

И. В. Линский, А. И. Минко, В. Н. Кузьминов,  
Е. С. Самойлова, В. В. Голощатов, А. А. Минко  
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины»  
(г. Харьков)

## ОТ НАЛОКСОНА ДО ВИВИТРОЛА: БЛОКАТОРЫ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

История блокаторов опиатных рецепторов берет свое начало с середины 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 (рис. 1) более массивными углеводородными радикалами сопровождается существенным увеличением аффинитета (сродства) такой модифицированной молекулы к опиатным рецепторам головного мозга [4—6].

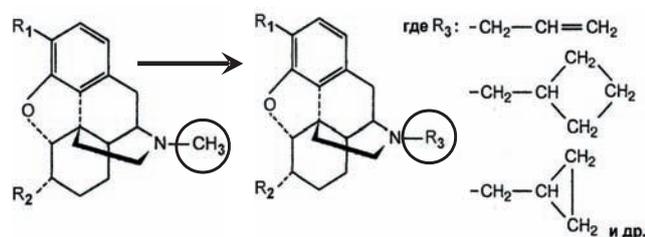


Рис. 1. Замещение метильной группы ( $-\text{CH}_3$ ) при атоме азота морфинанового ядра опиоидов углеводородными радикалами ( $-\text{R}_3$ )

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 опиных антагонистов.

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

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

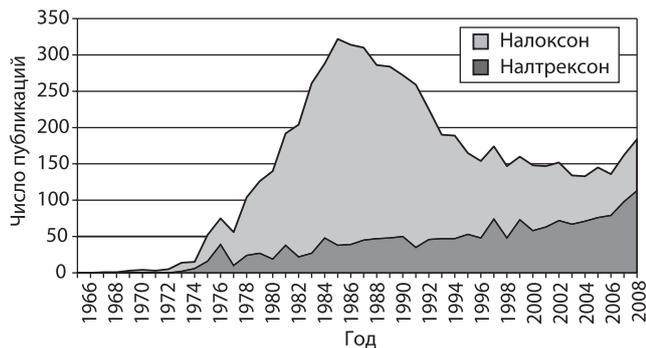


Рис. 3. Динаміка численності публікацій, що містять слово «naloxone» або «naltrexone» по результатам пошуку в інформаційній системі MedLine [7]

Хорошо заметно, что пик интереса к налоксону пройден в 80-х годах XX столетия, в то время как число публикаций, посвященных изучению налтрексона непрерывно возрастает на протяжении последних тридцати пяти лет, т. е. с момента его синтеза и по настоящее время.

Сферы клинического применения налоксона и налтрексона определяются особенностями их фармакокинетики.

Налоксон — препарат короткого действия. Период его полувыведения из организма измеряется десятками минут, при этом из-за интенсивной биотрансформации в печени препарат малоэффективен при приеме внутрь, поэтому он назначается исключительно парентерально (внутримышечно или внутривенно).

В отличие от налоксона, налтрексон эффективен при приеме внутрь. При таком способе введения его действие наступает через 1—2 часа и продолжается до 24—48 часов. Столь длительное действие при пероральном приеме обусловлено тем, что основным метаболитом налтрексона — б-бета-налтрексол — также обладает свойствами блокатора опиатных рецепторов, при этом период его полувыведения (около 13 часов) примерно в 3 раза больше, чем период полувыведения самого налтрексона (около 4 часов).

В силу указанных обстоятельств налоксон применяется, главным образом, для лечения острых отравлений опиоидами, а налтрексон — в составе комплексной противорецидивной терапии состояний зависимости. Однако этот раздел «сфер влияния», как будет показано далее, весьма условен.

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

Лечение острых отравлений — не единственная область применения налоксона. Так, например, налоксон используется для определения наличия и тяжести зависимости от опиоидов [8]. Из-за возможных болезненных для больного проявлений синдрома отмены применяют налоксон по этому показанию, 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, пытаются

обнаружить ранние признаки синдрома отмены: расширение зрачков, тахипноэ, слезотечение, ринорею 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 опиоидоманией, находящихся в состоянии ремиссии.

#### Обычные (пероральные) лекарственные формы налтрексона в клинической практике

Налтрексон — один из немногих препаратов, который изначально был создан для лечения зависимости от опиоидов. Препарат имеет высокий аффинитет к  $\mu$ -опиоидным рецепторам, принимается внутрь и не обладает психоактивными свойствами, что позволяет свести к минимуму риск злоупотребления им.

