

Н.В. Курділь¹, О.В. Іващенко², Б.С. Шейман¹, В.В. Андрющенко³

¹Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

³КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», м. Київ, Україна

НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ОТРУЄНЬ СИНТЕТИЧНИМИ ОПІОДАМИ: ЗАСТОСУВАННЯ ВЕЛИКИХ ДОЗ НАЛОКСОНУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ АЛЬТЕРНАТИВНИХ АНТИДОТІВ

РЕЗЮМЕ. В умовах поширення потужних синтетичних опіоїдів традиційно рекомендована доза налоксону може бути недостатньою, натомість її істотне збільшення призводить до побічних ефектів, що у свою чергу спричиняє загрозу для життя.

Мета. Аналіз результатів власних досліджень і джерел наукової інформації щодо застосування налоксону при лікуванні отруєнь синтетичними опіоїдами та розробки альтернативних антидотів.

Матеріали та методи. Досліджено медичні дані 174 пацієнтів, пролікованих з діагнозом: «Гостре наркотичне отруєння» (МКХ-10: T40.0-T40.3). Лабораторні дослідження здійснено методом імунохроматографічного аналізу і хромато-мас-спектрометрії. Статистичну обробку даних виконано за допомогою програми IBM SPSS Statistics 29.0.0.0., використано ранговий кореляційний аналіз Спірмена (r), при $p \leq 0,05$.

Результати. Серед пацієнтів, які отримували налоксон, найкращу динаміку за шкалою коми Глазо на 4-ту та 6-ту години спостереження мали особи, що отримали 2-6 мг налоксону. Значна частина пацієнтів (76 випадків, 43,68 %) потребували повторного введення налоксону у зв'язку із ефектом ренаркотизації, у таких випадках був встановлений прямий кореляційний зв'язок із виникненням небажаних клінічних ефектів ($r = 0,864$, $p = 0,05$). Виявлено прямий зв'язок між збільшенням дози налоксону і розвитком артеріальної гіпертензії ($r = 0,945$, $p = 0,01$), судомами ($r = 0,887$, $p = 0,01$), абстиненцією і больовим синдромом ($r = 0,881$, $p = 0,01$). У цілому виникнення клінічних ефектів корелювало зі збільшенням дози налоксону ($R^2 = 0,92$), проте, ранговий кореляційний аналіз не підтвердив зв'язку між дозою налоксону і розвитком набряку легень ($r = 0,938$, $p > 0,05$), серцевою аритмією ($r = 0,598$, $p > 0,05$), зупинкою серця ($r = -0,146$, $p > 0,05$).

Висновки. Застосування високих доз налоксону не вирішує питання ефективного лікування та попередження передозувань опіоїдами. Перспективною вважається розробка нових моделей антидотів до опіоїдів з використанням ковалентних наночасточок налоксону, агоністів серотоніну, молекул-каркасів з циклодекстрином, специфічних вакцин та ін.

Ключові слова: опіоїди, антидоти, налоксон, фентаніл.

N. Kurdil¹, O. Ivashchenko², B. Sheiman¹, V. Andryushchenko³

¹L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

²Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³CNE "Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care", Kyiv, Ukraine

NEW APPROACHES OF SYNTHETIC OPIOIDS POISONING TREATMENT: THE USE OF LARGE NALOXONE DOSES AND PROSPECTS FOR THE ALTERNATIVE ANTIDOTES CREATION

ABSTRACT. Introduction. In the conditions of the spread of powerful synthetic opioids, the traditionally recommended doses of Naloxone may be insufficient; instead, a significant increase in the dose of Naloxone leads to side effects, which in turn creates a threat to life.

Aim. Analysis of the results of own research and scientific information regarding the use of Naloxone in the treatment of synthetic opioids poisoning and the development of alternative antidotes.

Materials and Methods. The medical data of 174 patients treated with the diagnosis: "Acute narcotic poisoning" (ICD-10: T40.0-T40.3) were studied. Laboratory studies were carried out by the method of immunochromatographic analysis and chromatography-mass spectrometry. Statistical data processing was performed using the IBM SPSS Statistics 29.0.0.0 program, using Spearman's rank correlation analysis (r), with $p \leq 0.05$.

Results. Among patients who received Naloxone, the best dynamics according to the Glasgow coma scale at the 4th and 6th hours of observation were those who received 2-6 mg of Naloxone. A significant part of patients (76 cases, 43.68 %) required repeated administration of Naloxone due to the renarcotization, in such cases a direct correlation was established with the occurrence of undesirable clinical effects ($r = 0.864, p = 0.05$). A direct relationship between an increase in the dose of Naloxone and the development of arterial hypertension ($r = 0.945, p = 0.01$), convulsions ($r = 0.887, p = 0.01$), withdrawal and pain syndrome ($r = 0.881, p = 0.01$). In general, the occurrence of clinical effects was correlated with an increase in the dose of Naloxone ($R^2 = 0.92$), however, the rank correlation analysis did not confirm the relationship between the dose of Naloxone and the development of pulmonary edema ($r = 0.938, p > 0.05$), cardiac arrhythmia ($r = 0.598, p > 0.05$), cardiac arrest ($r = -0.146, p > 0.05$).

Conclusions. The use of high doses of Naloxone does not solve the problem of prevention of opioid overdoses and their effective treatment. The development of new models of antidotes to opioids using covalent Naloxone nanoparticles, serotonin 5-HT_{1A} agonists, Fentanyl-binding Cyclodextrin scaffolds, specific vaccines, etc. is considered promising.

Keywords: opioids, antidotes, Naloxone, Fentanyl.

Вступ. Поширення опіоїдів та зростання показників передчасної смерті внаслідок передозувань спостерігається протягом останніх 20-ти років у більшості розвинених країн світу: США, Великій Британії та країнах ЄС [1, 2]. Проте не лише нелегальні наркотики викликають передозування, але й добре вивчені лікарські засоби, створені на основі опіоїдів. Вони мають широкий спектр побічних ефектів, що засвідчує значна кількість смертей від передозувань, спричинених опіоїдами пролонгованої дії – метадоном і фентанілом [3].

