

УДК: 616.89-008.441.13-08

**И. В. Линский, Е. С. Самойлова, Э. Б. Первомайский, В. В. Голощанов**  
 ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины» (г. Харьков)

## ТРАДИЦИОННЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СФЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАЛОКСОНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор)

История опиоидных антагонистов, и в частности налоксона, как одного из членов этой группы препаратов, берет свое начало в середине XX века, когда были синтезированы первые аллильные производные дериватов опия [1—3]. В результате экспериментальных испытаний полученных соединений выяснилось,

что замещение метильной группы при атоме азота морфинанового ядра опиоидов более массивными углеводородными радикалами (рис. 1) сопровождается существенным увеличением аффинитета (сродства) такой модифицированной молекулы к опиатным рецепторам головного мозга [4—6].

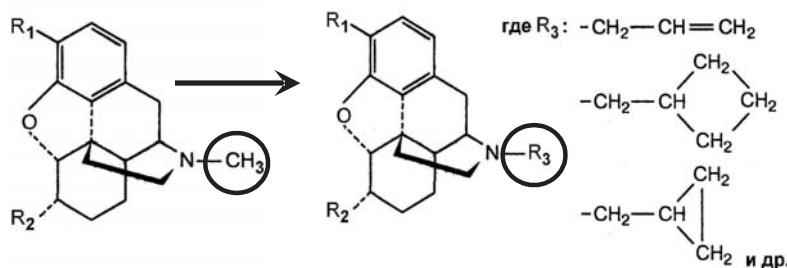


Рис. 1. Замещение метильной группы ( $-\text{CH}_3$ ) при атоме азота морфинанового ядра опиоидов углеводородными радикалами ( $-\text{R}_3$ )

Из нейрофизиологии известно, что для нормального прохождения нервного импульса через синапс необходимо, чтобы молекулы лигандов (веществ, способных взаимодействовать с соответствующими рецепторами, в данном случае — опиоидов), после взаимодействия с рецепторами постсинаптической мембраны быстро удалялись из синаптической щели или ферментативно разрушались в ней, дабы освободить место для следующей их порции. Возросший аффинитет упомянутых модифицированных опиоидов приводил к тому, что они дольше обычного задерживались на опиатных рецепторах, медленнее удалялись из синаптической щели и, следовательно, нарушали передачу нервных импульсов в синапсах системы эндогенных опиоидов,

имеющих отношение к управлению восприятием болевых стимулов и к формированию эмоций. Таким образом, у синтезированных соединений появились свойства опиоидных антагонистов.

В процессе химического преобразования «чистых» опиоидных агонистов (наркотиков) были получены вещества с промежуточными свойствами, т. н. агонисты-антагонисты, а также «чистые» опиоидные антагонисты (рис. 2), что следует считать примером классического перехода количества (аффинитета к рецепторам) в качество (агонизм-антагонизм). При этом только «чистые» опиоидные антагонисты, а именно налоксон и налтрексон, могут быть с полным правом названы блокаторами опиатных рецепторов.

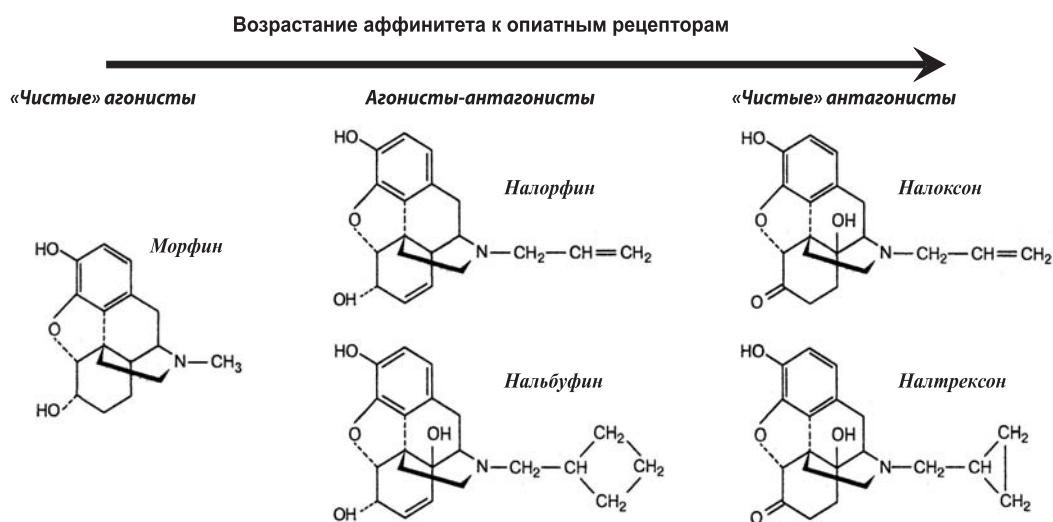


Рис. 2. Изменение свойств опиоидов (от агонистических к антагонистическим) по мере увеличения их аффинитета к опиатным рецепторам