Лечение зависимости от опиоидов налтрексоном начинают сразу после завершения детоксикации и проведения теста с налоксоном (см. выше) в дозах 50 мг — для ежедневного приема внутрь, по 100 мг — для приема внутрь через день или по 150 мг — для приема внутрь через 2 дня [9—11].

Налтрексон хорошо переносится пациентами. В литературе отмечается его способность оказывать умеренное стимулирующее влияние на больных, зависимых от опиоидов, благоприятно воздействовать на расстройства абулического и астенического круга [12, 13]. Однако, у некоторых больных в период адаптации к налтрексоному повышается уровень тревоги и возрастает раздражительность. Появление дисфорических реакций при повторном введении налоксона рассматривается в качестве маркера незавершенности лечения синдрома отмены [14]. Частота иных побочных эффектов (тошноты, боли в животе и головной боли) сравнительно невелика. Наиболее серьезным побочным эффектом является гепатотоксическое действие налтрексона, которое отмечено, однако, только при использовании очень высоких доз (1400—2100 мг в неделю).

Следует отметить, что налтрексон был официально одобрен в США как средство лечения опиоидной наркомании на основании данных о его фармакологических свойствах и при отсутствии прямых убедительных доказательств его клинической эффективности [9]. Основной проблемой, ограничивающей эффективность налтрексона, является низкий комплаенс и высокий уровень рецидивов после прекращения его приема [15]. Использование специального вознаграждения за прием препарата [16, 17], применение налтрексона в сочетании с психотерапией и консультированием [18], семейной терапией [19], а также в ситуации контроля над пациентом со стороны органов правопорядка (условно освобожденные) [19, 20] существенно повышало комплаенс и эффективность налтрексоновой терапии.

Однако роль налтрексона в лечении состояний зависимости не ограничивается опиоидоманией. Несмотря на то, что этанол, в отличие от опиоидов, сам не взаимодействует с опиатными рецепторами, его использование в клинике алкогольной зависимости является патогенетически обоснованным. В достаточно большом

количестве экспериментальных работ было показано, что система эндогенных опиоидов тесно связана с дофаминергической, и наравне с последней непосредственно участвует в формировании алкогольной зависимости. Суть в том, что алкоголь, попадая в организм, под действием алкогольдегидрогеназы распадается на ряд метаболитов, основным из которых является ацетальдегид. В то же время алкоголь вызывает высвобождение из депо свободного дофамина. В результате конденсации ацетальдегида и дофамина образуется целый ряд эндогенных соединений непептидной структуры: тетрагидропапавералин, салсолинол, тетрагидро- $\beta$ -карболин. Эти продукты конденсации алкоголя и дофамина способны взаимодействовать с опиатными рецепторами головного мозга и, таким образом, проявлять морфиноподобные свойства [21]. Согласно современным представлениям, именно поэтому, налтрексон, как блокатор опиатных рецепторов, уменьшает эйфоризирующее и подкрепляющее действие этанола [22].

Проведено значительное количество двойных слепых рандомизированных контролируемых плацебо клинических исследований эффективности препарата при алкогольной зависимости, данные которых неоднозначны. Определенная противоречивость результатов связывается с относительно короткими сроками проведения исследований (12 нед.) [9, 23, 24]. Но и более длительные (хотя и малочисленные) исследования не вносят достаточной ясности в окончательное решение вопроса [25, 26]. Большинство авторов все же отмечают некоторое увеличение случаев полной абстиненции в процессе лечения препаратом или, во всяком, случае, уменьшение количества рецидивов после срывов (единичных употреблений алкоголя), а также уменьшение количества выпиваемого алкоголя у лиц, продолжающих его употреблять. Результаты цитируемых исследований [25] демонстрируют важность сочетания терапии налтрексоном с проведением регулярного консультирования больных и с когнитивно-поведенческой (или другой) психотерапией. Наряду с распространенной «американской методикой» непрерывного лечения налтрексоном существует методика финских ученых [27], базирующаяся на теории погашения И. П. Павлова. Согласно этой методике пациент принимает налтрексон только за несколько часов до предполагаемого употребления алкоголя. Авторы считают, что в этих случаях налтрексон блокирует эйфоригенный эффект алкоголя и постепенно «гасит» его подкрепляющее действие, что в свою очередь снижает частоту приема алкоголя и его количество в случае употребления. Вне ситуаций, предполагающих прием алкоголя, пациент, согласно данной методике, налтрексон не принимает.