Особливості токсикодинаміки та токсикокінетики метадону, фентанілу та його аналогів обумовлюють недостатню ефективність налоксону (міжнародна непатентована назва – налоксон гідрохлорид) – конкурентоспроможного оборотного антагоніста опіоїдних рецепторів і на сьогодні єдиного антидоту, схваленого Всесвітньою організацією охорони здоров'я для лікування передозування опіоїдами. Проте з'являється все більше даних, що для порятунку постраждалого від передозування високотоксичними синтетичними опіоїдами потрібні більші або повторні дози налоксону порівняно зі стандартними (одноразово – 4 мг інтраназально або 2 мг – внутрішньом'язово), але істотне збільшення дози налоксону призводить до небажаних клінічних ефектів, що створює загрозу життю [4, 5].

Мета. Аналіз власних досліджень та джерел наукової інформації щодо застосування налоксону в лікуванні отруєнь (передозувань синтетичними опіоїдами), оцінка клінічної ефективності та побічних ефектів від застосування високих доз налоксону; узагальнення сучасних підходів до розробки альтернативних антидотів для лікування та профілактики передозування опіоїдами.

Матеріали та методи. Досліджено медичні дані 174 пацієнтів, пролікованих з

Introduction. The spread of opioids and the growth of premature death due to overdoses have been observed during the last 20 years in most developed countries of the world: the USA, Great Britain and EU countries [1, 2]. However, it is not only illegal drugs that cause overdoses, in addition to the well-studied therapeutic effects of opioid-based drugs, there is a wide range of side effects, as evidenced by the large number of overdose deaths caused by the long-acting opioids Methadone and Fentanyl [3].

Peculiarities of toxicodynamics and toxicokinetics of Methadone and Fentanyl and analogs of Fentanyl cause insufficient effectiveness of Naloxone (international non-proprietary name – Naloxone hydrochloride), a competitive reversible antagonist of opioid receptors and currently the only antidote approved by the World Health Organization for the treatment of opioid overdose. However, there is increasing evidence that higher or repeated doses of Naloxone than standard doses (a single 4 mg intranasal or 2 mg intramuscularly) are required to rescue a victim of an overdose with highly toxic synthetic opioids. At the same time, the practice of significantly increasing the dose of Naloxone leads to side effects, which in turn creates a threat to life [4, 5].

Aim. Analysis of own research and scientific information on the use of Naloxone in the treatment of synthetic opioids poisonings (overdoses), assessment of clinical effectiveness and side effects from the administration of high doses of Naloxone; generalization of modern approaches to the development of alternative antidotes for the treatment and prevention of opioid overdoses.

Materials and Methods. The medical data of 174 patients treated with the diagnosis: "Acute narcotic poisoning" (ICD-

діагнозом: «Гостре наркотичне отруєння» (МКХ-10:T40.0-T40.3) у токсикологічному відділенні КПН «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». Оцінка клінічних показників та результатів лікування проведені ретроспективно на підставі аналізу медичних даних (Форма №003/0). Лабораторні дослідження наркотичних і психотропних речовин у біологічному середовищі здійснено методом імунохроматографічного аналізу та хромато-мас-спектрометрії. Статистичну обробку даних виконано за допомогою програми IBM SPSS Statistics 29.0.0.0., використано ранговий кореляційний аналіз Спірмена (r), при $p \leq 0,05$.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи (державний реєстраційний номер – 0123U102087), на тему: «Дослідження механізмів дії хімічних речовин, вивчення їх комбінованого впливу з іншими пошкоджуючими факторами, що викликають патологічні процеси, науковий супровід розробки технологій профілактики й лікування отруєнь та їх віддалених наслідків».

Роботу заплановано і виконано відповідно до Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» (1964 р.) та схвалено комітетом з етики.

Результати. В усіх пацієнтів були ознаки опіоїдного синдрому. Аналіз дозозалежних ефектів налоксону здійснювався за часом відновлення фізіологічних показників відповідно до шкали коми Глазго (далі – ШКГ). Неврологічний статус оцінювали при надходженні пацієнта до лікарні та через 2, 4, 6 годин після початку антидотної терапії.

Залежно від загальної використаної дози налоксону всіх пацієнтів було поділено на 7 груп:

- 1 – (n = 22) не отримували налоксон;
- 2 – (n = 25) – від 0,4 мг до 2 мг;
- 3 – (n = 27) – від 2 до 4 мг;
- 4 – (n = 24) – від 4 до 6 мг;
- 5 – (n = 26) – від 6 мг до 8 мг;
- 6 – (n = 28) – від 8 до 10 мг;
- 7 – група (n = 22) – більше 10 мг.

Методика застосування налоксону полягала в наступному: перша доза антидоту

10:T40.0-T40.3) in the specialized toxicology departments of the CNE "Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care" were studied. The assessment of clinical indicators and treatment results was carried out retrospectively based on the analysis of medical data (Form No. 003/0). Laboratory studies of narcotic and psychotropic substances in the biological environment are carried out by the method of immunochromatographic analysis and chromatography-mass spectrometry. Statistical data processing was performed using the IBM SPSS Statistics 29.0.0.0 program, using Spearman's rank correlation analysis (r), with $p \leq 0.05$.

The study is a fragment of the scientific research work (state registration number – 0123U102087), on the topic: "Research of the mechanisms of chemical substances action, study of their combined effect with other damaging factors that cause pathological processes, scientific support for the development of technologies for the prevention and treatment of poisonings and their distant consequences".

The work was planned and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles of medical research involving human subjects" (1964 p.) and was approved by the local ethics committee.

Results and Discussion. All patients had signs of opioid syndrome. The analysis of the dose-dependent effects of Naloxone was carried out by the time of recovery of physiological indicators according to the Glasgow coma scale (hereinafter – GCS). The assessment of the neurological status was carried out when the patients were admitted to the hospital and 2, 4, 6 hours after the start of antidote therapy.

Depending on the used maintenance dose of Naloxone, all patients were divided into 7 groups:

- the first group (n = 22) did not receive Naloxone;
- the second group (n = 25) – from 0.1 mg to 2 mg;
- the third group (n = 27) – from 2 to 4 mg;
- the fourth group (n = 24) – from 4 to 6 mg;
- the fifth group (n = 26) – from 6 mg to 8 mg;
- the sixth group (n = 28) – from 8 to 10 mg;
- the seventh group (n = 22) – more than 10 mg.