За полвека клинического применения блокаторов опиатных рецепторов мировое медицинское сообщество прошло все стадии известной эволюции взглядов на любое новое средство: «энтузиазм — разочарование — заслуженное место в повседневной практике». Наиболее наглядное представление об этой эволюции дает динамика численности публикаций, посвященных блокаторам опиатных рецепторов, в медицинских журналах мира (рис. 3), по данным информационной системы Национальной медицинской библиотеки Соединенных Штатов Америки «MedLine» [7].

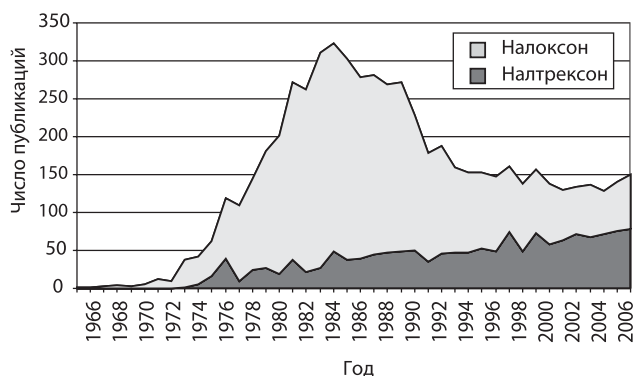


Рис. 3. Динамика численности публикаций, содержащих в названии слова «naloxone» или «naltrexone» по результатам поиска в информационной системе MedLine [7]

Важно отметить, что большинство публикаций было посвящено именно налоксону (всего 4623 статьи, по состоянию на 01.01.2007 г.), что позволяет отнести данный препарат к числу наиболее изученных лекарственных средств в истории фармакологии. Другой известный блокатор опиатных рецепторов — налтрексон более чем в три раза уступает налоксону по данному показателю (всего 1502 статьи, по состоянию на 01.01.2007 г.).

Хорошо заметно, что пик интереса к налоксону наблюдался в 80-х годах XX столетия. Затем наступил спад, который продолжался до рубежа тысячелетий и, наконец, в последние годы наблюдается стабилизация динамики публикаций с признаками оживления интереса мировой общественности к данному препарату. Причины этого оживления кроются в продолжающемся росте численности лиц, зависимых от опиоидов, в современном мире (основной контингент, нуждающийся в назначении блокаторов опиатных рецепторов), а также в новых показаниях к применению налоксона, которые подробно будут изложены ниже.

#### Налоксон в терапии острых отравлений

Как уже было сказано, налоксон — это «чистый» опиный антагонист, т. е. соединение, практически лишенное свойств классических опиоидных наркотиков (обезболивания, эйфоригенности, способности к угнетению дыхания и т. п.). Его способность блокировать опиатные рецепторы широко используется в клинической практике и, прежде всего, при лечении острых отравлений (передозировок) наркотиками опиоидного ряда (морфином, героином, метадонном и т. п.).

Обычно внутривенного введения налоксона бывает достаточно для того, чтобы привести больного в сознание за считанные секунды. Однако при купировании

отравлений опиоидами налоксон необходимо следует учитывать три обстоятельства.

Во-первых, быстрое выведение больных с зависимостью от опиоидов из интоксикации может привести к развитию тяжелого синдрома отмены. Чтобы избежать этого, налоксон следует вводить дробно, начиная с дозы 0,2—0,4 мг, а затем повторять его внутривенные вливания в этой дозе с интервалом полчаса-час или чаще (в случае необходимости) вплоть до устойчивого прояснения сознания. Если синдром отмены все же развился, то для снижения его остроты вводят клофелин (клонидин).

Во-вторых, период полувыведения налоксона существенно меньше, чем у большинства опиоидов. Поэтому отравившийся опиоидами пациент нуждается в продолжительном наблюдении и, возможно, во введении дополнительной дозы блокатора опиатных рецепторов уже после того, как сознание восстановилось, чтобы избежать повторного утяжеления состояния за счет сохранившейся в организме остаточной дозы опиоида, вызвавшего интоксикацию. Последнее замечание особенно актуально при отравлении такими длительно действующими препаратами как метадон, пентазоцин или левометадил.

В третьих, угнетение дыхания при отравлении бу-пренорфином лечению налоксон не поддается!

