

Opioid Antagonistlerinin Klinik Önemi ve Uygulama Yolları

Clinical Importance and Application Paths of Opioid Antagonists

Arzu DENİZBAŞI¹, Çiğdem ÖZPOLAT¹, Özge ECMEL ONUR¹

ÖZET

Özet Opioid antagonistleri yalnız kimyasal ve farmakolojik özellikler olarak değil aynı zamanda klinik kullanımdaki etkinleri anlamında da eşsiz bir ilaç grubudur. Bu sınıf içinde özellikle Nalokson yaygın olarak kardiyopulmoner arrest vakalarında opioid ile indüklenen solunum depresyonunu geriye döndürmek için kullanılmaktadır. Kanıta dayalı tıpta Nalokson uygulamaları önemli yer tutar. Klinik etkinliğini ve popülaritesi sonucu Naloksonun farklı ilaç formülasyonları geliştirilmiş ve farklı Nalokson uygulamaları çalışılmıştır. Nalokson intramüsküler, intranasal, subkutan, nebülize veya endotrakeal verilebilen bir ilaçtır. Uygun doz ve konsantrasyonlar ilacın verilme yoluna göre farklılık gösterir. Bu derleme en son indikasyonlar ile opioid antagonistlerinin hastane içi veya dışındaki kullanımını özetlemek için yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Opioid Antagonist, Nalokson, Resusitasyon

ABSTRACT

Opioid antagonists are a unique class of drugs in terms of not only chemical and pharmacological properties but also efficiency in clinical practice. This class, namely Naloxone, is used widely to revert opioid induced respiratory depression in cardiopulmonary arrest cases. In evidence based medicine Naloxone administration is an important management. As a result of clinical effectiveness and popularity, different drug formulations of Naloxone have been developed and different Naloxone administrations have been studied. Naloxone is a drug that can be administered via intramuscular, intranasal, subcutaneous, inhalation or endotracheal routes. Appropriate dosing and concentration vary according to the route of administration. This review is written to summarize the use of opioid antagonists in in or out of hospital settings with recent indications.

Key Words: Opioid Antagonist, Naloxone, Resuscitation, Guideline

Gönderim: 26 Mart 2019

Kabul: 27 Mart 2019

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

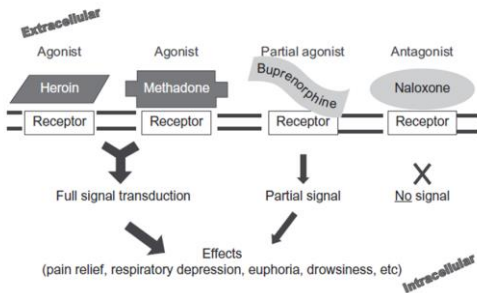
Atıf için/Cited as: Denizbaşı A, Özpolat Ç, Onur ÖE. Opioid Antagonistlerinin Klinik Önemi ve Uygulama Yolları. Anatolian J Emerg Med 2019;2(1); 34-39.

Opioid antagonistleri

İnsanlık tarihinde opioid kullanımı yüzyıllardır devam etmesine rağmen opioid antagonistleri yaklaşık bir yüzyıllık süreçte var olmuşlardır. Bunun nedeni bu antagonist maddelere ihtiyacın artması, akut zehirlenmelerin tedavisinin zorluğu ve bağımlılık tedavilerinde gereksinim olmasıdır. Bu antagonist tedavisinde çığır açan buluşlar N-allylnormorphine yani Nalorfin adlı parsiyel antagonistin geliştirilmesiyle başladı. 1954' te Nalorfin molekülünün agonist ve antagonist özellikleri ortaya kondu. Nalokson ve Naltrekson daha sonra kullanıma geçtiler (1).

Nalokson antagonist olarak reseptöre bağlandığı zaman agonist veya parsiyel agonist etkilerinin sinyalleri tamamen yok olur (Şekil 1) (2). Ekstrasellüler alanda reseptöre bağlanan tüm agonist ve parsiyel agonistlerin intrasellüler etki sinyalleri engellendiği zaman analjezi, solunum depresyonu, öfori, yorgunluk gibi farklı opioid etkileri tamamen ortadan kalkar.