The method of using Naloxone was as follows: the first dose of the antidote was 0.02 mg/kg of body weight, intramuscularly (in/m)

становила 0,02 мг/кг маси тіла, внутрішньом'язово (в/м) або внутрішньовенно (в/в), під час надходження хворого до токсикологічного відділення; в подальшому налоксон вводили в/в протягом 6 годин, у сумарній дозі підтримки від 0,04 до 0,14 мг/кг маси тіла. У підтверджених випадках отруєння метадонем налоксон не призначався. Результати дослідження рівня свідомості за ШКГ у групах пацієнтів наведені на рис. 1–3.

or intravenously (in/in), when the patient was admitted to the toxicology department; later, Naloxone was administered intravenously over 6 hours, in a total maintenance dose of 0.04 to 0.14 mg/kg of body weight. Naloxone was not prescribed in confirmed cases of Methadone poisoning. The results of the study of the level of consciousness according to the GCS in groups of patients are shown in Fig. 1–3.

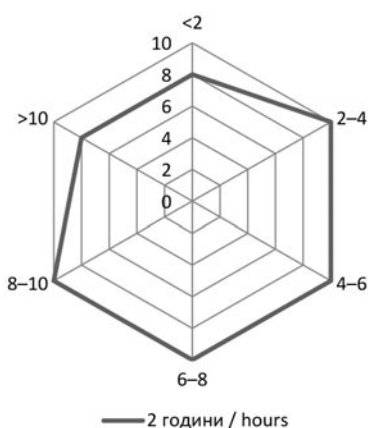


Рис. 1. Рівень свідомості пацієнтів за ШКГ 1–7 груп через 2 години після початку лікування (N = 174).

Fig. 1. Consciousness level according to the GCS in 1–7 groups of patients after 2 hours of the start of treatment (N = 174).

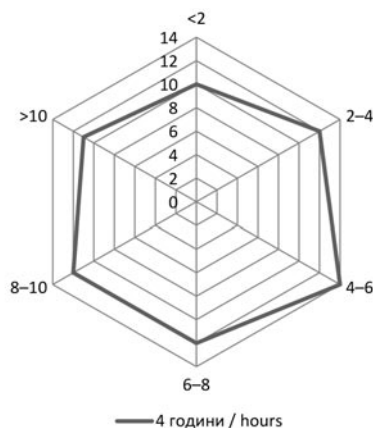


Рис. 2. Рівень свідомості пацієнтів за ШКГ 1–7 груп через 4 години після початку лікування (N = 174).

Fig. 2. Consciousness level according to the GCS in 1–7 groups of patients after 4 hours of the start of treatment (N = 174).

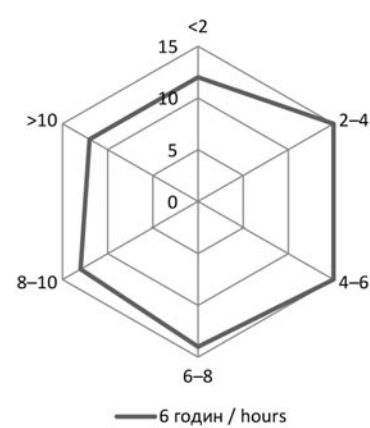


Рис. 3. Рівень свідомості пацієнтів за ШКГ 1–7 груп через 6 години після початку лікування (N = 174).

Fig. 3. Consciousness level according to the GCS in 1–7 groups of patients after 6 hours of the start of treatment (N = 174).

Встановлено, що серед пацієнтів, які отримували налоксон, найкращу динаміку відновлення фізіологічних функцій на 4-ту та 6-ту години спостереження мали пацієнти третьої та четвертої груп, а саме ті, що отримували налоксон у дозі 2–6 мг.

Методом рангової кореляції r-Спірмена було досліджено взаємозв'язок між дозою налоксону і виникненням небажаних клінічних ефектів у пацієнтів різних груп (табл.). Було встановлено, що існує прямий кореляційний зв'язок між збільшенням дози налоксону і розвитком абстинентного і больового синдрому ($r = 0,881$, $p = 0,01$), розвитком артеріальної гіпертензії ($r = 0,945$, $p = 0,01$) і судомами ($r = 0,887$, $p = 0,01$), проте виникнення інших клінічних ефектів не корелювало ($p \geq 0,05$) із дозою налоксону (табл.).

Частина пацієнтів – 76 випадків (43,68 %) потребувала повторних призначень налоксо-

It was established that among the patients who received Naloxone, the best dynamics according to the GCS at the 4th and 6th hours of observation were patients of the third and fourth groups, namely those who received Naloxone in a dose in the range of 2–6 mg.

The relationship between the dose of Naloxone and the occurrence of unwanted clinical effects in patients of different groups was investigated using the r-Spearman rank correlation method (Table 1). It was established that there is a direct correlation between the increase in the dose of Naloxone and the development of withdrawal and pain syndrome ($r = 0.881$, $p = 0.01$), the development of arterial hypertension ($r = 0.945$, $p = 0.01$) and convulsions ($r = 0.887$, $p = 0.01$), however, the occurrence of other clinical effects did not correlate ($p \geq 0.05$) with the dose of Naloxone (Table 1).

**Рангова кореляція Спірмена між виникненням клінічних ефектів у групах дослідження /
Spearman's rank correlation between the occurrence of clinical effects in the study groups**

Клінічні ефекти / Clinical effects	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена / Spearman's rank correlation coefficient, r	p
Психомоторне збудження / Psycho-motor excitement	r = 0,376	p > 0,05
Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension	r = 0,385	p > 0,05
Судоми / Convulsions	r = 0,831	p = 0,05
Набряк легень / Pulmonary edema	r = 0,938	p > 0,05
Серцева аритмія / Cardiac arrhythmia	r = 0,598	p > 0,05
Зупинка серця / Cardiac arrest	r = 0,146	p > 0,05
Абстиненція, больовий синдром / Withdrawal, pain	r = 0,881	p = 0,01
Ренаркотизація / Renarcotization	r = 0,761	p = 0,05

ну (5-та, 6-та і 7-ма групи) у зв'язку з ефектом ренаркотизації, у таких випадках був встановлений прямий кореляційний зв'язок між дозою налоксону і виникненням небажаних клінічних ефектів ($r = 0,864$, $p = 0,05$).

