

## К вопросу о механизмах эффективности налоксона гидрохлорида в комплексном лечении героиновой наркомании

НАДЕЖДИН А.В.  
ЛИТВИНОВА С.В.  
ТЕТЕНОВА Е.Ю.  
МИХАЛЕВ И.В.

к.м.н., рук. отделения детской наркологии Национального научного центра наркологии (ННЦН), Москва  
к.б.н., вед.н.с. кафедры высшей нервной деятельности МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва  
к.м.н., вед.н.с., ННЦН, Москва  
м.н.с., ННЦН, Москва

*На основании результатов предварительных биологических и клинических исследований установлена эффективность низких доз налоксона гидрохлорида (НГ) для лечения героиновой наркомании. Развивая ранее сформулированную концепцию, авторы предлагают эффективный и клинически удобный способ применения НГ в виде неоднократного интраназального введения. НГ в применяемых дозах не оказывал заметного опиоид-антагонистического действия. Обсуждается механизм терапевтической эффективности НГ посредством ингибирования системы метаболического разрушения эндогенных энкефалинов.*

### Введение

Проблема эффективного лечения героиновой наркомании сегодня является трудно разрешимой как на клиническом, так и на медико-биологическом уровнях. Успехи, достигнутые при коррекции отдельных синдромов героиновой наркомании, не привели к решающему повышению результатов медицинского вмешательства в целом. В этой связи изучение механизмов, лежащих в основе зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и путей терапевтического воздействия на них, представляется чрезвычайно актуальным. Вот уже несколько десятилетий внимание некоторых исследователей приковано к так называемым антагонистам опиатных рецепторов — НГ и налтрексону. Применение НГ в психиатрии и наркологии имеет достаточно давнюю историю. Впервые L.M. Gunne, L. Lindstrom, L. Terenius (1977 г.) обнаружили эффективность НГ для больных шизофренией, лечившихся нейролептиками [цит. по 4]. Авторы использовали НГ в качестве антагониста опиоидных рецепторов. Изучению роли опиоид-антагонистических свойств НГ на клинику психических заболеваний была посвящена международная научная программа ВОЗ (2004 г.), которая не выявила достоверных положительных результатов от его применения. Вместе с тем, отмечались "гетерогенность результатов" и наличие в клиническом материале так называемых налоксон-респондентов [27]. В клинической наркологии и токсикологии НГ применяется в качестве "антидота" при тяжелой интоксикации опиоидами. Антагонистические свойства НГ объясняют эффективность его использования при лечении героинового (опийного) абстинентного синдрома методом *рапидная (ультрабыстрая) дезинтоксикация* [16]. Сущность метода можно выразить формулой: антагонист опиатных рецепторов (НГ или реже налтрексон) плюс наркоз или инициирование короткого и чрезвычайно бурного абстинентного синдрома, с последующей или уже превентивной борьбой с ним путем наркоза. В отечественных работах, посвященных этому препарату, также ориентируются на антагонистические свойства НГ. Так, Н.Н. Иванец, В.В. Чирко [10] рекомендуют начинать терапию героинового абстинентного синдрома у больных с эндогенными заболеваниями введением 1 мл 0,4%-ного раствора НГ: "Налоксон назначали по 1 мл 0,4%-ного раствора внутримышечно в течение

1-й недели ежедневно, в течение 2-й—3-й недель 2 раза в неделю, начиная с 4-й недели 1 раз в неделю по 1 мл 0,4%-ного раствора в течение 3 мес." Авторы обосновывают клинический эффект по лечению синдрома зависимости именно исходя из антагонистических свойств налоксона и налтрексона [10]. Следует однако указать, что назначение НГ в указанных дозах иногда может привести к форсированию течения синдрома отмены, которое является тягостным для пациента и, по нашему мнению, усложняет его курацию. М.В. Демина [7] предлагает использовать НГ в дозе 1—2 мл 0,4%-ного раствора для коррекции анозогнозии при наркологических заболеваниях.

