

1 – ОАО «Федеральный научно-технический центр метрологии систем экологического контроля «Инверсия» (ОАО ФНТЦ «Инверсия»), 107031, Россия, г. Москва, ул. Рождественка, 27

2 – Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт), 119049, Россия, г. Москва, Ленинский пр., 9

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

1 – Federal S&T Center «Inversiya», 27, Rozdestvenka str., Moscow, 107031, Russia

2 – Federal Agency on Technical Regulation and Metrology (Rosstandart), 9, Leninskiy pr., Moscow, 115093, Russia

3 – Federal State Unitary Enterprise State Pharmaceutical Plant (FSUE «GosZMP»), 23, Entuziastov highway, Moscow, 111024, Russia

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

ОЦЕНКА ПОТРЕБНОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ АНАЛЬГЕТИКАХ

А.В. Соснов^{1,3*}, С.С. Голубев², Б.С. Пункевич¹, С.В. Садовников¹,
Ф.М. Семченко³, В.Н. Тохмахчи³, А.А. Соснова³

Резюме. На основе сравнительного анализа медицинского потребления сильнодействующих анальгетиков в экономически развитых странах обоснована необходимость увеличения отечественного производства субстанций сильнодействующих анальгетиков более чем на порядок, а также предложен список наиболее актуальных для производства анальгетиков как для хронических пациентов, так и для использования в чрезвычайных ситуациях. Показано, что производство субстанций сильнодействующих анальгетиков в РФ к 2020 г. должно составлять до 5–6 тонн в морфиновом эквиваленте. Данный объем учитывает необходимость расширения разнообразия лекарственных форм, удобных для пациента, включая трансдермальные, трансмукозальные, интраназальные и др. Доля природных и полусинтетических опиатных анальгетиков должна составлять не менее 50% от общего производства в морфиновом эквиваленте. Использование генно-модифицированных сортов опиумного мака позволяет получать сырье с заданным содержанием целевых алкалоидов. Предложено организовать производство контролируемых субстанций анальгетиков на одном из перепрофилируемых военных объектов, а также воссоздать биотехнологическое производство сырья на основе генно-модифицированных сортов мака. Данный подход позволит производить субстанции сильнодействующих анальгетиков в интересах всех фармпроизводителей РФ. Предложено организовать производство стандартных образцов (ГСО) состава и свойств фармацевтически значимых наркотических и психотропных веществ в интересах всех потребителей РФ – более 250 организаций в области промышленности, здравоохранения, обеспечения правопорядка и химической безопасности РФ.

Ключевые слова: наркотический анальгетик, фармацевтическая субстанция, полусинтетический анальгетик, морфиновый эквивалент, генно-модифицированный мак, стандартный образец.

ASSESSMENT OF THE RUSSIAN FEDERATION REQUIREMENT IN POTENT ANALGESICS

A.V. Sosnov^{1,3*}, S.S. Golubev², B.S. Punkevich¹, S.V. Sadovnikov¹, F.M. Semchenko³, V.N. Tohmahchi³,
A.A. Sosnova³

Abstract. According to comparative analysis of medical consumption of potent analgesics in economically developed countries was justified the need to increase production of active ingredients of potent analgesics in Russia by more than ten times. Also a list of the most relevant analgesics for production for chronic patients and for use in emergency situations was provided. It was shown that the production of substances of potent analgesics in Russia by 2020 should be increased up to 5–6 tons in morphine equivalent. This amount takes into account the need to expand diversity of dosage forms suitable for patient, including transdermal, transmucosal, intranasal, and others. The proportion of natural and semi-synthetic opioid analgesics should be at least 50% of the total production in morphine equivalent. Use of genetically modified varieties of opium poppy allows to obtain the raw material with a predetermined content of target alkaloids. It is proposed to organize production of active analgesics ingredients at one of repurposed military facilities, as well as recreate biotechnological production of raw materials on the basis of genetically modified varieties of poppy. This approach allows to produce active analgesics ingredients for all pharmaceutical manufacturers of Russian Federation. It is proposed to organize production of certified reference materials of significant pharmaceutical drugs and psychotropic substances for all Russian consumers – more than 250 licensed organizations in industry, health care, law enforcement, chemical safety and security.