Встановлено, що кількість небажаних клінічних ефектів у групах пацієнтів збільшувалася відповідно до збільшення дози налоксону, $R^2 = 0,92$ (рис. 4). Так при введенні 0,4–4,0 мг налоксону побічні ефекти виникали в 13,7 % пацієнтів; при 4,0–6,0 мг – у 22,9 %; при 6,0–8,0 мг – у 25,8 %, а при дозі 8,0 мг і більше – у 28,7 % пацієнтів.

Важливо відзначити, що у 159 пацієнтів, (91,4 %) окрім опіоїдів у біологічному середовищі, були виявлені психотропні та наркотичні речовини, а в 17 пацієнтів (9,8 %) був присутній у крові алкоголь у невисоких концентраціях. Наявність зазначених речовин негативно впливає на відновлювальний ефект налоксону і обумовлює збільшення його дози.

Враховуючи високий ризик виникнення небажаних клінічних ефектів, ми не призначали налоксон пацієнтам з тяжкою соматичною патологією, що виникла на фоні довготривалої наркоманії, зокрема в пацієнтів зі зниженою масою тіла, пневмонією,

Part of the patients – 76 cases (43.68 %) needed repeated Naloxone appointments (5th, 6th and 7th groups) in connection with renarcotization, in such cases a direct correlation was established between the dose of Naloxone and occurrence of unwanted clinical effects ($r = 0.864$, $p = 0.05$).

It was established that the number of unwanted clinical effects in groups of patients increased in accordance with the increase of Naloxone dose, $R^2 = 0.92$ (Fig. 4), so when 0.4–4.0 mg of Naloxone was administered, side effects occurred in 13.7 % of patients; at 4.0–6.0 mg – in 22.9 %; at 6.0–8.0 mg – in 25.8 %, and at a dose of 8.0 mg and more – in 28.7 % of patients.

It is important to note that in 159 patients (91.4 %) in addition to opioids, psychotropic and narcotic substances were detected in the biological environment, and in 17 patients (9.8 %) alcohol was present in the blood in low concentrations. The presence of these substances negatively affects the restorative effect of Naloxone and leads to an increase in its dose.

Considering the high risk of unwanted clinical effects, we did not prescribe

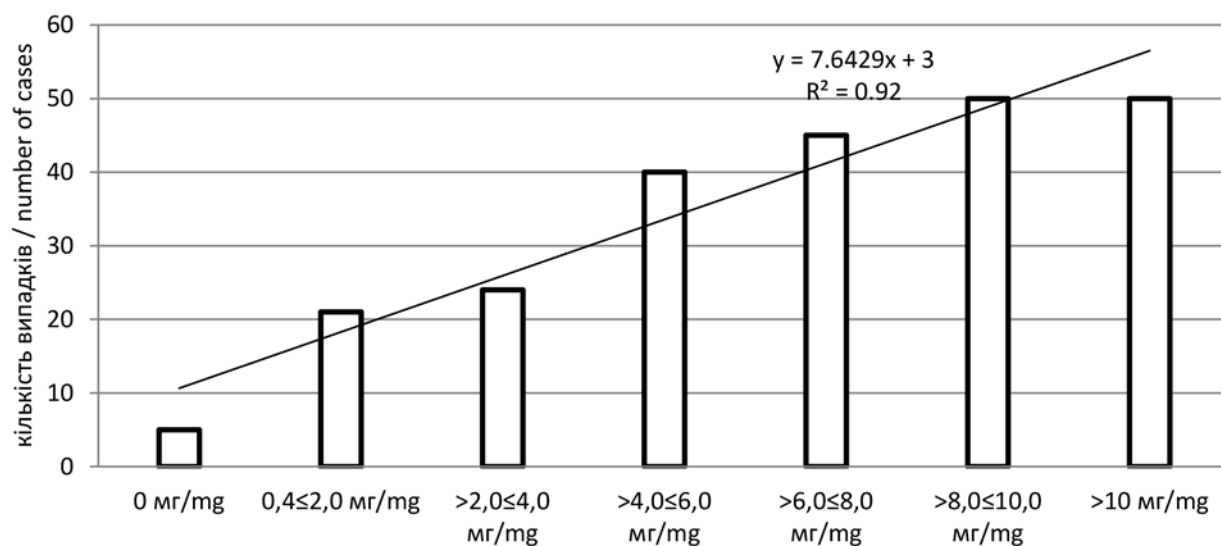


Рис. 4. Кількість небажаних клінічних ефектів у пацієнтів з опіоїдним синдромом відповідно до дози налоксону.

Fig. 4. Number of adverse clinical effects in patients with opioid syndrome according to Naloxone dose.

ознаками хронічного сепсису, коагулопатією, порушенням функції серцево-судинної системи, ознаками печінкової та ниркової недостатності, синдромом тривалої компресії м'яких тканин і рабдоміолізом. Також ми не застосовували налоксон у пацієнтів, стан яких потребував тривалої штучної вентиляції легень та застосування методів екстракорпоральної детоксикації.

Обговорення

Клінічна практика демонструє, що збільшення дози налоксону при лікуванні отруєнь (передозувань) синтетичними та напівсинтетичними опіоїдами пролонгованої дії не вирішує проблеми ефективного і безпечного відновлення функції ЦНС, дихання та кровообігу через особливості токсикокінетики синтетичних опіоїдів, особливо у випадках комбінованих отруєнь за участі інших наркотичних, психотропних речовин та алкоголю.

До моменту появи синтетичних опіоїдів центри з контролю наркотиків повідомляли про майже 100 % виживання після введення налоксону з використанням доз, затверджених клінічними протоколами. Проте розповсюдження незаконно виготовленого сильнодіючого метадону та фентанілу (і його ще більш потужних аналогів), створило нові проблеми для адекватного лікування передозувань.

До переліку найбільш вивчених аналогів фентанілу належать [1, 2, 6]:

Naloxone to patients with severe somatic pathology that arose against the background of long-term drug addiction, in particular, in patients with reduced body weight, pneumonia, signs of chronic sepsis, coagulopathy, impaired cardiovascular system function, signs of liver and renal failure, syndrome of long-term compression of soft tissues and rhabdomyolysis. We also did not use Naloxone in patients whose condition required long-term artificial ventilation and the use of extracorporeal detoxification methods.

