ.). http://www.technomedica.ru/site_files/docs/technomedika/polyhem/methemoglobinimii.pdf
6. Gay HC, Amaral AP. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5(1):15. doi: [10.1007/s40800-018-0081-4](https://doi.org/10.1007/s40800-018-0081-4)
7. Rehman HU. Methemoglobinemia. *West J Med.* 2001;175:193–196. doi: [10.1136/ewj.3.193175](https://doi.org/10.1136/ewj.3.193175)
8. Kwok S, Fischer JL, Rogers JD. Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:16. doi: [10.1186/1752-1947-2-16](https://doi.org/10.1186/1752-1947-2-16)
9. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emergmed.* 1999;34(5):646–656. doi: [10.1016/S0196-0644\(99\)70167-8](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(99)70167-8)
10. Guay J. Methemoglobinemia Related to Local Anesthetics: A Summary of 242 Episodes. *Anesthesia & Analgesia.* 2009 March;108(3):837–845. doi: [10.1213/ane.0b013e318187c4b1](https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c4b1)
11. McLean S, Murphy BP, Starmer GA, et al. Methemoglobin formation induced by aromatic amines and amides. *J Pharm Pharmacol.* 1967 Mar;19(3):146–54. doi: [10.1111/j.2042-7158.1967.tb08056.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1967.tb08056.x)
12. Starkov Yu.G., Kazennov V.V., Vyborny M.I., et al. The development of severe methemoglobinemia against the background of taking almagel A. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2014;7:91–93. (in Russ.).
13. Tepaev R.F., Vishnevsky V.A., Kuzin S.A., et al. Methemoglobinemia associated with benzocaine intake. Clinical case. *Pediatric pharmacology.* 2018;15(5):396–401. (in Russ.). doi: [10.15690/pf.v15i5.1962](https://doi.org/10.15690/pf.v15i5.1962)
14. Habib Ur Rehman. Methemoglobinemia. *West J Med.* 2001 Sep;175(3):193–196. doi: [10.1136/ewj.175.3.193](https://doi.org/10.1136/ewj.175.3.193)
15. Emelyanova E.A., Asekritova A.S., Moyakunov D.A. Methemoglobinemia induced by almagel A. *Modern problems of science and education.* 2021; 6. (in Russ.). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31340>
16. Vorobyev A.M. Guide to hematology in 3 volumes. "Publishing house "New diamed". 2007. (in Russ.).