

УДК 615.212.7; 615.03

РАЗВИТИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ СИЛЬНОЙ И СРЕДНЕЙ БОЛИ.

ЧАСТЬ I. МУЛЬТИТАРГЕТНОЕ КОМБИНИРОВАНИЕ ОПИОИДОВ И НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

А.В. Соснов^{1*}, Ф.М. Семченко¹, М.И. Власов¹, В.Н. Тохмахчи¹, А.А. Соснова¹

Резюме. Анальгетики на основе опиоидов в настоящее время являются основным средством фармакотерапии сильной боли. На основе анализа данных по использованию и разработке медицинских и ветеринарных анальгетиков, действующих на различные биомишени ЦНС, описаны и классифицированы подходы к увеличению эффективности и безопасности комплексной анальгезии на основе опиоидов. Показаны принципы создания мультитаргетных комбинаций фиксированного состава (КФС), приведены примеры мультимодальной анальгезии, а также разработки мультитаргетных солекарств. Рассмотрены возможности комбинирования опиоидов с лигандами альфа-2 адренорецепторов; антагонистами рецепторов возбуждающих аминокислот; ГАМК-лигандами, их производными и аналогами; каннабиоидами; ингибиторами обратного нейронального захвата моноаминов, антагонистами опиатных рецепторов. Продемонстрирована универсальность мультитаргетных веществ. Приведены примеры создания препаратов, купирующих зависимость и развитие толерантности к опиоидам и принципы защиты от немедицинского использования препаратов. Методология мультитаргетной анальгезии является одним из драйверов развития на фоне незначительного прогресса в разработке новых эффективных веществ-анальгетиков для купирования сильной и средней боли. Наибольший интерес представляют КФС, обладающие эффектом потенцирования и действующие в низких дозах, что позволит создавать разнообразные препараты анальгетиков.

Ключевые слова: опиоид, ненаркотический анальгетик, биомишень, мультитаргетный препарат, мультимодальная анальгезия, фармацевтическая композиция, комбинация фиксированного состава, солекарство.

DDEVELOPMENT OF COMPLEX PHARMACOTHERAPY OF SEVERE AND MODERATE PAIN. PART I. MULTITARGETED COMBINATION OF OPIOIDS AND NON-OPIOID ANALGESICS WITH CENTRAL EFFECTS

A.V. Sosnov^{1*}, F.M. Semchenko¹, M.I. Vlasov¹, V.N. Tohmahchi¹, A.A. Sosnova¹

Abstract. Medicines based on opioid analgesics are the basic means of pharmacotherapy of severe pain at present. Approaches to increase efficacy and safety of complex opioid analgesia are described and classified based on analysis of medicinal and veterinary analgesics acting on different CNS biotargets. Principles of creation multitargeted fixed-dose combinations (FDC) and some schemes of multimodal analgesia are demonstrated by the example of opioid combinations with ligands of alpha-2 adrenergic receptors, antagonists of excitatory amino acid receptors, GABA ligands, their derivatives and analogues, cannabinoids, monoamines reuptake inhibitors and opiate receptor antagonists. Importance of multitargeted substances in general including codrug approach for facilitating of drug delivery and bioactivity enhancement were demonstrated. Development of opioid formulations with low level of dependency and tolerance and also principles to protect opioid formulations against non-medical use were described. Methodology of multitargeted analgesia is one of the drivers in drug development on the background of low progress in the development of new effective molecules for relief of severe and moderate pain. The greatest interest is development of FDC with drug potentiation and efficacy at low doses. It allows creating wide variety of analgesics formulations.

Keywords: opioid, non-narcotic analgesic, biological target, multitargeted formulation, multimodal analgesia, pharmaceutical composition, fixed-dose combination, codrug.

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

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

* адресат для переписки:
E-mail: andrey.sosnov@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия во многих странах Европейского союза, США, России и других странах с увеличивающейся долей пожилого населения отмечается неуклонный рост числа пациентов с выраженной хронической болью. Увеличение доли пациентов с хроническими болевыми синдромами обусловлено хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, развитием осложнений диабета, ростом онкологической патологии (характерно для РФ, но

не для США и большинства стран ЕС), бытового и производственного травматизма, травм, полученных в военных конфликтах (характерно для США) и стихийных бедствиях, а также проблемами адаптации населения к социальному стрессу [1, 2]. Согласно статистическим данным от хронической боли страдает каждый пятый житель западной Европы и каждый четвертый житель США [3]. Статистические данные по России имеют большой разброс и демонстрируют наличие хронического болевого синдрома у взрослого населения от 25% до 56%. [4, 5]. Более 40% людей,

страдающих хронической болью, указывают на то, что боль серьезно снижает качество их жизни [6].

Это обуславливает устойчивый рост медицинского потребления анальгетиков в экономически развитых странах. Мировой рынок препаратов для терапии боли демонстрирует устойчивый рост примерно 3,2% в год [7]. Прогноз объема мирового рынка фармацевтических средств купирования боли предполагает его рост от \$67,8 млрд в 2016 г. до \$75,2 млрд в 2027 г. [8]. Вероятно, существенное увеличение потребности в анальгетиках и других средствах купирования боли при прогнозируемой активизации масштабных вооруженных конфликтов [9–11].

Комплексная фармакотерапия сильной и средней боли подразумевает использование сильнодействующих анальгетиков. Россия относится к группе стран с крайне недостаточным обеспечением пациентов сильнодействующими анальгетиками. Это обусловлено экономическими факторами, недостаточной номенклатурой доступных препаратов, крайне малым объемом отечественного производства субстанций [12], а также несовершенством правового регулирования в области здравоохранения [13].

Под сильнодействующими анальгетиками, как правило, понимают анальгетики, относимые к наркотическим, главным образом опиоиды. Уровень использования наркотических лекарств в РФ составляет 107 статистических условных суточных доз (СУСД) на миллион человек в сутки. Показатель меньше 200 СУСД оценивается как недостаточный, а 100 СУСД – как крайне низкий. В США медицинское потребление наркотиков в 39 раз больше, чем в РФ, в Германии – в 19 раз, в Австрии – в 15 раз, во Франции – в 7 раз, в Белоруссии – в 2 раза [14–16]. Разработки сильнодействующих ненаркотических анальгетиков ведутся, но данные анальгетики в настоящее время в РФ отсутствуют [17]. Острый дефицит в РФ отечественных субстанций и препаратов анальгетиков для купирования синдрома сильной и средней боли различной природы (как по номенклатуре веществ, так и по объему производства в морфиновом эквиваленте) является хронической проблемой с выраженным социальным аспектом. По оценке авторов [12], необходимо увеличить отечественное производство субстанций сильных анальгетиков примерно в 20 раз в морфиновом эквиваленте, примерно от 300 кг/год до 6 т/год. Также необходимо разработать и организовать производство отечественных препаратов и изделий, удобных для использования хроническими пациентами, на основе наркотических анальгетиков.

По мнению ряда специалистов [18–21], отсутствие адекватной анальгезии на фоне социального стресса является одной из причин массового использования алкоголя для купирования болевого синдрома. Отмечено, что потребление алкоголя в качестве средства самолечения изменяет восприятие боли пациентами и создает проблемы при терапии хронического боле-

вого синдрома [22]. Можно предположить, что отсутствие адекватной анальгезии является одним из значимых факторов алкоголизма в РФ.

Согласно распоряжению Правительства РФ от 01.07.2016 № 1403-р «Повышение доступности наркотических и психотропных средств для использования в медицинских целях», а также поручений Правительственной комиссии по импортозамещению планируется создать отечественное производство сырья, полупродуктов, фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм анальгетиков и анестетиков на основе наркотических и психотропных соединений [23].

