

УДК 615.015.6; 615.211, 615.212, 615.214; 615.11

КРИТЕРИИ ВЫБОРА СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ АНАЛЬГЕТИКОВ И ДРУГИХ ЛЕКАРСТВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

А. В. Соснов^{1,3*}, Ф. М. Семченко¹, В. Н. Тохмахчи¹, А. А. Соснова¹,
М. И. Власов¹, А. С. Радилов², Д. В. Криворотов²

Резюме. Глобальный опиоидный кризис требует смены парадигмы медицинского использования опиоидов, разработки методологии снижения незаконного потребления наркотиков, разработки средств лечения зависимости и антидотов. В США осуществляется программа HEAL Initiative под научным руководством NIH и при активном участии FDA, CDC и военно-медицинских структур. Ситуация в РФ характеризуется сочетанием высокого незаконного потребления опасных опиоидов с крайним дефицитом мощных анальгетиков, средств купирования наркотической зависимости и передозировки, а также примитивным ассортиментом лекарственных форм. Отсутствует не только разработка инновационных субстанций и препаратов сильных анальгетиков и антидотов, но и компетентный анализ предметной области и видение путей развития. Проведенный анализ данных показывает необходимость замены части традиционно используемых, в основном природных и полусинтетических, наркотических анальгетиков (обладающих низким терапевтическим индексом, неудовлетворительной фармакокинетикой и выраженным побочным действием), перспективными синтетическими опиоидами и ненаркотическими анальгетиками. Обосновано использование пролекарств, синергических комбинаций, конъюгатов и солекарств. Перспективные для разработки широкого спектра улучшенных лекарственных форм соединения и субстанции должны сочетать высокую анальгетическую активность, высокий терапевтический индекс, минимальные значения T_{max} и $t_{1/2k_{e0}}$, положительные значения LogBB , коэффициент распределения в интервале $1 < \log D_{7,4} < 3$. Данное сочетание свойств необходимо для эффективности и безопасности ЦНС-специфичных лекарств, а также допускает разработку на их основе широкого спектра лекарственных форм (инъекционных и неинъекционных, быстродействующих и пролонгированных). В первую очередь целесообразна замена некоторых морально устаревших инъекционных и пероральных препаратов (особенно с быстрым и неконтролируемым высвобождением) быстродействующими трансмукозными лекарственными формами с заданными фармакокинетическими свойствами. Для анализа передового опыта, выработки стратегии в области сильнодействующих контролируемых лекарственных и ветеринарных средств (анальгетики, анестетики, антидоты и другие жизненно важные средства терапии), а также координации и контроля разработок и производства необходимо создание профильной компетентной структуры управления, сочетающей задачи медицинского обеспечения населения и личного состава силовых структур эффективными и безопасными препаратами.

Ключевые слова: анальгетик, опиоид, морфин, оlicerидин, аналоги фентанила, пролекарство, солекарство, опиоидный кризис, морфиновый эквивалент, терапевтический индекс, коэффициент распределения, фармакокинетика, неинъекционная лекарственная форма, антидот.

SELECTION CRITERIA OF COMPOUNDS FOR DEVELOPMENT OF HIGH-POTENT ANALGESICS AND OTHER CNS DRUGS

A. V. Sosnov^{1,3*}, F. M. Semchenko¹, V. N. Tohmahchi¹, A. A. Sosnova¹, M. I. Vlasov¹, A. S. Radilov², D. V. Krivorotov²

Abstract. The global opioid crisis requires a paradigm shift in medical use of opioids, the development of methodology to reduce illicit drug use, and development of drug addiction treatment and antidotes. USA target program – HEAL Initiative is implemented under the scientific guidance of NIH with active participation of FDA, CDC and military medicine institutions. The situation in Russian Federation is characterized by a combination of high illegal consumption of dangerous opioids with an extreme shortage of potent analgesics, drugs for treatment addiction and overdose and rudimentary choice of drug formulations. There isn't any development of innovative substances and preparations of strong analgesics and antidotes, but also a competent analysis of the subject area and vision of directions for the development. The data analysis shows need to replace some of traditionally used mostly natural and semi-synthetic narcotic analgesics (with low therapeutic index, unsatisfactory pharmacokinetics and severe side effects) to promising synthetic opioids and non-narcotic analgesics. Use of prodrugs, synergistic combinations, conjugates and co-drugs is justified. Prospective dosage forms of compounds and pharmaceutical preparations for development of wide range of improved therapeutics should combine: high analgesic activity, high therapeutic index, minimum values of T_{max} and $t_{1/2k_{e0}}$, positive values of LogBB , distribution coefficient $\log D_{7,4}$ in the interval from 1 to 3. This combination of key properties is necessary for effectiveness and safety of CNS-specific drugs and also allows development on their basis wide range of dosage forms (injectable and non-injectable drugs, fast-acting and prolonged drugs). First of all it is desirable to replace some obsolete injectable and oral preparations (especially with fast and uncontrolled release) to fast-acting transmucosal formulations with targeted pharmacokinetic properties. In order to analyze best practices, develop a strategy for highly effective controlled medicinal and veterinary drugs (analgesics, anesthetics, antidotes and other vital therapies) and coordinate their development and production it is necessary to create competent management structure combining the tasks of provision of civilian population and personnel of national defense agencies of effective and safe drugs.

Keywords: analgesic, opioid, morphine, oliceridine, fentanyl analogues, prodrug, co-drug, opioid crisis, morphine equivalent, therapeutic index, distribution coefficient, pharmacokinetics, non-injectable dosage form, antidote.

1 – ФГУП «Государственный завод медицинских препаратов» (ФГУП «ГосЗМП»), 111024, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 23

2 – ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России), 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, ст. Капитолово, к. 93

3 – ФГБУН Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН), 142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный пр., д. 1

1 – Federal State Unitary Enterprise «State Pharmaceutical Plant» (FSUE «GosZMP»), 23, sh. Entuziastov, Moscow, 111024, Russia

2 – Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, 93, v. Kuz'molovskiy, Vsevolozhskii district, Leningrad region, 188663, Russia

3 – Institute of Physiologically Active Compounds Russian Academy of Sciences, 1, Severnyy av., Chernogolovka, Moscow region, 142432, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: andrey.sosnov@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Область средств купирования сильной боли исторически ассоциируется с использованием природных и полусинтетических наркотических анальгетиков. Однако наблюдается ряд трендов, которые в течение 5–7 лет приведут к принципиальному изменению структуры препаратов ведущих фармацевтических компаний в области средств лечения сильной и средней боли [1]. Целесообразность использования природных опиатов и некоторых традиционных полусинтетических и синтетических опиоидов для разработки новых препаратов анальгетиков ставится под сомнение с точки зрения фармацевтики, медицины, экономики, безопасности и социальных рисков [2]. С точки зрения производства и медицинского использования удобно иметь набор универсальных активных фармацевтических субстанций (АФС), действующих в низких дозах, обладающих высоким терапевтическим индексом (ТИ), эффективным распределением из кровотока в ткани ЦНС и быстрое действие. Это делает их пригодными для использования в составе максимально возможного спектра готовых лекарственных форм (ГЛФ) [2]. Большинство известных природных опиатов не удовлетворяет данным требованиям, что позволяет использовать только инъекционный и пероральный способ введения при участии (или под контролем) медперсонала. При этом желательно использование средств купирования побочных эффектов [3].

С точки зрения экономики и лекарственной безопасности производство сильнодействующих синтетических анальгетиков с высокими значениями морфинового эквивалента дозы (MED) наиболее рационально в рамках удовлетворения потребностей РФ. Фактическое преимущество синтетических и полусинтетических анальгетиков подтверждается данными динамики их медицинского использования и анализом тенденций исследований и разработок в развитых странах [1–5]. Использование именно синтетических анальгетиков может снизить зависимость РФ от импорта наркосодержащего сырья, сократить размеры дорогостоящих чистых производственных площадей, резко снизить объем используемых реагентов, растворителей и вспомогательных материалов по сравнению с производством эквивалентного количества лекарств на основе природного сырья [2, 5]. С точки зрения социальных рисков и общественной безопасности снижение объема оборота наркосодержащих веществ и прекурсоров уменьшает возможность злоупотребления – от незаконного немедицинского использования сырья и изделий до финансирования криминальных сообществ [6]. Перечисленные выше факторы актуальны для гармонизации медицинского использования наркотических средств. Нарушение баланса количества, разнообразия и безопасности выпускаемых сильнодействующих анальгетиков либо ведет к недостаточному фармацевтическому обеспе-

чению пациентов (текущая ситуация в РФ [7–9]), либо стимулирует развитие опиоидной эпидемии/кризиса (текущая ситуация в США [4, 11]).

ОПИОИДНЫЙ КРИЗИС В США КАК ДРАЙВЕР МОДЕРНИЗАЦИИ

Ситуация с избыточным потреблением опиоидов в Северной Америке признана угрозой здоровью населения. В США введено понятие «опиоидный кризис/эпидемия», что обусловлено гибелью более 68 тыс. чел. в течение года [11], причем более половины – от фетанила, его аналогов и героина [12]. Для решения проблемы с середины 2016 г. в США проводятся интенсивные работы в рамках финансируемой государством стратегической межведомственной программы под научным руководством Национальных институтов здравоохранения США (Helping to End Addiction Long-term Initiative, NIH HEAL Initiative) [13].

Именно угроза продолжения и развития опиоидной эпидемии делает актуальным изменение стратегии и существенный пересмотр структуры медицинского потребления сильнодействующих анальгетиков в развитых странах, что влечет существенное изменение структуры разработки, производства и клинического использования сильнодействующих анальгетиков, то есть происходит смена парадигмы в области терапии сильной и средней боли.

В рамках инициативы HEAL на базе NIH разрабатывается программа на основе использования фундаментальных знаний о неврологических путях, связанных с болью, механизмах формирования побочных эффектов, развития толерантности и зависимости [13]. Первый этап HEAL включает направления:

- предотвращение развития наркотической зависимости у пациентов через улучшение купирования боли, включая создание инновационных анальгетиков;
- улучшение лечения наркозависимых и антидотной терапии.