Кроме того, следует иметь в виду, что при отравлении опиоидами нередки случаи, когда ограничиться введением налоксона нельзя. В дополнение к назначению антидота в таких случаях требуется восстановление и поддержание (порой длительное) жизненно важных функций. При резком нарушении дыхания и кровообращения начинают сердечно-легочную реанимацию. Часто бывает показана интубация трахеи, если же ее не проводят, то принимают меры против аспирации желудочного содержимого. Во время проведения других диагностических и лечебных мероприятий поддержание жизненно важных функций не прекращают.

В любом случае следует установить венозный катетер, чтобы обеспечить надежный путь оперативного введения необходимых медикаментов, поскольку все достаточно крупные для инъекций подкожные вены у больных с зависимостью от опиоидов, особенно с большим наркотическим стажем, практически полностью облитерированы. Через катетер забирают кровь для всех необходимых исследований.

Если известно, что препарат принят внутрь и произошло это недавно, то промывают желудок. Однако, при угнетении дыхания у неинтубированных больных промывание желудка противопоказано.

Возможный при отравлении опиоидами отек легких различной тяжести (от бессимптомного до опасного для жизни) является интерстициальным и альвеолярным, поэтому сердечные гликозиды и диуретики в этом случае неэффективны и не показаны. Необходимы: ингаляции кислорода и искусственная вентиляция легких.

Учитывая длительность действия некоторых опиоидов при их передозировке, а также возможность сочетанного употребления различных психоактивных веществ, больных необходимо наблюдать, по крайней мере, в течение 24 часов. Необходимо помнить также о том, что передозировка опиоидов могла быть суицидальной попыткой [8, 9].

Как следует из сказанного выше, лечение отравлений опиоидными наркотиками с применением их специфического антидота налоксона — это сложная медицинская процедура, требующая участия квалифицированного персонала. Тем не менее, в последние годы в мировой специальной литературе все чаще обсуждается возможность выдачи налоксона лицам, страдающим зависимостью от опиоидов, для само- и взаимопомощи при передозировке наркотиков во внебольничных условиях [11—24]. Получены свидетельства того, что такая практика может существенно сократить смертность среди данной категории пациентов.

С той же целью проводятся исследования возможностей интраназального введения раствора налоксона при лечении передозировок опийными наркотиками. Установлено, что через слизистую оболочку полости носа налоксон проникает в системный кровоток почти так же быстро, как и при внутривенном введении [25—30].

Налоксон также рекомендуется применять во всех случаях отравления неизвестными ядами при наличии угнетения дыхания и помраченного сознания, поскольку таким неизвестным ядом может оказаться опиоид либо комбинация веществ, содержащая опиоиды [9].

Кроме того, в последнее время появились сообщения о том, что налоксон может быть успешно применен для лечения отравлений препаратами вальпроевой кислоты (антиконвульсантами) [31, 32], а также ибупрофеном [33].

#### **Налоксон в диагностике и лечении состояний зависимости от опиоидов**

Лечение острых отравлений — не единственная сфера применения налоксона. Так, например, налоксон применяют для установления наличия и тяжести зависимости от опиоидов [34]. Из-за болезненности для больного проявлений синдрома отмены применяют налоксон, в основном, в случае бессознательного состояния пациента. При этом диагностические цели (определение вида психоактивного вещества, вызвавшего кому) и лечебные цели (неотложная помощь) назначения этого препарата могут быть достигнуты одновременно. Кроме того, налоксоновый тест проводят перед началом длительного противорецидивного лечения налтрексоном.

Налоксон в дозе 0,2—0,4 мг вводится внутривенно в течение 5 минут, подкожно или внутримышечно, после чего тщательно наблюдают за пациентом, пытаясь обнаружить ранние признаки синдрома отмены: расширение зрачков, тахипноэ, слезотечение, ринорея и потливость. Если в течение 15—30 минут нет реакции на введение налоксона, препарат вводят повторно внутривенно в дозе 0,4 мг или подкожно в дозе 0,4—0,8 мг и снова наблюдают за пациентом. Если и при повторном введении реакции на налоксон нет, то это свидетельствует об отсутствии физической зависимости от опиоидов на момент проведения настоящего исследования. Следует помнить о том, что налоксоновая проба может быть отрицательной, в том числе, и у больных опиоманией, находящихся в состоянии ремиссии.

Известны схемы применения данного препарата, предназначенные для купирования синдрома

отмены, в частности: форсированная детоксикация по А. П. Чуприкову — А. А. Педаку [35—37], а также ультрабыстрая опиоидная детоксикация (УБОД) под общей анестезией по А. В. Бутрову — А. Г. Гофману — С. Г. Цимбалову [38].