Область сильнодействующих анальгетиков имеет ряд специфических особенностей, а именно: выраженные физиологические эффекты, действие в малых дозах, преимущественное фармацевтическое использование индивидуальных стереоизомеров, возможность создания разнообразных лекарственных форм (инъекционных, ингаляционных, трансдермальных, интраназальных и др.), побочные центральные эффекты (для действующих на ЦНС), вероятность развития различных зависимостей (при наличии наркотических или психотропных эффектов), отнесение активных веществ к первому и второму классам опасности, контроль и ограничение внутреннего оборота, контроль и учет импорта и экспорта субстанций и готовых форм, опасность незаконного использования в весьма разнообразных криминальных сценариях. Поэтому значительная часть данных физиологически активных веществ находится под национальным и международным контролем, что создает специфику и накладывает ограничения на доступность препаратов для пациентов РФ, международную торговлю препаратами, субстанциями и их основными прекурсорами. В качестве альтернативы опиатам прогнозируется выход на рынок (в ближайшие 5 лет) сильнодействующих ненаркотических анальгетиков на основе природного тетродотоксина (ТТХ), которые смогут конкурировать с опиоидами при купировании сильной и средней боли [12]. Это может увеличить объем продаж анальгетиков для потенциально трудоспособных пациентов и несколько изменить схемы купирования средней и сильной боли в целом. На доклинических стадиях проводится исследование препаратов на основе других сильнодействующих природных токсинов и их аналогов [24].

Таким образом, в области фармакотерапии средней и главным образом сильной боли наблюдается противоречивая ситуация: с одной стороны альтернативы наркотическим анальгетикам в настоящее время практически не существует, с другой стороны – использование опиоидов (особенно для потенциально трудоспособных пациентов) сопряжено со значимыми побочными эффектами и рисками. Одним из путей решения в среднесрочной перспективе является разработка более эффективной методологии мультитаргетной анальгезии сильной и средней боли как на основе

сочетания известных веществ в одном инновационном препарате (перспективные комбинации фиксированного состава), так и на основе комбинирования уже используемых или перспективных препаратов (мульти-модальная анальгезия).

Для комплексной фармакотерапии боли Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) ранее была предложена методология («лестница») обезболивания, которая подразумевает комплексное использование для терапии сильной и средней боли онкологического происхождения комбинации наркотических и ненаркотических анальгетиков, а также вспомогательных (адьювантных) средств [15, 25, 26]. Это позволяет увеличить эффективность и снизить терапевтические дозы и, соответственно, побочные эффекты наркотических анальгетиков. Дальнейшее развитие средств и схем фармакотерапии на основе понимания механизмов физиологического действия позволяет дополнить предлагаемые ВОЗ схемы терапии. Новые подходы, основанные на понимании механизмов физиологической активности, пытаются сочетать свойства ненаркотического анальгетика со способностью существенно усиливать анальгетический эффект без увеличения побочных эффектов [27]. Их использование позволит существенно снизить дозу наркотического компонента в процессе терапии и частично заменить или дополнить эффект адьювантного средства.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПОДХОДЫ К УВЕЛИЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНАЛЬГЕЗИИ НА ОСНОВЕ ОPIOИДОВ

Вещества, используемые в качестве опиоидных (наркотических) анальгетиков, с точки зрения действия на целевые биомисени центральной нервной системы (ЦНС) можно классифицировать следующим образом.

1. Мощные агонисты опиатных рецепторов, например морфин, промедол, фентанилы.
2. Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиатных рецепторов, например бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин.
3. Мульти-таргетные вещества (dual-acting compounds), проявляющие свойства агонистов опиатных рецепторов, например трамадол, тапентадол, метадон, леворфанол.

Используемые в литературе термины «dual-acting compounds» или «multi-target compounds» следует отличать от терминов «multi-target therapeutics» или «multi-target drugs», которые относятся обычно не к веществам, а к терапевтическим комбинациям препаратов и к препаратам с фиксированным составом веществ, действующих на различные биомисени. Мульти-таргетные вещества (dual-acting compounds или

multi-target compounds) – элемент в методологии создания мульти-таргетных лекарств (multi-target drug discovery, MTDD) в рамках относительно нового направления – полифармакологии [28].

Мульти-таргетные подходы актуальны не только для создания комплексных препаратов для терапии одной патологии, но и для терапии различных заболеваний, особенно у пожилых хронических пациентов [29]. На рисунке 1 представлены данные по количеству заболеваний у обследованных пациентов в зависимости от возрастной группы.

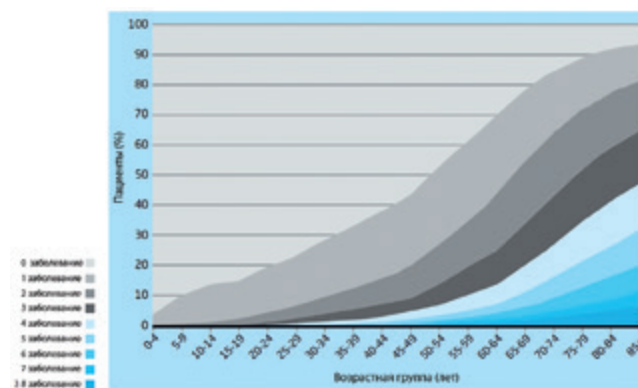


Рисунок 1. Распределение числа хронических заболеваний по возрастным группам [30]

Увеличение продолжительности жизни населения развитых стран делает все более актуальным разработку именно мульти-таргетных препаратов. Например, важное терапевтическое значение для комплексных препаратов-анальгетиков и схем терапии сильной и средней боли имеют седативный и анксиолитический эффекты.

В рамках методологии мульти-таргетной анальгезии возможны различные подходы:

- использование индивидуальных веществ, действующих на различные биомисени, ассоциированные с анальгезией (multi-acting compounds);
- использование КФС, действующих на различные биомисени и механизмы анальгезии (multi-target therapeutics) и обеспечивающих дополнительные терапевтические воздействия;
- совместное использование различных препаратов анальгетиков и адьювантов для воздействия на мишени и механизмы анальгезии, что относится к стратегиям комплексной (мульти-модальной) фармакотерапии болевого синдрома и является дальнейшим развитием принципов «лестницы обезболивания» ВОЗ.

По времени эффективного действия опиоидные анальгетики подразделяются на вещества продолжительного и короткого действия (Long- and Short-Acting Opioids, LAO и SAO соответственно) [31]. Примером

анальгетика продолжительного действия является метадон (период полувыведения из плазмы – 24 ч), используемый за рубежом в качестве анальгетика и средства заместительной терапии. Примером анальгетиков короткого действия являются гидроморфон и кодеин (период полувыведения из плазмы – 2–3 ч).

Для сравнения эквивалентных доз наркотических анальгетиков и мощности анальгетического действия препаратов на человека используется (особенно в паллиативной медицине) термин «эквивалент морфина» (Morphine Equivalent Dose, MED). За единицу анальгетического действия вещества или препарата принимается пероральное действие 10 мг морфина. Для каждого вещества (с учетом его способа введения в составе фармпрепарата) оценивается эквивалентная доза (мг) и относительная мощность действия в единицах MED [32].

Вещества, дополняющие или усиливающие анальгетический эффект опиатов, являются неотъемлемым компонентом 2-й и 3-й ступени терапии средней и сильной боли трёхступенчатой «лестницы обезболивания» ВОЗ [15]:

- 1 ступень – ненаркотический анальгетик ± адъювантное средство;
- 2 ступень – слабый опиоид ± ненаркотический анальгетик ± адъювантное средство;
- 3 ступень – средний или сильный опиоид ± ненаркотический анальгетик ± адъювантное средство.