Keywords: narcotic analgesic, pharmaceutical ingredient, semi-synthetic opioid, morphine equivalent, genetically modified poppy, certified reference material.

ВВЕДЕНИЕ

Острый дефицит в РФ 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. Поэтому одним из наиболее актуальных направлений импортозамещения в области фармацевтики является создание отечественных производств силь-

нодействующих анальгетиков, а также близких к ним по ряду физиологических эффектов анестетиков и соответствующих им ветеринарных препаратов. Область сильнодействующих анальгетиков и анестетиков имеет ряд специфических особенностей, а именно: выраженные физиологические эффекты, действие в малых дозах, преимущественное фармацевтическое применение индивидуальных стереоизомеров, возможность создания разнообразных лекарственных форм (инъекционных, трансдермальных, интраназальных, ин-

галяционных и др.), побочные центральные эффекты (для действующих на ЦНС), вероятность развития различных зависимостей (при наличии наркотических или психотропных эффектов), отнесение большинства веществ к первому классу 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 часть данных физиологически активных веществ находится под национальным и международным контролем, что накладывает специфику и ограничения на международную торговлю препаратами, субстанциями и их основными прекурсорами. Вещества с экстремально высокой активностью (эффективные дозы в области единиц мкг/кг, что, конечно, более характерно для ветеринарных препаратов, чем для фармацевтических) рассматриваются зарубежными авторами в качестве крайне опасных при криминальном использовании. Наркотические и психотропные компоненты лекарств и их прекурсоры подпадают под действие Конвенции ООН о борьбе с незаконным оборотом наркотических средств и психотропных веществ [1] и других соглашений [2–4]. Это не только усложняет и увеличивает стоимость закупки за рубежом (более субстанций, чем готовых препаратов), но и создает риск срыва поставок по широкому спектру форс-мажорных обстоятельств, включая возможные санкции.

За последние десятилетия во многих странах Западной Европы, в 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 связывают с ростом онкологической патологии (характерно для РФ, но не для США и ЕС); хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата; бытового и производственного травматизма; травм, полученных в военных конфликтах (характерно для США) и стихийных бедствиях, а также проблемами адаптации населения к социальному стрессу [5]. Также следует отметить вероятность резкого увеличения потребности в таких препаратах при крупных чрезвычайных ситуациях, катастрофах и вооруженных конфликтах.

Поэтому создание отечественных производств субстанций сильнодействующих анальгетиков и анестетиков является не только актуальной, коммерчески и социально значимой задачей, но и необходимо для создания государственного резерва препаратов в рамках функционирования медицины катастроф и других государственных задач в области обеспечения безопасности.

С точки зрения фармакоэкономики мировой рынок препаратов для терапии боли демонстрирует устойчивый рост примерно 3,2% в год. Прогнозируется увеличение объема продаж препаратов анальгетиков и изделий на их основе в развитых странах с

\$37,8 млрд в 2015 г. до \$40,8 млрд в 2020 г. [6]. С учетом вспомогательных препаратов и изделий, включающих средства терапии боли, глобальный рынок средств обезболивания оценивался примерно в \$50 млрд в 2013 г. [7] (см. рисунок 1).

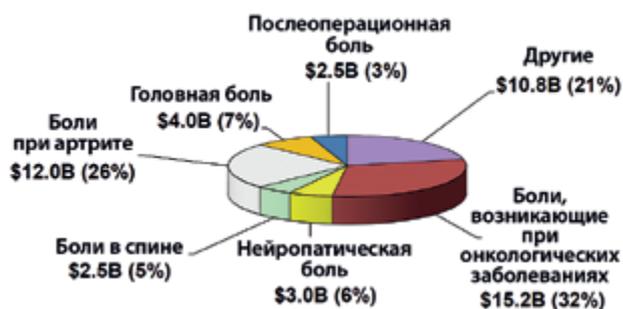


Рисунок 1. Структура рынка препаратов и изделий для терапии различных видов боли [8]