Как и при лечении опиомании, налтрексон зависимым от алкоголя назначают внутрь один раз в сутки в дозе 50 мг (хотя некоторые данные говорят о необходимости приема не менее 100 мг в день). Существуют свидетельства [28] того, что при лечении алкогольной зависимости налтрексон эффективен только в том случае, когда уровень комплайенса составляет не менее 70—90 % (ежедневный прием считается 100 % комплайенсом). Кроме того, недавно было продемонстрировано, что данный препарат наиболее эффективен у больных с определенным подтипом опиатных  $\mu$ -рецепторов, что определяется при генетическом анализе аллелей соответствующих генов, кодирующих данный рецептор [29].

В настоящее время проводятся исследования так называемой комбинированной терапии (например, фармакотерапии и поведенческой психотерапии) алкогольной зависимости, которые позволяют уточнить возможности фармакотерапии в целом, а также различных сочетаний препаратов. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом плацебо исследовании [25], продолжавшемся 4 года и включавшем в себя 1383 больных алкогольной зависимостью, исследовали эффективность налтрексона, акампросата, стандартной когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и сочетаний. Было показано, что налтрексон более эффективен, чем плацебо, только при отсутствии КПТ. В случае проведения КПТ все остальные препараты и их комбинации не отличались по эффективности друг от друга, видимо, в силу того что КПТ «перекрывала» эффект действия препаратов. При этом налтрексон уменьшал риск возникновения тяжелого пьянства по сравнению с плацебо, снижал патологическое влечение к алкоголю, а также уменьшал количество дней тяжелого пьянства. Качество жизни пациентов, получавших КПТ, оказалось лучше такового во всех других вариантах терапии.

Есть свидетельства того, что налтрексон также может быть эффективен и при иных аддикциях, а именно: при зависимости от никотина [30] и от  $\gamma$ -оксимасляной кислоты (ГОМК) [31]. Известно также, что налтрексон облегчает состояние лиц, страдающих клептоманией [32].

Следует отметить, что сфера потенциального применения налтрексона не исчерпывается состояниями зависимости. Активно исследуются возможности лечения налтрексоном девиантной гиперсексуальности у подростков [33], рассеянного склероза [34] и аутизма [35].

#### Пролонги налтрексона, как средство решения проблем комплайенса. Вивитрол

Как уже было сказано, основной причиной снижения эффективности лечения состояний зависимости налтрексоном, является низкий комплайенс и высокий уровень рецидивов заболевания после прекращения приема препарата [15]. В ходе трех независимых исследований, выполненных в 2000 г., 2001 г. и 2002 г. соответственно (рис. 4), было показано, что количество пациентов, продолжающих принимать прописанный им налтрексон для перорального применения, с течением времени быстро убывает. Более того, около 50 % от общего числа пациентов, которым был выписан налтрексон, никогда не возобновляют рецепт на него, несмотря на бесплатное обеспечение препаратом.

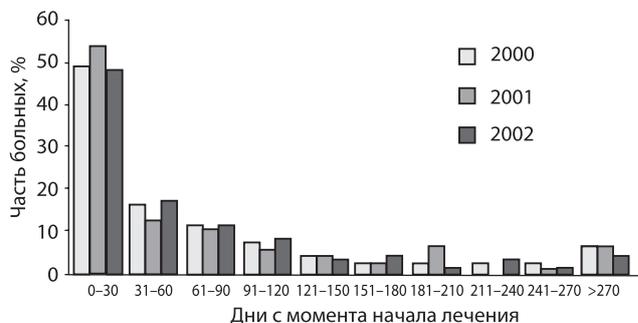


Рис. 4. Динамика прекращения приема пациентами таблетированного налтрексона на примере зависимых от алкоголя (цит. по Harris K. M. et al. Psychiatr. Serv. 2004; 55: 221)

Одним из методов повышения комплаенса является использование депо-форм налтрексона, не требующих ежедневного приема препарата.

Примером такой депо-формы является налтрексон в виде таблеток для имплантации (Продетоксон) российского производства, который представляет собой комбинацию налтрексона в дозе 1000 мг и триамцинолона для предупреждения воспаления в месте имплантации [9, 36].

Однако, имплантация твердой лекарственной формы — это, пусть и малая, но операция, требующая соответствующих условий и квалификации персонала.

Гораздо удобнее в обращении жидкие лекарственные депо-формы, допускающие обычное инъекционное введение.

