

## **Налоксон: свойства и применение.**

Статья написана с использованием данных большого числа авторов, которые по возможности указаны в конце статьи. Помимо общих сведений и традиционного использования налоксона на догоспитальном этапе оказания экстренной медицинской помощи отражено использование налоксона для ультрабыстрой опиоидной дезинтоксикации и лечения героиновой и метадоновой зависимости. Опыт практического нарколога и опыт участия в программах снижения вреда дает автору статьи возможность осветить также весьма нетрадиционный для российской медицины метод использования налоксона для спасения человеческих жизней.

**При написании статьи использовались работы следующих авторов:**

**В.М. БУЛАЕВ, У. ФИЛИБЕК, Е.СТЕРНИЕРИ, Е. де ЯКОБС, М. КОНДОРЕЛЛИ, А.В. БУТРОВ, С.Г. ЦИМБАЛОВ, ДЭН БИГГ.**

### **1. Общие сведения.**

В начале 70-х годов прошлого столетия в центральной нервной системе животных были обнаружены рецепторы, связывающие морфин и другие опиоиды. Позднее из экстрактов мозга животных были выделены биологически активные вещества пептидной структуры (энкефалины, эндорфины), которые оказались эндогенными лигандами по отношению к опиатным рецепторам. Они получили название опиоидных пептидов. В настоящее время выделены новые группы опиоидных пептидов (динорфины, неоэндорфины и др.), синтезировано большое число их аналогов, которые применяются, главным образом, в экспериментальных исследованиях. Их изучение способствовало появлению новых направлений в исследовании функции мозга, а также определило новые подходы к лечению ряда нервных и психических заболеваний.

В настоящее время большинство исследователей выделяют три основные группы опиатных рецепторов:

- мю-рецепторы (эталонным лигандом является морфин);
- каппа-рецепторы (эталонный лиганд кетоциклозацин) и
- дельта-рецепторы, лигандами для которых являются эндогенные опиоидные пептиды. В экспериментальной фармакологии в пределах вышеуказанных групп рецепторов выделяют подгруппу рецепторов (мю1, мю2 дельта1, дельта2, каппа1, каппа2, каппа3), которые специфически реагируют на экзогенные лиганды. Практического значения это более детальное подразделение опиатных рецепторов не имеет.

В исследованиях на здоровых испытуемых и больных установлено, что с мю-рецепторами связаны развитие анальгезии, седативного эффекта, угнетение дыхания, миоз, эйфория, выраженная способность вызывать зависимость, ухудшение процессов обучения и памяти, угнетение перистальтики кишечника. С каппа-рецепторами связываются развитие седативного эффекта, анальгезии, минимальное угнетение дыхания, незначительная способность вызывать зависимость, дисфория, психотомиметический эффект, ухудшение процессов обучения и памяти. Считается, что дельта-рецепторы принимают участие в анальгезии и регуляции некоторых видов поведения пищевого, полового и других.

В фармакологическом аспекте все многообразие лигандов опиатных рецепторов можно разделить на 3 группы:

- агонисты (морфин, метадон, героин, фентанил, промедол и др.);
- агонисты-антагонисты (бупренорфин, буторфанол, циклазацин, налорфин, пентазоцин, трамал);
- антагонисты (налоксон, налтрексон, налмефен).

В 50-х годах 20-го века (до появления налоксона) налорфин широко применялся для лечения отравлений, вызванных морфиноподобными препаратами.

Циклазотин, несмотря на его побочные эффекты, до сих пор используется в некоторых клиниках, главным образом в США, в качестве средства заместительной терапии в схемах постепенного лишения наркотиков.

К началу 70-х годов 20-го века в клинической практике использовались несколько препаратов, обладающих в той или иной степени свойствами антагонистов опиатов. Среди них наиболее чистым антагонистом оказался налоксон, который уже был разрешен FDA для применения в качестве антидота для лечения передозировки опиатов (в том числе для устранения угнетения дыхания, вызванного введением больших доз героина у наркоманов).

## 2. Свойства.

Небольшие изменения химической структуры  $\mu$ -агонистов способны трансформировать их в антагонисты по отношению к одному или многим рецепторам. Налоксон (Naloxonium) является N-аллил-(-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>) производным оксиморфона: (-)-N-Аллил-14-оксинордигидроморфинон, или (-)-17-аллил-4, -эпокси 3,14-дигидрооксиморфинан-6-он. Синонимы: Naloxone hydrochloride, Narcan, Narcanti. (см. рис. 1). По химической структуре налоксон близок к налорфину, при атоме азота он также содержит аллильный радикал и отличается главным образом наличием оксо (=O) заместителя вместо гидроксила (-OH) в положении 14. Известны и другие опиоидные антагонисты, и первый из них - налорфин, а также налмефен и холецистокинин.