Опиаты занимают основную часть мирового рынка препаратов для терапии сильной и средней боли. На рисунке 2 представлена сравнительная динамика роста производства морфина, полусинтетических и синтетических опиатов. Понятие «статистическая условная суточная доза» (СУСД) используется в качестве условной единицы измерения для целей статистического анализа и не представляет собой рекомендуемую дозу приема. Эта единица используется в случае обобщения данных о наркотических средствах и психотропных веществах, имеющих разную силу действия и, следовательно, разную суточную дозировку, для того чтобы показать общее количество имеющихся в наличии веществ в сопоставимых единицах измерения. Из приведенных на рисунке 2 данных следует, что по количеству единичных доз препараты на основе морфина составляют примерно ¼ мирового потребления сильных анальгетиков и примерно столько же составляют полусинтетические опиаты, в основном получаемые на основе продуктов, экстрагируемых из маковой соломки и опия. Таким образом, мировой рынок опиатов в 2009 г. примерно на половину был обеспечен препаратами на основе природных веществ, получаемых из опийного мака. Общемировое производство опиатного сырья с высоким содержанием морфина оценивается до 700 тонн в морфиновом эквиваленте [9]. Наиболее заметно выросли объемы производства фентанила, который в пересчете на основе СУСД занимает первое место в мире среди синтетических опиатов по масштабам производства. По своему обезболяющему действию фентанил приблизительно в 100 раз превосходит морфин и применяется для анестезии в крайне малых дозах (0,005–0,1 мг в форме раствора для инъекций). Для снятия сильной боли в развитых странах все шире применяются пластыри с контролируемым высвобождением фентанила, которые содержат более высокие дозы этого вещества (могут использоваться до трех дней, но реально используется менее

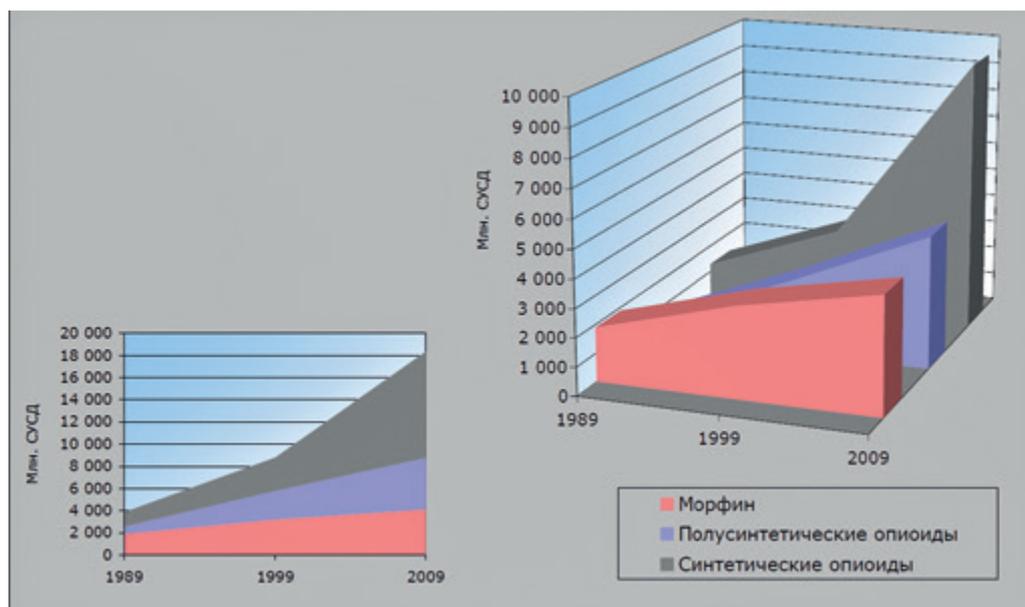


Рисунок 2. Динамика мирового производства опиатов для медицинского использования в миллионах статистических условных (поддерживающих) суточных доз (СУСД/S-DDD) за 20 лет [10]

50% вещества из состава пластыря), что также обуславливает рост производства фентанила. За 20 лет существенно выросли объемы мировой торговли наркотическими медицинскими средствами: морфином – в пять раз, фентанилом – почти в 300 раз, оксикодоном – более чем в 130 раз (рисунок 2).