Acil servislerin eşsiz antidotu nalokson, hem moleküler özellikleri hem de farmakokinetik etkileri sayesinde farklı yollardan uygulanabilen bir ilaçtır. Bilinen odur ki hem kaza ile hem de istismar amaçlı pek çok opioid türevi ile zehirlenmeleri, acil servislerde tedavi etmek zorunda kalıyoruz. Bu zehirlenmelerin farklı kaynaklara göre değişse bile yaklaşık %80' i kaza ile alma suretiyle gerçekleşiyor. Yine vurgulamak gerek ki ölümlerin yaklaşık %75' i daha önce madde bağımlısı olmayan kişilerde görülüyor veya hekim tarafından tedavi amaçlı başlanmış opioid türevinin dozunun ayarlanmasının bozulması nedeniyle mortalite artıyor (3).

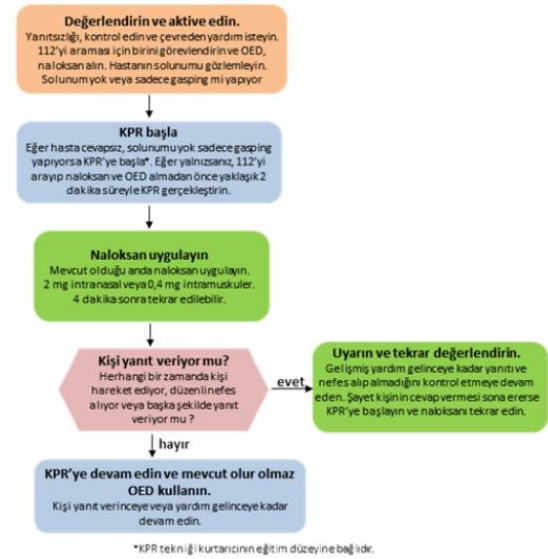


Şekil 1. Reseptör düzeyinde etkileşim. Çizim Straus MM ve arkadaşlarına aittir (2).

Hasta hangi nedenle opioid zehirlenmesine maruz kalırsa kalsın Nalokson standart ve etkili tedavi için verilmesi gereken altın antidottur. Hayatı tehdit edici ve santral sinir sistemini baskılayıcı opioid zehirlenmelerinde hemen uygulanması gerekiyor. Naloksonun en önemli özelliği μ -reseptörlerine yüksek afinitesi olması ve lipofilitesini fazla olmasıdır. Bu sayede reseptöre bağlı olan agonisti yerinden ederek etkisini de geriye döndürür (2, 3, 4).

Opioid antagonistlerinin Farmakodinamiği

Farmakodinamik olarak bakıldığında zaman tüm opioid antagonistleri opioid reseptör agonistleri gibi μ , κ , ve δ reseptörlerine bağlanmaktadır. Antagonistik etkilerini özellikle μ reseptörleri üzerinden gösterirler, κ ve δ reseptörleri üzerinden etki etmeleri için çok daha yüksek dozlar gerekir. Kompetitif antagonistler olan Nalokson ve Naltrekson opioid agonistleri ortamda yoksa hiçbir klinik etki yaratamazlar. Naltrekson uzun etkilere sahip bir antagonist olarak Acil Tıp pratiğinde kullanılmamaktadır. Nalokson ise Acil Tıp pratiğinde vazgeçilmez ve özgün bir antagonist olarak yer almıştır (3, 4, 5).



Şekil 2. Opioid zehirlenme resüsitasyonu. Standart resüsitatif önlemler nalokson uygulamasından daha önceliklidir (Sınıf I, LOE C-EO). Ancak akış şemasında da gözlendiği üzere ilk basamakta Otomatik eksternal defibrilatör için sistem aktive edildiği andan itibaren Defibrilatör ile birlikte Nalokson tedarik edilmesi gerekir. KPR kesilmeden Nalokson mümkün olduğunca çabuk intranasal yoldan 2 mg veya intramusküler yoldan 0,4 mg verilmelidir (21).