Налоксон является чистым антагонистом в отношении  $\mu$ -,  $\kappa$ - и  $\delta$ -рецепторов, обладает высоким аффинитетом к  $\mu$ -рецепторам. Его аффинитет к  $\delta$ - и  $\kappa$ -рецепторам менее выражен, но тем не менее налоксон вытесняет агонисты из связи с соответствующими рецепторами. Однако после вытеснения налоксон не активирует опиоидные рецепторы, вызывая антагонистическое действие.

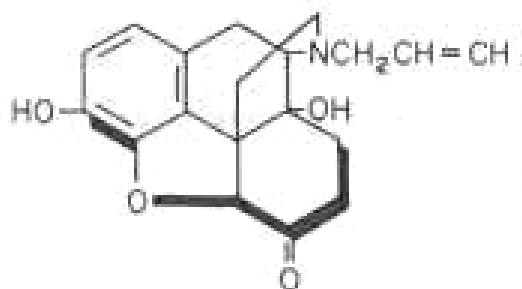


Рис. 1. Налоксон.

### 2.1. Фармакокинетика.

Внутривенное введение налоксона в дозе 1-4 мкг/кг приводит к реверсии анальгезии и дыхательной депрессии, вызванных опиоидами. Продолжительность этого действия невелика (30-45 мин), что, вероятно, связано с метаболизмом и быстрым вымыванием препарата из рецепторов в мозге. Поэтому для поддержания антагонистического действия препарата бывают необходимы повторные его введения.

Налоксон подвергается метаболизму при первом прохождении в печени. Время его полувыведения составляет 64 мин. Особенно интенсивный метаболизм наблюдается при энтеральном приеме налоксона.

### 2.2. Фармакологическое действие.

В отношении опиоидов, назначаемых обычными путями (не нейрогенными), налоксон действует как антагонист, устраняя вызванное ими нарушение дыхания и анальгезию. При специальном подборе дозировок можно сохранить, хотя бы

частично, аналгезию при минимально выраженной дыхательной депрессии. Однако тошнота, рвота и стимуляция сердечно-сосудистой деятельности могут сопровождать частичное ослабление аналгезии.

Действие налоксона, введенного эпидурально, возрастает соответственно повышению дозировки. При инфузии налоксона в дозе 5 мкг/кг в 1 ч качество вызываемой эпидуральным введением морфина аналгезии не изменяется, но устраняются нарушения дыхания. Инфузия налоксона в дозе 10 мкг/кг в 1 ч уже снижает аналгезию. Введение налоксона в дозах 5-10 мкг/кг в 1ч устраняет как депрессию дыхания, так и аналгезию, вызванную фентанилом. Причины столь выраженной разницы между морфином и фентанилом неясны.

Появление тошноты и рвоты непосредственно связано со скоростью введения налоксона. Малые дозы препарата, назначаемые каждые 2-3 мин, снижают частоту этих побочных реакций. Налоксон может увеличивать нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Это выражается активацией симпатической нервной системы: тахикардия, гипертензия, аритмия, отек легких.

### **3. Использование в клинике и фармацевтические препараты.**

#### **3.1. Показания.**

Угнетение дыхания при передозировке опиоидов (в том числе в программах снижения вреда), передозировка фенциклидина и алкоголя, диагностика передозировки опиоидов при коме неясной этиологии, устранение действия опиоидов после операции, угнетение дыхания у новорожденных вследствие обезболивания родов, диагностика опиоидной зависимости. Применяется при ультрабыстрой опиоидной детоксикации, лечении героиновой и метадоновой зависимости.

#### **3.2. Дозировки и препараты.**

Вводится внутривенно, эндотрахеально, внутримышечно, подкожно. Внутривенное введение можно повторять каждые 2—3 мин, при ухудшении вводят повторно с интервалом 1—2 ч.

Устранение действия опиоидов после операции у детей и у новорожденных: 10 мкг/кг.

При передозировке опиоидов у детей

≤ 5 лет (или < 20 кг): 100 мкг/кг.

>5 лет (или ≥ 20 кг): 2 мг.

Устранение действия опиоидов у взрослых после операции: 100—200 мкг.

Применяют налоксон в качестве антагониста «чистых» агонистов обычно в дозе 0,4 - 2 мг. Больным с выраженной седацией и угнетением дыхания (менее 8 вдохов в 1 мин) налоксон назначают внутривенно в начальной дозе 10 мкг. Эта доза удваивается каждые 2-3 мин (20, 40, 80, 160 мкг) вплоть до пробуждения пациента и нормализации дыхания. В последующем необходимо продолжать инфузии налоксона или вводить повторно те же дозы. Пациентам в состоянии апноэ и не пробуждающимся налоксон вводят в дозе 0,4 мг.

Для снятия явлений интоксикации при применении агонистов-антагонистов (пентазоцина, нальбуфина, буторфонала) требуются большие дозы налоксона (до 10 - 15 мг). Для диагностики наркомании вводят 0,5 мг налоксона при употреблении «чистых» агонистов и более высокие дозы при употреблении агонистов-антагонистов. Форма выпуска: в ампулах по 1 мл, содержащих 0,4 мг налоксона гидрохлорида («Варшавский фармзавод Польша»). Выпускается также специальная лекарственная форма для применения у новорожденных - Nalcan neonatal (Италия) с содержанием 0,02 мг налоксона в 1 мл раствора.