Программа FDA Opioids Action Plan [14] включает научно-технические и организационные мероприятия в области улучшения медицинского обеспечения при необходимости использования наркотических средств:

- создание экспертного консультативного комитета с задачей критического рассмотрения любых заявок на наркотические препараты, не содержащие технологических решений по снижению дозы наркотика и/или компонента, уменьшающего развитие зависимости и толерантности;
- разработку технологии информирования о безопасном использовании препаратов с быстрым высвобождением опиоидов и маркировку таких препаратов;

- усиление постмаркетинговых требований к контролю наркосодержащих препаратов;
- обновление стратегии оценки рисков, смягчения и купирования последствий опиоидной терапии (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS);
- увеличение доли инновационных препаратов с защитой от немедицинского использования (Abuse-deterrent formulations, ADFs);
- продвижение инновационных медицинских технологий и препаратов для купирования побочных эффектов лечения опиоидами и передозировки наркотиков;
- внедрение в клиническую практику мощных ненаркотических анальгетиков как безопасной альтернативы опиоидам;
- переоценку соотношения «польза – риск» для медицинского использования опиоидов с помощью экспертных оценок авторитетных академических, медицинских и инженерных профессиональных сообществ, в том числе и с точки зрения возможности злоупотребления.

На рисунке 1 представлены три временных этапа и три научных направления стратегии противодействия опиоидному кризису, предлагаемые NIH США [15]. Научные направления включают:

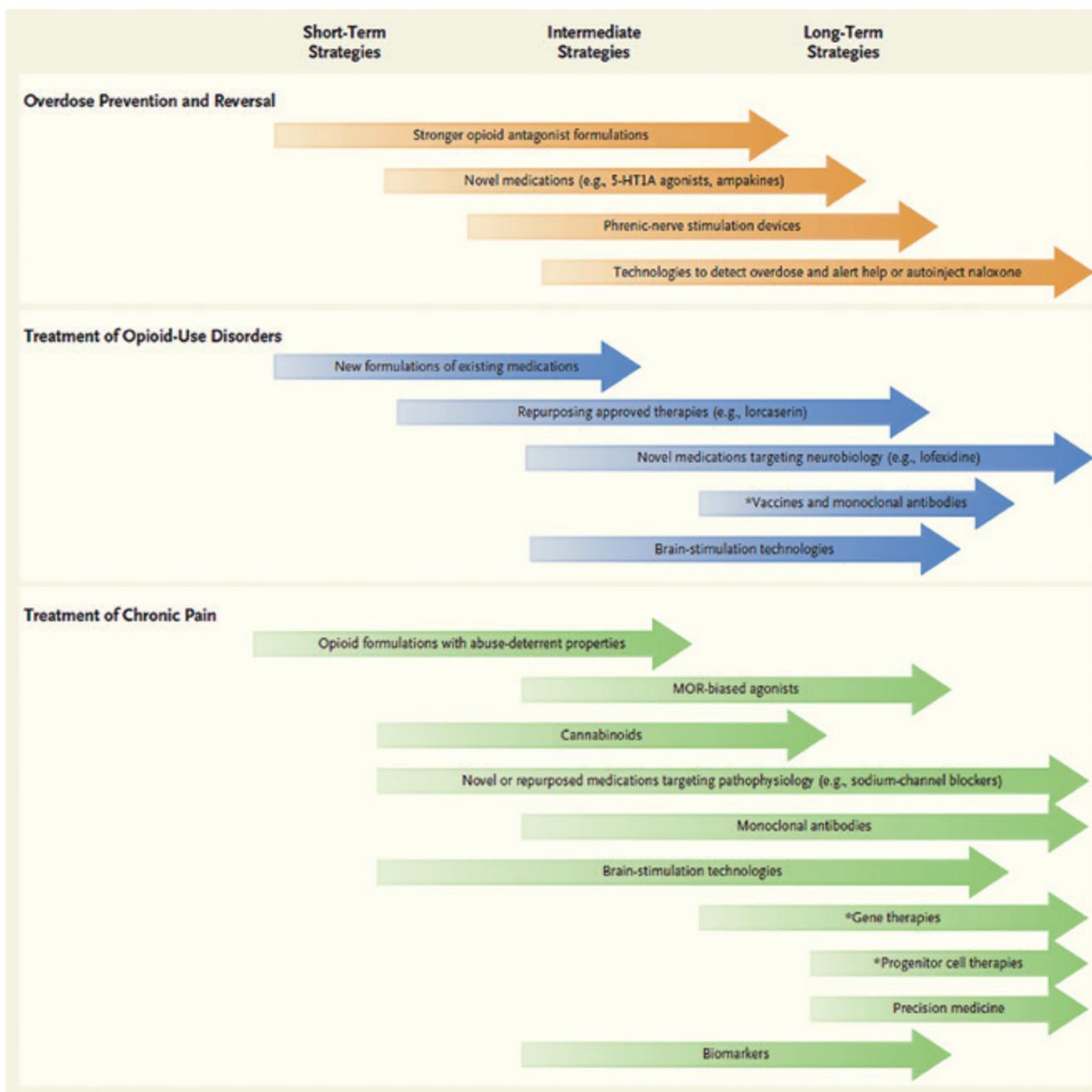


Рисунок 1. Направления исследований по проблеме противодействия опиоидному кризису [15]

- совершенствование средств предотвращения передозировок и антидотной терапии;
- разработку методов лечения заболеваний, связанных с употреблением опиоидов, и реабилитации наркозависимых;
- модернизацию средств лечения хронической боли.

Фармакологическая составляющая направлений купирования опиоидного кризиса включает:

- введение в клиническую практику новых, более безопасных соединений-анальгетиков (включая их пролекарства);
- ведение в клиническую практику новых антагонистов опиоидных рецепторов как в качестве более мощных антидотов, так и в качестве более эффективных средств предотвращения и купирования последствий использования опиоидов;
- введение в клиническую практику новых, более безопасных препаратов на основе опиоидных комбинаций фиксированного состава, как уже известных (опиоид + неопиоид, опиоид + антагонист), так и с использованием новых фармацевтических решений;
- введение в клиническую практику новых средств терапии зависимостей;
- создание мощных неопиоидных анальгетиков;
- использование высокомолекулярных соединений, включая пептиды;
- введение в клиническую практику новых биомаркеров для прогнозирования возможной аддикции или передозировки при лечении опиоидами (оценка индивидуальной чувствительности).

Отмечено, что препараты на основе сочетания сильнодействующих анальгетиков, обладающих высоким терапевтическим индексом, с прогрессивными лекформами (например, неинъекционные лекформы на основе суфентанила) являются перспективными продуктами, которые по мере их разработки запускают инновационные процессы в фармацевтике сильнодействующих лекарств в целом, в том числе средств

неотложной терапии [2]. Разработка быстродействующих средств неотложной терапии (анальгетики, анестетики, антидоты, стимуляторы, противорвотные и др.) является одним из драйверов разработки ЦНС-специфичных препаратов в целом.

Одним из практических результатов HEAL Initiative может быть введение в клиническую практику более эффективных и безопасных анальгетиков и исключение из перечня допустимых для использования в развитых странах субстанций некоторых опиоидов с интенсивно выраженными побочными эффектами и низким терапевтическим индексом, например фентанила и морфина. Также вероятно значительное снижение использования простых инъекционных и пероральных форм, как препаратов с наиболее выраженными побочными эффектами, то есть не соответствующих возрастающим требованиям безопасности. Фармкомпании, производящие морально устаревшие сильнодействующие субстанции и/или морально устаревшие готовые формы, будут обозначаться как производители социально опасных продуктов и активно вытесняться конкурентами с глобального рынка.

РАЗРАБОТКА ОПИОИДОВ С ПОНИЖЕННЫМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ

Для разработки безопасных опиоидов [16] используются различные подходы, в том числе и на основе активации μ -опиоидного рецептора с помощью G-белка, что может повысить эффективность при приемлемой переносимости по сравнению с обычными опиоидами [17]. На основе данного подхода был разработан опиоид олисеридин [(+)-TRV130] для лечения острой боли от умеренной до тяжелой степени (рисунок 2), а также ряд других соединений, например PZM-21 (рисунок 2).

Олисеридин демонстрирует эквивалентное действие в дозах в 1,5–2 раза ниже морфина (MED~2) и обладает существенно менее выраженными побочными эффектами (тошнота, рвота, угнетение дыхания). Механизм действия предполагает (рисунок 3) активацию μ -опиоидного рецептора с участием

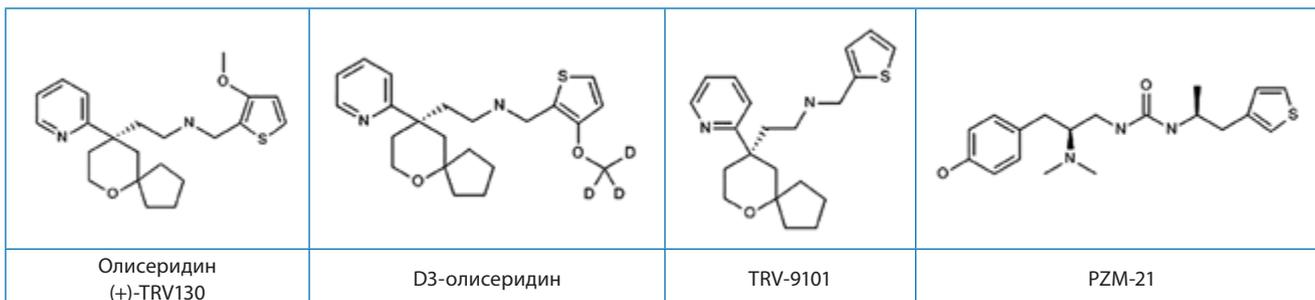


Рисунок 2. Анальгетики – агонисты μ -опиоидного рецептора с эффектом ингибирования β -аррестина [1]

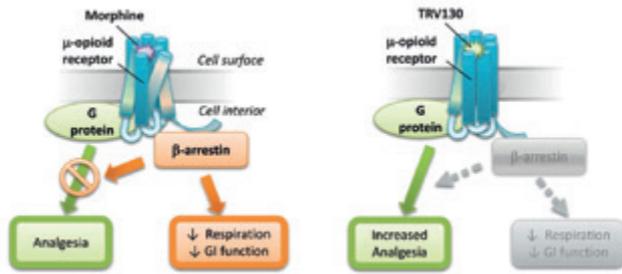


Рисунок 3. Специфический агонист ми-опиоидного рецептора олисеридин (TRV130) предпочтительно активирует сигнальные пути G-белка по сравнению с β -аррестином, за счет чего усиливает анальгезию и снижает побочные эффекты относительно морфина [18]

G-белка, что повышает эффективность анальгезии при лучшей переносимости по сравнению с обычными опиоидами [18–22].