На сегодня наиболее распространенной инъекционной лекарственной депо-формой налтрексона является препарат Вивитрол. В одном флаконе Вивитрола содержится 380 мг налтрексона в виде микросфер (диаметром примерно 100 мкм). Микросферы представляют собой медленно рассасывающуюся в мышечной ткани полимерную полилактидеко-гликолидную (ПЛГ) матрицу с внедренным в нее активным препаратом. После введения Вивитрола налтрексон выделяется из микросфер, достигая пиковых концентраций в течение 3 дней (рис. 5). В дальнейшем вследствие диффузии и рассасывания полимерной матрицы налтрексон выделяется в течение более чем 30 дней [37, 38].

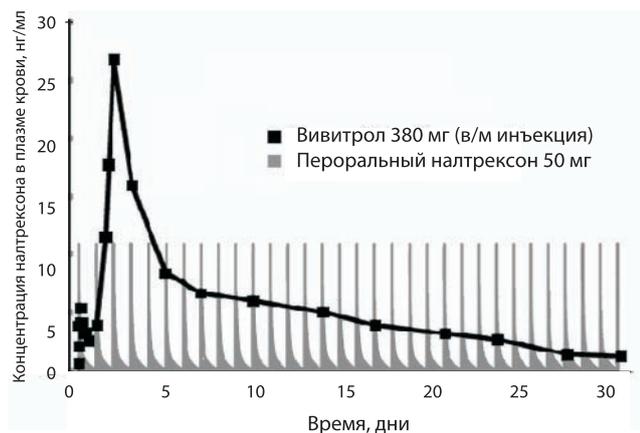
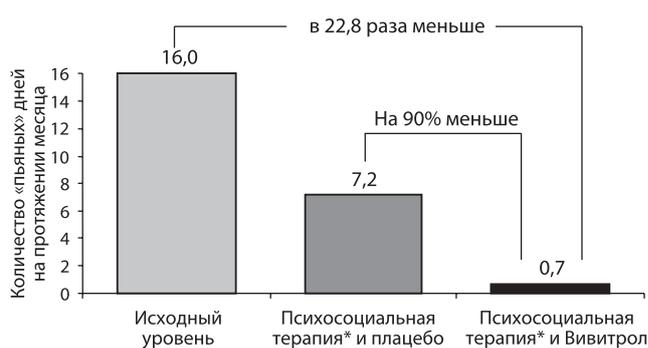


Рис. 5. Динамика концентрации налтрексона в плазме крови пациента при его пероральном приеме и при введении препарата Вивитрол (цит. по Dunbar J. L., et al. Alcohol Clin. Exp. Res. 2006; 30(3): 480—490)

Из-за того, что концентрация препарата в плазме крови остается практически постоянной на протяжении длительного времени, фармакологические эффекты Вивитрола существенно отличаются от аналогичных эффектов пероральной формы налтрексона. Эффективность препарата для лечения алкогольной зависимости в виде достижения и стабилизации ремиссии была продемонстрирована в двойных слепых рандомизированных исследованиях [39]. Было показано, что спустя шесть месяцев комбинированной психосоциальной терапии с применением Вивитрола количество «пьяных» дней снизилось в 22,8 раза, по сравнению с исходным уровнем, и было на 90 % меньше, чем при комбинированной психосоциальной терапии с применением плацебо (рис. 6).



Примечание: \* — психосоциальная терапия осуществлялась по модели BRENDA [40].

Рис. 6. Количество «пьяных» дней перед началом терапии и спустя шесть месяцев психосоциальной терапии с плацебо и с Вивитролом (цит. по O'Malley S. S., et al. J. Clin. Psychopharmacol. 2007; 27(5): 507—512)

Удобный режим применения Вивитрола — 1 раз в 4 нед. — помогает решить проблему комплаентности. Согласно результатам специального исследования [39], 60 % пациентов оказались в состоянии успешно завершить 24-недельную (168 дней) программу лечения Вивитролом. Таким образом, показатель комплаентности при лечении Вивитролом на порядок выше, чем соответствующий показатель при лечении пероральным налтрексоном (см. рис. 4).