Yeterli dozda Nalokson verildiği zaman endojen ve eksojen opioid reseptör agonistlerinin μ , κ ve δ reseptörlerindeki etkilerini kaldırdığı gibi eğer ön tedavi olarak verilirse de opioidlerin agonistik etkilerinin oluşmasının da engeller. Opioid zehirlenmesi sonucunda ortaya çıkan solunum ve Santral Sinir Sistemi (SSS) depresyonu, analjezi, miyozis, baroreseptörlerin inhibisyonu, vazodilatasyon ve gastrointestinal immobilite gibi istenmeyen klinik tablolar Nalokson ile geri döner (2, 5, 6, 7). Ancak opioidlerin neden olduğu opioid reseptörleri dışında meydana gelen histamin salınımı gibi diğer farmakolojik etkiler Nalokson tarafından geri döndürülemez.

Opioid antagonist tedavisinin Acil Tıpta ana amacı solunum depresyonunun düzeltilmesidir. Aynı zamanda bağımlılık ve geri çekilme tedavilerinde de antagonistler faydalı olabilir. Ancak opioide bağımlı hastaların geri çekilme sendromlarını Nalokson şiddetlendirebilir. Yoksunluk sendromu sonucunda gelişen geri çekilme sendromu aslında hayatı tehdit edici bir durum değildir.

Ama iyatrojenik olarak Opioid zehirlenmeleri tedavisi esnasında gelişen presipite opioid geri çekilme sendromu gürültülü bir tablodur. Yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder çünkü hızlı katekolamin deşarjı kardiyak disritmilere ve akut akciğer hasarına neden olur (6). Geri çekilme sendromu sonucunda gelişen kusma tablosu solunum yollarında aspirasyon riskini de artırır. Hastalar özellikle mental durumları nedeniyle aspirasyona bağlı solunum depresyonu riski taşırlar.

Naloksonun solunum depresyonunu düzeltmek için ideal dozu bilinmemektedir. 2010'da Kılavuzlar, opioid zehirlenmesi olan hastalarda geri çekilme sendromunun provoke edilmemesi için Nalokson dozunu 0,04- 0,4 mg IV veya IM olacak şekilde empirik bir başlangıç dozu önerdiler. 2015 yılında ise AHA kılavuzunda 2 mg IM ya da IV olacak şekilde 3-5 dk içinde tekrarlanabilecek doz olarak önerdiler. Solunum depresyonunu düzeltmek için en düşük dozda 0.04 veya 0.05 mg Nalokson başlanır, bu doz 0.4 mg, 2 mg ve en sonunda 10 mg olacak şekilde istenen klinik etki çıkana dek yükseltilir (kanıt düzeyi II-3) (7). Eğer hastada solunum depresyonu tablosu varsa ve bu Nalokson 2 mg dozunda bile geri dönmüyorsa solunum depresyonuna neden olan madde opioid değil demektir. Bu kurala tek istisna fentanil türevlerinin sokak ilaçları olarak tüketilen bazı formlarıdır. Bu grup fentanile bağlı solunum depresyonunu düzeltmek için 10 mg doza dek çıkılması gerekir (3,7).

Naloksonun intranasal veya inhalasyon formları hastane dışında zehirlenmelere müdahale amaçlı geliştirilmiştir ama dozu konusunda çalışma ve veriler yetersizdir. Nazal yoldan verilen naloksonun biyoyararlanımı intramuskuler yoldan verilene göre daha azdır ve daha yüksek doz gerekmektedir. Intramuskuler nalokson uygulaması solunum sayısını düzeltmek açısından ve ek doz nalokson gerektirme olasılığı daha az olduğu için nazal uygulamaya daha üstündür. Yan etki veya istenmeyen etkiler intranasal ve intramuskuler uygulamalarda benzer orandadır (3,4). Otoenjektör ile Nalokson uygulamaları FDA tarafından da onaylanmış olup hastane öncesi temel yaşam desteğinde emniyetli olarak kullanılabilirler.

Opioid antagonistlerinin Farmakokinetiği

Opioid antagonistlerinin klinik etkilerde benzer özellikleri olmasına rağmen farmakokinetik profilleri farklıdır. Naltrekson etki süresi yaklaşık 24 saat olup Nalokson etki süresi 20- 90 dakikadır. Nalokson kısa etkili olduğu için uzun etkili opioid zehirlenmelerinde tekrarlayan dozlarda uygulamak gerekir. Uzun etkili opioid zehirlenmelerde örneğin metadon zehirlenmesi olan hastalarda Naloksonun etkisi kısa olduğu için uzun süreli monitorizasyon gerekmektedir. Kan gazı parametrelerinde

geçici düzeltilmeler olabilir ve solunum depresyonu tekrarlayabilir. Özellikle EtCO₂ ve SpO₂ takibi Nalokson tedavisi sırasında gerekir. Nalokson uygulanan hastalarda etken opioid belli değilse en az 24 saatlik yakın kritik bakım takibi gerekmektedir. Gerekirse infüzyon halinde Nalokson uygulaması tercih edilir; beklenen riske göre bu tedavi protokolü daha tercih edilebilir olabilir (3).