Стратегия лечения боли подразумевает, что применение комплекса препаратов на одной ступени проводится до тех пор, пока не исчерпан эффект более слабых анальгетиков, затем переходят на следующую ступень [33]. В качестве ненаркотических анальгетиков (т.е. не являющихся агонистами опиатных рецепторов и не вызывающих зависимость с т.з. нормативных документов ВОЗ) в клинической практике в основном используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и парацетамол (ацетаминофен), значительно реже дулоксетин и габапентиноиды (в основном для купирования нейропатической боли). В качестве адъювантов используются антидепрессанты, антиконвульсанты, кортикостероиды, спазмолитики, мышечные релаксанты. Терапевтический пошаговый подход прежде всего предполагает назначение неопиоидных анальгетиков пациентам с легкой болью, слабых опиоидов пациентам с умеренной болью и сильных опиоидов пациентам с сильной болью [15, 25, 26]. В рекомендациях ВОЗ предложено назначение анальгетиков 2-й ступени в том случае, если лечение анальгетиками 1-й ступени оказалось неэффективным.

Данный подход затем был экстраполирован на неонкологическую боль, в том числе боль в суставах. При острой суставной боли, интенсивность которой может быстро нарастать, можно сразу начать с назначения сильного опиоида в течение недели для бы-

строго облегчения боли, а затем перейти на неопиоидные анальгетики, если боль уменьшилась [34]. В 2015 г. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) обсудила данный подход и предложила другие классификации, основанные на клинической эффективности или механизмах боли. Подход, основанный на механизме действия, вероятно, более целесообразен [34]. В книге *Pharmacology of Pain* предложена рациональная классификация, в основе которой лежат и механизмы боли, и молекулярные мишени анальгетиков [27]. Ноцицептивную боль воспалительного происхождения можно лечить уменьшением воспаления с помощью стероидов или НПВС, невоспалительную ноцицептивную боль – опиоидами и неопиоидными анальгетиками, нейропатическую боль – антидепрессантами или антиконвульсантами, включая специфические лекарственные препараты при определенных клинических ревматологических случаях, в частности колхицин – для лечения подагры. Подход, отличный от «лестницы обезболивания» ВОЗ, позволяет лечить боль в соответствии с клиническими реалиями и избегать шаблонов в рамках терапевтического повышения к более сильным лекарственным препаратам. Так, например, «лестница обезболивания» ВОЗ не является подходящей для лечения острой или хронической боли в суставах. В данном случае требуется более углубленная характеристика разных механизмов боли в суставах и применение лекарственных препаратов в соответствии с их молекулярными мишенями [34].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛИ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ КОМБИНАЦИЙ ОPIOИДОВ

Лечебный алгоритм купирования хронической боли должен учитывать особенности клинической картины, быть безопасным и эффективным. Лекарственные средства должны назначаться на длительный срок и приниматься по расписанию в индивидуальной дозировке. Принципы терапии хронической боли включают [35]:

- 1) подавление синтеза и выделения алгогенов в поврежденных тканях;
- 2) ограничение ноцицептивной афферентной импульсации из зоны повреждения в ЦНС;
- 3) активацию структур антиноцицептивной системы;
- 4) восстановление механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов;
- 5) устранение генерации эктопических импульсов в периферических нервах;
- 6) устранение болезненного мышечного напряжения;
- 7) нормализацию психологического состояния пациента.

Комплексная анальгезия предполагает воздействие на различные механизмы боли и различные целевые биомешени, что реализуется как в виде мультитаргетных препаратов анальгетиков, так и в схемах мультимодальной терапии. Опиоиды способны воздействовать только на часть фармакологически актуальных механизмов анальгезии, поэтому для купирования сильной и средней боли в современной клинической практике используется широкий спектр ненаркотических веществ с различными механизмами действия, как правило, дополняющих опиоид и частично купирующих его побочные эффекты и развитие толерантности (эффект суммирования анальгезии и/или дополнение других полезных свойств). Наиболее эффективно использование дополнительного соединения, потенцирующего анальгетический эффект опиоида за счет синергизма, при этом снижается терапевтическая доза наркотика. Методология 2-й и 3-й ступени лестницы обезболивания ВОЗ главным образом основана на суммировании и/или дополнении эффекта опиоида, что позволяет несколько усилить эффективность. Комбинированный подход может быть реализован как в виде препарата фиксированного состава (fixed-dose combination), состоящего из двух и более лекарств, так и с использованием нескольких отдельных препаратов [36]. Разработка эффективных комбинаций фиксированного состава (КФС) анальгетиков является задачей фармацевтической индустрии. Разработка схем комплексного использования отдельных препаратов является задачей медицины. При этом задачей фарминдустрии является обеспечение необходимого разнообразия препаратов.

Анализ базы данных Thomson Reuters Integrity [37] показывает, что в настоящее время выпускается около 20 КФС анальгетиков, а в процессе регистрации и клинических исследований находится еще около 40 КФС анальгетиков в основном на основе опиоидов (рисунок 2). Интересно отметить, что количество одобренных КФС анальгетиков на основе опиоидов сравнимо с количеством коммерческих монопрепаратов на осно-

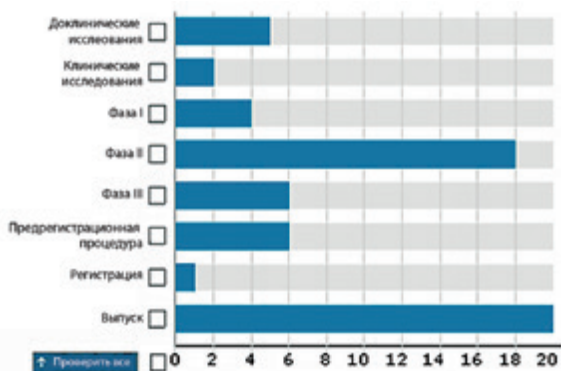


Рисунок 2. Клиническое использование и разработка препаратов на основе новых комбинаций фиксированного состава анальгетиков, включающих опиоиды [37]

ве агонистов опиатных рецепторов (рисунок 3). На стадиях клинических исследований и разработки находится больше КФС анальгетиков на основе опиоидов, чем монопрепаратов опиоидов. Соотношение в пользу КФС демонстрирует перспективность мультитаргетных анальгетиков относительно разработки традиционных монопрепаратов на основе опиоидов.

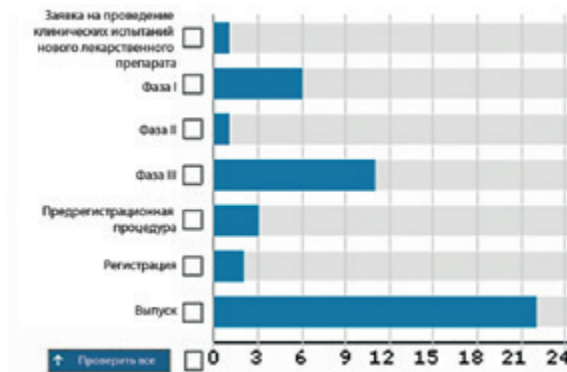


Рисунок 3. Структура клинического использования и разработки традиционных препаратов анальгетиков на основе единственного действующего вещества – опиоида [37]

Комбинации веществ-анальгетиков взаимодополняют физиологические эффекты фармакокинетически и/или фармакодинамически, давая положительный или отрицательный фармакологический результат. Успешные обезболивающие комбинации должны удовлетворять двум важным фармакодинамическим критериям [38]:

- компоненты комбинации должны обеспечивать эффект суммирования или потенцирования анальгезии;
- взаимодействие анальгетиков в комбинации должно обеспечивать снижение дозы каждого из активных веществ, что приводит к улучшению профиля безопасности препарата.

Потенцирование анальгезии за счет синергизма веществ, действующих на различные биомешени, представляет наибольший интерес, особенно для терапии детей и потенциально трудоспособных пациентов, поскольку позволяет существенно снизить терапевтическую дозу опиата.

КОМБИНАЦИИ ФИКСИРОВАННОГО СОСТАВА НА ОСНОВЕ ОПИОИДОВ

В настоящее время используются и разрабатываются комбинации фиксированного состава опиоидов с НПВС, парацетамолом (ацетаминофеном) и аспирином, реже с ГАМК-аналогами и некоторыми другими депрессантами ЦНС [39, 40]. В эффективных КФС содержание каждого из активных компонентов, как прави-

ло, ниже, чем в индивидуальных препаратах – анальгетиках на их основе. На основе анализа изученных сочетаний наркотических анальгетиков с ненаркотическими (в основном центрального действия) [41] можно предложить примерную классификацию наиболее известных КФС опиоидов.