Как показали проведенные исследования, Вивитрол в целом хорошо переносится. В отличие от перорального налтрексона для Вивитрола не описано токсическое влияние на печень, что, вероятно, связано с меньшим синтезом производных, включая 6-бета-налтрексол, за счет сниженного пресистемного метаболизма в печени, а также с тем, что суммарная месячная доза препарата при назначении Вивитрола (380 мг) почти в 4 раза ниже, чем при назначении перорального налтрексона (50 мг/сутки × 30 суток = 1500 мг). Поэтому Вивитрол может применяться у больных с легкими и умеренно выраженными нарушениями функции печени (классы А и В по Чайлд — Пью). Наиболее частыми побочными явлениями в клинических исследованиях были тошнота, местные реакции и головная боль. Поскольку метаболизм Вивитрола происходит без участия цитохрома Р-450, не предполагается влияния индукторов и ингибиторов системы цитохрома на метаболизм Вивитрола, что значительно снижает риск взаимодействия с другими лекарственными препаратами [39].

Анализ приведенных в данном обзоре источников свидетельствует о том, что процесс создания новых блокаторов опиатных рецепторов и разработки их новых лекарственных форм развивался в направлении повышения селективности, снижения числа и выраженности побочных эффектов, а также увеличения длительности действия и удобства применения. Основной целью этих усилий было повышение приверженности пациентов с зависимостью от психоактивных веществ (в первую очередь от опиоидов и алкоголя) к проводимой терапии и, в конечном счете — повышение качества жизни этой категории больных.

По совокупности свойств, вершиной этой эволюции сегодня следует считать пролонг налтрексона для инъекционного внутримышечного введения препарат Вивитрол.