Реализация схемы А. П. Чуприкова — А. А. Педака начинается с подбора минимальной дозы налоксона, приводящей к развитию состояния отмены. Затем лечебные мероприятия проводят в соответствии со «Способом купирования синдрома отмены вследствие употребления опиатов» [37].

С целью поддержания преципитированной абстинентной реакции каждые 30—40 минут вводят ранее подобранную индивидуальную дозу налоксона. Одновременно оценивают развитие признаков и симптомов отмены. В случаях выраженной абстинентной реакции вводят 10 мг диазепама. Проведение опиоидной детоксикации прекращают при отсутствии признаков синдрома отмены после двукратного введения индивидуально подобранной дозы налоксона. Контрольный системный налоксоновый тест (доза 0,4 мг внутривенно) повторяется на следующий день после проведения детоксикации.

В ходе форсированной детоксикации интенсивность проявлений синдрома отмены в ответ на очередное введение налоксона закономерно убывает на протяжении 7—9 часов вплоть до полного их отсутствия. Курсовая доза налоксона при описанной схеме форсированной детоксикации в среднем составляет  $4,4 \pm 0,8$  мг. Результаты контрольного налоксонового теста на следующий день обычно отрицательные.

Ультрабыстрая опиоидная детоксикация под наркозом по А. В. Бутрову — А. Г. Гофману — С. Г. Цимбалову [38] применяется в основном при большой длительности приема наркотика и больших суточных дозировках опиатов. Основным критерием отбора больных для УБОД является наличие установки на лечение, готовность полностью отказаться от потребления наркотика, участвовать в реабилитационных программах, начать здоровый образ жизни.

Противопоказаниями к проведению УБОД являются: сочетание зависимости от опиоидов с зависимостью от других наркотиков или психоактивных средств; беременность или кормление грудью; сочетание опиоидной зависимости с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации; четвертая степень анестезиологического риска (по стандартной пятибалльной шкале анестезиологического риска) у больных с опиоидной зависимостью.

Для реализации данной методики необходимы следующие условия:

- наличие помещения, соответствующего стандартам протившоковой палаты отделения реанимации;
- наличие результатов развернутого клинического анализа крови (с показателями свертывания крови); биохимического анализа крови (общий белок, билирубин, креатинин, мочевины, АлАТ, АсАТ); электролитов крови (K, Na, Cl); общего анализа мочи; анализ крови на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С; ЭКГ; рентгенограммы грудной клетки; результатов определения группы крови и резус-фактора, а также коагулограммы (по показаниям);

— наличие мониторинга жизненно важных функций: частоты сердечных сокращений; артериального давления (неинвазивно); ЭКГ; частоты дыхательных движений; дыхательного объема; минутной вентиляции легких; пикового давления в дыхательных путях; вдыхаемой концентрации кислорода; градиента температуры; почасового диуреза; продуктов деградации героина в моче.

Для реализации методики необходимы следующие препараты: налоксон; налтрексон; клонидин (клофелин). Группа анестезиологическо-реанимационных препаратов является стандартной и не относится к особенностям материально-технической базы предлагаемой методики.

Начало проведения процедуры УБОД определяется наркологом индивидуально по клинической картине. От больного берется расписка о его согласии на проведение лечения. В среднем время между приемом последней дозы наркотического препарата и началом УБОД составляет 6—12 часов.

Собственно детоксикации предшествует введение пациента в состояние общей анестезии: пациенту вводят вводимый наркоз, интубируют, устанавливают назогастральный зонд и продолжают процедуру УБОД под наркозом с управляемой вентиляцией легких.

Это дает гарантию адекватной защиты дыхательных путей и возможность проведения глубокого наркоза. Тщательный мониторинг жизненно важных функций позволяет корректировать и удерживать последние в интервале нормы. Поскольку больной находится под наркозом, он не ощущает никаких проявлений абстинентного синдрома. Наркоз обычно длится от 6 до 8 часов.

Сама детоксикация проводится в соответствии со схемой. Налоксон вводится внутривенно в дозах 0,4 мг, 0,8 мг, 1,6 мг, 3,2 мг, 6,4 мг каждые 15 минут в течение первого часа после интубации (общая доза налоксона 12,4 мг), затем капельно 0,4—0,8 мг/час в течение 24 часов в первые сутки (таким образом, инфузия налоксона начинается во время наркоза и продолжается в ближайшем постдетоксикационном периоде).

Время ультрабыстрой опиоидной детоксикации при общей анестезии составляет 6—8 часов. Критерием окончания УБОД является регрессия симптомов абстинентного синдрома: нормализация АД и пульса, уменьшение отделяемого по назогастральному зонду, снижение температуры, уменьшение слезоотделения, уменьшение диареи. После пробуждения и экстубации могут наблюдаться остаточные явления абстинентного синдрома, которые быстро регрессируют или купируются дополнительной медикаментозной терапией.