В качестве альтернативы опиатам прогнозируется выход на рынок (в ближайшие 5 лет) сильнодействующих ненаркотических анальгетиков на основе природного тетродотоксина (ТТХ), которые смогут конкурировать с опиатами при купировании сильной и средней боли [11]. Это может увеличить объем продаж анальгетиков для потенциально трудоспособных пациентов и несколько изменить схемы купирования средней и сильной боли в целом.

ОЦЕНКА ПОТРЕБНОСТИ ПАЦИЕНТОВ РФ В СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ АНАЛЬГЕТИКАХ

Анализ текущей ситуации по обеспечению сильнодействующими анальгетиками в РФ можно провести на основе оценки ситуации медицинскими профессионалами РФ, а также на основе сравнения данных по объему и структуре потребления анальгетиков пациентами РФ и пациентами экономически развитых стран. Согласно мировой клинической практике к сильным анальгетикам принято относить главным образом вещества, действующие на центральную нервную систему (ЦНС), – химически разнообразные агонисты опиатных рецепторов (опиаты), а также некоторые антагонисты NMDA-рецептора и агонисты альфа-2-

адренорецепторов, используемые в схемах мультимодальной аналгезии совместно с опиатами. К сильным анальгетикам также относят специфические препараты, вводимые исключительно интратекально, например зиконотид [12]. Среди сильных ненаркотических анальгетиков, действующих на периферическую систему передачи нервных импульсов (ПНС), можно выделить находящийся на заключительных стадиях клинических исследований блокатор фармакологически значимых натриевых каналов нейронов ПНС – тетродотоксин (ТТХ). Реально для терапии умеренной боли используются значительно более слабые (более чем в тысячу раз) ненаркотические местные анестетики и анальгетики – левобупивакаин и ропивакаин [11]. Дулоксетин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, в 2010–2012 гг. был одобрен в США и Канаде для терапии различных видов хронической боли средней интенсивности. В реальной клинической практике к сильнодействующим компонентам анальгетиков относят в основном опиаты и кетамин [13]. Эти вещества наиболее широко используются для купирования сильной и средней ноцицептивной и нейропатической боли. Препараты на их основе составляют более половины рынка средств терапии боли.

Для сравнения эквивалентных доз наркотических анальгетиков и мощности анальгетического эффекта препаратов для человека широко 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 конкретного фармпрепарата) оценивается эквивалентная доза (мг) и относительная мощность действия в единицах MED [14]. Имеется практика оценки в MED потенциала и ненаркотических анальгетиков. Эквивалент морфина также используется в фармакоэкономических исследованиях для оценки потребности пациентов различных стран и регионов в препаратах сильных анальгетиков. Наиболее часто MED используется для оценки потребностей в препаратах для паллиативной анальгезии.

Потребность в анальгетиках для паллиативной помощи вносит основной вклад в оценку суммарной потребности РФ в сильнодействующих анальгетиках, поскольку РФ (наряду со странами Европы) является регионом с высокой потребностью в паллиативной анальгезии – 307–467 пациентов на 100000 чел. населения [14]. Наибольшую потребность в паллиативной анальгезии испытывают пациенты со злокачественными новообразованиями (ЗНО); ВИЧ-инфицированные, имеющие вторичные заболевания; пациенты с диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническими обструктивными заболеваниями легких в последних стадиях. На рисунке 3 показана распространенность симптомов для различных категорий пациентов.

Согласно оценкам отечественных медицинских профессионалов в РФ в 2013 г. [16-18]:

- зарегистрировано всего 3,098 млн больных с ЗНО;
- зарегистрировано 535 887 новых случаев;
- умерло от ЗНО 288 636 взрослых и 998 детей (до 19 лет).

При этом частота развития хронической боли в зависимости от стадии развития опухоли составляет [18]: начальная стадия – 50%; распространенная стадия – 75–80%; терминальная стадия – до 90%.

Количество больных ВИЧ в РФ составляет более 1 млн человек, при этом число больных, имевших вторичные заболевания (на 2013 г.), – более 110 тыс. чел. [19]. Оценка выборки пациентов, имевших одно или несколько вторичных заболеваний (состояние тя-

желое – 14,7%, средней тяжести – 61,5%), показывает, что 69,7% имели хотя бы один вид боли, из них 44,1% страдали более чем одним видом боли. 67% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническими обструктивными заболеваниями легких в терминальной стадии нуждаются в интенсивном обезболивании [20]. Для 7–20% больных диабетом требуется купирование выраженной боли [21].