Sürekli Nalokson infüzyonu gereken hastalarda doz hesaplanırken önce hastanın solunum parametrelerinin düzelmesi için gerekli bolus doz bulunur ve daha sonra bu dozun saatte üçte ikisi dozunda gidecek şekilde tedavi planlanır (Kanıt düzeyi II-3) (8). Naltrekson tedavisi akut zehirlenmelerde faydalı değildir ve ayrıca klinik cevabın takibi zordur. Örneğin infüzyon gereksinimi dahi tespit edilemez. Öte yanda Nalokson infüzyonu alan hastalarda dikkat edilmesi gereken bir konu daha vardır. Tedaviye cevaben intestinal motilite düzeleceği ve opioid emilimi artacağı için Nalokson ihtiyacı artabilir. Hastanın kan gazı takipleri ile EtCO₂ ve SpO₂ monitorizasyonu faydalı olacaktır.

Opioid antagonisti kullanımı kontrendikasyonları

Bu antagonistlerin özellikle kullanılmaması gereken özel popülasyonlar vardır:

1. Opioid bağımlı yenidoğanlar (10)
2. Kokain bağımlıları (11, 12)
3. Bilinmeyen stimulan madde zehirlenmeleri (dikkatle veriniz diyen kaynaklar da mevcut)

Özellikle kokain zehirlenmesi olan hastalarda Naloksonun hızlı etkisi nedeniyle dengesiz bir kokain etkisi çıkar ve istenmeyen fatal kardiyak aritmilere gözlenebilir. Opioid bağımlı yenidoğanlarda ise hayatı tehdit eden nöbetler Nalokson uygulaması sonucunda bildirilmiştir.

Nalokson tedavisi sonucunda ortaya hafif veya orta şiddette geri çekilme sendromu çıkabilir. Genelde bu hayatı tehdit edici bir tablo değildir ve geçicidir. Semptomatik tedaviler, antiemetik tedavi, antihistaminik tedavisi veya prometazin literatürde önerilmektedirler. Nalokson tedavisi sonucunda ortaya çıkan iyatrojenik geri çekilme sendromunda opioid tedavisi yapılması önerilmemektedir (13). Çünkü opioid verilmesinin takibi, doz ayarlanması zor olup zaten Nalokson kısa etkili olduğu için geri çekilme sendromu kısa sürecektir (kanıt düzeyi III). Naltrekson tedavisine sekonder gelişen geri çekilme sendromunda ise bulgular saatlerce sürebilir. Acil Tıpta Naltrekson kullanımı opioid zehirlenmelerinde önerilmez ancak bu ilaca bağlı geri çekilme sendromuna müdahale etmek için kısa etkili, güçlü opioid olan Fentanil önerilmektedir. Opioid antagonistine sekonder geri çekilme sendromunda semptomatik tedaviye sempatolitik etkilerinden dolayı klonidin eklenmesini öneren yayınlar da mevcuttur (3, 4, 12) (kanıt düzeyi II-3)

Opioid antagonistleri kullanımı endikasyonları ve uygulama yolları

Acil Tıpta toksikoloji vakalarında kullanımı açısından en etkili antagonist olan Nalokson hayat kurtarıcı ilaçtır. Nalokson karaciğerden ilk- geçiş eliminasyonu yüksek olduğu için Acil serviste sadece parenteral uygulama önerilmektedir. Naltrekson ise oral olarak uygulanabilir ve uzun süreli etkisinden dolayı daha çok uzun süreli detoksifikasyon tedavilerine uygundur. Ayrıca toplumsal bir sorun olarak opioid suistimaline bağlı ölümleri azaltmak amaçlı yaygın Nalokson kullanımı programlarında alternatif yollar da mevcuttur (3, 13).