Существуют свидетельства того, что применение налоксона у больных, зависимых от опиоидов, может быть полезным и в постабстинентном периоде. Так, было показано, что малые дозы налоксона (0,2—0,4 мг) в составе комплексной терапии лиц, зависимых от героина, существенно продлевают период полувыведения лей-энкефалина в сыворотке крови, значительно снижают интенсивность влечения к наркотикам и интенсивность аффективных расстройств в постабстинентном периоде, что, по мнению авторов, способствует повышению качества и продолжительности терапевтических ремиссий [39, 40].

### **Потенциально перспективные показания к применению налоксона**

Налоксон, будучи блокатором опиатных рецепторов, не обладает собственной анальгетической активностью. Однако, как свидетельствуют результаты некоторых клинических исследований, в низких и сверхнизких дозах налоксон способен потенцировать анальгетический эффект таких опиоидов как бупренорфин и нальбуфин. Некоторые исследователи уже используют налоксон в качестве адьюванта в комплексной терапии болевых синдромов различного происхождения [41—44].

Другой важной особенностью налоксона является его способность подавлять нежелательные явления и последствия общей и эпидуральной анестезии, а также неблагоприятные последствия купирования болевых синдромов в онкологической практике. Препарат эффективно устраняет постоперационную недостаточность подвижности кишечника [45, 46], снижает частоту вызванного опиоидами эзофагального рефлюкса и связанных с ним пневмоний у пациентов, находящихся в условиях реанимации и/или интенсивной терапии [47], подавляет тошноту и рвоту у пациентов с эпидуральной морфиновой анестезией [48, 49] и облегчает явления вызванной опиоидами непереносимости кормления через интрагастральный зонд [50].

Кроме того, было показано [51], что раннее назначение умеренных доз налоксона в остром периоде черепно-мозговой травмы может существенно снизить смертность пострадавших и улучшить их посттравматический неврологический статус. Установлено также, что назначение налоксона при шоке улучшает показатели гемодинамики и, в частности, артериальное давление [52].

Неожиданные и обнадеживающие результаты были получены при изучении действия налоксона у больных с деперсонализацией — у более чем половины пациентов, получавших этот препарат, наблюдалось полное обратное развитие этого расстройства [53]. Данное наблюдение проливает свет на роль системы эндогенных опиоидов в генезе деперсонализационных расстройств. Не менее неожиданной представляется способность налоксона снижать избыточную секрецию инсулина у женщин в постменопаузальном периоде, что делает налоксон потенциально полезным средством при соответствующей заместительной гормонотерапии [54].

Налоксон привлекает также внимание исследователей, занимающихся разработкой методов лечения синдрома Туретта [55].

Успешное применение налоксона при травматическом шоке, деперсонализационных расстройствах, и дисгормональных состояниях позволяет уверенно прогнозировать скорое и существенное расширение сферы применения данного препарата.

Сегодня налоксон используется, главным образом, в наркологии, токсикологии и анестезиологии.

Интересно обсуждение возможности выдачи налоксона лицам, страдающим зависимостью от опиоидов, для само- и взаимопомощи при передозировке наркотиков во внебольничных условиях, а также введение налоксона в перечень медикаментов, входящих в оснащение выездных бригад скорой помощи.