В теории П.К. Анохина о функциональных системах [3] в организме предполагается существование системы, полезным приспособительным результатом которой является поддержание оптимального уровня эндогенных опиоидов. Отклонение от этого уровня включает механизмы его восстановления, т.е. поддержания гомеостатического равновесия. Введение морфина или морфиноподобных веществ является одним из воздействий, нарушающих гомеостатический уровень содержания эндогенных опиоидов. В частности, в экспериментах на животных показано увеличение  $\beta$ -эндорфина в плазме [21, 24], спинно-мозговой жидкости и в структурах мозга [28], мет-энкефалина и динорфина в СМЖ, что и обуславливает анальгетический эффект [22]. Феномен толерантности, приводящий к снижению анальгетического эффекта исходной дозы морфина при его хроническом введении, сопровождается постепенным динамичным увеличением дозы морфина. Одним из причинных центральных и в меньшей степени периферических [20] механизмов толерантности к морфину считалось уменьшение числа опиатных рецепторов и/или мест связывания с субстратами, а также уменьшение аффинности к их агонистам или увеличение аффинности к антагонисту. Однако это не подтвердилось при дальнейших исследованиях [9]. В то же время у морфинотолерантных животных было установлено низкое содержание эндогенных опиоидов в структурах головного мозга, гипофизе и в плазме [19].

С другой стороны, по мнению С.В. Литвиновой с соавторами [12], совершенно очевидно, что основой формирования наркотической зависимости является дисбаланс нейрхимических субстратов функциональных систем мозга, ответственных за формирование влечений. Па-

тологическое влечение к наркотическим веществам опиной группы во многом определяется нарушением нормальных взаимоотношений активации и ферментативной дезактивации эндогенной опиоидной системы, которая, в свою очередь, тесно связана с другими нейромедиаторными системами [12].

Одним из механизмов биологической инактивации эндогенных опиоидов является их протеолитическое расщепление, которое осуществляется и контролируется активностью пептидгидролаз [2, 17, 26, 29]. Участие энкефалиназы А — ЕС 3.4.24.11 в катаболизме опиоидных пептидов подтверждается данными об анатомическом и субклеточном распределении фермента в тканях мозга, совпадающем с распределением опиоидных рецепторов [25], а также способностью ингибиторов энкефалиназы А вызывать накопление мет-энкефалина в стриатуме [18, 19] и модулировать фармакологическое действие энкефалинов. Ранее С.В. Литвиновой и соавт. была сформулирована и подтверждена нейрехимическими исследованиями [12, 13] гипотеза о роли энкефалиназы А в формировании состояний морфинной толерантности/зависимости, а также доказана возможность использования малых доз налоксона (в которых он проявляет свойства ингибитора энкефалиназы А) для подавления толерантности, а затем и зависимости на экспериментальной модели опиоидной наркомании [14]. Согласно этой гипотезе, при хроническом введении морфина постепенно увеличивается активность энкефалиназы как ответная реакция организма на постоянное повышение выделения эндогенных опиоидов. Это приводит к увеличению скорости дезактивации последних и, тем самым, к исчезновению их анальгетического эффекта, т.е. к развитию состояния функциональной толерантности. Хроническое введение налоксона в дозах, ингибирующих энкефалиназу, приводит к увеличению содержания эндогенных опиоидов и проявлению анальгетического эффекта.

В ранее проведенном нами исследовании эффективность курсового применения НГ (0,4—0,2 мг) в составе комплексной терапии у подростков, находившихся на стационарном лечении в отделении детской наркологии ННЦ наркологии Росздрава с диагнозом *героиновая наркомания*, было показано, что на 15-й день отмены наркотика отмечается достоверное увеличение времени полужизни лей-энкефалина в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. В результате лечения с включением НГ у основной группы больных отмечены тенденции к повышению порогов термонотицептивных реакций, отчетливое улучшение клинической картины, проявляющееся в более быстром купировании синдрома патологического влечения и аффективных расстройств [15].

#### Характеристика больных и методы

В настоящее исследование было включено 50 больных героиновой наркоманией (согласно критериям МКБ-10), находящихся на стационарном лечении. Средний возраст их составлял  $21,3 \pm 1,2$  года; средний срок систематического потребления героина  $2,2 \pm 0,3$  года. Суточная доза героина в среднем  $1,25 \pm 0,35$  г. Абстинентный синдром (АС) развивался через 18—24 ч после последнего приема наркотика и имел обычные для героиновой наркомании симптомы (интенсивные мышечные и суставные сенесталигии, массивные вегетативные расстройства, астению, дисфорический фон настроения, патологическое влечение к наркотикам). Признаки АС достигали максимума на 2—3-й

день пребывания в стационаре с постепенной редукцией основных проявлений на 6—8-й день. У 41 больного клинические проявления АС были расценены как средней степени тяжести, у девяти — как тяжелые. С целью купирования АС больным назначалась стандартная терапия: аминазин 200 мг per os, феназепам — до 6 мг в сутки; соннапакс в дозе до 300 мг в сутки. В качестве гипнотического средства на ночь назначались 2 табл. дономилла, при выраженных инсомнических расстройствах, и дополнительно — внутримышечно 50—100 мг аминазина, 5 мг галоперидола в сочетании с кордиамином, подкожно. В случаях, когда АС сопровождался психомоторным возбуждением, в течение суток дополнительно назначались тизерцин или аминазин внутримышечно в дозе до 200 мг в сутки в сочетании с кордиамином. Препараты, обладающие частично агонистическим действием на опиоидные рецепторы (трамадол), не назначались.