1. Опиоид/парацетамол, например:

- низкодозовая комбинация оксикодон/парацетамол (2,5/325 мг), эффективная для купирования различных типов боли [42];
- комбинация трамадол/парацетамол [43]. Значение T_{max} для обоих энантиомеров трамадола составляет 2 ч после перорального приема и 3 ч для важнейшего активного метаболита – О-дезметилтрамадола, который проявляет в 200 раз более высокую аффинность к μ -опиоидным рецепторам, чем сам трамадол, и имеет более высокое время полувыведения. Поэтому КФС трамадола с анальгетиком быстрого действия ацетаминофеном (T_{max} 0,5–2 ч) представляет собой фармакокинетически рациональное сочетание. Клинические исследования фармакодинамических свойств орального трамадола и ацетаминофена показали, что эта комбинация обеспечивает более высокую эффективность, чем отдельные компоненты комбинации [38].

2. Опиоид/НПВС – оксикодон/ибупрофен [44], гидрокодон/ибупрофен, трамадол/декскетопрофен (75/25 мг) [45].

3. Опиоид/ГАМК-лиганды, например комбинация ARX-F03 суфентанил/триазолам 15/200 мкг сублингвально (мощный опиоид/мощный агонист ГАМК_A-рецептора) [46].

4. Опиоид/ГАМК-производные – лиганды кальциевых каналов, например комбинации оксикодон/прегабалин и оксикодон/габапентин [44].

5. Опиоид/блокаторы спектра ионных натриевых каналов, например Vufyl эпидурально (фентанил/бупивакаин) [47].

6. Опиоид/агонист каннабиноидных рецепторов синергические комбинации, например морфин/тетрагидроканнабинол (Δ^9 -THC) и фентанил/ Δ^9 -THC [48–51]. Комбинации опиоид/ Δ^9 -THC исследуются также в виде трансдермальных терапевтических систем.

7. Опиоид/мультицелевое вещество, например ОхусоДех – оксикодон/декстрометорфан [52, 53] (опиоид, ингибитор обратного захвата серотонина, лиганд NMDA-рецептора, агонист сигма-1-рецептора).

8. Опиоид/антагонист опиатных рецепторов. Используются КФС опиоид/налтрексон (реже налоксон) для продолжительной терапии боли, снижающие риск развития зависимости и толерантности, а также немедицинского использования препаратов, например:

- Embeda – пролонгированный морфин/налтрексон (20/0,8 мг) для купирования боли при остеоартрите [54].
- Оxytrex и Охунал (ALO-02) – комбинации для орального применения на основе сочетания оксикодон/налтрексон (разработанные фирмой Pain Therapeutics и совместно фирмами Elite и Pfizer соответственно), обладающие пониженной физической зависимостью и толерантностью при терапии хронической средней и сильной боли [55]. Охунал (соотношение оксикодон/налтрексон 20/2,4 мг) – более удачная комбинация, зарегистрирована FDA в 2016 г.
- Talwin Nx – пентазоцин/налоксон (50/0,5 мг) [56].
- Исследуются композиции опиоид/(+)-налоксон и (+)-налтрексон (антагонисты рецепторов TLR4 и TLR9) [57]. В отличие от изомеров природного происхождения (-)-налоксона и (-)-налтрексона их (+)-изомеры не проявляют антагонизма к опиатным рецепторам.

Предполагается, что действие низких доз антагониста опиатных рецепторов налтрексона, который используется в дозе 1/10 от обычной терапевтической и ниже, а также его активного метаболита – 6-бета-налтрексолола предотвращает изменение G-белка в месте связывания с опиатными рецепторами, что и влияет на опиоидную толерантность и зависимость [55].

Разрабатываются тройные (или 1+1/1) КФС анальгетиков [41], действующие на более широкий спектр биомишеней, ассоциированных с анальгезией, например:

- фентанил/тразодон/парацетамол [58], основанная на сочетании опиоида, ингибитора обратного захвата серотонина, лиганда альфа-2-адренорецептора, ингибитора циклооксигеназ;
- гидрокодон/прометазин/парацетамол [59, 60] (также обладающая антимигренозным действием), основанная на сочетании опиоида, антагониста H1-рецептора гистамина, ингибитора циклооксигеназ;
- HydrocoDex – гидрокодон/декстрометорфан/парацетамол, основанная на сочетании опиоида, ингибитора обратного захвата серотонина, лиганда альфа-2-адренорецептора, агониста сигма-1-рецептора, ингибитора циклооксигеназ [41, 61];

- PercuDex – оксикодон/декстрометорфан/парацетамол, основанная на сочетании опиоида, ингибитора обратного захвата серотонина, лиганда альфа-2-андренорецептора, агониста сигма-1-рецептора, ингибитора циклооксигеназ [41, 61];
- гидрокодон/парацетамол/налтрексон, основанная на сочетании опиоида, ингибитора циклооксигеназ, антагониста опиатных рецепторов [62].

Имеются примеры КФС анальгетиков, включающей 4 лекарства, в том числе барбитурат (агонист ГАМК_A-рецептора), например:

- Fiorinal C – буталбитал/аспирин/кофеин/кодеин (50 мг / 325 мг / 40 мг / 30 мг) [41];
- Ascomp-Codeine (Fioricet with Codeine) – буталбитал/парацетамол/кофеин/кодеин [41].

Анализ известных комбинаций позволяет сделать выводы о практической эффективности сочетания различных соединений с опиоидами, предварительно оценить актуальные механизмы действия и биомишени, отобрать вещества для создания еще более эффективных комбинаций. Например, морфиноподобный, но неопиоидный мультитаргетный декстрометорфан [63] (ингибитор обратного захвата серотонина, лиганд NMDA-рецептора, агонист сигма-1-рецептора, входит в список III перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации [64]) потенцирует анальгетический эффект большинства опиоидов, например оксикодона, кодеина, морфина, героина, трамадола, фентанила и гидрокодона.

Также разрабатываются КФС опиоид/опиоид для терапии острой боли, например морфин/оксикодон, а также КФС опиоид плюс опиоид двойного действия / неопиоид (фентанил и трамадол/парацетамол) [65]. Предполагается, что данные комбинации обеспечивают более благоприятный для пациентов профиль побочных эффектов по сравнению с терапией индивидуальными опиоидами [66]. Однако в литературе отмечено, что создания КФС действующих на одну и ту же биомишень (например, смешанные однотипные опиоиды) или использования веществ с близкими побочными эффектами (например, комбинации опиоидов с некоторыми антидепрессантами) следует избегать [38]. Некоторые КФС, включающие вещества с близкими побочными эффектами, отклонены, например Morphidex – комбинация морфин/декстрометорфан в соотношении 1/1 [67, 68]. КФС анальгетиков имеют практическое значение только тогда, когда они были разработаны на основе понимания фармакокинетических и фармакодинамических критериев, а их преимущества подтверждены достоверными экспериментальными данными в правильно спланированных клинических исследованиях [38, 66].

Другим важным источником информации для разработки мультитаргетных препаратов мощных медицинских анальгетиков являются данные по сильнодействующим ветеринарным анальгетикам и близким к ним по механизмам действия ветеринарным анестетикам [69–71]. В ветеринарных препаратах (как индивидуально, так и в составе КФС) широко используются мощные опиоиды (морфин, метадон, буторфанол, бупренорфин, фентанил), антагонисты NMDA-рецепторов (в основном кетамин), различные агонисты альфа-2-андренорецепторов (ксилазин, детомидин, медетомидин, дексмететомидин, ромифидин), барбитураты (модуляторы ГАМК_A-рецептора), мощные бензодиазепины (агонисты ГАМК_A-рецептора). В состав ветеринарных препаратов, особенно для терапии крупных животных, также входят наиболее сильнодействующие вещества центрального действия, активно исследуемые, но еще не используемые в составе лекарственных препаратов. В процессе мультимодальной анальгезии и анестезии используются сочетания сильнодействующих препаратов. В том числе не содержащие опиоиды, например сочетание мидазолам/кетамин/ксилазин (агонист ГАМК_A-рецептора, антагонист NMDA-рецепторов, агонист альфа-2-андренорецепторов) [72]. Имеется пример трансдермальной ветеринарной системы на основе фентанила со скоростью подачи 100 мкг/ч.