Discussion

Clinical practice demonstrates that increasing the dose of Naloxone in the treatment of poisonings (overdoses) with synthetic and semi-synthetic long-acting opioids does not solve the problem of effective and safe restoration of the function of the central nervous system, breathing and blood circulation due to the peculiarities of the toxicokinetics of synthetic opioids, especially in cases of combined poisoning with the participation of other narcotic, psychotropic substances and alcohol.

Prior to the advent of synthetic opioids, the Centers for Disease Control and Prevention reported nearly 100 % survival rate after administering Naloxone using doses approved by clinical protocols. However, the proliferation of illegally pro-

- Ацетилфентаніл (N-феніл-N-[1-(2-фенілетил)-піперидиніл]ацетамід);
- Бутирилфентаніл (N-феніл-N-[1-(2-фенілетил)-4-піперидиніл]бутанамід);
- Фуранілфентаніл (N-феніл-N-[1-(2-фенілетил)-піперидиніл]-2-фурамід);
- АН-7921 (3,4-дихлор-N-[1-(диметиламіно)циклогексил]метил}бензамід);
- U-47700 (3,4-дихлор-N-[(1R,2R)-2-(диметиламіно)-циклогексил]-N-метилбензамід), або «U4»;
- МТ-45 (1-циклогексил-4-(1,2-дифенілетил)-піперазин);
- Карфентаніл (4-[1-оксопропіл]-феніламіно]-1-[2-фенілетил]-4-піперидинкарбоної кислоти метиловий ефір);
- W-18 (4-хлор-N-[2Z]-1-[2-{4-нітрофеніл}етил]піперидин-2-іліден]бензол-1-сульфонамід), або валерилфентаніл.

Налоксон є синтетичним похідним оксиморфону, який проявляє конкурентний антагонізм до трьох різних опіоїдних рецепторів ЦНС (μ , κ та σ) та швидко конкурує з більшістю опіоїдів. Багатьма дослідженнями на тваринах та добровольцях був доведений дозозалежний зв'язок між дозою агоніста та антагоніста, натомість короткий час дії налоксону може обумовити повторне виникнення коми та пригнічення дихання, що обумовлює необхідність у повторній дозі при отруєннях опіоїдами більш тривалої дії. Антагоністичний (антидотний) ефект налоксону залежить від ряду факторів: індивідуального метаболізму, статусу толерантності, активності печінкового ферменту P₄₅₀ 2D₆ (його експресія відіграє істотну роль у метаболізмі більшості опіоїдів) та ін. [7].

Останніми роками все частіше наркоспоживачами застосовуються досить високі дози опіоїдів, що швидко призводить до пригнічення дихання та смерті. Високі системні рівні фентанілу при передозуванні підтверджуються хіміко-аналітичними дослідженнями, що стало підставою до застосування значних доз налоксону. Зазвичай використовуються дози від 1 до 10 мг (в/м або в/в), існують дані про застосування 30 мг налоксону і більше [8].

Дані Національної служби екстреної допомоги США (2012-2015 рр.) вказували, що повторних доз налоксону потребували від 9 % до 18 % пацієнтів з передозуваннями. Проте пізніше (2016-2017 рр.) було виявлено, що

duced high-potency Methadone and Fentanyl (and it's even more powerful analogues) has created new problems for adequate treatment of overdoses.

The list of the most studied analogues of fentanyl includes [6]:

- Acetylfentanyl (N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-piperidinyl]acetamide);
- Butyrylfentanyl (N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]butanamide);
- Furanylfentanyl (N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-piperidinyl]-2-furamide);
- АН-7921 (3,4-dichloro-N-[1-(dimethylamino)cyclohexyl]methyl}benzamide);
- U-47700 (3,4-dichloro-N-[(1R,2R)-2-(dimethylamino)-cyclohexyl]-N-methylbenzamide), or "U4";
- МТ-45 (1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)-piperazine);
- Carfentanil (4-[1-oxopropyl]-phenylamino]-1-[2-phenylethyl]-4-piperidinecarboxylic acid methyl ether);
- W-18 (4-chloro-N-[2Z]-1-[2-{4-nitrophenyl}ethyl]piperidin-2-ylidene]benzene-1-sulfonamide), or valeryl fentanyl.

Naloxone is a synthetic derivative of oxymorphone that exhibits competitive antagonism at three different CNS opioid receptors (μ , κ , and σ) and rapidly competes with most opioids. Many studies in animals and volunteers have proven a dose-dependent relationship between the dose of agonist and antagonist, on the other hand, the short duration of action of Naloxone can lead to the recurrence of coma and respiratory depression, which determines the need for a second dose in case of poisoning with opioids of longer action. The antagonistic (antidote) effect of Naloxone depends on a number of factors: individual metabolism, tolerance status, activity of the liver enzyme P₄₅₀ 2D₆ (its expression plays a significant role in the metabolism of most opioids), etc. [7].

In recent years, quite high doses of opioids are increasingly used by drug users, which quickly lead to respiratory depression and death. High systemic levels of Fentanyl in an overdose are confirmed by chemical analytical studies, which became the basis for the use of significant doses of Naloxone. Doses from 1 to 10 mg (i/m or i/v) are usually used; there are data on the use of 30 mg Naloxone and more [8].

середні дози налоксону варіювали в діапазоні 4–8 мг та 83 % пацієнтів потребували більш ніж 2-х доз налоксону. У даний час у США найвищі дози налоксону, доступні для самостійного введення становлять: 2 мг в/м та 4 мг інтраназально (i/n). Саме вони вважаються еквівалентними з точки зору біологічної доступності налоксону. Повторне введення було рекомендоване за клінічними показаннями без обмежень максимальної дози, при необхідності повторно налоксон можна вводити кожні 2–3 хвилини. Таким чином, у США спочатку рекомендована доза налоксону для лікування передозування опіоїдів емпірично була збільшена консультативним комітетом FDA (5 жовтня 2016 р.) з 0,4 мг до 2 мг, що стало п'ятикратним збільшенням порівняно з попередньою дозою, рекомендованою клінічним протоколом [9, 10].