Клинические исследования продемонстрировали анальгетическую эффективность TRV130 у пациентов с тяжелой острой болью в модели бурсэктомии. Сравнительное однократное внутривенное введение 1, 2, 3 мг олисерицина пациентам (относительно введения 4 мг морфина) показало его значительно (до 4 раз) более высокую анальгетическую эффективность (рисунок 4).

Клинические исследования многократного введения также продемонстрировали анальгетическую эффективность TRV130 у пациентов с тяжелой острой болью в модели бурсэктомии. Сравнительное внутри-

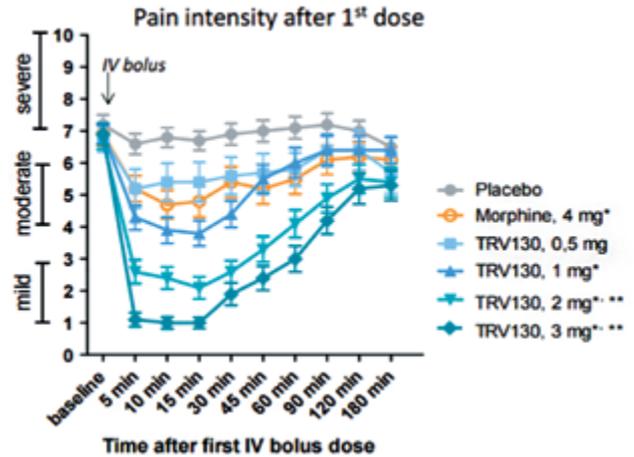


Рисунок 4. Сравнение интенсивности боли у пациентов после бурсэктомии при однократном внутривенном введении олисерицина и морфина [18]

венное введение 0,5, 1, 2, и 3 мг олисерицина (относительно введения 4 мг морфина каждые 4 часа) показало его большую эффективность и быстрое действие (рисунок 5).

Показано, что комбинированное подкожное введение TRV130 (0,5 и 1 мг/кг) и фентанила (60 мкг/кг) мышам приводит к подавлению развития толерантности к опиоидам. Авторы полагают, что комбинирование с олисерицином практически применимо для уменьшения развития толерантности к анальгетикам на основе различных опиоидов [23].

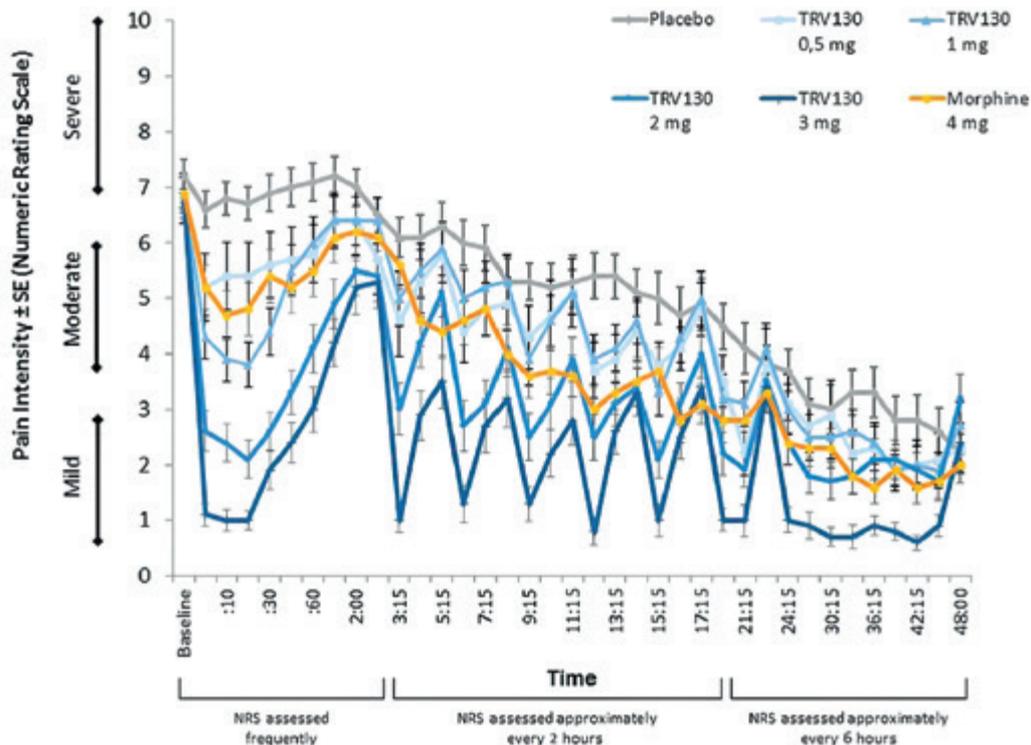


Рисунок 5. Сравнение интенсивности боли в течение 48 часов у пациентов после бурсэктомии при многократном внутривенном введении различных доз олисерицина, морфина и плацебо [18]

В 2015 году описеридин одобрен в США для лечения средней и тяжелой острой боли, вызванной медицинскими манипуляциями или хирургическим вмешательством в 2016 году одобрен FDA для терапии прорывной боли. В 2018 году лекарство лицензировано для разработки и коммерциализации в Южной Корее и Китае [1]. В рамках стратегии купирования опиоидного кризиса описеридин рассматривается в качестве одного из вариантов замены морфина при инъекционной анальгезии.

ТЕКУЩАЯ СИТУАЦИЯ В РОССИИ

Ситуация с потреблением наркотиков в РФ обусловлена сочетанием высокого незаконного потребления опасных опиоидов с крайним дефицитом наркотических анальгетиков и примитивным ассортиментом отечественных лекформ. По оценкам ООН, Россия в течение ряда лет занимает первое или второе место в мире (наряду с ЕС с населением более 500 млн чел.) по объему потребления героина – от 75 до 80 тонн в год [6]. Относительная смертность в РФ вследствие передозировки наркотиков (на 100 тыс. населения) выше, чем в США. По оценке главы ФСКН, в России в 2015 г. насчитывалось 7,3 млн потребителей наркотиков [24]. Отсутствие системы метрологического обеспечения в области контролируемых психоактивных веществ (фактически отсутствует даже регламентированный количественный анализ) противоречит законодательству РФ в области обеспечения единства измерений [2, 9]. Сравнение потребления героина в РФ и отечественного производства анальгетиков на основе опиоидов для медицинского потребления – 300 кг в единицах MED [9] – показывает ($80000 \times 4,5 / 300 = 1200$, где 4,5 – среднее значение MED героина [25]), что криминальное потребление только героина в РФ более чем на три порядка выше суммарного медицинского использования опиоидов.

Существенную часть текущего ассортимента анальгетиков для купирования сильной и средней боли в РФ традиционно составляют синтетические (промедол, просидол, фентанил, трамадол, тапентадол и др.) и полусинтетические (например, бупренорфин) опиоиды [26]. Однако значительная часть данных лекарств морально устаревают и теряет конкурентоспособность на фоне внедрения в зарубежную клиническую практику более эффективных синтетических опиоидов и комбинаций на их основе. В настоящее время в развитых странах в качестве АФС используются около 50 наркотических анальгетиков и их комбинаций, из них примерно 30 (60%) – на основе синтетических опиоидов и 20 (40%) – на основе природных опиатов и полусинтетических опиоидов [1]. В различных клинических стадиях в развитых странах находится около 85 АФС наркотических анальгетиков и их комбинаций, из них примерно 65 (76%) – на основе синтетических опиоидов и 20 (24%) – на основе природных опиатов и полусинтетических опиоидов [1].

Очевидная потребность увеличения объема производства анальгетиков в РФ более чем в 10 раз (в морфиновом эквиваленте) и разработки современных лекформ означает необходимость создания данного сегмента НИОКР и фармпроизводства фактически заново [9]. Разработка в РФ новых препаратов сильных анальгетиков целесообразна на основе именно синтетических веществ с высоким инновационным потенциалом.

В качестве решения проблемы предлагается культивирование, выделение и переработка природных опиатов в объеме, покрывающем 80% потребности РФ в сильных анальгетиках [27]. Это решение является спорным с точки зрения современной фармакологии, поскольку природные опиаты (наркотические алкалоиды опиума, из которых наиболее востребован морфин) обладают неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами, низким ТИ и недостаточно быстро и эффективно преодолевают ГЭБ. Поэтому их использование требует значительно более высоких терапевтических доз (относительно их высокой аффинности к опиатным рецепторам ЦНС), что приводит к выраженным побочным эффектам, включая угрожающие жизни и здоровью пациента [2]. Акцент на преимущественное использование природных опиатов нерационален с точки зрения развития промышленного производства в РФ, технологически и исторически ориентированного на синтетические и полусинтетические опиоиды, а также создает зависимость от цикла производства природного сырья и его импорта. Культивирование наркосодержащих растений несет угрозу неконтролируемого распространения семенного генно-модифицированного материала с повышенным содержанием опиатов, неприхотливого к условиям произрастания, результатом чего стал 43% рост криминального производства опиата в Афганистане в 2016 г. относительно его производства в 2015 г. за счет круглогодичного выращивания [28].

Возможность системных исследований и разработок новых лекарственных препаратов на основе контролируемых психоактивных веществ ограничена ввиду отсутствия в РФ специализированного R&D-центра и структуры управления НИОКР. Фактически большинство фармацевтических НИОКР в РФ носят субъективный несистемный характер, объясняемый «рыночными» интересами отдельных предприятий, оцениваемыми на основе анализа текущих объемов продаж. Единого центра анализа передового опыта, координации работ, экспертизы результатов НИОКР и отбора лучших разработок (по аналогии с работой NIH, FDA и CDC в США) в РФ нет.