Динамика синдрома отмены и последующего постабстинентного состояния у всех больных была типичной [5]. Под влиянием вышеуказанной терапии острые проявления героинового АС были нивелированы. Состояние характеризовалось выраженной астенией и сомнолентностью. На стадии редукции абстинентных расстройств наблюдалось уменьшение астенических проявлений в сочетании с актуализацией патологического влечения к наркотикам. С целью его коррекции использовались производные алифатических фенотиазинов, в частности тизерцин или аминазин перорально в курсовой дозе до 300 мг и/или зуклопентиксол — в дозе до 30 мг в сутки.

Клиническая картина проявлялась сильным желанием возобновить прием наркотика, аффективными расстройствами гипотимно-дисфорической структуры, которые, в большинстве случаев, рассматриваются нами как закономерно возникающая эмоциональная реакция на депривацию наркотиков, а не как коморбидная аффективная патология.

Все больные случайным образом были разделены на 2 группы. Первая группа дополнительно к вышеуказанному психофармакологическому лечению с первого дня получала НГ 4 раза в день в течение всего курса стационарного лечения (30—45 дней). Вторая (контрольная) группа получала только психофармакологическое лечение.

Использование способности НГ ингибировать энкефалиназу с терапевтической целью требовало точного определения эффективной дозы, которая, с одной стороны, была бы способна подавлять энкефалиназную активность крови, а с другой, не вызывала бы ускорения течения синдрома отмены, т.е. требовалось подобрать такую дозу, при которой не проявлялись бы свойства налоксона как антагониста опиоидных рецепторов.

При планировании изучения эффективности малых доз НГ парентеральный путь оказался технически неудобным ввиду необходимости забора из ампулы медицинским шприцем небольших по объему количеств препарата и затратным, так как каждая инъекция требовала вскрытия новой ампулы. Энтеральный путь введения препарата также малоперспективен, учитывая его низкую биодоступность. Наиболее отвечающим задачам исследования и свойствам НГ является интраназальный путь введения. В последнее время внимание многих исследователей-фармакологов приковано именно к этому способу введения лекарственных средств.

Интраназальный метод введения особенно широко используется для гормональных субстанций и веществ

пептидной природы, которые легко разрушаются при энтеральном введении и не достигают ЦНС при парентеральном [11]. К.Г. Гуревич так сформулировал основные преимущества интраназального метода введения лекарственных препаратов: обеспечение быстрого центрального действия лекарственных веществ (ЛВ), так как оболочки обонятельных нервов лишены гематоэнцефалического барьера, ЛВ из носовой полости могут беспрепятственно поступать в головной мозг; высокая биодоступность, отсутствие эффекта первичного прохождения через печень и связанные с этим побочные реакции; удобство и легкость применения, что ведет к улучшению комплаентности пациентов; быстрота развития системного эффекта [6].

Дозировка налоксона определялась исходя из работы Kayser V, Besson J.M., Guilbaud G. (1986 г.), в которой отмечается анальгетическое действие НГ у животных в дозе 3 мкг/кг (внутривенно) [23]. В этой связи препарат назначался нами интраназально по одной капле в каждый носовой ход, что составляло 40 мкг.

Раствор НГ после вскрытия ампулы шприцем переносился в стерильный стеклянный контейнер, откуда забирался медицинской пипеткой. Причем после вскрытия ампулы он использовался не более 12 ч.

При планировании исследования мы столкнулись с рядом методологических трудностей. Раствор НГ обладает специфическими органолептическими свойствами, что не позволило подобрать физиологически индифферентное вещество, которое выступило бы в качестве плацебо. В этой связи мы отказались от рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования и изучали действия малых доз НГ путем проведения наблюдательного, натуралистического исследования. По мнению ведущих отечественных психофармакологов, этот дизайн исследования может быть даже предпочтительнее, чем рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в плане экстраполяции на непосредственную клиническую практику [1].