Підвищену дозу налоксону також можна емпірично визначити для нових нелегальних і більш потужних опіоїдів. Виходячи з епідеміологічних даних, що вимагають послідовного повторного введення налоксону, а також високого наркогенного потенціалу аналогів фентанілу, виникає необхідність збільшення доз налоксону до 4–6 мг в/м, або 8–12 мг i/n (що приблизно в 2–3 рази вище за середньорекомендовані дози). Вважається, що через потужність дії сучасних опіоїдів користь швидкого усунення опіоїдного ефекту перевищує ризик розвитку синдрому відміни опіоїдів. Натомість, високі дози налоксону обумовлюють істотне збільшення частоти побічних ефектів [11, 12].

Одним з найнебезпечніших ускладнень при лікуванні передозувань за участі синтетичних та напівсинтетичних опіоїдів, зокрема героїну і метадону, є розвиток некардіогенного набряку легень. Обговорюються такі механізми його виникнення: швидке посилення симпатичної активності на фоні вивільнення катехоламінів, що може збільшити серцевий викид і легеневий тиск; збільшення концентрації адреналіну в плазмі; збільшення серцевого індексу; збільшення ударного об'єму; підвищення систолічного артеріального тиску та пульсового тиску; накопичення легеневої рідини з більш високими концентраціями білка, що може бути пов'язане з вивільненням гістаміну в легеневій тканині та судинах; гострий негативний легеневий тиск за наявності обструкції верх-

Data from the US National Emergency Service (2012-2015) indicated that 9 % to 18 % of overdose patients required repeated doses of Naloxone. However, later (2016-2017) it was found that the average doses of Naloxone varied in the range of 4–8 mg and 83 % of patients required more than 2 doses of Naloxone. Currently, in the United States, the highest doses of Naloxone available for self-administration are 2 mg intramuscularly and 4 mg intranasal (i/n). These doses are considered equivalent in terms of Naloxone bioavailability. Re-administration was recommended based on clinical indications with no maximum dose limit, and repeated doses of Naloxone could be administered every 2–3 minutes if necessary. Thus, in the United States, the previously recommended dose of Naloxone for the treatment of opioid overdose was empirically increased by an active advisory committee of the FDA (October 5, 2016) from 0.4 mg to 2 mg, which was a fivefold increase in the dose of Naloxone compared to the previous dose recommended by the clinical protocol [9, 10].

An increased dose of Naloxone can also be determined empirically for new illicit and more potent opioids. Based on the epidemiological data that require consistent repeated administration of Naloxone, as well as the high narcogenic potential of Fentanyl analogues, there is a need to increase the doses of Naloxone to 4–6 mg IV or 8–12 mg IV (which is approximately 2–3 times above the average recommended dose). It is believed that due to the potency of modern opioids, the benefit of rapid withdrawal of the opioid effect outweighs the risk of developing opioid withdrawal syndrome. On the other hand, high doses of Naloxone lead to a significant increase in the frequency of side effects [11, 12].

One of the most dangerous complications in the treatment of overdoses involving synthetic and semi-synthetic opioids, in particular heroin and Methadone, is the development of non-cardiogenic pulmonary edema. The following mechanisms of its occurrence are discussed: a rapid increase in sympathetic activity against the background of the release of catecholamines, which can increase car-

ніх дихальних шляхів через виділення та/або слизу в дихальних шляхах, закритої голосової щілини, або в'ялості (парезу) голосових зв'язок.

Важливо визнати, що набряк легень може виникнути в пацієнтів із передозуванням героїну, які не отримували налоксон, що знову вказує на багатофакторну етіологію, зокрема набряк легень може виникнути поза використанням налоксону через вивільнення гістаміну та зміни проникності легневих капілярів.

Вищезазначені ефекти спонукали лікарів до зміни тактики введення налоксону, а саме: спочатку пропонується забезпечити оксигенацію та вентиляцію пацієнта вручну за допомогою маски з мішкковим клапаном (якщо можливо), а потім повільно вводити пацієнту налоксон, якщо клінічний стан пацієнта дозволяє це робити. При підозрі на передозування метадонем рекомендовано взагалі уникати введення налоксону [13–15].

Сьогодні надвисока ефективність (токсичність), легкість синтезу та широка доступність синтетичних опіоїдів становлять значний ризик для здоров'я не лише цивільного населення, а й персоналу правоохоронних органів, служб швидкого реагування та військових. Адже, високотоксичні аналоги фентанілу, такі як карфентаніл, можуть бути використані як бойова отруйна речовина, що може призвести до масових втрат населення і особового складу військ. Історичним прикладом застосування синтетичних опіоїдів у якості зброї є випадок використання аерозольної суміші карфентанілу та реміфентанілу для знерухомилення чеченських терористів, які штурмували Оперний театр на Дубровці у Москві у 2002 році. Під час операції загинуло понад 120 заручників, 650 потребували медичної допомоги та госпіталізації [16].

Єдиним антидотом від дії синтетичних опіоїдів вважається налоксон; але, враховуючи коротку тривалість дії (до 2-х годин), він має низьку ефективність у випадках масових інцидентів, пов'язаних з опіоїдами, особливо з надпотужними синтетичними опіоїдами тривалої дії. Таким чином, сьогодні беззаперечною є потреба в сильнодіючому антидоті тривалої дії як медичному контрзаході для використання при масових інцидентах з використанням газоподібних опіоїдів.

diac output and pulmonary pressure; an increase in the concentration of adrenaline in the plasma; increase in cardiac index; increase in stroke volume; increased systolic blood pressure and pulse pressure; accumulation of pulmonary fluid with higher protein concentrations, which may be associated with the release of histamine in lung tissue and vessels; acute negative pulmonary pressure in the presence of upper airway obstruction due to secretions and/or mucus in the airways, closed glottis, or laxity (paresis) of the vocal cords.

It is important to recognize that pulmonary edema can occur in Naloxone-naive heroin overdose patients, again suggesting a multifactorial etiology, particularly that pulmonary edema may occur outside of Naloxone due to histamine release and changes in pulmonary capillary permeability.

The above-mentioned effects have prompted doctors to change the tactics of administering Naloxone, namely: first it is suggested to provide oxygenation and ventilation of the patient manually with a bag valve mask (if possible), and then to slowly administer Naloxone to the patient if the patient's clinical condition allows this. If a Methadone overdose is suspected, it is recommended to avoid Naloxone administration altogether [13–15].