#### **4. Применение налоксона при оказании неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе.**

##### **4.1. Краткое изложение отечественных рекомендаций.**

Применение налоксона возможно в нескольких различных ситуациях, поэтому дозировку в каждом случае подбирают индивидуально.

1. Пострадавший, который длительно применял наркотики для рекреации или с терапевтическими целями и случайно принял избыточную дозу:

- Первоначальная доза: 0,2-0,4 мг
- Последующие дозы: 0,2-0,4 мг/кг в форме болюса, можно повторить через 2-5 минут.
- Если ответная реакция на две дозы недостаточна, введите 2 мг, затем, при необходимости, повторно один раз.
- Нецелесообразно полностью устранить наркотический эффект, потому что это ускорит реакцию абстиненции. Подобный результат нежелателен, хотя и не представляет угрозу жизни пострадавшего (за исключением новорожденных, у которых можно спровоцировать судороги).

2. Намеренно введена избыточная доза, или обстоятельства передозировки неизвестны.

- Первоначальная доза: 0,4 мг.
- Последующие дозы: 2 мг, при необходимости повторить. Если у пострадавшего отсутствует ответная реакция на общую дозу, равную 4 мг, наблюдаемое коматозное состояние, вероятнее всего, не связано с применением наркотиков.
- Доза для детей: 0,04 мг/кг, до максимальной дозы 0,1 мг/кг.

3. Иногда целесообразно назначать только налоксон при наличии хотя бы одного из перечисленных ниже признаков:

- Доказательство применения наркотического препарата, т.е. наличие пустой коробки, шприца и других принадлежностей.
- Сниженная частота дыхания: < 12/мин.
- Суженные зрачки.

4. Повторное введение налоксона:

- Эффект налоксона нередко прекращается прежде, чем появляется возможность повторного введения первичного наркотика и налоксона.
- Это особенно касается следующих препаратов: метадон; пропоксифен; пентазокрин.
- Последующие дозы налоксона:
  - Как указано в пункте "Последующие дозы".
  - В качестве альтернативы можно начинать непрерывную инфузию, вливая за час 2/3 дозы, требуемой для начала обратной реакции.

**4.2. Зарубежный опыт учитывает особенности широкого распространения героина** и привлечения потребителей наркотиков к профилактике передозировок.

1) Агонисты опиатов (героин, морфин, меперидин, метадон) или агонисты-антагонисты (буторфанол, бупренорфин, пентазоцин) могут вызвать острое отравление опиатами (передозировку) в случаях применения их в высоких дозах или вместе с другими препаратами, потенцирующими эффект.

2) Острые опиатные отравления обычно наблюдают при низкой толерантности к опиатам на начальной стадии лекарственной зависимости, или, чаще, после периода абстиненции в течение детоксикационной терапии.

3) Наиболее частые причины передозировки опиатов следующие:

- Употребление "уличных" наркотиков с более высокой концентрацией героина, чем обычно распространенная;
- Прием опиатов после некоторого периода воздержания в дозе, равной последней принятой дозе, на фоне обусловленного абстиненцией снижения толерантности;
- Совместный прием опиатов с психотропными веществами, особенно такими, как алкоголь, барбитураты, бензодиазепины, нейролептики;
- Применение уличного героина с токсичными примесями
- Суммирование эффектов героина и метадона у субъекта, который не имеет адекватной опиатной толерантности;
- Прием высокой дозы метадона субъектом, кто не имеет адекватной опиатной толерантности;
- Нечаянный прием лечебных опиатов детьми (сироп метадона и т.п.) – последние три причины пока не имеют значения в отечественной практике.

4) Классическая триада симптомов при остром отравлении опиатами включает миоз, угнетение дыхания и нарастающее помрачение сознания, переходящее в кому. Также встречаются вторичные симптомы и признаки (например, бледные, сухие и холодные покровы и слизистые). Осложнения могут быть представлены острым отеком легких.

- Угнетение дыхания: может наблюдаться 5-6 вдохов в минуту. Более сильный респираторный дистресс может привести к апноэ. Пациент становится бледным или синюшным, развивается респираторный ацидоз. Угнетение дыхания - наиболее серьезный токсический эффект морфиноподобных веществ и требует неотложной терапии.
- Помрачение сознания представлено обычно прекомой и только в редких случаях развивается глубокая кома.
- Миоз зрачка: в тяжелых случаях зрачки предельно сужены, не реагируют на свет, что является характерным диагностическим признаком передозировки опиатов (и просто признаком их употребления). Указанные признаки могут быть мало выражены или отсутствовать в следующих случаях:
  - при одновременном приеме вещества с мидриатическим действием (атропиноподобные, трициклические антидепрессанты, антигистаминные, амфетамины, кокаин и т.д.),
  - при острой интоксикации меперидином,
  - в последней стадии комы.
- Острый отек легких: это осложнение имеет плохой прогноз и может привести к летальному исходу.