В настоящее время делаются попытки создать единый реестр номеров медицинских полисов застрахованных, которые нуждаются в наркотических и психотропных препаратах с обезболивающим действием [22].

По данным Международного комитета по контролю над наркотиками, Россия занимает 38-е место из 42 по доступности наркотического обезбоживания в Европе и 82-е место в мире. В своем докладе Комитет привел сравнительные данные: в России уровень использования наркотических лекарств составил 107 статистических условных суточных доз (СУСД) на миллион человек в сутки. Показатель меньше 200 СУСД оценивается как недостаточный, а 100 СУСД – как крайне недостаточный. Иными словами, Россия относится к группе стран с недостаточным уровнем обеспечения такими препаратами. 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 [23].

В России, по расчётам Центра паллиативной помощи онкологическим больным, в обезболивании сильнодействующими анальгетиками нуждаются 433 тыс. человек [24]. Паллиативную анальгезию получали только 26358 больных, то есть всего 13,2% [24, 25]. Рациональный расход морфинового эквивалента на одного хронического неизлечимого пациента в терминальной стадии, по оценкам специалистов РФ, составляет примерно 6 г [25]. По оценкам специалистов США и ЕС – более 10 г [14]. По оценке ВОЗ, текущее среднее потребление морфина в РФ – от 0,1 до 1 г на одного пациента в терминальной стадии [14], общее потребление опиатов в морфиновом эквиваленте несколько выше.

Для оценки потребности пациентов РФ в препаратах сильнодействующих анальгетиков (только для паллиативной анальгезии) можно использовать две близкие по сути методики расчёта.

1. Оценку на основе общего числа нуждающихся в анальгезии (433 тыс. больных), сделанную профессионалами РФ в 2013 г. [25], без учета Крыма. При расходе 6 г морфинового эквивалента на одного пациента необходимо произвести 2598 кг морфинового эквивалента в год, при расходе 10 г на одного пациента – 4300 кг морфинового эквивалента в год.



Рисунок 3. Распространенность патологических симптомов в течение финального года жизни больного [15]

- Расчёт на основе оценки ВОЗ по региону Европа – Россия: нуждающимися в паллиативной помощи в конце жизни (в анальгезии нуждаются до 90%) являются от 307 до 467 пациентов на 100 тыс. населения. Согласно данным Росстата общая численность населения России на 1 января 2016 года составляет 146519759 человек (с Крымом) [26]. Таким образом, необходимо обеспечить потребность в анальгетиках от 405 до 615 тыс. больных, что составляет от 2430–4050 до 3690–5535 кг морфинового эквивалента в год.

Оценка минимально необходимого объема годового производства субстанций наркотических анальгетиков в РФ на основе СУСД дает в морфиновом эквиваленте 3,5–4 тонны при условии использования инъекционных препаратов. Принимая во внимание ускоренный рост доли неинвазивных препаратов сильных анальгетиков, например трансдермальных терапевтических систем (более удобных и атравматичных для хронических пациентов, но требующих большего расхода анальгетика), производство субстанций анальгетиков только для паллиативных пациентов должно составлять около 5 тонн/год в морфиновом эквиваленте.

В прогнозе на 2020 г. (год завершения госпрограммы «Фарма-2020» [27]) в качестве опорного значения только для паллиативных пациентов РФ можно оценить потребность в 5 тонн морфинового эквивалента в год. Реальное годовое производство отечественных анальгетиков в морфиновом эквиваленте в последние годы можно оценить в 300 ± 30 кг морфинового эквивалента в год. В период 2009–2011 гг. средний показатель потребления морфинового эквивалента в РФ составлял 278,1 кг/год, что достаточно для нормального лечения примерно 45028 человек [25, 28]. Это составляет примерно 10% от числа нуждающихся в паллиативной анальгезии. Схемы мультимодальной анальгезии, например средний или сильный опиоид плюс/минус ненаркотический анальгетик плюс/минус адъювантное средство, позволяют несколько снизить остроту дефицита сильных анальгетиков в РФ, но не решают проблему в принципе. Сочетание дефицита сильных анальгетиков и несовершенства законодательства РФ создают еще и острый социальный аспект данной проблемы [29, 30].