Today, the ultra-high potency (toxicity), ease of synthesis, and widespread availability of synthetic opioids pose a significant health risk not only to the civilian population, but also to law enforcement, first responder, and military personnel. In particular, highly toxic analogues of Fentanyl, such as Carfentanil, can be used as a combat poison, which can lead to mass casualties of the population and military personnel. A historical example of the use of synthetic opioids as a weapon is the case of the use of an aerosol mixture of Carfentanil and Remifentanil to immobilize Chechen terrorists who stormed the Dubrovka Opera House in Moscow in 2002. During the operation, more than 120 hostages died, 650 needed medical assistance and hospitalization [16].

Naloxone is considered the only antidote against the effects of synthetic opioids; however, given its short duration of action (up to

З метою вирішення завдання створення нових ефективних антидотів проти опіоїдів сучасна наука рухається в декількох напрямках [17, 18]. Так, нові підходи до лікування отруєнь (передозувань), спричинених надпотужними синтетичними опіоїдами, включають:

– застосування інтраназального засобу Налмефен (англ., Nalmefene) – потужного конкурентоспроможного оборотного антагоніста опіоїдних рецепторів з більшою тривалістю дії, ніж налоксон;

– застосування Метоцинамоксу (англ., Methocinnamox, MCAM) – нового антагоніста опіоїдних рецепторів;

– розробка антидоту довготривалої дії на основі ковалентних наночасточок налоксону (англ., Covalent Naloxone Nanoparticles);

– розробка засобу фармакологічної корекції депресії дихання на основі агоністів рецепторів серотоніну 5-HT_{1A};

– створення молекулярних пасток, або молекул-каркасів, що зв'язують фентаніл з використанням циклодекстрину (англ., Fentanyl-binding Cyclodextrin scaffolds);

– розробка засобів детоксикації на основі біоміметичних протеоліпідних «наногубок», що складаються з наносфер діаметром 100 нм, які створені зі суміші холестерину та синтетичних фосfolіпідів на основі холіну та імітують подвійний ліпідний шар клітинних мембран з рецепторами-захоплювачами опіоїдів; прикладом є засіб NarcoBond, який зв'язується з μ 2-опіоїдними рецепторами клітин-мішеней і зменшує депресію дихання, спричинену опіоїдами, включаючи фентаніл і його аналоги;

– розробка лікувальних стратегій на основі специфічних вакцин і моноклональних антитіл до опіоїдів; націлюючись на специфічні молекулярні характеристики опіоїдів, засоби на основі антитіл можуть швидко дезактивувати опіоїди та запобігти їхньому проникненню до центральної нервової системи або обмежити розподіл опіоїдів до інших органів і систем, зменшуючи токсичні прояви.

Таким чином, масштаби проблеми, з якою сьогодні стикається суспільство, як з точки зору тривалої опіоїдної епідемії, так і нашої вразливості до застосування опіоїдів як зброї, вимагає активних дій для створення нових антидотів та засобів від передозування опіоїдів.

2 hours), it has low efficacy in opioid-related mass incidents, especially with long-acting, highly potent synthetic opioids. Thus, there is an undisputed need today for a potent, long-acting antidote as a medical countermeasure for use in mass incidents involving gaseous opioids.

In order to solve the task of creating new effective antidotes against opioids, modern science is moving in several directions [17, 18]. Thus, new approaches to the treatment of poisonings (overdoses) caused by highly potent synthetic opioids include:

– intranasal drug Nalmefene – a powerful competitive reversible antagonist of opioid receptors with a longer duration of action than Naloxone;

– Methocinnamox (MCAM) – a new antagonist of opioid receptors;

– a long-acting antidote based on Covalent Naloxone Nanoparticles;

– a means of pharmacological correction of respiratory depression based on 5-HT_{1A} serotonin receptor agonists;

– molecular traps, or framework molecules that bind Fentanyl using Cyclodextrin (Fentanyl-binding Cyclodextrin scaffolds);

– a detoxification agents based on biomimetic proteolipid "nano-sponges", consisting of nanospheres with a diameter of 100 nm, which are created from a mixture of cholesterol and synthetic phospholipids based on choline and imitate the double lipid layer of cell membranes with opioid receptors; an example is NarcoBond, which binds to μ 2-opioid receptors on target cells and reduces respiratory depression caused by opioids, including Fentanyl and its analogs;

– a strategies based on specific vaccines and monoclonal antibodies to opioids; by targeting specific molecular characteristics of opioids, antibody-based agents can rapidly deactivate opioids and prevent them from entering the central nervous system or limit the distribution of opioids to other organs and systems, reducing toxic manifestations.

Thus, the scale of the problem facing society today, both in terms of the ongoing opioid epidemic and our vulnerability to the use of opioids as a weapon, calls for proactive action to develop new antidotes and remedies for opioid overdose.

Висновки

1. Вимушене застосування високих доз налоксону потребує одночасного запровадження контрзаходів, спрямованих на мінімізацію побічних ефектів з боку нервової, серцево-судинної, респіраторної та інших систем; не доцільно призначати налоксон пацієнтам з отруєнням метадоном, а також тим, що вимагають тривалої штучної вентиляції легень, мають тяжкі метаболічні розлади та потребують застосування методів екстракорпоральної детоксикації.

2. Перспективними напрямками протидії токсичному впливу синтетичних опіоїдів є: розробка нових моделей антидотів на основі ковалентних наночасточок налоксону і агоністів рецепторів серотоніну 5-HT_{1A}; створення молекул-каркасів що зв'язують фентаніл з використанням циклодекстрину; застосування біоміметичних протеоліпідних «нано-губок» та специфічних вакцин і моноклональних антитіл до опіоїдів та ін.

Конфлікт інтересів. Автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів.

Conclusions

1. Forced use of high doses of Naloxone requires the simultaneous introduction of countermeasures aimed at minimizing side effects from the nervous, cardiovascular, respiratory and other systems; it is not advisable to prescribe Naloxone to patients with Methadone poisoning and those who require long-term artificial ventilation, have severe metabolic shifts and require the use of extracorporeal detoxification methods.