5) Предпочтительно внутривенное введение антагониста налоксона, но если введение в периферические вены затруднено, то вводят в бедренную или наружную яремную вену, в корень языка. Возможно также внутримышечное или подкожное введение, но действие препарата наступит лишь через 15-20 минут.

6) Налоксон выпускается в ампулах по 1 мл, содержащих 0,4 мг налоксона гидрохлорида («Варшавский фармзавод Польша»). Чтобы устранить угнетение дыхания у новорожденного, рожденного от матери, страдающей опиатной зависимостью, в неонатальном периоде желательно использовать Narcan neonatal (Италия) с содержанием 0,02 мг налоксона в 1 мл раствора. В этом случае

начальная доза составляет 0,01 мг/кг. Средняя начальная доза для взрослых 0,4 мг внутривенно.

7) В случае, если взрослый не реагирует на дозу 0,4 мг налоксона через 2-3 минуты, вводится внутривенно еще одна доза 0,4 мг налоксона. Если и на этот раз реакции не последует необходимо переменить лечение, так как введение налоксона является одновременно и диагностикой *ex juvantibus*. При наличии реакции на налоксоновую терапию быстро оживляются рефлексy, расширяется зрачок, восстанавливается дыхание. В случае острого алкогольного отравления или отравления другими депрессантами центральной нервной системы эффект налоксона слабый.

8) Пациенты, выведенные из комы, должны находиться под наблюдением в случае интоксикации героином 3-6 часов, в случае интоксикации метадонот 24-48 часов. Конкурентный антагонистический эффект налоксона кратковременный (20-30 минут после внутривенной инъекции и 2-3 часа после внутримышечной инъекции). Пациент может повторно впасть в кому или респираторную депрессию из-за персистирующего агонистического эффекта, поэтому может потребоваться дополнительное введение налоксона. (Другие источники рекомендуют постоянную инфузию налоксона на протяжении ~12 часов. Опыт токсикологов "Скорой помощи" Петербурга свидетельствует, что допустима в/мышечная "налоксонизация" до появления стойкого мидриаза).

9) Положительная реакция на налоксон может смениться абстинентным синдромом. В этом случае введение метадона не показано (а в России - категорически запрещено и преследуется в уголовном порядке в любом случае).

10) После проведения неотложных мероприятий пациент должен быть доставлен в стационар не только по причинам, изложенным в п. 8, но и для лечения других возможных осложнений, на которые действие налоксона не распространяется (отек легких, нарушения циркуляции, токсические эффекты других одновременно принятых веществ, утяжеление существующей патологии и т.д.).

11) Добровольцы, работающие в среде наркоманов, должны периодически информировать их о возможных причинах передозировки, описанных в пункте 3, особенно возникающих в начале и конце детоксикации. (Весьма характерное положение для западноевропейского врачебного руководства, где сильна коммунальная медицина и здравоохранение в сильной степени ориентировано на сотрудничество с населением в профилактике различных заболеваний. Допотопный медикоцентризм мешает значительной части российских врачей и медиков применять подобный подход и является препятствием к утверждению гуманистических традиций отечественной медицины.)

#### **4.3. Применения налоксона в программах снижения вреда.**

Снижение вреда – комплекс эпидемиологических, профилактических и лечебных мероприятий и технологий, направленных на предотвращение развития различных осложнений от употребления наркотиков. Реализация этих мероприятий осуществляется как на уровне пациента, на уровне уязвимых групп и всего общества в целом. Программы снижения вреда являются идеальным и самым низкопороговым способом вовлечения потребителей наркотиков в лечебные и реабилитационные мероприятия и предполагают использование идеологии сотрудничества с пациентом, что не является близким для большинства врачей, привыкшим видеть в страдающем человеке «объект» приложения своих несовершенных навыков.

Когда речь идет о спасении человеческой жизни, не время заниматься нравоучениями и резонерством. Как во время пожара, надо сначала спасти людей, а потом искать виновных. Странно выглядит врач, рассуждающий о морали и нравственности в

тот момент, когда гибнут люди, которым он мог бы помочь. С этой точки зрения весьма любопытен следующий опыт.