ОСНОВНЫЕ НЕОПИОИДНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Вещества, усиливающие анальгетический эффект опиоидов при совместном использовании (как в виде препарата фиксированного состава, так и в схемах комплексной анальгезии), с точки зрения стратегии разработки комплексных препаратов можно классифицировать по эффективности потенцирования анальгетического эффекта, наличию других полезных физиологических эффектов, по отношению ненаркотического анальгетика к ограничительным спискам контролируемых веществ.

1. Классификация по мощности и характеру анальгетического эффекта, а также соотношению терапевтических доз опиоидного и неопиоидного компонентов:
 - умеренно усиливающие и/или пролонгирующие общий анальгетический эффект за счет суммы анальгетических эффектов различного происхождения и других физиологических эффектов, не связанных с действием на опиатные рецепторы ЦНС. При этом терапевтические дозы неопиатного компонента существенно выше терапевтических доз опиоида;

- существенно усиливающие общий анальгетический эффект за счет синергизма эффектов действия на различные биомишени ЦНС. При этом терапевтические дозы неопиоида и опиоида могут быть близки.
2. Классификация по наличию у опиоида и/или неопиоида других полезных физиологических эффектов, т.е. рассматривается ли каждый активный компонент в качестве моно- или мультитаргетного терапевтического средства, в том числе и по способности купировать развитие зависимости и толерантности к опиоиду.
 3. По отношению неопиоидного компонента/анальгетика к контрольным спискам психоактивных веществ в РФ [64]. Это влияет на его практическую доступность, а также на сложность организации отечественного производства субстанций и готовых форм.

Одно из перспективных и универсальных направлений комплексной анальгезии сильной боли – создание мультитаргетных препаратов, сочетающих опиоид и желателно мощный ненаркотический анальгетик(и). Применимость данного подхода ограничена малым выбором ненаркотического компонента, действующего в низких дозах и отвечающего фармакодинамическим и фармакокинетическим критериям эффективной композиции. Поэтому КФС анальгетиков на основе двух и более сильнодействующих веществ являются сложным техническим решением. Использование комбинации веществ, действующих именно в низких дозах (желательно ниже 10 мг/чел. для каждого из активных компонентов), открывает возможности для создания самых разнообразных лекарственных форм на основе КФС. В том числе удобных и атравматичных для пациента трансмукозных (букальных), назальных и пролонгирующих трансдермальных форм на основе КФС, которые представлены единичными примерами в настоящее время.

Критериям мощности действия, фармакодинамической и фармакокинетической совместимости с опиоидами (в идеале обеспечивающие эффект потенцирования и действующие в низких дозах) соответствуют некоторые анальгетики, а также усиливающие эффекты опиоидов анестетики, анксиолитики и седативные вещества центрального действия из следующих классов:

- агонисты альфа-2-адренорецепторов ЦНС [73, 74];
- антагонисты рецепторов возбуждающих аминокислот, главным образом антагонисты NMDA-рецепторов [75–77], а также антагонисты AMPA- и каинатных рецепторов (AMPA/KA-GluR-антагонисты) [78, 79];
- ГАМК-лиганды, ГАМК-производные и аналоги, действующие на различные биомишени [80–85];
- каннабиоиды (агонисты каннабиноидных рецепторов CB₂ и CB₁) [48–51, 86];
- ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов (норадреналина, серотонина, дофамина) [87–89].

Данные типы анальгетиков и близкие к ним терапевтические средства, потенцирующие полезные эффекты опиоидов, активно исследуются в моделях комплексной анальгезии совместно с опиоидами с целью создания более эффективных и безопасных мультитаргетных препаратов. Возможности для комплексного фармакологического воздействия на систему проведения ноцицептивных сигналов схематично суммированы на рисунке 4.

Информация по использованию и разработке новых препаратов ветеринарных анальгетиков, а также мультимодальных подходов к сбалансированной анальгезии животных демонстрирует новые подходы [90], актуальные и для фармакологии.

С точки зрения возможности разработки разнообразных и удобных для пациента лекарственных форм и изделий следует отметить комбинирование опиоидов с агонистами каннабиноидных рецепторов. Так, например, экспериментальные трансдермальные комбинации тетрагидроканнабинола (дронабинол, Δ(9)-ТНС) с фентанилом и бупренорфином значительно усиливают анальгетический потенциал опиоидов [91, 92].

Другим перспективным направлением создания мультитаргетных анальгетиков является создание солекарств – ковалентных соединений двух и более синергических молекул, действующих на разные биомишени системы передачи нервного импульса, что обеспечивает потенцирование целевой активности [93]. Например, разработка солекарства – ковалентного конъюгата кодеина и тетрагидроканнабинола (codeine-Δ9-ТНС или Cod-ТНС codrug), веществ, вызывающих анальгезию у животных в сравнимых дозах (рисунок 5). Cod-ТНС демонстрирует более высокую анальгетическую активность и улучшенный фармакокинетический профиль при разных способах введения по сравнению с совместным действием кодеина и тетрагидроканнабинола [94].

Однако проведение экспериментальных работ с каннабиоидами в России невозможно, поскольку данные фармацевтически значимые вещества включены в список I перечня наркотических средств и психотропных веществ, использование которых в медицинских целях запрещено [64].

Актуальным направлением улучшения безопасности комбинаций на основе опиоидов является



Рисунок 4. Мишени для комплексного фармакологического воздействия на систему проведения ноцицептивных сигналов в периферической (ПНС) и центральной нервной системе человека

ся подавление толерантности к опиоидам и развития наркотической зависимости, а также защита от незаконного немедицинского использования. Примером данного подхода является технология Abuse-Deterrent Formulations (ADF) [96–103], реализованная, например, в препаратах Embeda, Oxycodone DETERx. Для защиты от незаконного использования также используется подход Abuse-Resistant – создание формуляций, затрудняющих нецелевое выделение наркотика, например препарат Remoxy на основе матрицы с высокой вязкостью, контролируемо выделяющей оксикодон [104].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными задачами, решаемыми в процессе развития комплексной анальгезии на основе опиоидов, являются: увеличение эффективности, снижение побочных эффектов (в том числе подавление развития толерантности к опиоидам и развития зависимости у пациентов), а также защита препаратов от немедицинского использования. Методология комплексной

анальгезии является одним из драйверов развития фарминдустрии на фоне незначительного прогресса в разработке новых мощных, эффективных и безопасных веществ-анальгетиков на клинических и доклинических стадиях [105, 106]. Разработка препаратов и методологии комплексной анальгезии на основе фармакокинетически и фармакодинамически эффективных комбинации опиоидов и наиболее эффективных ненаркотических веществ представляется оптимальным подходом к купированию сильной и средней боли различной природы в рамках текущих научных, технологических и экономических возможностей в РФ. Перспективной, но более сложной и затратной представляется разработка новых молекул – мультитаргетных солекарств на основе актуальных анальгетиков, теоретически способных демонстрировать лучшие характеристики по сравнению с аналогичными комбинациями фиксированного состава.