## Список литературы

1. Blumberg H., Dayton H. B., Wolf P. S. Counteraction of narcotic antagonist analgesics by the narcotic antagonist Naloxone // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1966 Dec; 123(3): 755—8.
2. Folds F. F., Davidson G. M., Duncalf D., Kuwabara S., Siker E. S. The respiratory, circulatory, and analgesic effects of naloxone-narcotic mixtures in anaesthetized subjects // *Can. Anaesth. Soc. J.* — 1965 Nov; 12(6): 608—21.
3. Jasinski D. R., Martin W. R., Haertzen C. A. The human pharmacology and abuse potential of N-allylnoroxymorphone (naloxone) // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1967 Aug; 157(2): 420—6.
4. Osterlitz HW, Watt AJ. Kinetic parameters of narcotic agonists and antagonists, with particular reference to N-allylnoroxymorphone (naloxone) // *Br. J. Pharmacol. Chemother.* — 1968 Jun; 33(2): 266—76.
5. Smits SE, Takemori AE. Quantitative studies on the antagonism by naloxone of some narcotic and narcotic-antagonist analgesics // *Br J Pharmacol.* — 1970 Jul; 39(3): 627—38.
6. Takemori AE, Kupferberg HJ, Miller JW. Quantitative studies of the antagonism of morphine by nalorphine and naloxone // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1969 Sep; 169(1): 39—45.
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
8. Психиатрия / Под ред. Р. Шейдера; Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 485 с.
9. Фридман Л. С., Флеминг Н. Ф., Робертс Д. Г. и др. Наркология. — М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 1998. — 320 с.
10. Clarke S. F., Dargan P. I., Jones A. L. Naloxone in opioid poisoning: walking the tightrope // *Emerg. Med. J.* — 2005 Sep; 22(9): 612—6.
11. Lenton S. R., Hargreaves K. M. Should we conduct a trial of distributing naloxone to heroin users for peer administration to prevent fatal overdose? // *Med. J. Aust.* — 2000 Sep; 173(5): 260—3.
12. Coffin P. O., Fuller C., Vadnai L., Blaney S., Galea S., Vlahov D. Preliminary evidence of health care provider support for naloxone prescription as overdose fatality prevention strategy in New York City // *J. Urban. Health.* — 2003 Jun; 80(2): 288—90.
13. Seal K. H., Downing M., Kral A. H., Singleton-Banks S., Hammond J. P., Lorvick J., Ciccarone D., Edlin B. R. Attitudes about prescribing take-home naloxone to injection drug users for the management of heroin overdose: a survey of street-recruited injectors in the San Francisco Bay Area // *Ibid.* — 2003 Jun; 80(2): 291—301.
14. Galea S., Worthington N., Piper T. M., Nandi V. V., Curtis M., Rosenthal D. M. Provision of naloxone to injection drug users as an overdose prevention strategy: early evidence from a pilot study in New York City // *Addict. Behav.* — 2006 May; 31(5): 907—12. Epub 2005 Sep 1.
15. Baca C. T., Grant K. J. Take-home naloxone to reduce heroin death // *Addiction.* — 2005 Dec; 100(12): 1823—31.
16. Lagu T., Anderson B. J., Stein M. Overdoses among friends: drug users are willing to administer naloxone to others // *J. Subst. Abuse Treat.* — 2006 Mar; 30(2): 129—33.
17. Worthington N., Markham Piper T., Galea S., Rosenthal D. Opiate users' knowledge about overdose prevention and naloxone in New York City: a focus group study // *Harm Reduct J.* — 2006 Jul 5; 3: 19.
18. Maxwell S., Bigg D., Stanczykiewicz K., Carlberg-Racich S. Prescribing naloxone to actively injecting heroin users: a program to reduce heroin overdose deaths // *J Addict Dis.* — 2006; 25(3): 89—96.
19. Wright N., Oldham N., Francis K., Jones L. Homeless drug users' awareness and risk perception of peer "take home naloxone" use — a qualitative study // *Subst. Abuse Treat Prev. Policy.* — 2006 Oct 2; 1: 28.
20. Heller D. I., Stancliff S. Providing naloxone to substance users for secondary administration to reduce overdose mortality in New York City // *Public Health Rep.* — 2007 May-Jun; 122(3): 393—7.
21. Piper T. M., Rudenstine S., Stancliff S., Sherman S., Nandi V., Clear A., Galea S. Overdose prevention for injection drug users: lessons learned from naloxone training and distribution programs in New York City // *Harm Reduct J.* — 2007 Jan 25; 4: 3.
22. Beletsky L., Ruthazer R., Macalino G. E., Rich J. D., Tan L., Burris S. Physicians' knowledge of and willingness to prescribe naloxone to reverse accidental opiate overdose: challenges and opportunities // *J. Urban Health.* — 2007 Jan; 84(1): 126—36.
23. Sporer K. A., Kral A. H. Prescription naloxone: a novel approach to heroin overdose prevention // *Ann. Emerg. Med.* — 2007 Feb; 49(2): 172—7. Epub 2006 Jul 12.
24. Byrne A. Emergency naloxone for heroin overdose: over the counter availability needs careful consideration // *BMJ.* — 2006 Oct 7; 333(7571): 754.
25. Barton E. D., Ramos J., Colwell C., Benson J., Baily J., Dunn W. Intranasal administration of naloxone by paramedics // *Prehosp. Emerg. Care.* — 2002 Jan-Mar; 6(1): 54—8.
26. Kelly A. M., Koutsogiannis Z. Intranasal naloxone for life threatening opioid toxicity // *Emerg. Med. J.* — 2002 Jul; 19(4): 375.
27. Kelly A. M., Kerr D., Dietze P., Patrick I., Walker T., Koutsogiannis Z. Randomised trial of intranasal versus intramuscular naloxone in prehospital treatment for suspected opioid overdose // *Med. J. Aust.* — 2005 Jan 3; 182(1): 24—7.
28. Seal K. H., Thawley R., Gee L., Bamberger J., Kral A. H., Ciccarone D., Downing M., Edlin B. R. Naloxone distribution and cardiopulmonary resuscitation training for injection drug users to prevent heroin overdose death: a pilot intervention study // *J. Urban Health.* — 2005 Jun; 82(2): 303—11. Epub 2005 May 4.
29. Barton E. D., Colwell C. B., Wolfe T., Fosnocht D., Gravitz C., Bryan T., Dunn W., Benson J., Bailey J. Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting // *J. Emerg. Med.* — 2005 Oct; 29(3): 265—71.
30. Ashton H, Hassan Z. Best evidence topic report. Intranasal naloxone in suspected opioid overdose // *Emerg. Med. J.* — 2006 Mar; 23(3): 221—3.
31. Roberge R. J., Francis E. H. 3rd. Use of naloxone in valproic acid overdose: case report and review // *J. Emerg. Med.* — 2002 Jan; 22(1): 67—70.
32. Thanacoody HK. Chronic valproic acid intoxication: reversal by naloxone // *Emerg. Med. J.* — 2007 Sep; 24(9): 677—8.
33. Easley R. B., Altemeier W. A. 3rd. Central nervous system manifestations of an ibuprofen overdose reversed by naloxone // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2000 Feb; 16(1): 39—41.
34. Минко А. И., Линский И. В. Наркология. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ЭКСМО, 2004, 736 с.
35. Педак А. А. Форсированная детоксикация налоксоном в комплексном лечении психических и поведенческих расстройств вследствие употребления опиатов // Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології у світлі концепції розвитку охорони здоров'я населення України: Матеріали пленуму науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України, присвяченого Року Здоров'я. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — С. 559—564.
36. Патент на винахід № 99031322 (Україна) «Спосіб опіатної детоксикації» / Авт. винах. Чуприков А. П., Педак А. А. — Заявл. 11.03.1999. — Опубл. 15.04.2003, Бюл. № 4.
37. Патент 20894 А Україна, МКІ А61N 1/18, А61N 1/32, Спосіб купірування синдрому відміни внаслідок вживання психоактивних речовин // Чуприков А. П., Педак А. А. (Україна). — № 96124725; Заявл. 18.12.96; Опубл. 07.10.97 — 3 с.
38. Бутров А. В., Гофман А. Г., Цимбалов С. Г. Купирование опийного абстинентного синдрома антагонистами опиатов под общей анестезией: Пособие для врачей. — М., 2000. — 20 с.
39. Литвинова С. В., Надеждин А. В., Шульговский В. В. и др. Использование низких доз налоксона в комплексной терапии постабстинентного героинового синдрома: энкефалиназные механизмы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2001 Ноябрь; 132(5): 1070—2.
40. Надеждин А. В., Литвинова С. В., Тетенова Е. Ю. и др. Возможности использования низких доз налоксона в лечении героинового синдрома // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2006; 106 (1): 56—7.
41. Schmidt B. L., Gear R. W., Levine J. D. Response of neuropathic trigeminal pain to the combination of low-dose nalbuphine plus naloxone in humans // *Neurosci. Lett.* — 2003 Jun 5; 343(2): 144—6.
42. Cepeda M. S., Alvarez H., Morales O., Carr D. B. Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects // *Pain.* — 2004 Jan; 107(1—2): 41—6.