Налоксон может быстро вернуть к жизни человека, чье дыхание уже остановилось от передозировки опиатами (ПО). При правильном приеме налоксон быстро снимает синдром угнетения дыхания, вызванный передозировкой опиатов. Продолжительность действия препарата составляет около часа. Если это лекарство ввести человеку с развившейся толерантностью к опиатам, могут возникнуть симптомы отмены, но это никак не скажется на способности препарата к восстановлению дыхания. Сам по себе налоксон не производит никакого воздействия, кроме отмены опиатного влияния. Он не помогает при передозировке, вызванной другими наркотиками, и не дает стопроцентной гарантии спасения от опиатной передозировки, однако прием этого препарата серьезно повышает шансы на выживание и быстрое выздоровление. Главное в широкой доступности налоксона, — это уменьшение количества преждевременных смертей от опиатных передозировок. Более того, у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) это поднимет уровень осознания опасности и степень готовности действовать, и, как следствие, приведет к широкому распространению профилактики передозировок (контролируемое число инъекций, употребление наркотиков в парах под наблюдением партнера и т.д.), а также к повышению навыков распознавания и лечения ПО. Специалисты по снижению вреда убеждены в том, что: 1) наличие налоксона неизбежно приведет человека к раздумьям о передозировке и о рискованных способах употребления наркотиков; 2) прием налоксона вызывает множество неприятных ощущений, поэтому, даже если потребитель наркотиков знает, что он может его спасти, то не захочет лишний раз принимать его в связи с передозировкой, т. е. ПИН начнет думать о профилактике передозировки, планировать мероприятия по сохранению своего здоровья; 3) наличие налоксона в аптечке означает, что у потребителей наркотиков есть средство для спасения жизни, которое можно применить в случае необходимости. Предоставление потребителям наркотиков свободного доступа к инструменту, предотвращающему случайную смерть, помогает сформировать и поддерживать у человека чувство ответственности за свою жизнь, проявляющееся в умении справляться с передозировками, в профилактике передозировок, в более умеренном употреблении наркотиков. Боязнь неудач — это свидетельство предубеждений и предрассудков, поэтому в практике снижения вреда гораздо более важен даже единичный успех.

Основной риск, сопутствующий раздаче налоксона, — его неэффективное использование, которое может задержать или помешать проведению эффективного лечения ПО. Тем не менее, негативное воздействие препарата на человека, который внезапно перестал дышать, гораздо менее опасно, чем грядущая смерть от нехватки кислорода. Кроме того, основные знания о воздействии опиатов, о том, как правильно применять налоксон, о технике искусственного дыхания, — это превосходный путь к снижению потенциального вреда от передозировки опиатами и предотвращению неэффективного использования налоксона. Бытует мнение, что вне профессиональных медицинских учреждений не существует достаточно компетентных специалистов для того, чтобы назначать налоксон. Это утверждение весьма недальновидно и носит ярко выраженный патерналистский характер: если бы медицина со всей ее мудростью и состраданием была способна справиться с передозировками сама, то десятки тысяч людей, умирающих ежегодно, остались бы живы. Серьезное отчуждение, которое потребители наркотиков испытывают со стороны общества (особенно со стороны медицинских работников, милиции и полиции), в настоящий момент мешают реализовать потенциал этого чудесного, спасающего жизнь препарата. В Италии для решения подобной проблемы аутрич-работники раздали потребителям опиатов тысячи флаконов налоксона. Сегодня живы люди, которых могло бы не быть, если бы некоторые потребители немедицинских опиатов не получили доступ к налоксону. Распространение препарата помогло бы ежегодно предотвращать тысячи смертей от ПО и расширило бы возможности

для обучения и формирования практических навыков среди потребителей наркотиков. В идеале, часть тренинга должна быть посвящена обучению методам проведения сердечно-легочной реанимации, обсуждению положительных качеств налоксона и возможных ограничений его применения.

Любой, кто потерял близкого человека от передозировки опиатами, должен взять на заметку, что существует легкий и дешевый способ избежать этих преждевременных смертей, но только в том случае, если специалисты будут готовы признать реальность употребления опиатов и работать над тем, чтобы предоставить людям средство для сохранения жизни. Знание свойств налоксона и наличие самого препарата являются частью "улучшения жизни" потребителей опиатов. Чем больше способов борьбы с передозировкой опиатами предоставлено потребителю, тем больше у него возможностей снизить вред, связанный с употреблением наркотиков, тем больше у него шансов вернуться к жизни без наркотиков. Тем, кто искренне желает снизить вред, наносимый своему здоровью от употребления наркотиков, специалисты в области снижения вреда могут предложить информацию о налоксоне, тренинги по его применению и сам препарат. Стерильные шприцы, обучение правильному использованию налоксона, его доступность, информация по уходу за венами, техника проведения безопасных инъекций, тренинг по проведению сердечно-легочной реанимации и оказанию первой медицинской помощи, а также другие направления деятельности — все эти направления работы по снижению вреда должны активно пропагандироваться и расширяться. Сила гуманистического подхода — в готовности радоваться любым достижениям пациентов, не обращая внимания на требование немедленно стать совершенными (прекратить употребление наркотика). Чем выше уровень возможностей и больше способов их развития у потребителей наркотиков, тем лучше. Тот, кто претендует на сиюминутное решение этих сложных проблем (наркотической зависимости, злоупотребления наркотиками, передозировки и т.д.), тот не смог извлечь урок из прошлого и, видимо, не в состоянии оценить силу "любого позитивного изменения". Задача программ снижения вреда — внедрить столько способов предотвращения передозировок, сколько возможно. Все эти проблемы — передозировка, опиаты, доступность налоксона — десятилетиями существовали рядом, и никто еще не предложил их разумного решения вне системы неотложной медицинской помощи. Новизна заключается в том, что потребителям наркотиков оказывается помощь в снижении ПО медицинскими средствами так же, как это происходит при аллергии, диабете и пр. Такая помощь давно запаздывает.