В разделе А рекомендаций, касающихся обеспечения наличия наркотических средств и психотропных веществ, доклада Международного комитета по контролю над наркотиками ООН отмечено: «Правительствам следует оценивать фактические потребности национальных систем здравоохранения в веществах, находящихся под международным контролем; рассчитывать свои годовые потребности в таких веществах и своевременно представлять Комитету исчисления, касающиеся наркотических средств, и оценки потребностей в психотропных веществах. Если национальные потребности приближаются к нижней границе диапазона потребностей по региону, прави-

тельствам, возможно, следует критически изучить методы оценки своих медицинских потребностей в наркотических средствах и психотропных веществах» [23].

Таким образом, производство отечественных субстанций и препаратов сильнодействующих анальгетиков (реально в основном опиатов) является первоочередной медицинской и социальной государственной задачей. Производство в РФ должно быть увеличено более чем в 10 раз только для удовлетворения потребностей паллиативной анальгезии и составлять к 2020 г. (в пересчете на субстанцию) 4–5 тонн морфинового эквивалента в год. С учетом потребностей других категорий пациентов это количество должно быть увеличено.

В чрезвычайных ситуациях, вызванных стихийными бедствиями и антропогенными катастрофами, может возникать внезапная и острая потребность в лекарственных средствах, содержащих контролируемые вещества. Такая ситуация сложилась, например, после разрушительного землетрясения на Гаити в январе 2010 года. Тогда для оказания медицинской помощи многочисленным пострадавшим от землетрясения срочно потребовались контролируемые вещества, в частности морфин и пентазоцин [23]. Для решения этой проблемы ВОЗ в консультации с Комитетом разработала типовые руководящие принципы международного снабжения контролируемые лекарственными средствами в целях оказания неотложной медицинской помощи [31].

Для интенсивного обезболивания военнослужащих стран НАТО в полевых условиях используются главным образом опиаты (морфин, фентанил) и кетамин [32–36]. Для гражданской предгоспитальной интенсивной анальгезии (prehospital analgesia) рекомендовано использовать: морфин, фентанил, кетамин, алфентанил, налбуфин, буторфанол, трамадол. Рекомендованными способами введения являются внутривенный и интраназальный [37]. Для экстренного купирования сильной боли в стационарных условиях (ED analgesia) рекомендованы кодеин и морфин [38], а также гидроморфон и фентанил [39–44] (в том числе интраназально [45–48] и трансбукально [49]). Эффективно, но менее распространено введение таких мощных опиатов, как суфентанил и алфентанил [50–57]. В РФ распространено внутримышечное или подкожное введение промедола для купирования сильной боли в экстренных ситуациях [58]. Препарат входит в состав аптек индивидуальных (АИ), например АИ-3-1ВС [59]. Внутривенное введение промедола показано только в экстренных случаях для купирования сильной боли при травмах.

Из краткого обзора данных по анальгетикам для чрезвычайных ситуаций можно заключить, что наиболее востребованными в практике мощного обезболивания в развитых странах являются препараты на основе морфина, фентанила, кетамина, трамадола, гидроморфона, кодеина, оксикодона, альфентанила,

нальбуфина, буторфанола, пентазоцина, суфентанила, метадона. Для усиления действия мощных анальгетиков (без увеличения побочного эффекта респираторной депрессии) используются дексмететомидин и реже клонидин. Предпочтительными способами введения являются внутривенный, интраназальный, внутримышечный. В армии США также используется трансмукозальный фентанил [60]. Подчеркивается, что интраназальное введение сильных анальгетиков является предпочтительным в ряде ситуаций предгоспитальной анальгезии [45–48, 53–55].