2. Promising areas of combating the toxic effects of synthetic opioids are: development of new models of antidotes based on covalent nanoparticles of Naloxone and 5-HT_{1A} serotonin receptor agonists; creation of framework molecules that bind fentanyl using cyclodextrin; the use of biomimetic proteolipid "nano-sponges" and specific vaccines and monoclonal antibodies to opioids, etc.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ/REFERENCES

1. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report 2021: Trends and Developments. URL: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en.
2. Looking back on 25 years of annual reporting on the drugs problem in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2020. Electronic resource. Available online: https://www.emcdda.europa.eu/publications/brochures/25-years-annual-reporting_en. doi:10.2810/199193.
3. Wilson N, Kariisa M, Seth P, Smith H. 4th, Davis N.L. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths – United States, 2017–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 20;69(11):290–297. doi:10.15585/mmwr.mm6911a4.
4. Irvine MA, Oller D, Boggis J, Bishop B, Coombs D, Wheeler E, Doe-Simkins M, Walley AY, Marshall BDL, Bratberg J, Green TC. Estimating naloxone need in the USA across fentanyl, heroin, and prescription opioid epidemics: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2022 Mar; 7(3):e210–e218. doi:10.1016/S2468-2667(21)00304-2.
5. Shaw LV, Moe J, Purssell R, Buxton JA, Godwin J, Doyle-Waters MM, Brasher PMA, Hau JP, Curran J, Hohl CM. Naloxone interventions in opioid overdoses: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2019 Jun 11;8(1):138. doi:10.1186/s13643-019-1048-y.
6. Beardsley PM, Zhang Y. Synthetic Opioids. *HandbExp Pharmacol.* 2018;252:353–381. doi:10.1007/164_2018_149.
7. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology.* 2018 May 15;134(Pt A):121–132. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.10.016.
8. Ross RB, Carlo DJ. Higher doses of Naloxone are needed in the synthetic opioid era. *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy.* 2019. 14, 6. doi:10.1186/s13011-019-0195-4.
9. Carpenter J, Murray BP, Atti S, Moran TP, Yancey A, Morgan B. Naloxone Dosing After Opioid Overdose in the Era of Illicitly Manufactured Fentanyl. *J Med Toxicol.* 2020 Jan;16(1):41–48. doi:10.1007/s13181-019-00735-w.
10. Abdelal R, Banerjee AR, Carlberg-Racich S, Cebollero C, Darwaza N, Kim C, Ito D, Epstein J. Real-world study of multiple naloxone administrations for opioid overdose reversal among emergency medical service providers. *Subst Abuse.* 2022;43(1):1075–1084. doi:10.1080/08897077.2022.2060433.
11. Strickland JC, Marks KR, Smith KE, Ellis JD, Hobelmann JG, Huhn AS. Patient perceptions of higher-dose naloxone nasal spray for opioid overdose. *Int J Drug Policy.* 2022 Aug; 106:103751. doi:10.1016/j.drugpo.2022.103751.
12. Neale J, Kalk NJ, Parkin S, Brown C, Brandt L, Campbell ANC, Castillo F, Jones JD, Strang J, Comer SD. Factors associated with withdrawal symptoms and anger among people resuscitated from an opioid overdose by take-home naloxone: Exploratory mixed methods analysis. *J Subst Abuse Treat.* 2020 Oct;117:108099. doi:10.1016/j.jsat.2020.108099.
13. Kim HK, Nelson LS. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone: a pharmacologic review. *Expert Op in Drug Saf.* 2015;14: 1137–1146. doi:10.1517/14740338.2015.1037274.
14. Abdelal R, Raja Banerjee A, Carlberg-Racich S, Darwaza N, Ito D, Shoaff J. Real-world study of multiple naloxone administration for opioid overdose reversal among bystanders. *Epstein J. Harm Reduct J.* 2022 May

- 20;19(1):49. doi:10.1186/s12954-022-00627-3.
15. Marco CA, Trautman W, Cook A, Mann D, Rasp J, Perkins O, Ballester M. Naloxone use among emergency department patients with opioid overdose. *The Journal of Emergency Medicine*. 2018;55(1):64–70. doi:10.1016/j.jemermed.2018.04.022.
16. Shafer SL. Carfentanil: a weapon of mass destruction. *Can. J. Anaesth*. 2019. 66, 351–355. doi:10.1007/s12630-019-01295-x.
17. Volkow ND, Collins FS. The role of science in addressing the opioid crisis. *N. Engl. J. Med*. 2017. 377, 391–394. doi:10.1056/NEJMSr1706626.
18. France CP, Ahern GP, Averick S, Disney A, Enright HA, et al. Countermeasures for Preventing and Treating Opioid Overdose. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Mar;109(3):578–590. doi:10.1002/cpt.2098.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Курділ Наталія Віталіївна – кандидат медичних наук, заступник директора з наукових і клінічних питань Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. Email: Kurdil_nv@ukr.net. ORCID: 0000-0001-7726-503X

Іващенко Олег Васильович – кандидат медичних наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України. Адреса: вул. Дорогожицька, 04112, м. Київ, Україна. Email: ivaschenkokafmns@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2866-707X

Шейман Борис Семенович – доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна.

Андрющенко Владислава Валеріївна – лікар-анестезіолог, відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації НКП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». Адреса: вул. Братиславська, 3, 02660, м. Київ, Україна. Email: vladiva78@icloud.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6227-3993>

Стаття надійшла до редакції 07.07.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nataliia Kurdil – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific and Clinical Affairs of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine; toxicologist expert of the Municipal Institution of the Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Bureau of Forensic Medical Examination". Address: 7 Orangereyna str., 04112, Kyiv, Ukraine. Email: Kurdil_nv@ukr.net. ORCID: 0000-0001-7726-503X.

Oleh Ivashchenko – Candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Emergency Medicine, National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyka of the Ministry of Health of Ukraine. Address: str. Dorohozhitska, 04112, Kyiv, Ukraine. Email: ivaschenkokafmns@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2866-707X

Borys Sheyman - Doctor of Medicine, Professor, Associate Professor State enterprise "Scientific center of preventive toxicology, food and chemical safety named after Academician L.I. Bear of the Ministry of Health of Ukraine". Address: str. Heroiv Oborony, 6, 03127, Kyiv, Ukraine.

Vladyslava Andryushchenko – Anesthesiologist, Department of Intensive Care and Extracorporeal Detoxification of Kyiv Municipal Emergency Clinical Hospital. Address: 3 Bratislavska, str., 02660, Kyiv, Ukraine. Email: vladiva78@icloud.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6227-3993>.

The article was received by the editors 07.07.2023