Клятва Гиппократа заставляет врачей применять налоксон, но, очевидно, что предубеждение против тех, кто употребляет опиаты, долгие годы мешает разрешить налоксон для самостоятельного применения. Противники раздачи налоксона, как и медицинские специалисты, не дают ответа на вопрос о его рентабельности. Сердечно-легочная реанимация — это весьма ресурсно-затратная процедура. Кроме того, она не очень эффективна, когда в случаях передозировки опиатами проводится непрофессионалами.

В заключении этой главы уместно будет привести пример листовки – инструкции, прилагаемой аутрич-работниками программ снижения вреда к налоксону для потребителей инъекционных наркотиков.

1. Убедитесь, что дыхательные пути пациента свободны, и проверьте состояние витальных функций - артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и зрачковые реакции.
2. Следует отдать предпочтение внутривенному (если это возможно) введению 0,4 мг Налоксона по сравнению с внутримышечным или подкожным, особенно в случае угнетения дыхания.
3. Вышеуказанная доза Налоксона может вводиться 4-5 раз с интервалом 2-3 минуты на протяжении первых 30-45 минут (у зависимых от опиоидов введение Налоксона может вызвать выраженные симптомы отмены).



4. В процессе терапии пациент должен находиться под постоянным наблюдением. При необходимости пациенту проводится искусственное дыхание.
5. В это же время вызовите скорую помощь.

## **5. Налоксоновый тест.**

### **5.1. Подготовка.**

При лечении зависимости часто необходимо применение налоксонового теста, поэтому уместно подробно изложить его методику.

Налоксоновому тесту должно предшествовать длительное (не менее 24) наблюдение пациента с целью выявления возможного синдрома абстиненции.

Налоксоновый тест проводится в случае сомнительного или слабо выраженного абстинентного синдрома, или по желанию пациента.

Тест проводится после оценки физического состояния пациента, исключения наличия в его анамнезе психотических реакций и аллергических реакций на препарат.

Врач обязан подготовить пациента к налоксоновому тесту. Больные с лекарственной зависимостью боятся проявления незнакомых им симптомов абстиненции, поэтому их надо успокоить. Налоксоновый тест вызывает быстрое развитие синдрома абстиненции и негативную эмоциональную реакцию. Эта реакция может привести к отказу от дальнейшего лечения, отказу находиться под наблюдением в стационаре или в дневном стационаре. Поэтому очень важно убедить пациента в необходимости проведения теста, не упуская из виду следующее:

Описать и объяснить механизм синдрома отмены у пациента с лекарственной зависимостью.

Пациент должен дать расписку, что он проинформирован о методике выполнения теста, а также иметь гарантии, что абстиненция будет купирована наиболее быстрым способом.

### **5.2. Методика.**

Внутривенное введение налоксона (средняя доза 0,5 мг) вызывает абстинентный синдром на протяжении нескольких минут. Его интенсивность пропорциональна степени лекарственной зависимости. Параметры оценки абстинентного синдрома приведены в Таблице 1. Если внутривенное введение затруднено, налоксон может быть введен внутримышечно; в этом случае развитие абстинентного синдрома задерживается на 30-60 минут.

Опыт проведения налоксонового теста в различных клиниках говорит о том, что:

- Он удовлетворительно переносится пациентами;
- Вызывает краткосрочный синдром отмены, поэтому менее травматичен по сравнению с естественным течением абстиненции без налоксона.
- Может применяться в дневных стационарах при наличии квалифицированного персонала.
- Дает возможность объективизировать диагностику признаков физической зависимости.
- Не вызывает побочных эффектов у опиатнезависимых субъектов.

### **5.3. Противопоказания и особенности.**

Налоксоновый тест не показан беременным.

Употребление опиатов маскирует психозы, поэтому при проведении налоксонового теста персонал должен быть подготовлен для купирования психотических реакций, следующих за синдромом отмены. Необходимо также предупредить пациента, что его толерантность к опиатам снизится, и обычная доза героина, например, может вызвать острую интоксикацию.