Hastane öncesi uygulamalar

Riskli gruplarda hastane öncesi opioid kullanıma bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için Nalokson kullanımını yaygınlaştırmak pek çok Sağlık programında yer edinmiştir. Riskli gruplar öncelikli olarak tarif edilmiş ve evde kullanıma uygun preparatlar geliştirilmiştir.

Özellikle bağımlıların ailesi, çevresi, evsizlere hizmet veren merkezler erkenden bağımlılara müdahale edebilecek oldukları için eğitim programlarına alınmaktadırlar. Gerekli olduğu durumlarda Nalokson uygulayabilmeleri için bilgi verilmektedir. Bu müdahale edecek kişiler mevcut yasal çerçevede ve uygun olan Nalokson preparatına göre Nalokson uygulamalarını öğrenmektedirler ancak opioid etkisinin geri döndürüldüğü durumlarda geri çekilme sendromu da ortaya çıkabilir (kanıt düzeyi II-1)

Tanımlanmış riskli gruplar ve Nalokson eğitiminden faydalanması beklenenler şunlardır (14).

1. Opioid ve eroin içeren maddeleri suistimal edenler
2. Acil servise opioid zehirlenmesi ile başvurusu olanlar
3. Opioid bağımlılığı tedavisi programına dahil olanlar
 - a. Özellikle metadon ve buprenorfin tedavisine başlanmış yeni taburcu olanlar
4. Hapishaneden tahliye olurken madde bağımlılığı öykü olanlar
5. Reçeteli opioid kullanırken risk faktörleri artırıcı etkenleri olanlar
 - a. Birlikte reçeteli benzodiyazepin veya sedatif ilaç kullananlar
 - b. Kronik Alkol kullanımının devam etmesi
 - c. Yüksek dozda reçeteli opioid kullanan hasta grupları
6. Yukarıdaki insanlar ile birlikte yaşayanlar

Opioid doz aşımı eğitiminin tek başına yapılması veya nalokson dağıtımı ve eğitimi ile birlikte opioid doz aşımı riski taşıyan kişilere verilmesi makul bir şeydir (kanıt düzeyi IIa). Burada önemli olan kullanılacak Nalokson yaygınlaşması ve farmasötik formudur. Kurtarıcının eğitimine ve ortamın şartlarına bağlı olarak, nalokson ideal

olarak intravenöz olarak uygulanabilir. Nalokson intramüsküler, intranasal, subkutan, nebülize veya endotrakeal verilebilen bir ilaçtır. Uygun doz ve konsantrasyonlar ilacın verilme yoluna göre farklılık gösterir (3,13,14).

Artık bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanan opioid zehirlenmeleri nedeniyle toplum genelinde nalokson çalışmaları yapan ülkeler naloksonun genel anlamda rahatlıkla kullanılabilmesi ve mortalitenin azalması için pek çok çalışma yaptılar. Otoenjektörle ve nazal sprayler halinde nalokson uygulamaları başlatıldı ve sonuçları kıyaslandı. FDA bu iki form için inceleme ve önerilerini sundu (15, 16). Özellikle otoenjektör kullanımı için bir çekince olarak bir yaş altındaki çocuklarda iğne uzunluğunun emniyetli olup olmadığının belirsizliği vurgulandı. Nazal spray uygulamaları hakkında daha çok mukozadan emilim ile ortaya çıkan belirsizlik tarif edildi. FDA raporunda detaylarında eksik olan çalışmalar vurgulandıktan başka ilacın saklanma süresi, ortam ısı ve ortamdaki nem gibi faktörlere de dayanarak etkisinin tanımlanması istendi. FDA kanaatine göre Nalokson tedavisi ile oluşan etkiler ve yan etkiler ilacın formülasyonu, lipofilite, dozu, uygulanma yolu, başlangıç, titrasyon veya çoklu opioid kullanımı gibi faktörler tarafından belirlenmektedir. Yine genel kabul gören kanaate göre intranasal opioid kitleri evde kullanmak için kullanışlıdır ve opioide bağlı mortaliteyi azaltır (15, 16).