### Результаты и их обсуждение

Проведенное исследование позволило сделать нам ряд предположительных выводов. Введение налоксона в указанных дозах у больных героиновой наркоманией не приводило к усилению проявлений синдрома отмены. Мы не можем сказать также, что эффект от интраназального введения препарата был клинически очевиден с момента назначения. Вместе с тем, на основании клинического впечатления больные, получавшие НГ, субъективно легче переносили абстиненцию, чем пациенты контрольной группы. Разница между контрольной и экспериментальной группами становилась заметной в так называемом постабстинентном периоде. С началом 2-й — 3-й недели лечения у больных экспериментальной группы стабилизировался фон настроения, уменьшались частота и выраженность аффективных реакций. Уровень влечения к потреблению одурманивающих средств по клиническим критериям также был ниже. Это находило свое отражение в меньшем количестве случаев отказов от лечения, редукции поискового поведения по отношению к наркотикам. Значимым эффектом от интраназального введения НГ являлось также то, что у больных экспериментальной группы средние эффективные терапевтические дозы основных психотропных медикаментов оказались ниже. Так, суммарная доза аминазина была меньше на 20—30%, зуклопентиксола — на 20%.

Нейрохимической основой зависимости являются нарушения функционирования системы "награды" в ЦНС. Дофамин рассматривается в качестве основного проводника подкрепляющих свойств ПАВ [27]. Вместе с тем, каждый класс ПАВ характеризуется особенностями механизма фармакологического действия. Например, Spanagel R., Weiss F. (1999 г.) убедительно доказали, что у животных при самовведении опиатов, их вторично подкрепляющие свойства реализуются через дофаминзависимые механизмы, а первично подкрепляющие действие — дофаминнезависимые [цит. по 8]. Также известно, что эндогенные и экзогенные опиоиды обладают модулирующим влиянием на дофаминовую мезолимбическую систему. В этой связи можно предположить, что влияния, направленные на ингибирование механизмов катаболизма эндогенных опиоидов, будут способствовать лучшей клинической эффективности лекарственных средств, направленных на подавление дофаминзависимых механизмов героиновой аддикции.

Развиваемое в последние годы весьма перспективное направление исследований эффективности малых доз НГ в клинике для лечения опиатной зависимости позволит заполнить недостающий патогенетический компонент в систему фармакологического лечения этого заболевания.

### Список литературы

1. Аведисова А.С. Общие закономерности и индивидуальные различия в действии психотропных препаратов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2004. — Т.1, №4. — С.24—26.
2. Азарян А.В. Пептидгидролазы нервной системы и их биологические функции. — Ереван: Айастан, 1989. — 207 с.
3. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М.: Медицина, 1968. — 550 с.
4. Вартанян Ф.Е. Международные научные исследования ВОЗ в области психофармакологии. — М.: Медицина, 1993. — 144 с.
5. Винникова М.А. Постабстинентное состояние при героинной наркомании (клиника и лечение) // 13-й Съезд психиатров России. Тезисы. — М., 2000. — С. 233.
6. Гуревич К. Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств // *Качественная клиническая практика*. — 2002. — №1.
7. Демина М.В. "Внутренняя" картина наркологической болезни — М., 2004. — 59 с.
8. Драволина О.А., Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э // *Героиновая наркомания: актуальные проблемы: Сб. научных трудов / Под ред. Э.Э. Звартау*. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2002 — С. 5 — 33.
9. Звартау Э.Э. Болевой синдром. — Л., Медицина, 1990. — С. 118—133.
10. Иванец Н.Н., Чирко В.В. О лечении больных эндогенными психозами, страдающих наркотической зависимостью // *Психиатрия и психофармакология*, — 2002 — Т.4. — №3. — С.84—86.
11. Каменский А.А., Сарычев Н.Ю., Батурин Е.Ю., Ашмарин И.П. Интраназальное введение регуляторных пептидов // *Вестник Академии медицинских наук СССР*. — 1988 — №10. — С. 43—47.
12. Литвинова С.В., Козлов А.Ю., Калужный Л.В. Энкефалиназные механизмы резистентности и толерантности к анальгетическому эффекту морфина у крыс. Сообщение I. Различия эффектов действия D-фенилаланина у морфин-чувствительных, морфин-толерантных и морфин-резистентных крыс // *Бюлл. эксп. биол. и мед.* — 1993 — Т.116, №7 — С. 6—9.
13. Литвинова С.В., Шульговский В.В., Панченко Л.Ф. и др. Налоксон как блокатор морфинной толерантности: экспериментальное исследование // *Вопросы наркологии*. — 1997. — №4. — С. 49—53.
14. Литвинова С.В., Калужный А.Л., Башарова Л.А. и др. Патогенетические подходы к терапии экспериментальной опиоидной

наркомании малыми дозами налоксона // Междунар. мед. журнал. — 1999. — №5–6. — С.344–347.