**Таблица 1. Последовательность развития симптомов абстиненции при отмене опиатных наркотиков**

Степень абстиненции	Симптомы Морфин	Часы после последнего введения Героин - Метадон		
		6	8	12
Степень 0	Компульсивное влечение к наркотику, страх	6	8	12
Степень 1	Зевота, слезотечение, потливость, насморк, сон с пробуждениями	14	8	34-48
Степень 2	Обострение описанных симптомов, мидриаз, мышечный дискомфорт, пилоэрекция, аритмия, артралгия, миалгия, тремор, боли в спине	16	12	48-72
Степень 3	Обострение описанных симптомов, бессонница, гипертензия, гипотермия, тахипноэ, тахикардия, астения.	24-36	18-24	
Степень 4	Обострение описанных симптомов, фибрилляция мышц, рвота, диарея (возможна потеря веса), эякуляция, спонтанный оргазм, лейкоцитоз, эозинофилия, умеренная гипогликемия	36-48	24-36	

По отечественным наблюдениям, тошнота, боли в животе и диарея могут начинаться после 12 часов более чем у 30% больных, зависимых от героина. Кроме того, метадон также вызывает тяжелую абстиненцию с вегетативными расстройствами в течение 5-8 суток отказа от наркотика.

#### **6. Использование налоксона в детоксикации.**

Патофизиологически все методы детоксикации, рекомендованные и официально разрешенные NIDA, можно разделить на три большие группы:

1) детоксикация на основе замены героина и других опиоидов более управляемыми мю-агонистами (метадон и др.) в прогрессивно снижающейся дозировке до полной отмены последнего (законодательно запрещена в Российской Федерации);

2) детоксикация на основе вытеснения героина и других опиоидов агонистами-антагонистами (бупренорфин, LAAM, и др.) с последующей отменой агониста-антагониста (законодательно запрещена в Российской Федерации);

3) детоксикация на основе вытеснения героина и других опиоидов антагонистами (налтрексон, налоксон, налмефин). Чем быстрее проводится детоксикация (т.е.

вытеснение героина и/или других опиатов из опиоидного рецептора), тем выраженнее проявления абстинентного синдрома. Делится на быструю и ультрабыструю.

### **6.1. Лечение, основанное на использовании бупренорфина и налоксона.**

Лечение, основанное на использовании бупренорфина и налоксона, безопасно и эффективно для снятия наркотической зависимости - к таким выводам пришла группа исследователей из США. Опубликованная в *New England Journal of Medicine* статья описывает двойное-слепое исследование с плацебо посвященное этой проблеме. В этом исследовании участвовало 326 пациентов, которые были разбиты на группы и принимали 16 мг бупренорфина в комбинации с 4 мг налоксона, либо 16 мг одного бупренорфина или плацебо ежедневно в течение четырех недель. Результаты исследования свидетельствовали о том, что бупренорфин и налоксон в комбинации и бупренорфин один были более эффективны, чем плацебо. По сравнению с пациентами, получающими плацебо, пациенты, получающие активное лечение сообщали о меньшей тяге к наркотикам ( $P < 001$ ). В отечественной медицине метод неприменим из-за категоричности законодательства. Пример того, как политика и идеология торжествуют над гуманизмом и целесообразностью.

### **6.2. Методика быстрой детоксикации клонидином/налоксином.**

Методика требует тщательного отбора больных и строгого медицинского контроля за ними. Этот метод лечения не является простой альтернативой лечению, он индивидуален и должен удовлетворять всем потребностям отдельного больного.

При выборе протокола детоксикации следует рассматривать: больного (токсикологический анамнез, общее состояние, необходимость лечения, ресурсы, мотивация, планы на будущее), препараты (соотношение риск/эффективность в течение короткого и длительного периода), условия лечения (поликлиника, дневной стационар, клиника, участковый врач, сотрудничество членов семьи).

Методика базируется на двух концепциях:

1. Замещение экзогенных опиатов в специфических рецепторах экзогенными налоксином.
2. Лечение синдрома отмены клонидином с одновременным сокращением его продолжительности налоксином.

Эти способы лечения предложены для детоксикации как героин-, так и метадонзависимых больных. По сравнению с монотерапией клонидином, они укорачивают период отмены и не обостряют его. В сравнении с детоксикацией метадоном, эти методы лечения укорачивают период дискомфорта синдрома отмены, хотя пик этого дискомфорта может быть и выше. Эти методы применимы также в начале противорецидивного лечения налтрексоном. Клонидин не устраняет остаточные явления синдрома отмены, поэтому пациент может прибегнуть к употреблению героина.

Детоксикация клонидином и налоксином имеет тот недостаток, что вызываемый налоксином синдром отмены лишь частично устраняется клонидином и больной может отказаться от лечения. При использовании налтрексона вместо налоксона, симптомы отмены интенсивны и продолжительны и могут повлечь желание преодолеть блокаду введением более высоких доз опиатов. Обе быстрые методики детоксикации клонидином/налоксином и клонидином/налтрексоном не могут использоваться для достижения состояния свободного от наркотика (имеется в виду более-менее стойкая ремиссия), а являются лишь пропедевтическими для введения в курс лечения антагонистами или в курс психотерапии. Детоксикация проходит в течение короткого периода времени, лучше в условиях стационара, быстро устраняется дискомфорт у заинтересованных в лечении больных, создаются условия для перехода к лечению налтрексоном и психотерапии.