Acil servislerde biz Acil Tıp hekimleri olarak naloksonu intravenöz uygulamaktayız. Ancak sahada intramusküler veya intranasal formlar uygulamalar hakkında yayınlar da yapıldı. Bu konuda Barton, Kelly ve Kerr' in yaptığı farklı çalışmalarda başarılı sonuçlar da yayımlandı. Barton 2002 ve 2005 yıllarında yayınladığı makalelerde hastane öncesi paramedikler tarafından verilen intranasal Nalokson tedavisinin etkisini ve ek olarak tedavinin bilinç durumuna etkisi üzerinden başarının prospektif gözlemsel olarak analiz etti. Yan etkiler açısından tedavide anlamlı bir bulgu saptamadı. Daha sonra Kelly (2005) ve Kerr (2009) yıllarında yayınladıkları makalelerde prospektif, randomize kontrollü çalışmalarda intramusküler ve intranasal Nalokson tedavilerini kıyasladılar. Özellikle Kerr' in makalesinde her iki yoldan yapılan tedavilerin solunum depresyonunu düzeltmede farklı olmadığı, SSS üzerinde yan etkilere bakıldığında ajitasyon bulgusunun eş prevalansı olduğunu bildirdi. Intranasal formun en önemli zayıflığı ek Nalokson dozunu gerektirmesi idi (17, 18, 19, 20).

Yapılan değerli çalışmalar ve yayınlar sonrasında American Heart Association 2015 yılında Erişkin Temel Yaşam Desteği (ETYD) kılavuzunda Nalokson Uygulamasını eklemiştir (21). Yanıt vermeyen tüm opioid

ile ilişkili yaşamı tehdit eden senaryolarda acil hastalara intramuskuler veya intranasal yoldan naloksonunun ampirik uygulaması, ETYD protokollerine eklenmiştir (kanıt düzeyi Sınıf IIb). İleri Kardiyak Yaşam Desteğinde (İKYD) Nalokson uygulaması opioid zehirlenmelerinde geleneksel olarak uygulanan yöntem idi. İKYD uygulayanlar opioid zehirlenmesinde özellikle ventilasyonu desteklemeli, perfüzyonu dengelemelidirler. Arrest tablosuna neden olan opioid ile ilişkili solunum depresyonu varsa hastalara nalokson mümkünse yukarıda da belirtildiği gibi dozu artırmak mümkün olabilecek şekilde ortalama 0.4 mg parenteral vermelidirler. Nalokson verildikten sonra da torba maskesi havalandırması, spontan solunum geri dönüşü kadar sürdürülmelidir ve spontan solunumun geri dönüşü gerçekleşene dek İKYD önlemleri devam ettirilir. Hasta hava yolunu koruyamayacak durumda ise ve tekrarlayan Nalokson uygulamaları gerekirse kalıcı havayoluna geçilmelidir (21).

Opioid antagonist kullanımı önerilen diğer klinik tablolar

Opioid ile indüklenen gastrointestinal motilitede azalma ve kabızlık tablosu antagonist olarak Nalokson verildiği zaman geriye döner. Hastalarda Nalokson sonucunda karın ağrısı, distansiyon gibi motilite problemleri oluşabilir. Uzun süreli opioid kullanması gereken hastalarda kan beyin bariyerini geçmeyen ve opioidlerin periferik etkilerini düzeltebilecek metilnaltrekson alvimopan ve naloksekol kullanımı faydalı olur. Özellikle bu iki antagonist analjezi etkisini kaldırmadığı için kronik ağrılı hastalarda çok faydalı olurlar. Opioid reseptör antagonistlerinin klonidin ve kaptopril gibi opioid olmayan madde zehirlenmelerinde kullanımları da mevcuttur. Ancak bu zehirlenmelerde etkileri opioid zehirlenmelerindeki kadar dramatik değildir. Naltreksonun intramuskuler olarak depo uygulaması alkol bağımlılığında etkili olmaktadır (3, 14).

Sonuç olarak klinik toksikolojide antagonist tanımına en iyi uyan ve spesifik etkileri ile Acil Tıp pratiğinde vazgeçilmez olan Nalokson ve Opioid antagonistlerinin kullanım yolları ve indikasyonları ilerlemeye devam edecek. Opioidler ile gelişen zehirlenme tablolarında tedavi başarısının primer parametresi bu antagonistlere ulaşma hızı ve uygulama şekli olarak yer edecektir.