Развитие данного цикла статей будет посвящено оценке возможности создания новых препаратов и методов комплексной анальгезии на основе сочета-

<p>Кодеин-Δ9-THC (Cod-THC) 1. ED₅₀ = 6,42 мг/кг (0,01 ммоль/кг), Tail-flick тест [94] 2. ED₅₀ = 3,99 мг/кг (0,0062 ммоль/кг) CCI тест [94]</p>	<p>Кодеин 1. ED₅₀ = 12,5 мг/кг (0,042 ммоль/кг) Tail-flick тест [94] 2. ED₅₀ = 13,5 мг/кг (0,045 ммоль/кг), CCI тест [94]</p>	<p>Тетрагидроканнабиол (delta(9)-tetrahydrocannabinol, Δ9-THC) ED₅₀ = 12 мг/кг (0,038 ммоль/кг), Tail-flick тест [95]</p>

Рисунок 5. Сравнение эквипотенциальных анальгетических эффектов Cod-THC с эффектами кодеина и Δ9-THC в моделях острой (Tail-flick тест) и нейропатической (CCI тест) боли у крыс [94, 95]

ния опиоидов (и других наиболее мощных анальгетиков) с описанными в статье, а также другими классами сильнодействующих веществ. Будут рассмотрены фармакологические подходы к обеспечению безопасности хронических пациентов и принципы создания препаратов с защитой от немедицинского использования. Также будут приведены текущие исследования ФГУП «ГосЗМП» в области разработки препаратов сильнодействующих анальгетиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research / Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. – Washington (DC): National Academies Press (US), 2011. 364 p.
2. Общие проблемы хронической и патологической боли. Курс образовательных статей по проблемам диагностики и лечения хронической боли. URL: <https://www.painstudy.ru/education/index.php> (дата обращения 11.02.2017).
3. H. Breivik, E. Eisenberg, T. O'Brien. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care // *BMC Public Health*. 2013. V. 13. P. 1229–1243.
4. Болевой синдром. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации». – Москва – Санкт-Петербург – Ростов-на-Дону. 2014. 27 с.
5. С.С. Павленко. Состояние и проблемы эпидемиологических исследований болевых синдромов // *Боль*. 2006. № 4. С. 2–7.
6. А.Б. Данилов. Новые подходы в лечении пациентов с хронической болью // *Лечащий врач*. URL: <http://www.lvrach.ru/2009/04/7634652/> (дата обращения 13.04.2017).
7. Steady Growth in Drug and Device Markets for Pain Management. Market Research Report // BCC Research LLC. 2015. № 8. P. 28–36.
8. Pain Relieving Drugs Market Forecast 2017-2027. ReportBuyer Ltd. United Kingdom. Dec. 2016.
9. E. George, I. Elman. Pain in an era of armed conflicts: Prevention and treatment for warfighters and civilian casualties // *Prog. Neurobiol*. 2016. № 141. P. 25–44.
10. C. Giannou, M. Baldan. War Surgery. Working with limited resources in armed conflict and other situations of violence // *International Committee of the Red Cross*. 2010. V. 1. 283 p.
11. U. Friedman. Global Conflicts to Watch in 2017 / The Council on Foreign Relations (CFR). December 2016.
12. А.В. Соснов, С.С. Голубев, Б.С. Пункевич, С.В. Садовников, Ф.М. Семченко, В.Н. Тохмахчи, А.А. Соснова. Оценка потребности российской федерации в сильнодействующих анальгетиках // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 2 (15). С. 202–215.
13. Я.В. Власов, Е.В. Синеок, Н.П. Дронов. Анализ основных проблем доступности оказания паллиативной медицинской помощи онкобольным // *Ремедиум*. 21.09.2016. URL: <http://www.remedium.ru/health/detail.php?ID=69753> (дата обращения 11.02.2017)
14. Наличие психоактивных средств, находящихся под международным контролем: обеспечение надлежащего доступа для медицинских и научных целей // *Доклад ООН / Международный комитет по контролю над наркотиками*. – Нью-Йорк, ООН. 2011. URL: <http://www.un.org/ru/development/surveys> (дата обращения 11.02.2017)
15. А.Д. Каприн. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях. Методические рекомендации / ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена». – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2015.
16. А.Д. Каприн, Р.Г. Абузарова. Фармакотерапия онкологической боли в России. Реальность и перспективы // *Материалы Международного медицинского конгресса «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ»*. Москва. 2014. URL: www.palliated.ru/files/download/file335.html (дата обращения 15.01.2017).
17. А.В. Соснов, С.В. Садовников, Ф.М. Семченко, К.А. Руфанов, В.Н. Тохмахчи, А.А. Соснова, И.А. Тюрин. Сильнодействующие ненаркотические анальгетики как направление развития фармацевтики // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 1 (14). С. 196–207.
18. R. Sheu, D. Lussier, A. Rosenblum, et al. Prevalence and characteristics of chronic pain in patients admitted to an outpatient drug and alcohol treatment program // *Pain Med*. 2008. V. 9 (7). P. 911–917.
19. M. Egli, G.F. Koob, S. Edwards. Alcohol dependence as a chronic pain disorder // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2012. V. 36 (10). P. 2179–2192.
20. A.V. Apkarian, V. Neugebauer, G. Koob, et al. Neural mechanisms of pain and alcohol dependence // *Pharmacol Biochem Behav*. 2013. V. 112. P. 34–41.
21. J.L. Riley, C. King. Self-report of alcohol use for pain in a multi-ethnic community sample // *J Pain*. 2009. V. 10 (9). P. 944–952.
22. Horn-Hofmann et al. The effect of nonrecurring alcohol administration on pain perception in humans: a systematic review // *Journal of Pain Research*. 2015. V. 8. P. 175–187.
23. Повышение доступности наркотических и психотропных средств для использования в медицинских целях. Распоряжение Правительства РФ № 1403-р от 01.07.2016.
24. A.L. Harvey. Toxins and drug discovery. Review // *Toxicon*. 2014. V. 92. P. 193–200.
25. Обезболивание при раке. – Женева. ВОЗ. 1998. 75 с. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/141317/1/5225017924.pdf> (дата обращения 11.02.2017)
26. A. Caraceni et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC // *Lancet Oncol*. 2012. V. 13 (2). P. 58–68.
27. P. Beaulieu, D. Lussier, F. Porreca, A. Dickenson. *Pharmacology of Pain*. – Seattle: IASP Press, 2010. 638 p.
28. A.S. Reddy, S. Zhang. Polypharmacology: drug discovery for the future // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013. V. 6 (1). P. 43–47.
29. M. Duerden, T. Avery, R. Payne. Polypharmacy and medicines optimisation. – London. The King's Fund. 2013. 56 p. URL: https://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf (дата обращения 15.04.2017).
30. K. Barnett, S.W. Mercer, M. Norbury, G. Watt. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study // *The Lancet*. (2012). V. 380. P. 37–43.
31. C.E. Argoff, D.I. Silvershnein. A Comparison of Long- and Short-Acting Opioids for the Treatment of Chronic Noncancer Pain: Tailoring Therapy to Meet Patient Needs // *Mayo Clin Proc*. 2009. V. 84 (7). P. 602–612.
32. А.В. Соснов, С.С. Голубев, Б.С. Пункевич, С.В. Садовников, Е.М. Загребин, И.С. Родина, Ф.М. Семченко, А.А. Соснова. Стандартные образцы контролируемых сильнодействующих компонентов препаратов анальгетиков // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 1 (14). С. 216–223.
33. В.А. Семенченя, О.М. Конопацкова, Е.А. Валах. Некоторые аспекты медикаментозного лечения хронической боли онкологического генеза: Методические рекомендации для врачей. – Саратов. 2014. 25 с.