### **Критерии назначения**

Эти способы лечения могут применяться у всех опиоидзависимых больных, так как не вызывают зависимости. Наилучшие результаты отмечали у больных с положительной установкой на лечение и выздоровление из тех, кто до начала детоксикации получал заместительную терапию метадонем в дозе, не превышающей 20 мг.

### **Контракт на лечение**

Больной дает согласие на лечение после получения исчерпывающей информации о целях детоксикации без применения дробной деморфинизации, о соотношении польза/риск данной методики, а также об организационных моментах проводимого лечения.

### **Методика лечения**

Очевидно, что быстрая детоксикация клонидином и антагонистами морфина проводится в условиях стационара. Проводились также экспериментальные курсы лечения в дневного стационара, где больные должны были находиться под медицинским наблюдением по крайней мере 12 часов в течение 2-х первых дней лечения. Обычно применение монотерапии клонидином или в комбинации с налоксоном требует строгого медицинского контроля. Следует принять во внимание также:

Длительность действия налоксона зависела от способа введения: при внутривенном введении - до 30 минут, при внутримышечном и подкожном введении - до 2-3 часов. Чтобы оптимизировать дозу клонидина, необходим мониторинг тяжести синдрома отмены до и после введения антагонистов морфина, с использованием шкалу Blachly или Wang (табл. 1, глава 5, "Налоксоновый тест"). Протокол детоксикации, который приведен в таблице 2, должен быть адаптирован к конкретному больному и его реакции на лечение. Полезно ввести в схему лечения бензодиазепины, чтобы устранить бессонницу и мышечный дискомфорт.

### **Противопоказания и специальные предупреждения**

Чтобы свести до минимума побочные эффекты, необходимо тщательно подбирать контингент больных, исключить соматических и психически больных, беременных и лактирующих женщин. В частности, должны быть исключены больные, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, шизофренией, депрессией, эмоциональными расстройствами; больные, получавшие лечение ингибиторами МАО, трициклическими антидепрессантами, фенотиазинами в предшествовавшие 2 недели; алкоголики и злоупотребляющие снотворными средствами.

**Таблица 2. Детоксикация клонидином и налоксоном (Riordan, Kleber1980)**

<b>Дни</b>	<b>Препараты</b>
1-й	клонидин 0,1 мг 3 раза в день /каждые 8 часов/
2-й	клонидин от 0,2 до 0.3мг 3 раза в день; налоксон 0.2мг, затем 0,3 мг, затем 0,4 мг 3 раза каждые 2 часа.
3-й	клонидин от 0,2 до 0.3мг 3 раза в день. Налоксон 0.8мг в/м каждые 2 часа 5 раз.
4-й	налоксон 0.4мг в/м как тест-доза. Если синдром отмены не наблюдается, начинают лечение налтрексоном. Если налтрексон не предусмотрен, лечение останавливают на 3-й день.

### **6.3. Метод ультрабыстрой опиоидной детоксикации (УБОД).**

Метод ультрабыстрой опиоидной детоксикации (УБОД) (ultra rapid opioid detoxification) под общей анестезией начал применяться в конце 80-х годов.

УБОД начинают с больших доз антагонистов (налоксон 10-12,5 мг, налтрексон до 150-200 мг), используя принцип быстрого насыщения (однократно, или дробно в течение первого часа процедуры). Это позволяет вытеснить героин из максимально большого количества опиоидных рецепторов, что и гарантирует надежность УБОД как метода детоксикации. Героин и/или другой опиоидный препарат отменяют до начала процедуры. Такое интенсивное "вымывание" экзогенных опиатов из ЦНС и из организма в целом, с замещением опиоидных рецепторов антагонистом приводит к развитию выраженного абстинентного синдрома. Интенсивность и выраженность абстинентного синдрома требует очень глубокого торможения ЦНС, что возможно только при глубоком уровне анестезии.

После вводного наркоза и интубации трахеи в течение первого часа процедуры осуществляют быстрое насыщение больного налоксоном до 12,4 мг, начиная с 0,4 мг, или вводят болюсно 10 мг. За 1 час до окончания процедуры через назогастральный зонд вводят налтрексон в дозе 50 мг и продолжают инфузию налоксона в течение 24 часов в дозе 0,4 мг/час. Если налтрексон в первые сутки не применяют, или применяют через 12 часов после первой дозы налоксона, то доза налоксона удваивается – 0,8 мг/час.

Как видно из содержания статьи, варианты применения налоксона чрезвычайно разнообразны и находятся в широком диапазоне от высокоспециализированной помощи (ультрабыстрая опиоидная дезинтоксикация) до программ снижения вреда, которые можно рассматривать как часть коммунальной медицины, где для организации помощи населению используется потенциал уязвимых групп и добровольцев.

Полятыкин Сергей,  
врач психиатр-нарколог,  
руководитель медицинских программ фонда НАН..