Оценка перспективности воспроизведения известных АФС и ГЛФ сильных анальгетиков на основе анализа их текущих продаж нерациональна на фоне смены парадигмы, происходящей в процессе противодействия развитию опиоидного кризиса и резко ускоряющей моральное старение традиционных сильно-

действующих лекарств. Процесс воспроизведения и регистрации морально устаревающих традиционных зарубежных АФС и ГЛФ займет несколько лет, а к этому времени на глобальном рынке появятся новые, улучшенные препараты, в настоящее время проходящие 2–3-ю стадии клинических исследований в развитых странах [1, 14]. В рамках мероприятий по сдерживанию опиоидного кризиса вводятся новые стандарты безопасности медицинского использования наркотических средств, препятствующие использованию морально устаревших препаратов и корректирующие глобальный рынок в интересах инновационных фармкомпаний [13–15].

В качестве среднесрочных решений для разработки улучшенных анальгетиков от сильной боли в РФ актуальны следующие направления:

- внедрение более безопасных известных и инновационных АФС синтетических опиоидов и разработка линейки ГЛФ на их основе;
- разработка пролекарств, как улучшенных форм АФС;
- внедрение в практику АФС в форме мультитаргетных комбинаций, включая как простые комбинации фиксированного состава, так и вновь разработанные солекарства [5];
- разработка более безопасных (нет начального скачка концентрации, защита от немедицинского использования) и удобных для использования лекформ, как быстродействующих (буккальные и назальные), так и пролонгированных (пластыри и депо-формы).

В качестве долгосрочного решения актуально создание и введение в клиническую практику сильнодействующих неопиоидных анальгетиков [29, 60].

Необходимость организации отечественного фармпроизводства сильнодействующих анальгетиков и анестетиков практически заново позволит создать производство анальгетиков РФ именно на основе наиболее современных субстанций и типов готовых форм, а не воспроизведения морально устаревающих (на фоне технологического отставания передовых мировых разработчиков на вызовы опиоидного кризиса) зарубежных препаратов. Данный подход не только даст стимул научно-технологическому развитию, но и увеличивает экспортный потенциал фармпроизводителей РФ.

БАЗОВЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Природные опиаты демонстрируют неудовлетворительные фармакокинетические и фармакодинамические (PK/PD) свойства (значительно уступая лучшим синтетическим анальгетикам, например фентанилам),

имеют низкую проницаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), низкий ТИ, низкие значения морфинного эквивалента [2], следствием чего являются высокие терапевтические дозы и выраженные побочные эффекты.

Оценка терапевтического индекса для человека с учетом индивидуальных особенностей – это значительно более сложный процесс по сравнению с экспериментами на животных. На рисунке 6 схематично показано изменение величины ТИ опиоидов в зависимости от возраста и физического статуса пациентов.

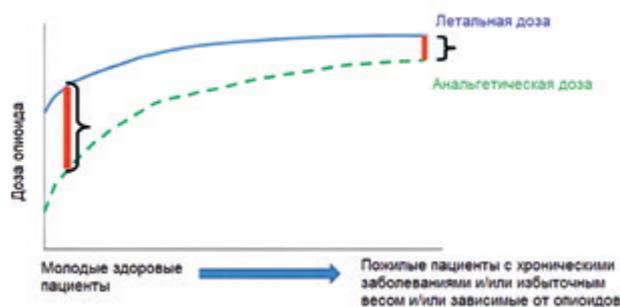


Рисунок 6. Схематическая иллюстрация зависимости летальной и анальгетической дозы от возраста и физического состояния пациента (адаптировано) [30]

Высокое значение ТИ крайне важно для безопасности анальгезии с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Использование опиоидов с низким ТИ требует дополнительных затрат на контроль состояния пациента и наличия антидота, поэтому совокупная стоимость использования опиоидов с низким ТИ существенно выше. Только опиоиды с высоким ТИ могут быть использованы для пациент-контролируемой анальгезии, поэтому данные вещества наиболее перспективны для разработки новых препаратов как с медицинской, так и с экономической точек зрения.

Наиболее распространенный природный анальгетик морфин из-за низкой проницаемости ГЭБ используется в несоразмерно высоких (относительно его аффинности) терапевтических дозах [2]. Это помимо характерных побочных эффектов опиатов, дополнительно вызывает подавление иммунитета [31–33] и одновременно активизирует рост сосудистой ткани в области опухолей и пролиферацию злокачественных опухолевых клеток [34, 35]. Использование морфина целесообразно в стационарных клинических условиях для анальгезии травматической и сердечно-сосудистой боли у пациентов без онкологической и возрастной патологии. В большинстве других случаев использование морфина наносит вред пациенту.

Следствием слабой проницаемости природных опиатов, подавляющего большинства их пролекарств и полусинтетических производных через биологические барьеры (кожные покровы и ГЭБ) является необ-

ходимость использования относительно высоких доз, даже при инъекционном введении. Эффективное использование данных анальгетиков возможно в основном в составе инъекционных и пероральных лекформ. Данные лекформы имеют характерный набор ограничений и недостатков при медицинском использовании. Поэтому простые природные опиаты и их производные на текущем этапе развития фармацевтики исчерпали потенциал в качестве основных компонентов инновационных препаратов анальгетиков.

Вклад стоимости простых инъекционных и пероральных препаратов на основе природных опиоидов в совокупную стоимость анальгезии с их использованием составляет от нескольких процентов при инфузионном введении до ~25% при менее затратных способах введения [36, 37]. Факт наличия инъекционных препаратов не решает проблему анальгезии в целом и требует дополнительных, более значительных расходов на материалы, препараты и квалифицированный медперсонал. Соответственно, совокупная стоимость анальгезии простыми опиатами превышает стоимость самого фармпрепарата в 4–100 раз. Эта совокупная стоимость существенно превышает стоимость новых, более эффективных и удобных (то есть не требующих существенных дополнительных расходов при введении) неинъекционных препаратов на основе мощных синтетических анальгетиков и делает их производство экономически целесообразным.

Использование наиболее эффективных и сильнодействующих синтетических опиоидов (вместо традиционных, более слабых природных и полусинтетических) позволяет расширить разнообразие лекарственных форм и практически реализовать концепцию анальгетиков с заданными фармакологическими и функциональными свойствами [2]. Это подразумевает варьирование видов введения, а также таких параметров, как быстрое действие, безопасность многократного увеличения дозы (в зависимости от терапевтического индекса) и продолжительность действия препарата, что принципиально повышает безопасность пациентов в полевых условиях. Содержание наиболее мощных синтетических опиоидов составляет менее 1% от веса стандартной лекарственной формы, что позволяет включать в ее состав различные вспомогательные химические компоненты, расширяющие функциональные свойства и/или увеличивающие безопасность и удобство использования препарата. Это позволяет создавать комплексные препараты «все-в-одном» с увеличенным анальгетическим эффектом и/или купированием побочных эффектов опиоидов, а также с защитой от немедицинского использования. Создание улучшенных лекформ резко снижает трудозатраты медперсонала и расходы на дополнительные материалы (шприцы, инфузионные растворы и др.) и вспомогательные фармпрепараты, делает возможным внедрение методологии пациент-контролируемой анальгезии.

Среди сильнодействующих синтетических опиоидов наибольший интерес представляют соединения с оптимальными транспортными свойствами, обеспечивающими быстрое и эффективное преодоление ГЭБ. Это упрощает разработку эффективных готовых форм и позволяет использовать трансмукозный или трансдермальный способ введения. Сочетание высокой аффинности с оптимизацией транспортных свойств делает возможным использование вещества в составе максимально возможного спектра лекформ. Это позволяет обеспечить индивидуальный подход при анальгезии и унификацию процессов за счет использования всего одного опиоида как в различных технологических процессах, так и для решения различных медицинских задач, используя разнообразие лекарственных форм. Принципиальным является высокое значение терапевтического индекса, исключающее риск случайной передозировки, особенно в полевых условиях чрезвычайных ситуаций и вооруженных конфликтов. Также существенно снижается риск летального исхода при немедицинском применении. Использование одной активной синтетической субстанции для различных лекарственных форм снижает ее себестоимость, то есть имеет место производство АФС с увеличивающейся отдачей по мере расширения разнообразия лекформ. При этом производство не зависит от природных, политических и многих других факторов.

Таким образом, использование простых природных опиатов в составе анальгетиков носит исторический характер и имеет тенденцию к снижению относительно синтетических опиоидов [38]. Применение препаратов на основе морфина считается обоснованным главным образом в случае травм и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без онкологической и выраженной возрастной патологии. Считается, что препараты на основе морфина не отвечают современным требованиям неотложной полевой анальгезии [39]. Преимущества синтетических анальгетиков над природными и полусинтетическими позволяют улучшить качество, разнообразие, индивидуальность и безопасность анальгезии. Доступность исходных органических реагентов делает процесс получения субстанций независимым от технологической и политической конъюнктуры. Переход на эффективные опиоиды в составе более сложных лекформ (относительно простых инъекционных и пероральных) приводит не только к снижению совокупной стоимости опиоидной анальгезии сильной и средней боли, но и к увеличению конкурентоспособности и экспортного потенциала продукции. При этом внедрение в практику методологии противодействия опиоидной эпидемии требует минимизации использования, а в идеале – исключения из практики анальгезии соединений с низким ТИ, например фентанила и морфина.

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВЫБОР СОЕДИНЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТОВ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

С точки зрения возможности создания препаратов анальгетиков с заданными свойствами и расширения разнообразия функциональных лекарственных форм наибольший интерес представляют опиоиды, сочетающие:

- высокую анальгетическую активность (выражаемую в единицах MED);
- высокий терапевтический индекс (ТИ);
- наименьшее время достижения максимальной концентрации в крови (T_{max} при внутривенном введении);
- минимальное значение полупериода установления равновесия кровь/ткань ЦНС – $t_{1/2k_{e0}}$;
- положительную величину коэффициента LogBB , численно характеризующую соотношение равновесного распределения вещества в тканях мозга и крови [40];

- значения коэффициента распределения $\text{logD}_{7,4}$ ($\text{pH}=7,4$ – физиологическое значение среды крови человека) в интервале $1 < \text{logD}_{7,4} < 3$ [2, 41].