34. P. Vergne-Salle. Лестница обезболивания ВОЗ: подходит ли она при боли в суставах? От НПВП к опиоидам // IASP. 2016. Fast sheet № 18.
35. М.Л. Кукушкин. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли // Лечащий Врач. 2008. № 4(8). URL: <https://www.lvrach.ru/2008/04/5002175/> (дата обращения 15.04.2017).
36. T.T. Kararli, K. Sedo, J. Bossart. Fixed-Dose Combination Products. Review // Drug Development & Delivery. 2014. V. 5. URL: <http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/FIXEDDOSE-COMBINATIONS-FixedDose-Combination-Produ-661.aspx#sthash.HL7Nq3sB.dpuf> (дата обращения 11.02.2017)
37. Thomson Reuters Integrity. URL: http://ip-science.thomsonreuters.com/pharma/integrity_whatsnew/ (дата обращения 07.02.2017).
38. J. Demeules, V. Rollason, V. Piguet, P. Dayer. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations // European Journal of Anaesthesiology 2003. V. 20 (28). P. 7–12
39. R.B. Raffa. Analgesic combinations // J Pain. 2010. V. 11(8). P. 701–709.
40. I. Gilron, T.S. Jensen, A.H. Dickenson. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside // Lancet Neurol 2013. V. 12. P. 1084–95
41. (A) List of Narcotic analgesic combinations. URL: <https://www.drugs.com/drug-class/narcotic-analgesic-combinations.html> (дата обращения 07.02.2017). (B) Analgesics, Opioid Combos. URL: <http://reference.medscape.com/drugs/analgesics-opioid-combos> (дата обращения 07.02.2017).
42. A. Gatti, E. Sabato. Oxycodone/paracetamol: a low-dose synergic combination useful in different types of pain // Clin Drug Investig. 2010. V. 30 (2). P. 3–14.
43. J.V. Pergolizzi (Jr.), M. van de Laar, R. Langford, H.-U. Mellingerhoff. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain // Journal of Pain Research. 2012. V. 5. P. 327–346.
44. R.B. Raffa, J.V. Pergolizzi, D.J. Segarnick, R.J. Tallarida. Oxycodone combinations for pain relief // Drugs Today (Barc). 2010. V. 46(6). P. 379–398.
45. J. Moore et al. Dexametopfen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain // The Journal of Headache and Pain. 2015. V. 16. P. 60.
46. P. Palmer. Compositions and methods for mild sedation, anxiolysis and analgesia in the procedural setting. EP2488156 A1. Acelrx Pharmaceuticals, Inc. 2012. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00894699> (дата обращения 20.03.2017).
47. N. Zeynep, I. Akcaboy, Y. Erkan, I. Akcaboy, et al. Spinal anesthesia with low-dose bupivacaine-fentanyl combination: a good alternative for day case transurethral resection of prostate surgery in geriatric patients // Rev. Bras. Anesthesiol. 2012. V. 62 (6). P. 753–761.
48. D.L. Cichewicz. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics // Life Sci. 2004. V. 74(11). P. 1317–1324.
49. J. Elikkottill, P. Gupta, K. Gupta. The analgesic potential of cannabinoids // J Opioid Manag. 2009. V. 5(6). P. 341–357.
50. L.R. Gerak, C.P. France. Combined Treatment with Morphine and Δ9-Tetrahydrocannabinol in Rhesus Monkeys: Antinociceptive Tolerance and Withdrawal // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2016. V. 357 (2). P. 357–366.
51. D.R. Maguire, C.P. France. Interactions between cannabinoid receptor agonists and mu opioid receptor agonists in rhesus monkeys discriminating fentanyl // Eur J Pharmacol. 2016. V. 5 (784). P. 199–206.
52. Sebastiano Mercadante. Opioid combination: rationale and possible clinical applications // Ann Palliat Med. 2013. V 2(4). P. 189–196.
53. P.-P. Yang, G.-C. Yeh, E.Y.-K. Huang, P.-Y. Law, H.H. Loh, P.-L. Tao. Effects of dextromethorphan and oxycodone on treatment of neuropathic pain in mice // Journal of Biomedical Science. 2015. V. 22. P. 81.
54. C. Gharibo. Managing Chronic Moderate to Severe Pain-EMBEDA® (Morphine Sulfate and Naltrexone Hydrochloride) Extended Release Capsules for Oral Use // US Neurology. 2010. V. 6(1). P. 18–22.
55. L.R. Webster. Oxytrex: an oxycodone and ultra-low-dose naltrexone formulation // Expert Opin Investig Drugs. 2007. V. 16(8). P. 1277–83.
56. TALWIN Nx. NDA 018733/S-015. FDA Reference ID:2909136. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018733s015lbl.pdf (дата обращения 11.02.2017)
57. X. Wang, Y. Zhang, et al. Pharmacological characterization of the opioid inactive isomers (+)-naltrexone and (+)-naloxone as antagonists of toll-like receptor 4 // Br. J. Pharmacol. 2016. V. 173(5). P. 856.
58. V. Fernández-Dueñas, R. Poveda, et al. Fentanyl-trazodone-paracetamol triple drug combination: multimodal analgesia in a mouse model of visceral pain // Pharmacol Biochem Behav. 2011. V. 98(3). P. 331–336.
59. E. Schachtel, S. Daniels, et al. Results from using the nausea intensity scale: The severity of nausea is significantly reduced by CL-108 compared with a standard hydrocodone/acetaminophen analgesic when used to treat moderate-to-severe pain // 16th World Congr Pain. Yokohama. September 26–30. 2016.
60. B. Schachte, et al. Clinically meaningful pain relief in patients with moderate to severe acute pain treated with CL-108 // 16th World Congr Pain. Yokohama. 2016.
61. K. Newman, J. Carsi, S. Han. Analgesic efficacy and safety of oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg compared with oxycodone 5 mg/acetaminophen 325 mg and hydrocodone 7,5 mg/acetaminophen 500 mg in the dental and orthopedic pain models // 25th Annu Sci Meet. Am Pain Soc. San Antonio. 2006.
62. J. Mao, M.S. Gold, M. Backonja. Combination Drug Therapy for Chronic Pain: A Call for More. Clinical Studies // J Pain. 2011. V. 12(2). P. 157–166.
63. A.A. Weinbroum et al. The role of dextromethorphan in pain control // Canadian Journal of Anaesthesia. 2000. V. 47(6). P.585-96.
64. Постановление Правительства РФ №681 от 30 июня 1998 г. «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). URL: <http://base.garant.ru/12112176/#ixzz4YBIIQjX> (дата обращения 15.03.2017).
65. V. Fernández-Dueñas, R. Poveda, S. Sánchez, F. Ciruela. Synergistic interaction between fentanyl and a tramadol: paracetamol combination on the inhibition of nociception in mice // J Pharmacol Sci. 2012. V. 118(2). P. 299–302.
66. R.B. Raffa, R.J. Tallarida, R Taylor. Fixed-dose combinations for emerging treatment of pain // Expert Opin Pharmacother. 2012. V. 13(9). P. 1261-70.
67. N. Sambol, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of an NMDA-enhanced analgesic EN3231 in chronic pain patients who are slow and fast metabolizers of dextromethorphan // 10th World Congr Pain. San Diego. 2002. Abst 187-P183.
68. B.S. Galer, et al. MorphiDex(R) (morphine sulfate/dextromethorphan hydrobromide combination) in the treatment of chronic pain: Three multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trials fail to demonstrate enhanced opioid analgesia or reduction in tolerance // Pain. 2005. V. 115(3). P. 284.
69. Veterinary Anesthesia and Analgesia. 5th Ed. / Ed. by K.A. Grimm. – Wiley. 2015. 1072 p.
70. Veterinary Anesthetic and Analgesic Formulary. Animal care and use program. University of Colorado. URL: <http://www.colorado.edu/innovate/sites/default/files/attached-files/CU%20Denver%20Analgesic%20%26%20Anesthetic%20Drug%20Formulary.pdf> (дата обращения 10.02.2017)
71. J.A.E. Hubbell et al. The use of sedatives, analgesic and anaesthetic drugs