15. Литвинова С.В., Надеждин А.В. Шульговский В.В и др. Применение малых доз налоксона в комплексной терапии постабстинентного героинового синдрома: энкефалиназные механизмы // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 2001. — №11. — С.535–537.

16. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Ускоренная детоксикация при опийной наркомании: фармакологическая основа и терапевтические возможности // Психиатрия и психофармакология. — 2002. — Т. 4, №3. — С. 92–96.

17. de la Baum, S. Gros C., Yi C. et al. Selective participation of both 'enkephalinase' and aminopeptidase activities in the metabolism of endogenous enkephalins // Life sci. — 1982. — Vol.31, №16–17. — P. 1753–1756.

18. Fournie-Zaluski M.C. Design and evaluation of inhibitors of enkephalin degrading enzymes // Neurochem Int — 1985. — Vol.12, №3. — P.375–383.

19. Gudehithlu K. et al. Beta-endorphin and methionine-enkephalin levels in discrete brain regions, spinal cord, pituitary gland and plasma of morphine tolerant-dependent and abstinent rats // Brain Res. — 1991. — Vol.553, №2. — P.284–290.

20. Hand T.N. et al. Aversive properties of opiate receptor blockade: evidence for exclusively central mediation in naive and morphine-dependent rats // Brain Res. — 1988. — Vol.474, №2. — P.364–368.

21. Haracz J., Bloom A., Wang R., Tseng L. Effect of intraventricular beta-endorphin and morphine on hypothalamic-pituitary-adrenal

activity and the release of pituitary beta-endorphin // Neuroendocrinology. — 1981. — Vol.33. — P.170–175.

22. Kachur J. et al. Comparison of the ability of opioid analgesics to increase endogenous opioid-like activity in the cerebrospinal fluid of rabbits // Life sci. — 1985. — Vol.37, №26. — P.2549–2555.

23. Kayser V, Besson JM, Guilbaud G Analgesia produced by low doses of the opiate antagonist naloxone in arthritic rats is reduced in morphine-tolerant animals // Brain Res. — 1986. — Vol.371, №1 — P.37–41.

24. Levine J.D., Gordon N.C. Method of administration determines the effect of naloxone on pain // Brain Res. — 1986. — Vol.365, №2. — P.377–378.

25. Malfroy B., et.al. Regional distribution of a high-affinity enkephalin-degrading peptidase ('enkephalinase') and effects of lesions suggest localization in the vicinity of opiate receptors in brain // Neurosci. Lett. — 1979. — Vol.11, №3. — P.329–334.

26. Matsas R. et al. Molecular basis of neural function. — Ed. Tucek et al., Prague, 1986. — P.107.

27. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence: summary. — I.WHO, 2004 — P. 40.

28. Panerai A.E. et al. Dissociation of tolerance and dependence to morphine: a possible role for cholecystokinin // Brain Res. — 1987. — Vol.410, №1. — P.52–60.

29. Shaw S.G., Look W.F. Localisation and characterisation of aminopeptidases in the CNS and the hydrolysis of enkephalin // Nature. — 1978. — Vol.274, №5673. — P.816–817.

30. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status // Trends Neurosci. — 1999. — Vol.22, №11. — P. 521–527.

|                |                                                                                                                          |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NADEZHGIN A.V. | Cand.med.sci., head of children's narcology dept.                                                                        |
| LITVINOVA S.V. | Cand.biol.sci., leading researcher of the chair of higher nervous system, Moscow state university by M.Lomonosov, Moscow |
| TETENOVA E.YU. | Cand.med.sci., leading researcher of the NRCA, Moscow                                                                    |
| MICHALEV I.V.  | Researcher of the NRCA, Moscow                                                                                           |

*Effectiveness of low and sub low doses of naloxone hydrochloride for treatment (cure) of opioid (heroin) addiction has been established in our preliminary biological and clinical investigations. In development of the data previously obtained, the authors propose multiple intranasal injections as an effective and clinically convenient method of its administration. Naloxone hydrochloride in the doses used had no visible antagonistic action and exerted its effects as an inhibitor of enkephalin degradation system.*