Данный первичный набор параметров характеризует мощность, быстрое действие, тканеспецифичность и безопасность наркотических анальгетиков, но не учитывает индивидуальную чувствительность и биохимические особенности их метаболизма и продолжительность анальгетического действия, которую можно варьировать и за счет использования соответствующих лекарственных форм.

На рисунке 7 представлены структуры наиболее востребованных наркотических анальгетиков для терапии сильной и средней боли, входящие в состав используемых, а некоторые – и перспективных лекарственных форм.

Вещества представляют собой мощные агонисты опиатных рецепторов (за исключением слабых агонистов промедола и просидола), главным образом μ -типа. В отличие от остальных метадон (не используется в РФ) обладает мультитаргетной анальгетической активностью, также являясь антагонистом NMDA-рецепторов. Изомер D-(-)-метадон (L-поламидон, левометадон) является выраженным агонистом μ -опиатного рецептора и используется в качестве анальгетика. (S)-метадон (декстрометадон) – выражен-

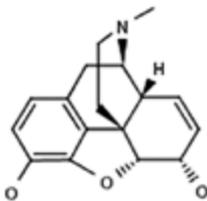
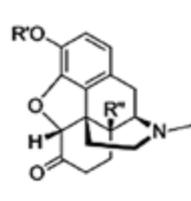
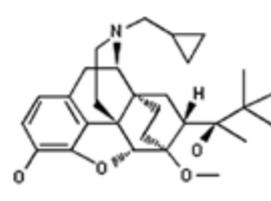
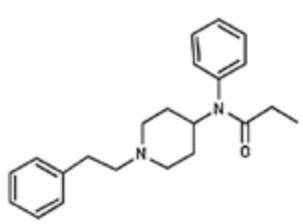
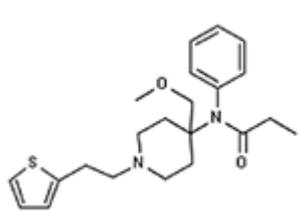
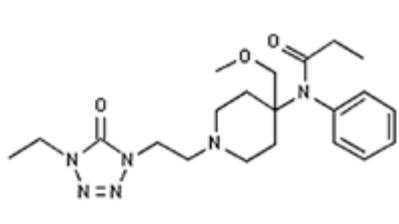
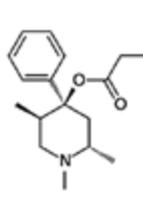
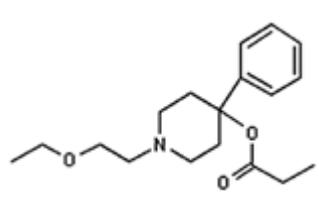
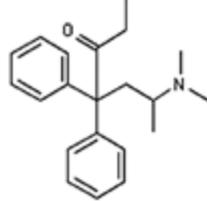
		
Морфин	Гидрокодон $R'=\text{CH}_3$, $R''=\text{H}$ Оксикодон $R'=\text{CH}_3$, $R''=\text{OH}$ Гидроморфон $R'=\text{H}$, $R''=\text{H}$ Оксиморфон $R'=\text{H}$, $R''=\text{OH}$	Бупренорфин
		
Фентанил	Суфентанил	Алфентанил
		
Промедол	Просидол	Метадон

Рисунок 7. Структуры некоторых актуальных опиоидных анальгетиков

ный антагонист NMDA-рецепторов (примерно в 10 раз слабее) – исследуется в качестве средства купирования нейропатической боли и депрессии [42].

В таблице 1 представлены данные по аффинности (K_i) к μ -опиатному рецептору *in vitro*, MED, терапевтическому индексу, полупериоду установления равновесия плазма/ЦНС ($t_{1/2k_{e0}}$), коэффициенту распределения $\log D_{7,4}$, времени достижения максимальной концентрации T_{max} при внутривенном введении и острой токсичности (LD_{50}) опиоидов и неопиоидов, актуальных для анальгезии сильной и средней боли.

Из данных таблицы 1 видно, что морфин сильно уступает приведенным фентанилам по интенсивности обезболивания, выраженной в единицах MED. При этом аффинность морфина к μ -опиатному рецептору (MOR), характеризуемая величиной K_i , практически идентична аффинности значительно более сильного анальгетика фентанила. Аффинность морфина к другим опиатным рецепторам характеризуется соотношением величин констант $K_i(\mu)/K_i(\delta)/K_i(\kappa)=1/57/19$ [44], поэтому анальгетическими эффектами связывания с δ - и κ -рецепторами можно пренебречь. Значительно более аффинный гидроморфон уступает фентанилу в мощности обезбо-

ливания примерно в 10 раз, а бупренорфин – в 2 раза. Данные различия параметров активности в тестах *in vitro* и *in vivo* объясняются неоптимальными транспортными свойствами морфина и гидроморфона. С другой стороны, промедол, на два порядка менее аффинный к μ -рецептору относительно морфина, но обладающий оптимальными фармакокинетическими свойствами, демонстрирует обезболивание на уровне морфина.

По скорости распределения из кровотока в ткани ЦНС (которая характеризуется экспериментальной величиной – полупериодом установления равновесных концентраций $t_{1/2k_{e0}}$) морфин уступает всем остальным анальгетикам таблицы 1. Также морфин имеет высокое время образования максимальной концентрации в крови (T_{max}) после внутривенного введения. Это демонстрирует один из ключевых недостатков морфина (и его близких полусинтетических аналогов) – неоптимальную фармакокинетику, включая низкую способностью преодолеть ГЭБ [54], что при клиническом использовании ведет к резкому увеличению дозы, например в 80–100 раз относительно фентанила – опиоида с близкой аффинностью *in vitro* [55]. Также наблюдается 3–10-кратное снижение быстродействия морфина в эквивалентной дозе относительно

Таблица 1.

Свойства некоторых опиоидных и неопиоидных анальгетиков центрального действия, а также антидота налоксона, актуальных для неотложной полевой анальгезии [2, 43–53, 57–59]

Анальгетик	$K_i(\mu)$ (эксп.) нМ* [47, 48]	MED	ТИ [49]	T_{max} (мин, чел./ крысы в/в)	$t_{1/2k_{e0}}$ (эксп.) мин [58]	$\log D_{7,4}$ (расчет) [50]	$\log P$ (эксп.) [51, 52]	$\log BB^{**}$ (расчет)	LD_{50} мг/кг [52, 53, 59]
Морфин	1,17	1	71	5/30	168	-0,8	0,89	-0,03	156 мыши в/в
Гидроморфон	0,37	4	232	10/	46	0,5	0,9	0,17	104 мыши в/в
Метадон	3,38	3–4			9	3,4	3,93	0,83	11 крысы в/в
Бупренорфин [57]	0,22	25–40		2,4/	47,4/75	4,4	4,98	0,71	146,5 крысы в/в
Промедол	~150	0,5–1	~40	5	~10	1,2	~3	0,56	40 крысы п/к
Алфентанил	7,39	10–25	1080	/1	1,4	2,15	2,16	-0,08	47 крысы в/в
Фентанил	1,35	50–100	277	4,6/4	6,6	2,1	4,05	0,55	3,1 крысы в/в
Суфентанил	0,14	500–1000	26716	3/8	6,2	2,0	3,55	0,41	18,7 мыши в/в
Карфентанил [43, 44]	0,024	10000–100000	8460	/10		2,9	3,7	0,42	3,1 крысы в/в
Олисередин	27	1,5–2		Менее 5		2,45	3,93	0,42	
Налоксон	1,52	–		4/	5–6,5	1,0	2,09	0,21	107 крысы в/в
Кеторолак [45]	–	0,3			24	-0,7	2,1	-1,32	189 крысы п/о
Кетамин [46] (S-Кетамин)	–	0,3 (0,5)			~1	3,1	2,9	0,34	42,9 мыши в/в

Примечание: * Human MOR, замещение [3Н]-DAMGO.

** Расчет выполнен с использованием ACD/Percepta 14.0.0 (Build 2076).

анальгетически актуальных фентанилов (таблица 1) при инъекционном введении [56].

Близкая к морфину эквианальгетическая активность и умеренные побочные эффекты отечественных промедола и просидола (обладающих на два порядка более низкой аффинностью к опиоидным рецепторам) объясняются их оптимальными фармакокинетическими свойствами, включая высокую способность преодолевать ГЭБ.

ВЫБОР АФС И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЗА СЧЕТ МОДИФИКАЦИИ РК/PD-СВОЙСТВ СОЕДИНЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Алгоритм выбора предпочтительных веществ и лекарственных форм для неотложной фармакотерапии (когда быстрое действие препарата – один из основных лимитирующих параметров выживания пациента) с учетом величины дозы, требований удобства и безопасности введения представлен на рисунке 8. Данный алгоритм имеет универсальный характер и может быть использован для разработки различных групп лекарственных средств, действующих на биомишени ЦНС, например анальгетиков, анестетиков, противорвотных средств, психостимуляторов, антидотов и др. Это позволяет проводить разработку групп препаратов на основе универсальной фармацевтической технологической платформы для ЦНС-специфичных лекарств, включая как быстродействующие, так и пролонгированные.

Синим цветом выделен алгоритм выбора компонентов АФС из числа известных лекарственных соединений. Красным цветом выделена область модификации (транспортных свойств) известных активных соединений с целью создания новых соединений и форм (со- и пролекарств, нековалентных конъюгатов) с заданными свойствами.

Область комбинаций фиксированного состава сильных анальгетиков изучена относительно хорошо, имеется ряд препаратов. На клинических и доклинических стадиях исследовано около 90 комбинаций фиксированного состава анальгетиков и анестетиков, распределение препаратов по стадиям представлено на рисунке 9А.