43. La Vincente S. F., White J. M., Somogyi A. A., Bochner F., Chapleo C. B. Enhanced Buprenorphine Analgesia with the Addition of Ultra-low-dose Naloxone in Healthy Subjects // *Clin Pharmacol Ther.* — 2007 Jun 13; [Epub ahead of print].

44. Gordon A. T., Levine J. D., Dubois M. Y., D'Angelo R., Conlon AM, Levacic D, Lebovits A. Open-label exploration of an intravenous nalbuphine and naloxone mixture as an analgesic agent following gynecologic surgery // *Pain Med.* — 2007 Sep; 8 (6): 525—30.

45. Lee J., Shim J. Y., Choi J. H., Kim E. S., Kwon OK, Moon DE, Choi JH, Bishop MJ. Epidural naloxone reduces intestinal hypomotility but not analgesia of epidural morphine // *Can J Anaesth.* — 2001 Jan; 48(1): 54—8.

46. Mercadante S., Villari P., Ferrera P. Naloxone in treating central adverse effects during opioid titration for cancer pain // *J. Pain Symptom Manage.* — 2003 Aug; 26(2): 691—3.

47. Meissner W., Dohrn B., Reinhart K. Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia // *Crit Care Med.* — 2003 Mar; 31(3): 776—80.