- in the horse: An electronic survey of members of the American Association of Equine Practitioners (AAEP) // *Equine Veterinary Journal*. 2010. V. 42(6). P. 487–493.
72. J.A.E. Hubbell. Evaluation of midazolam-ketamine-xylazine infusion for total intravenous anesthesia in horses // *American Journal of Veterinary Research*. 2012. V. 73(4). P. 470–5.
 73. A.K. Chan, C. W. Cheung, Y.K. Chong. Alpha-2 agonists in acute pain management // *Expert Opin Pharmacother*. 2010. V. 11(17). P. 2849–68.
 74. J.A. Giovannitti, S.M. Thoms, J.J. Crawford. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications // *Anesth Prog*. 2015. V. 62(1). P. 31–38.
 75. D.D. Price, D.J. Mayer, J. Mao, F.S. Caruso. NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance // *J Pain Symptom Manage*. 2000. V. 19(1). P. 7–11.
 76. K. Subramaniam, B. Subramaniam, R. Steinbrook. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review // *Anesth Analg*. 2004. V. 99(2). P. 482–95.
 77. D. Jamero, A. Borghol et al. The Emerging Role of NMDA Antagonists in Pain Management. U.S. Pharmacist. URL: http://www.medscape.com/viewarticle/744071_3 (дата обращения 02.02.2017).
 78. C.S. Bonnet, A.S. Williams, et al. AMPA/kainate glutamate receptors contribute to inflammation, degeneration and pain related behaviour in inflammatory stages of arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2015. V. 74(1). P. 242–51.
 79. D.R. Kirkpatrick et al. Transmission pathways and mediators as the basis for clinical pharmacology of pain // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016. V. 4. P. 1–25.
 80. A Study to Evaluate the Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of ARX-F03 Sublingual Sufentanil/Triazolam Nano-Tab™ in Patients Undergoing an Elective Abdominal Liposuction Procedure // *ClinicalTrials*. AcclRx Pharmaceuticals, Inc. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00894699> (дата обращения 02.02.2017).
 81. D. Perret, Z.D. Luo. Targeting voltage-gated calcium channels for neuropathic pain management // *Neurotherapeutics*. 2009. V. 6(4). P. 679–92.
 82. S. Goyal et al. Comparison of the Effects of Zonisamide, Ethosuximide and Pregabalin in the Chronic Constriction Injury Induced Neuropathic Pain in Rats // *Ann Med Health Sci Res*. 2015. V. 5(3). P. 189–96.
 83. J.A. Fidler, Y.A. Jamal, et al. GABA antagonist, delays return of righting reflex in mice after isoflurane anesthesia but does not significantly alter dendritic spine density. 46th Annu Meet Soc Neurosci. San Diego // 2016. Abst 343.20.
 84. P. Compton, P. Kehoe, K. Sinha. Gabapentin improves cold-pressor pain responses in methadone-maintained patients // *Drug Alcohol Depend*. 2010. V. 109(1–3). P. 213–9.
 85. N. Stoicea, D. Russell, G. Weidner, M. Durda, Sergio D. Bergese. Opioid-induced hyperalgesia in chronic pain patients and the mitigating effects of gabapentin // *Front Pharmacol*. 2015. V. 27. P. 96–104.
 86. D.R. Maguire, C.P. France. Impact of efficacy at the μ -opioid receptor on antinociceptive effects of combinations of μ -opioid receptor agonists and cannabinoid receptor agonists // *J Pharmacol Exp Ther*. 2014. V. 351(2). P. 383–9.
 87. F. Shen, P.R. Tsuruda, J.A. Smith, G.P. Obedencio, W.J. Martin. Relative contributions of norepinephrine and serotonin transporters to antinociceptive synergy between monoamine reuptake inhibitors and morphine in the rat formalin model // *PLoS One*. 2013. V. 8(9). P. 74891.
 88. M.L. Banks, K.C. Rice, S.S. Negus. Antinociceptive interactions between μ -opioid receptor agonists and the serotonin uptake inhibitor clomipramine in rhesus monkeys: role of μ agonist efficacy // *J Pharmacol Exp Ther*. 2010. V. 335(2). P. 497–505.
 89. J.X. Li, W. Koek, K.C. Rice, C.P. France. Effects of direct- and indirect-acting serotonin receptor agonists on the antinociceptive and discriminative stimulus effects of morphine in rhesus monkeys // *Neuropsychopharmacology*. 2011. V. 36(5). P. 940–949.
 90. Pain Management in Veterinary Practice / Editors: Christine M. Egger, Lydia Love, Tom Doherty. – NY: John Wiley & Sons, Ltd. 2014. 447 p.
 91. D.L. Cichewicz, S.P. Welch, F.L. Smith. Enhancement of transdermal fentanyl and buprenorphine antinociception by transdermal delta9-tetrahydrocannabinol // *Eur J Pharmacol*. 2005. V. 525 (1–3). P. 74–82.
 92. R.G. Pertwee. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012. V. 367(1607). P. 3353–3363.
 93. I.A. Aljuffali, C.-F. Lin, C.-H. Chen & J.-Y. Fang. The codrug approach for facilitating drug delivery and bioactivity // *Expert Opin on Drug Delivery*. 2016. V. 13 (9). P. 1311–1325.
 94. H.K. Dhooper. Opioid-Cannabinoid Codrugs with Enhanced Analgesic and Pharmacokinetic Profile: PhD dissertation. University of Kentucky. 2010. 160 p.
 95. J.L. Wiley, M.M. O'connell, M.E. Tokarz, M.J. Wright. Pharmacological effects of acute and repeated administration of Delta(9)-tetrahydrocannabinol in adolescent and adult rats // *J Pharmacol Exp Ther*. 2007. V. 320 (3). P. 1097–1105.
 96. Abuse-Deterrent Opioids – Evaluation and Labeling Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Clinical Medical. 2015. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM334743.pdf> (дата обращения 11.02.2017)
 97. R. Moonman-Li, C.A. Motycka, L.D. Inge, et al. A review of abuse-deterrent opioids for chronic nonmalignant pain // *P&T*. 2012. V. 37(7). P. 412–418.
 98. H. Soltani, A. Pardakhty. Marketed New Drug Delivery Systems for Opioid Agonists/Antagonists Administration: A Rapid Overview // *Addict Health*. 2016. V. 8(2). P. 115–122.
 99. L.R. Webster, E.A. Kopecky, M.D. Smith, A.B. Fleming. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study to Evaluate the Intranasal Human Abuse Potential and Pharmacokinetics of a Novel Extended-Release Abuse-Deterrent Formulation of Oxycodone // *Pain Med*. 2016. V. 17(6). P. 1112–30.
 100. M.E. Schatman, L.R. Webster. The health insurance industry: perpetuating the opioid crisis through policies of cost-containment and profitability // *J Pain Res*. 2015. V. 18(8). P. 153–158.
 101. D.A. Tompkins, R.K. Lanier, J.A. Harrison, E.C. Strain, G.E. Bigelow. Human abuse liability assessment of oxycodone combined with ultra-low-dose naltrexone // *Psychopharmacology (Berl)*. 2010. V. 210(4) P. 471–480.
 102. L.R. Webster, J. Markman, E.J. Cone, G. Niebler. Current and future development of extended-release, abuse-deterrent opioid formulations in the United States // *Postgraduate Medicine*. 2017. V. 129(1). P. 102–110.
 103. S.G. Severtsona, M.S. Ellis, S.P. Kurtzc. Sustained reduction of diversion and abuse after introduction of an abuse deterrent formulation of extended release oxycodone // *Drug and Alcohol Dependence*. 2016. V. 168 P. 219–229.
 104. S.D. Passik. Issues in long-term opioid therapy: unmet needs, risks, and solutions // *Mayo Clin Proc*. 2009. V. 84(7). P. 593–601.
 105. I. Kissin. The Development of New Analgesics Over the Past 50 Years: A Lack of Real Breakthrough Drugs // *Anesthesia and analgesia*. 2010. V. 110(3). P. 780–789.
 106. J.E. Barrett. Perspectives and Trends in Pharmacological Approaches to the Modulation of Pain // *Adv Pharmacol*. 2016. V. 75. P. 1–33.