Kaynaklar

1. Goodman AJ, Le Bourdonnec B, Dolle RE. Mu opioid receptor antagonists: recent developments. *Chem Med Chem*. 2007;2(11):1552-70.
2. Straus MM, Ghitza UE, Tai B. Preventing deaths from rising opioid overdose in the US. *Subst Abuse Rehab*. 2013, 4: 65-72.
3. Lucyk S, Nelson LS. Opioid receptor antagonists. Ed. Brent et al. *Critical Care Toxicology*. DOI 10.1007/978-3-319-17900-1-62. 2907-11.
4. Levy JH, Brister NW, Shearin A, Ziegler J, et al. Wheal and flare responses to opioids in humans. *Anesthesiology*. 1989;70(5):756-60.
5. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain*. 1988;33(2):149-60.
6. Mills CA, Flacke JW, Miller JD, Davis LJ, et al. Cardiovascular effects of fentanyl reversal by naloxone at varying arterial carbon dioxide tensions in dogs. *Anesth Analg*. 1988;67(8):730-6.
7. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*. 2012;367(2):146-55.
8. Goldfrank L, Weisman RS, Errick JK, Lo MW. A dosing nomogram for continuous infusion intravenous naloxone. *Ann Emerg Med*. 1986;15(5):566-70.
9. Kienbaum P, Thurauf N, Michel MC, Scherbaum N, et al. Profound increase in epinephrine concentration in plasma and cardiovascular stimulation after mu-opioid receptor blockade in opioid-addicted patients during barbiturate-induced anesthesia for acute detoxification. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1154-61.
10. Tenenbein M. Continuous naloxone infusion for opiate poisoning in infancy. *J Pediatr*. 1984;105(4):645-8. 9. Buchanan JF, Brown CR. 'Designer drugs'. A problem in clinical toxicology. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1988;3(1):1-17.
11. Kienbaum P, Thurauf N, Michel MC, Scherbaum N, et al. Profound increase in epinephrine concentration in plasma and cardiovascular stimulation after mu-opioid receptor blockade in opioid-addicted patients during barbiturate-induced anesthesia for acute detoxification. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1154-61.
12. Kienbaum P, Heuter T, Michel MC, Scherbaum N, et al. Sympathetic neural activation evoked by mu-receptor blockade in patients addicted to opioids is abolished by intravenous clonidine. *Anesthesiology*. 2002;96(2):346-51.
13. Nelson LS, Howland MA. Opioid antagonists. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's toxicological emergencies*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 510-5.
14. Elzey MJ, Fudin , Edwards ES. Take-home naloxone treatment for opioid emergencies: a comparison of routes of administration and associated delivery systems. (2016): Expert Opinion on Drug Delivery, DOI: 10.1080/17425247.2017.1230097http://dx.doi.org/10.1080/17425247.2017.1230097
15. Center for Drug Evaluation and Research. Summary review for regulatory action: Evzio. 2014 [cited 2016 May 25]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205787Orig1s000SumR.pdf FDA review of the approved naloxone auto-injector.
16. Center for Drug Evaluation and Research. Summary review for regulatory action: Narcan. 2015 [cited 2016 May 25]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM480092.pdf>. FDA review of the approved naloxone nasal spray.
17. Barton ED, Ramos J, Colwell C, et al. Intranasal administration of naloxone by paramedics. *Prehosp Emerg Care*. 2002;6:54-58.
18. Barton ED, Colwell CB, Wolfe T, et al. Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting. *J Emerg Med*. 2005;29:265-271.

19. Kelly A-M, Kerr D, Dietze P, et al. Randomised trial of intranasal versus intramuscular naloxone in prehospital treatment for suspected opioid overdose. *Med J Aust.* 2005;182:24–27.
20. Kerr D, Kelly A-M, Dietze P, et al. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction.* 2009;104:2067–2074
21. Wheeler E, Jones TS, Gilbert MK, Davidson PJ. Opioid overdose prevention programs providing naloxone to laypersons—United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(23): 631-635 <https://eccguidelines.heart.org/index.php/circulation/cpr-ecc-guidelines-2/part-10-special-circumstances-of-resuscitation/highlights-introduction/highlights/>