Значительно менее изучена область нековалентных конъюгатов и пролекарств (рисунок 9Б). Область солекарств является новым направлением медицинской химии и фармацевтики, поскольку для получения солекарств к комплексу требований, предъявляемых к лекарству, добавляется еще одно – наличие в молекуле лекарства структурного фрагмента, способного к образованию ковалентной связи. Кроме того, для кандидата в солекарства необходимо подобрать вещества-партнеры с близким уровнем активности *in*

vivo. В случае лекарств, действующих в низких дозах, задача поиска партнера для солекарства значительно усложняется, однако именно разработка солекарств является одним из технологических направлений для прорыва в области разработки сильнодействующих и безопасных анальгетиков.

ЦЕНТРАЛИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК В ОБЛАСТИ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

В ответ на вызовы опиоидного кризиса программа США по совершенствованию медицинского обеспечения пациентов с выраженным болевым синдромом и обеспечения общественной безопасности запускает процесс принципиального изменения структуры сильных анальгетиков, средств и подходов к купированию пробочных эффектов опиоидов, а также средств и методов антидотной терапии. Руководство программой осуществляется при координации работ крупнейших государственных организаций – NIH, FDA, CDC, включая военно-медицинские [61, 62]. Наблюдаемый тренд ведет к изменению приоритетов в терапии, меняет задачи R&D и активизирует поиск новых решений, что ведет к значительному изменению глобального рынка средств обезболивания. При этом возможно исключение из перечня допустимых для использования в развитых странах некоторых инъекционных и пероральных форм опиоидов, как средств, не соответствующих критериям «риск – польза». На фоне продвижения разработок в перспективе вероятно исключение из числа разрешенных ряда АФС на основе опиоидов с низким терапевтическим индексом (таблица 1) и выраженными побочными эффектами, например фентанила и морфина. При этом фармкомпании, продолжающие использование данных веществ, могут обозначаться как производители опасных продуктов и вытесняться с глобального рынка регуляторными методами. Тенденция внедрения в клиническую и ветеринарную практику опиоидов с MED более 50–100, а также появление наиболее мощных фентанилов, например карфентанила [63] (таблица 1), в качестве криминальных наркотиков требует введения в клиническую практику более эффективных антидотов, чем налоксон [64].

Наблюдаемые тренды вносят существенные изменения в промышленное производство, обеспечение пациентов, обеспечение общественной безопасности, а также влияют на возможности экспортного потенциала, поэтому в РФ целесообразно создание структуры, проводящей научно-техническую и социальную политику на уровне лучших мировых практик. В процессе развития данной структуры целесообразно объединить комплекс задач в области не только наркотических веществ и препаратов на их основе, но и всех фармацевтических и ветеринарных средств на основе сильнодействующих соединений. R&D-структура, сочетающая задачи медицинского обеспечения населе-

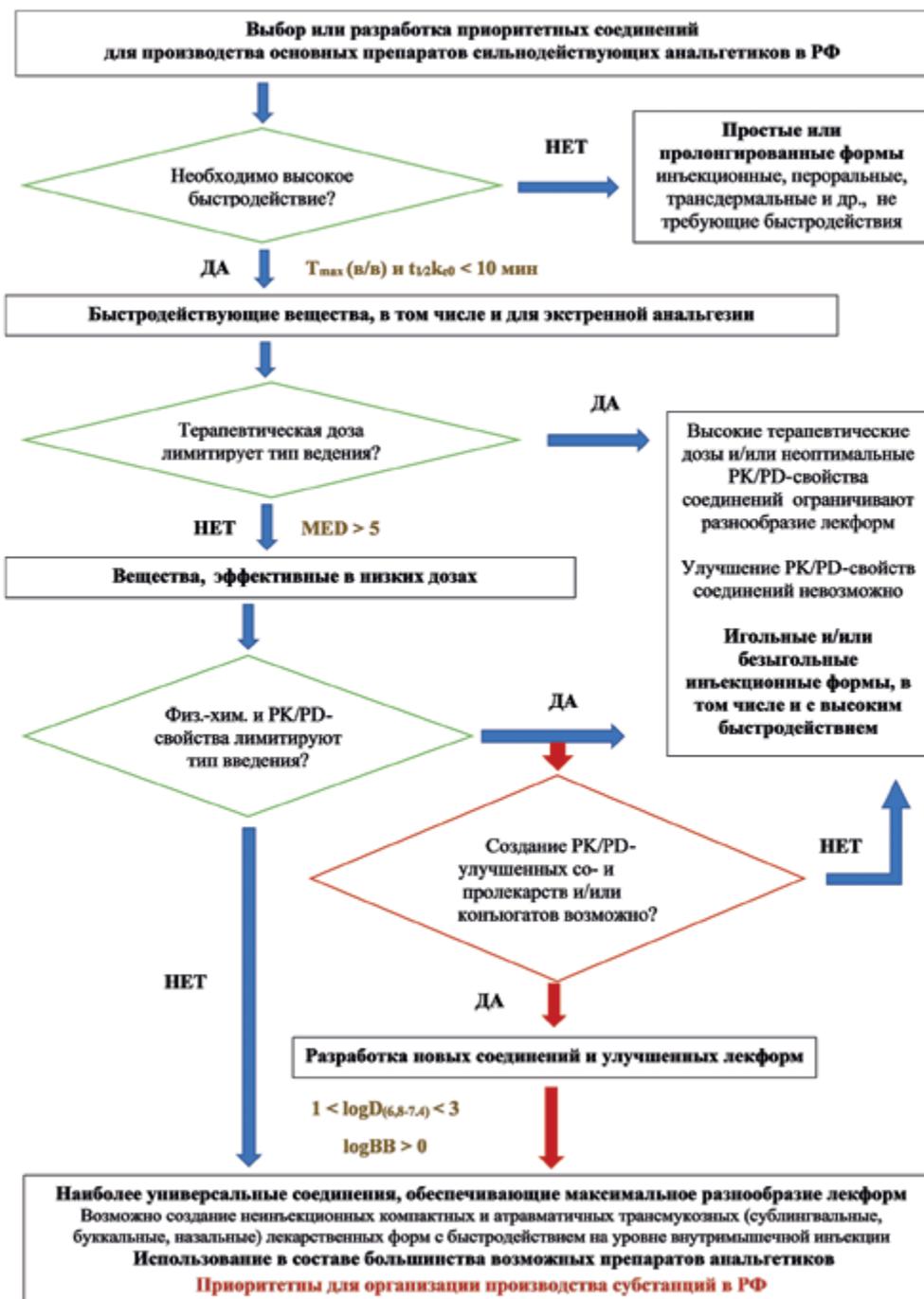


Рисунок 8. Алгоритм выбора соединений и лекарственных форм с заданными функциональными свойствами. Синим выделен алгоритм разработки препаратов на основе известных соединений, красным выделено направление создания новых соединений и форм (со- и пролекарств, нековалентных конъюгатов) с заданными свойствами

ния и личного состава силовых структур инновационными препаратами, может быть создана, например, в одном из ведомств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительное финансирование задачи преодоления опиоидного кризиса в США запускает глобальный процесс смены парадигмы в фармацевтике сильнодействующих анальгетиков в развитых странах. Это

ведет к изменению структуры используемых соединений, лекарственных форм, медицинских изделий и методов терапии. В области наркотических анальгетиков с умеренной активностью наблюдается попытка замены морфина на синтетические опиоиды с пониженными побочными эффектами, например агонисты μ -опиоидного рецептора с эффектом ингибирования β -аррестина. В области более мощных анальгетиков наблюдается вытеснение фентанила аналогами, обладающими высоким терапевтическим индексом и

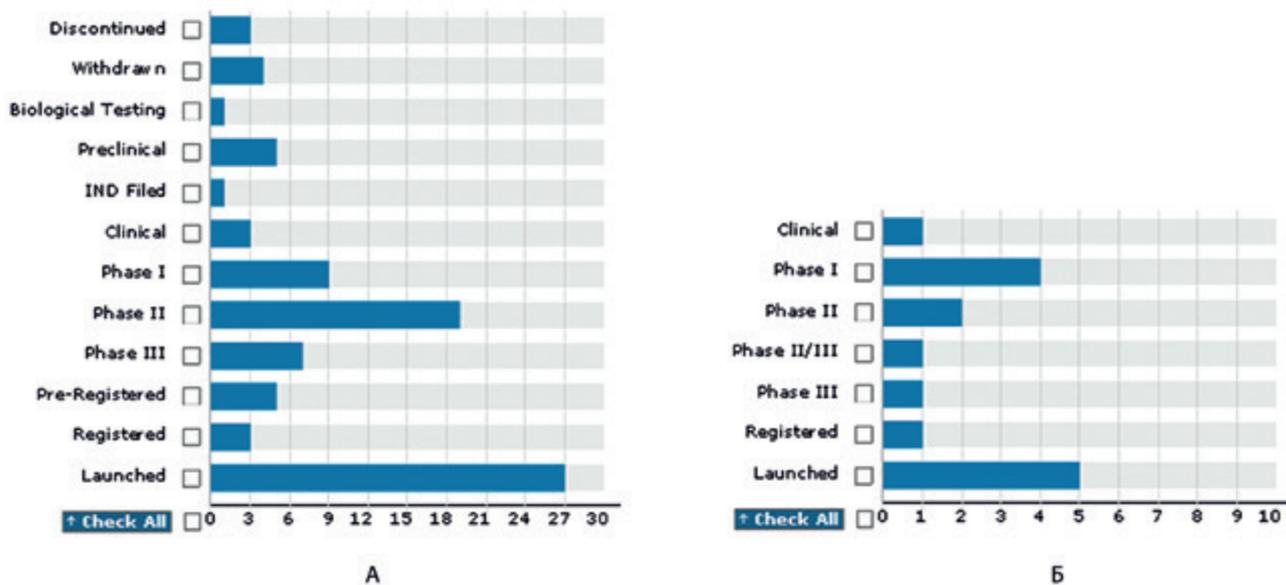


Рисунок 9. Распределение комбинаций фиксированного состава (А) и пролекарств (Б) анальгетиков и анестетиков по стадиям исследований [1].