## Список літератури

- 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.
- Foldes F. F., Davidson G. M., Duncalf D., Kuwabara S., Siker E. S. The respiratory, circulatory, and analgesic effects of naloxone-narcotic mixtures in anesthetized subjects // Can Anaesth. Soc. J. — 1965 Nov; 12(6): 608—21.
- Jasinski DR, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Минко А. И. Линский И. В. Наркология. 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд-во ЭКСМО, 2004. — 736 с.
- Крупицкий Е. М. и др. Современные фармакологические методы стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов в наркологии / Е. М. Крупицкий, Р. Д. Илюк, О. Ф. Ерышев, М. В. Цой-Подосенин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. — № 1, 2009. — С. 12—28.
- Lee MC et al. Duration of occupancy of opiate receptors by naltrexone // J. Nucl Med. — 1988; 29: 1207—11.
- O'Brien CP, Greenstein R, Mintz J, Woody GE. Clinical experience with naltrexone // Am. J. Drug and Alc. Abuse. — 1975; 2: 365—77.
- Сиволап Ю. П., Савченков В. А., Янушкевич М. В., Вандыш М. В. К оценке роли различных классов лекарственных средств в терапии опиоидной зависимости // Психиатрия и психофармакотерапия. — Т. 06, № 3. — 2004 // <http://www.consilium-medicum.com> (электронный ресурс).
- Литвинцев С. В. Организация наркологической помощи в Вооруженных Силах РФ на современном этапе // Вопр. наркол. — 2002; № 1. — С. 3—7.
- O'Brien CP. Recent developments in pharmacotherapy of substance abuse // J. Con. Clin. Psychol. — 1996; 64 (4): 677—86.
- Kleber H. D., Kosten T. R. Naltrexone induction: Psychologic and pharmacologic strategies // J. Clin. Psychiat. — 1984; 45: 29—38.
- Grabowski J. Effects of contingent payment on compliance with a naltrexone regimen // Am. J. Drug Alcohol Abuse. — 1979; 6 (3): 355—65.
- Meyer R. E. et al. The heroin stimulus. — New York, 1979. — P. 23—38, 93—118, 215—245.
- Callahan E. J., Rawson R. A., Mc Cleave B. et al. The treatment of heroin addiction: Naltrexone alone and with behavior therapy // Int. J. Addict. — 1980; 15 (6): 795—807.
- Cornish J. W., Metzger D., Woody G. E. et al. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers // J. Substance Abuse Treatment. — 1997; 14 (6): 529—34.
- Trennant F. S., Rawson R. A., Cohen A. I., Mann A. Clinical Experience with naltrexone in suburban opioid addicts // J. Clin. Psychiat. — 1984; 45 (9): 42—5.
- Анохина И. П. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости: Руководство по наркологии. — М., 2002; 1: 33—41.
- Anton R. F., Swift R. M. Current pharmacotherapies of alcoholism: a US perspective // Am. J. Addict. — 2003; 12: 53—68.
- O'Malley S. S., Jaffe A. J., Chang G. et al. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study // Arch. Gen. Psychiat. — 1992; 49: 881—7.
- Volpicelli J. R., Alterman AI, Hayashida M., O'Brain C. P. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence // Ibid: 876—80.
- Anton R. F., O' Malley S. S., Ciraulo D. A. et al. Combined pharmacotherapies and behavioral Interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trail // JAMA. — 2006; 295: 2003—17.
- Carmen B., Angeles M., Ana M., Maria A. J. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review // Addiction. — 2004; 99: 811—28.
- Sinclair J. D. Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism // Alcohol Alcoholism. — 2001; 36: 2—10.
- Volpicelli J. R., Rhines K. C., Rhines K. C. et al. Naltrexone and alcohol dependence. Role of subjective compliance // Arch. Gen. Psych. — 1997; 54: 737—42.
- Anton R., Oroszi G., O'Malley S. et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: Results from the combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (COMBINE) study // Ibid. — 2008; 65 (2): 135—44
- Byars J. A., Frost-Pineda K., Jacobs W. S., Gold M. S. Naltrexone Augments the Effects of Nicotine Replacement Therapy in Female Smokers // J. Addict Dis. — 2005; 24(2): 49—60.
- Caputo F., Vignoli T., Lorenzini F., Ciuffoli E., Re A. D., Stefanini G. F. Suppression of Craving for gamma-Hydroxybutyric Acid by Naltrexone Administration: Three Case Reports // Clin. Neuropharmacol. — 2005 March/April; 28(2): 87—89.
- Grant J. E. Outcome study of kleptomania patients treated with naltrexone: a chart review // Ibid. — 2005 Jan-Feb; 28(1): 11—4.
- Ryback R. S. Naltrexone in the treatment of adolescent sexual offenders // J. Clin. Psychiatry. — 2004 Jul; 65(7): 982—6.
- Agrawal Y. P. Low dose naltrexone therapy in multiple sclerosis // Med. Hypotheses. — 2005; 64(4): 721—4.
- Ремшидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение // <http://www.autism.ru/read.asp?id=151&vol=21> (электронный ресурс).
- <http://www.hippocrat.info/prodetokson.htm> (электронный ресурс).
- Bartus R. T., Emerich D. F., Hotz J. et al. Vivitrex, an injectable, extended-release formulation of naltrexone, provides pharmacokinetic and pharmacodynamic evidence of efficacy for 1 month in rats // Neuropsychopharmacology. — 2003; 28: 1973—1982.
- Johnson B. A., Ait-Daoud N., Aubin H. J. et al. A pilot evaluation of the safety and tolerability of repeat dose administration of long-acting injectable naltrexone (Vivitrex) in patients with alcohol dependence // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2004; 28: 1356—1361.
- Garbutt J. C., Kranzler H. R., O'Malley S. S. et al. Efficacy and tolerability of Long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trail // JAMA. — 2005; 293: 1617—25.
- Volpicelli J. R., Pettinati H. M., McLellan A. T., O'Brien C. P. Combining medication and psychosocial treatments for addictions. The BRENDA approach. — The Guilford Press, 2001. — 208 p.

Надійшла до редакції 27.03.2009 р.

*I. В. Лінський, О. І. Мінко, В. Н. Кузьмін, О. С. Самойлова, В. В. Голощанов, О. І. Мінко*

### Від налоксону до вівітролу блокатори опіатних рецепторів у клінічній практиці

У статті наведений огляд традиційних і перспективних галузей застосування налоксону й налтрексона у клінічній практиці. Описано налоксонний тест і показання до його застосування. Проведено порівняльний аналіз використання різних лікарських форм налтрексона зі звичайною й пролонгованою дією. Зроблено висновок про безумовну перевагу вівітролу за сукупністю властивостей перед іншими лікарськими формами налтрексона при лікуванні пацієнтів із станами залежності різного походження.

*I. V. Linskiy, A. I. Minko, V. N. Kuzminov, E. S. Samoylova, V. V. Goloshchyapov, A. A. Minko*

### From naloxone to vivitrol: the blockers of opiate receptors in clinical practice

The review of traditional and perspective spheres of application of naloxone and naltrexone in clinical practice are submitted in article. The naloxone test and indication to its administration are described. The comparative analysis of use of various medicinal forms of naltrexone with usual and prolonged action is carried out. It is made conclusion about unconditional advantage of Vivitrol (by set of properties) before other medicinal forms of naltrexone in treatment of patients with various addictions.