48. Kim E. S., Lee J., Choi J. H. Optimal dose range of epidural naloxone to reduce nausea in patients receiving epidural morphine // *Can. J. Anaesth.* — 2004 Dec; 51(10): 1048—9.

49. Kim M. K., Nam S. B., Cho M. J., Shin Y. S. Epidural naloxone reduces postoperative nausea and vomiting in patients receiving

epidural sufentanil for postoperative analgesia // *Br. J. Anaesth.* — 2007 Aug; 99(2): 270—5. Epub 2007 Jun 7.

50. Mixides G., Liebl M. G., Bloom K. Enteral administration of naloxone for treatment of opioid-associated intragastric feeding intolerance // *Pharmacotherapy.* — 2004 Feb; 24(2): 291—4.

51. Randomized double-blind clinical trial of moderate dosage naloxone in acute moderate and severe traumatic brain injury [Article in Chinese] // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 2002 Feb 28; 27(1): 58—60.

52. Boeuf B., Poirier V., Gauvin F., Guerguerian A. M., Roy C., Farrell C. A., Lacroix J. Naloxone for shock // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2003; (4): CD004443.

53. Nuller Y. L., Morozova M. G., Kushnir O. N., Hamper N. Effect of naloxone therapy on depersonalization: a pilot study // *J. Psychopharmacol.* — 2001 Jun; 15 (2): 93—5.

54. Cucinelli F., Soranna L., Perri C., Romualdi D., Barini A., Mancuso S., Lanzone A. Naloxone decreases insulin secretion in hyperinsulinemic postmenopausal women and may positively affect hormone replacement therapy // *Fertil Steril.* — 2002 Nov; 78(5): 1017—24.

55. Van Wattum P. J., Chappell P. B., Zelterman D., Scahill L. D., Leckman J. F. Patterns of response to acute naloxone infusion in Tourette's syndrome // *Mov Disord.* — 2000 Nov; 15(6): 1252—4.

*Надійшла до редакції 11.03.2008 р.*

**I. В. Лінський, Є. С. Самоїлова,  
Є. Б. Первомайський, В. В. Голощяпов**

**Традиційні і перспективні сфери застосування  
наллоксону в клінічній практиці  
(огляд)**

*ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології  
АМН України» (Харків)*

У статті поданий огляд традиційних і перспективних сфер застосування Налоксону в клінічній практиці. Описані схеми призначення Налоксону при отруєннях наркотиками опійного ряду, можливості видачі Налоксону особам, що страждають на залежність від опіоїдів, для само- і взаємодопомоги при передозуванні наркотиків у позалікарняних умовах. Наведені дані на користь того, що така практика може істотно скоротити смертність серед цієї категорії пацієнтів. Описані можливості інтраназального введення розчину Налоксону під час лікування передозувань опійними наркотиками. Обговорені можливості застосування Налоксону при отруєннях невідомими отрутами, а також препаратами вальпроєвої кислоти і ібупрофеном. Описані схеми застосування Налоксону під час купірування синдрому відміни опіоїдів (форсована детоксикація по А. П. Чуприкову — А. А. Педаку, ультрашвидка опіоїдна детоксикація по А. В. Бутрову — А. Г. Гофману — Ц. Р. Цимбалову), а також при травматичному шоку, розладах деперсоналізації і дисгормональних станах. Зроблений висновок про вірогідне істотне розширення сфери застосування цього препарату в найближчому майбутньому.

**I. V. Linskiy, E. S. Samoylova,  
E. B. Pervomayskiy, V. V. Goloshchyapov**

**Traditional and perspective spheres of application  
of naloxone in clinical practice  
(review)**

*State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology  
of the AMS of Ukraine" (Kharkiv)*

The review of traditional and perspective spheres of application of naloxone in clinical practice is submitted in article. The schemes of administration of naloxone in cases of poisonings with opioids are described. Opportunities of administration of naloxone to the persons, suffering by dependence from opioids, for self-aid and mutual aid at overdose of drugs in home conditions are considered. The data about reducing of death rate among this category of patients caused by such practice are presented. Opportunities of intranasal administration of naloxone are described at treatment of overdoses by opioid drugs. Opportunities of application of naloxone at poisonings with unknown poisons, and also at poisonings with preparations of valproic acids and ibuprophen are discussed. The schemes of application of naloxone in treatment of opioid withdrawal syndrome (forced detoxication in accordance with A. P. Chuprikov — A. A. Pedak, and also ultrarapid opioid detoxication in accordance with A. V. Butrov — A. G. Gofman — S. G. Tsimbalov) and also at traumatic shock, at depersonalization disorders and at dyshormonal conditions are described. It is made conclusion about probable essential expansion of sphere of application of this medicine in the nearest future.