А. Распределение комбинаций фиксированного состава анальгетиков и анестетиков по стадиям исследований

Б. Распределение пролекарств анальгетиков и анестетиков по стадиям исследований

высокой ЦНС-проникающей способностью. Проходят клинические исследования комбинированные препараты с пониженным риском развития зависимости и толерантности, а также защитой от немедицинского использования. Проводятся исследования неинъекционных ГЛФ, исключающих пиковый скачок начальной концентрации лекарства. Отрабатываются новые препараты и технологии лечения наркозависимых и антидотной терапии. В США работы проводятся при координации и контроле со стороны крупнейших государственных организаций как гражданского сектора, так и сектора общественной безопасности, включая правоохранительные и оборонные структуры.

Ситуация в РФ характеризуется отсутствием как производства и разработки современных субстанций и препаратов сильных анальгетиков, так и понимания путей развития. Акцент на преимущественный выпуск препаратов на основе природных опиатов является попыткой копирования морально устаревших зарубежных решений.

Необходимым начальным этапом является создание экспертной структуры для анализа передового опыта и выработки стратегии в области сильнодействующих лекарственных и ветеринарных средств, включая анальгетики, анестетики, антидоты и другие жизненно важные средства терапии. Структура для координации, контроля разработок и производства новых сильнодействующих лекарств в РФ должна сочетать задачи медицинского обеспечения населения и личного состава силовых структур эффективными и безопасными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. База данных Integrity. [База данных Integrity. [The Integrity database]. Available at: https://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xmlxsl/pk_home.util_home (accessed 14.05.2018).
2. Соснов А. В., Семченко Ф. М., Власов М. И., Тохмахчи В. Н., Соснова А. А., Кинзирский А. С. Разработка неинъекционных препаратов центрального действия для неотложной терапии // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 1(22). С. 92–111. [Sosnov A. V., Semchenko F. M., Vlasov M. I., Tohmahchi V. N., Sosnova A. A., Kinzirsky A. S. Razrabotka nein'ektsionnykh preparatov tsentral'nogo deistviya dlya neotlozhnoi terapii // Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. [Development of non-injectable medicinal drugs acting on CNS for emergency therapy // Drug Development & Registration]. 2018. № 1(22). P. 92–111].
3. Joint Meeting of Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. 2016. FDA Briefing Document. 236 p.
4. Piper B. J., Shah D. T., Simoyan O. M., McCall K. L., Nichols S. D. Trends in Medical Use of Opioids in the U.S., 2006–2016 // Am J Prev Med. 2018. P. 1–9.
5. Соснов А. В., Семченко Ф. М., Власов М. И., Тохмахчи В. Н., Соснова А. А. Развитие комплексной фармакотерапии сильной и средней боли. Ч. 1. Мультицелевое комбинирование опиоидов и ненаркотических анальгетиков центрального действия // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 2(19). С. 176–187. [Sosnov A. V., Semchenko F. M., Vlasov M. I., Tohmahchi V. N., Sosnova A. A. Razvitie kompleksnoi farmakoterapii sil'noi i srednei boli. Ch. 1. Mul'titargetnoe kombinirovanie opioidov i nenarkoticheskikh anal'getikov tsentral'nogo deistviya // Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. [Development of complex pharmacotherapy of severe and moderate pain. Part 1. Multitargeted combination of opioids and non-opioid analgesics with central effects // Drug Development & Registration. 2017. № 2(19). P. 176–187].
6. Наркомания, преступность и мятежники. Транснациональная угроза афганского опия. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2009. 23 с. [Narkomaniya, prestupnost'

- i myatezhniki. Transnatsional'naya ugroza afganskogo opiya. [Afghanistan Opium Survey. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)]. 2009. 23 p.]
7. *Бескараваяная Т.* Наркотические анальгетики в России получают не более 7–8% нуждающихся // *Медвестник*. 16.06.2015. [Beskaravainaya T. Narkoticheskie anal'getiki v Rossii poluchayut ne bolee 7–8% nuzhdayushchikhsya. [Narcotic analgesics in Russia receive no more than 7–8% patients of those in need] // *Medvednik*. 06.16.2015].
 8. *Кононова С. В., Лебедева М. В.* Анализ лекарственного обеспечения онкологических больных наркотическими анальгетиками в амбулаторных условиях в Нижегородской области // *Фармация и фармакология*. 2015. № 4(11). С. 43–46. [Kononova S. V., Lebedeva M. V. Analiz lekarstvennogo obespecheniya onkologicheskikh bol'nykh narkoticheskimi anal'getikami v ambulatornykh usloviyakh v Nizhegorodskoi oblasti // *Farmatsiya i farmakologiya* [Analysis of drug provision for oncological patients with narcotic analgesics in outpatient settings in the Nizhny Novgorod region // *Pharmacy and Pharmacology*]. 2015. № 4(11). P. 43–46].
 9. *Соснов А. В., Голубев С. С., Пункевич Б. С., Садовников С. В., Семченко Ф. М., Тохмахчи В. Н., Соснова А. А.* Оценка потребности российской федерации в сильнодействующих анальгетиках // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 2(15). С. 202–215. [Sosnov A. V., Golubev S. S., Punkevich B. S., Sadovnikov S. V., Semchenko F. M., Tohmahchi V. N., Sosnova A. A. Otsenka potrebnosti rossiskoi federatsii v sil'nodeistvuyushchikh anal'getikakh // *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. [Assessment of the Russian Federation requirement in potent analgesics // *Drug Development & Registration*]. 2016. № 2(15). P. 76–187].
 10. FDA Analysis of Long-Term Trends in Prescription Opioid Analgesic Products: Quantity, Sales, and Price Trends / FDA Report. 2018. P. 1–12.
 11. CDC Provisional Drug Overdose Death Counts. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.htm> (accessed 05.07.2018).
 12. *Katz J.* The First Count of Fentanyl Deaths in 2016: Up 540% in Three Years. *The New York Times*. 02.09.2017. Available at: <https://www.nytimes.com/interactive/2017/09/02/upshot/fentanyl-drug-overdose-deaths.html> (accessed 14.05.2018).
 13. NIH launched the HEAL Initiative. USA NIH. 2018. Available at: <https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/heal-initiative> (accessed 14.05.2018).
 14. FDA Opioids Action Plan. USA FDA. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm484714.htm> (accessed 18.05.2018).
 15. *Volkow N., Collins F.* The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis // *New England Journal of Medicine*. 2017. V. 377(4). P. 391–394.
 16. *Chan S., McCarthy D., Li J., Palczewski K., Yuan Sh.* Designing Safer Analgesics via μ -Opioid Receptor Pathways // *Trends Pharmacol Sci*. 2017. V. 38(11). P. 1016–1037.
 17. *Manglik A., Lin H., Aryal D., Shoichet B.K. et al.* Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects // *Nature*. 2016. V. 537(7619). P. 185–190.
 18. *Viscusi E. R., Webster L., Kussc M., Daniels S., Bolognesi J. A., Zuckerman S., Soergele D.G., Subache R. A., Cooke E., Skobierandae F.* A randomized, phase 2 study investigating TRV130, a biased ligand of the m-opioid receptor, for the intravenous treatment of acute pain // *Pain*. 2016. V. 157(1). P. 264–272.
 19. *Roth B. L., Irwin J. J., Shoichet B. K.* Discovery of new GPCR ligands to illuminate new biology // *Nature Chem. Biology*. 2017. V. 13 (11). P. 1143–1151.
 20. *Soergel D. G., Subach R. A., Burnham N., Lark M. W., James I.E., Sadler B. M., Skobieranda F., Violin J. D., Webster L. R.* Biased agonism of the m-opioid receptor by TRV130 increases analgesia and reduces on-target adverse effects vs morphine: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers // *Pain*. 2014. V. 155. P. 1829–35.
 21. *Siuda E. R., Carr R., Rominger D. H., Violin J. D.* Biased mu-opioid receptor ligands: a promising new generation of pain therapeutics // *Neurosciences. Current Opinion in Pharmacology*. 2017. V. 32. P. 77–84.
 22. *Ok H. G., Kim S. Y., Lee S. J., Kim T. K., Huh B. K., Kim K. H.* Can oliceridine (TRV130), an ideal novel receptor G protein pathway selective (GPS) modulator, provide analgesia without opioid-related adverse reactions? // *Korean J Pain*. 2018. V. 31(2). P. 73–79.
 23. *Mori T., Kuzumaki N., Arima T. et al.* Usefulness for the combination of G-protein- and β -arrestin-biased ligands of μ -opioid receptors: Prevention of antinociceptive tolerance // *Mol Pain*. 2017. V. 13. P. 1–9.
 24. Глава ФСКН насчитал в России 7 млн наркоманов // *BBC News. Русская служба*. 26.06.2015. [Glava FSKN naschital v Rossii 7 mln narkomanov. *BBC News. Russkaya sluzhba*. 26.06.2015. [The head of the Federal Drug Control Service counted 7 million drug addicts in Russia // *BBC News. Russian service*]. Available at: https://www.bbc.com/russian/russia/2015/06/150626_drug_addicts_number (accessed 14.05.2018).
 25. *Reichle C. W., Smith G. M., Gravenstein J. S., Macris S. G., Beecher H. K.* Comparative analgesic potency of heroin and morphine in postoperative patients // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1962. V. 136 (1). P. 43–46.
 26. Судебно-медицинская оценка токсичности опиоидов у взрослых и детей с персистирующей болью: Методические рекомендации / ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2015. М. 59 с. [Sudebno-meditsinskaya otsenka toksichnosti opioidov u vzroslykh i detei s persistiruyushchei bol'yu: Metodicheskie rekomendatsii / FGBU «Rossiskii tsentr sudebno-meditsinskoi ekspertizy» Ministerstva zdравookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. [Guidelines. Forensic assessment of the toxicity of opioids in adults and children with persistent pain / FGBU «Russian Center for Forensic Medical Examination» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2015. Moscow. 59 p.]
 27. Публикации в порядке обсуждения направлений развития анальгетиков в РФ. (А) Мантуров: для выращивания опийных растений в РФ потребуется 200 га земли в южном регионе // ТАСС. 01.07.2017. [Publikatsii v porядке obsuzhdeniya napravlenii razvitiya anal'getikov v RF. (A) Manturov: dlya vyrashchivaniya opiinykh rastenii v RF potrebuetsya 200 га zemli v yuzhnom regione [Publications in the order of discussion in directions of analgesics development in the Russian Federation. (A) Manturov: 200 hectares of land in the southern region will be needed for the cultivation of opium plants in the Russian Federation] // TASS. 01.07.2017]. Available at: <http://tass.ru/ekonomika/4299391> (accessed 24.05.2018); (Б) Ростех готов производить лекарства из субстанций с содержанием опиатов // ТАСС. 10.08.2017. [(B) Rostekh gotov proizvodit' lekarstva iz substantsii s sodержaniem opiatov. (B) Rostech is ready to produce medicines from substances containing opiates] // TASS. 08/10/2017]. Available at: <http://tass.ru/obschestvo/4397683> (accessed 24.05.2018).
 28. *Amini M.* Afghanistan's relentless opium woes have a 'new seed in town, and it comes from China. *World News. CNBC*. 25.03.2017. Available at: <https://www.cnbc.com/2017/03/24/afghanistans-relentless-opium-woes-have-a-new-seed-in-town-and-it-comes-from-china.html> (accessed 24.05.2018).
 29. *Соснов А. В., Садовников С. В., Семченко Ф. М., Руфанов К. А., Тохмахчи В. Н., Соснова А. А., Турин И. А.* Сильнодействующие ненаркотические анальгетики как направление развития фармацевтики // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 1(14). С. 196–206. [Sosnov A. V., Sadovnikov S. V., Semchenko F. M., Rufanov K. A., Tohmahchi V. N., Sosnova A. A., Tyurin I. A. Sil'nodeistvuyushchie nenarkoticheskie anal'getiki kak napravlenie razvitiya farmatsevtiki // *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2016. № 1(14). С. 196–206.

- narkoticheskie anal'getiki kak napravlenie razvitiya farmatsevtiki // Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. [Strong-acting non-narcotic analgesics as direction of development of pharmaceuticals // Drug Development & Registration]. 2016. № 1(14). P. 196–206.
30. White J., Irvine R. Mechanisms of fatal opioid overdose // *Addiction*. 1999. V. 94(7). P. 961–972.
 31. Breslow J., Monrow A., Daly J., Meissier J., Gauyhan J., Alder M., Eisenstein T. Morphine not trauma sensitizes to systemic Acinetobacter baumannii infection // *J NeuroImmune Pharmacol*. 2011. V. 6(4). P. 551–65.
 32. Morphine-Induced Immunosuppression, From Brain to Spleen. NIDA. Available at: <https://www.drugabuse.gov/news-events/nida-notes/2008/06/morphine-induced-immunosuppression-brain-to-spleen> (accessed 24.05.2018).
 33. Sacerdote P., Franchi S., Panerai A. E. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression // *Curr Pharm Des*. 2012. V. 18(37). P. 6034–42.
 34. Bimonte S., Barbieri A., Rea D. et al. Morphine Promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression // *BioMed Research International*. 2015. V. 2015. Article ID 161508. P. 1–8.
 35. Gupta K., Kshirsagar S., Chang L. et al. Morphine Stimulates Angiogenesis by Activating Proangiogenic and Survival-promoting Signaling and Promotes Breast Tumor Growth // *Cancer Research*. 2002. V. 62. P. 4491–4498.
 36. DiDonato K., Palmer P.P., Morris T.E., Walker J., Casamayor M., Hennebert M. Intravenous administration of morphine in the emergency room inflicts a substantial economic burden in the EU5. ISPOR 19th Annual European Congress. 2016. Poster PSY45.
 37. Kane-Gill S. L. The cost of opioid-related adverse drug events // *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2014. V. 28(3). P. 282–293.
 38. Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. 2010. Available at: http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10_availability_English.pdf (accessed 24.05.2018).
 39. Williams A., Baird E. Special Considerations for the Treatment of Pain from Torture and War // *Curr Anesthesiol Rep*. 2016. V. 6. P. 319–326.
 40. Rankovic Zoran. CNS Drug Design: Balancing Physicochemical Properties for Optimal Brain Exposure // *J. Med. Chem*. 2015. V. 58 (6). P. 2584–2608.
 41. Andrés A., Rosés M., Ràfols C., Bosch E., Espinosa S., Segarra V., Huerta J. M. Setup and validation of shake-flask procedures for the determination of partition coefficients (logD) from low drug amounts // *Eur J Pharm Sci*. 2015. V. 30(76). P. 181–191.
 42. Morgan R. W., Nicholson K. L. Characterization of the Antinociceptive Effects of the Individual Isomers of Methadone Following Acute and Chronic Administration // *Behav Pharmacol*. 2011. V. 22(5–6). P. 548–57.
 43. Weltrowskaa G., Lemieux C., Chunga N. N., Guo J. J., Wilkesa B. C., Schiller P. W. Carba-carfentanil (trans isomer): a μ opioid receptor (MOR) partial agonist with a distinct binding mode // *Bioorg Med Chem*. 2014. V. 22(17). P. 4581–4586.
 44. Thompson R. G., Menking D., Valdes J. J. Opiate receptor binding properties of carfentanil. CRDEC Aberdeen Proving Ground. 1987. P. 1–20.
 45. Mandema J. W., Stanski D. R. Population pharmacodynamic model for ketorolac analgesia // *Clin Pharmacol Ther*. 1996. V. 60(6). P. 619–635.
 46. Critical review of Ketamine 34th ECDD 2006/4.3. Available at: <https://www.drugbank.ca/unearth/q?utf8=%E2%263A> (accessed 24.05.2018).
 47. Volpe D. A., McMahon Tobin G. A., Melton R. D., Katki A. G., Parker R. J., Colatsky T., Kropp T. J., Verbois S. L. Uniform assessment and ranking of opioid μ receptor binding constants for selected opioid drugs // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2011. V. 59. P. 385–390.
 48. Zhang B., Zhang T., Sromek A. W., Scrimale T., Bidlack J. M., Neumeyer J. L. Synthesis and binding affinity of novel mono- and bivalent morphinan ligands for κ , μ , and δ opioid receptors // *Bioorg Med Chem*. 2011. V. 19(9). P. 2808–2816.
 49. Mather L. E. Opioids: a pharmacologist's delight // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995. V. 22. P. 833–836.
 50. LogD Predictor. ChemAxon. Available at: <https://disco.chemaxon.com/apps/demos/logd/> (accessed 24.05.2018).
 51. Medzihradsky F., Emmerson P. J., Mousigian C. A. Lipophilicity of Opioids Determined by a Novel Mic-romethod // *JPM*. 1992. V. 27 (2). P. 67–69.
 52. DrugBank database. Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs> (accessed 24.05.2018).
 53. Small Animal Toxicology / Ed. by Peterson M.E. and Talcott P.A. 2006. 1190 p.
 54. Bostro E., Hammarlund-Udenaes M., Simonsson U. S. H. Blood-Brain Barrier Transport Helps to Explain Discrepancies in In Vivo Potency between Oxycodone and Morphine // *Anesthesiology*. 2008. V. 108. P. 495–505.
 55. MacKenzie M., Zed P. J., Ensom M. H. H. Opioid Pharmacokinetics-Pharmacodynamics: Clinical Implications in Acute Pain Management in Trauma // *Annals of Pharmacotherapy*. 2016. P. 1–10
 56. Vuyk J., Schraag S. Advances in Modelling and Clinical Application of Intravenous Anaesthesia. – Springer Science & Business Media. 2012. 280 p.
 57. Steagall P. V. M., Pelligand L., Giordano T., Auberger C., Sear J. W., Luna S. P. L., Taylor P. M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of intravenous, intramuscular and subcutaneous buprenorphine in conscious cats // *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2013. V. 40(1). P. 83–95.
 58. Martini C.H., Olofsen E., Yassen A., Aarts L., Dahan A. Pharmacokinetic-pharmacodynamics modelling in acute and chronic pain: an overview of the recent literature // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011. V. 4(6). P. 719–728.
 59. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th ed. / Ed. by R.J. Lewis. (Lewis Information Systems, Inc.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. 2004.
 60. Рудько О. И., Климов Е. А., Соболев В. В., Соснов А. В., Руфанов К. А., Семченко Ф. М. Исследование влияния интраназального введения препарата дексметомидин на болевую чувствительность // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 2(19). С. 238–243. [Rudko O. I., Klimov E. A., Sobolev V. V., Sosnov A. V., Rufanov K. A., Semchenko F. M. Issledovanie vliyaniya intranazal'nogo vvedeniya preparata deksmedetomidin na boleuyu chuvstvitel'nost' // Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. [The study of effects of the intranasal dexmedetomidine administration on pain sensitivity // Drug Development & Registration]. 2017. № 2(19). P. 238–243].
 61. Wolf R. W. Army Medicine Fighting Opioid Overuse for a Decade. Army Medicine. 09.01.2018. Available at: https://www.army.mil/article/198922/army_medicine_fighting_opioid_overuse_for_a_decade (accessed 24.05.2018).
 62. Experimental Vaccine Blocks Effects of Heroin in Mice. US Military's HIV Research Program (MHRP). Available at: <https://www.hivresearch.org> (accessed 24.05.2018).
 63. Baumann M., Pasternak G. Novel Synthetic Opioids and Overdose Deaths: Tip of the Iceberg? // *Neuropsychopharmacology*. 2018. V. 43. P. 216–217.
 64. Уйба В. В., Криворотов Д. В., Радиллов А. С., Рембовский В. Р., Дулов С. А., Кузнецов В. А., Ерофеев Г. Г., Мартинович Н. Н., Соснов А. В. Антагонисты опиоидных рецепторов. От настоящего к будущему // Медицина экстремальных состояний. 2018. В печати. [Uyba V. V., Krivorotov D. V., Zabelin M. V., Radilov A. S., Rembovskiy V. R., Dulov S. A., Kuznetsov V. A., Erofeev G. G., Martinovitch N. N., Sosnov A. V. Antagonisty opioidnykh retseptorov. Ot nastoyashchego k budushchemu // Meditsina ekstremal'nykh sostoyanii. [Opioid receptor antagonists. From the present to the future // Medicine of extreme conditions]. 2018. In press.]