Оценка общей годовой потребности РФ в сильнодействующих анальгетиках складывается из потребности хронических пациентов; потребности при травматизме, чрезвычайных ситуациях и вооруженных конфликтах; необходимости создания и пополнения государственных запасов. Если оценить потребность в анальгетиках для чрезвычайных ситуаций и создания различных государственных запасов в размере 25% от суммарной годовой потребности паллиативных пациентов РФ, то общую потребность РФ в субстанциях сильнодействующих анальгетиков в морфиновом эквиваленте можно оценить в 5–6 тонн/год. Это составляет около 1% мирового производства сильнодействующих анальгетиков в морфиновом эквиваленте и примерно соответствует нижней границе стран ЕС по уровню медицинского потребления опиатов (в СУСД/млн чел.). При этом доля природных и полусинтетических опиоидных анальгетиков (получаемых исключительно из природного сырья) согласно мировой и российской практике должна составлять 50–70% от общей потребности в сильных анальгетиках.

ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ И ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОИЗВОДСТВА СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Сравнительный анализ данных с использованием рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – «трехступенчатой лестницы обезболивания ВОЗ» [61–63], отечественных методических рекомендаций [64–66], перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 г. [67] и др. данных [68] позволяет выделить около 25 наиболее актуальных из широко используемых в отечественной и/или зарубежной клинической практике анальгетиков, анальгетиков/анестетиков и веществ, обеспечивающих за счет синергизма (в сравнимых терапевтических дозах) увеличение эффективности готового препарата для терапии сильной и средней боли. Это морфин, фентанил, алфентанил, ремифентанил, суфентанил, бупренорфин, трамадол, дигидрокодеин, декстропропоксифен, промедол, просидол, кетамин (S-кетамин), оксикодон, тапентадол, гидроморфон, кодеин, петидин, левофра-

нол, пентазоцин, налбуфин и буторфанол, зиконотид, дексмететомидин, дулоксетин, возможно, пентазоцин. Препараты на основе этих активных веществ составляют почти 2/3 рынка анальгетиков в развитых странах и относятся к строго контролируемым при медицинском использовании. Большая часть из них может быть оценена в морфиновом эквиваленте и учтена при оценке вклада в предложенную оценку необходимого суммарного производства анальгетиков в РФ в размере 5–6 тонн в морфиновом эквиваленте в год.

Морфин и вещества на его основе составляют около 2/3 общего объема производства субстанций сильнодействующих анальгетиков в РФ в морфиновом эквиваленте. Это соотношение примерно соответствует мировой практике. Особенность РФ заключается в существенно меньшем разнообразии как действующих веществ, так и препаратов на их основе, особенно пролонгированных атравматичных и удобных для пациента и медперсонала [11]. Увеличение производства продуктов переработки опиумного сырья с получением субстанции морфина и др. является наиболее простым и быстрым путем ликвидации острого дефицита сильных анальгетиков в РФ. Для этого необходимо увеличить производство субстанции морфина в несколько десятков раз. Морфин получают экстракцией из соломки и застывшего млечного сока (опия), очищают перекристаллизацией и осаждением при различных значениях pH. Используя современные технологии очистки алкалоидов опия, параллельно с морфином получают другие фармацевтически значимые энантиомерно чистые алкалоиды [69].

Всего в промышленности в настоящее время используется 21 алкалоид из опийного мака. Наиболее значимыми после морфина являются: тебаин – полупродукт для синтеза лекарств (например, гидрокодон, оксикодон, оксиморфон, налбуфин, налоксон, налтрексон, бупренофрин); кодеин – компонент лекарств; носкапин – компонент лекарств; папаверин – компонент лекарств; орипавин – полупродукт для синтеза лекарств; лауданин – полупродукт для синтеза лекарств; лауданозин – полупродукт для синтеза лекарств; ретикулин – полупродукт для синтеза лекарств (оксикодон, кодеин, морфин) [70].

В настоящее время опийный мак для медицинских целей культивируется в основном в Турции, Афганистане, Австралии и Индии. Имеется тенденция к увеличению доли посевов генно-модифицированного мака с повышенным содержанием целевых алкалоидов. На рисунке 4 приведено сравнение содержания алкалоидов в латексном молочке натурального опийного мака с содержанием алкалоидов в его генных модификациях.

Активация гена сур80b3, вовлеченного в третью стадию цепочки биосинтеза алкалоидов опия [синтез (S)-reticuline из (S)-norcoclaurine], приводит к значи-

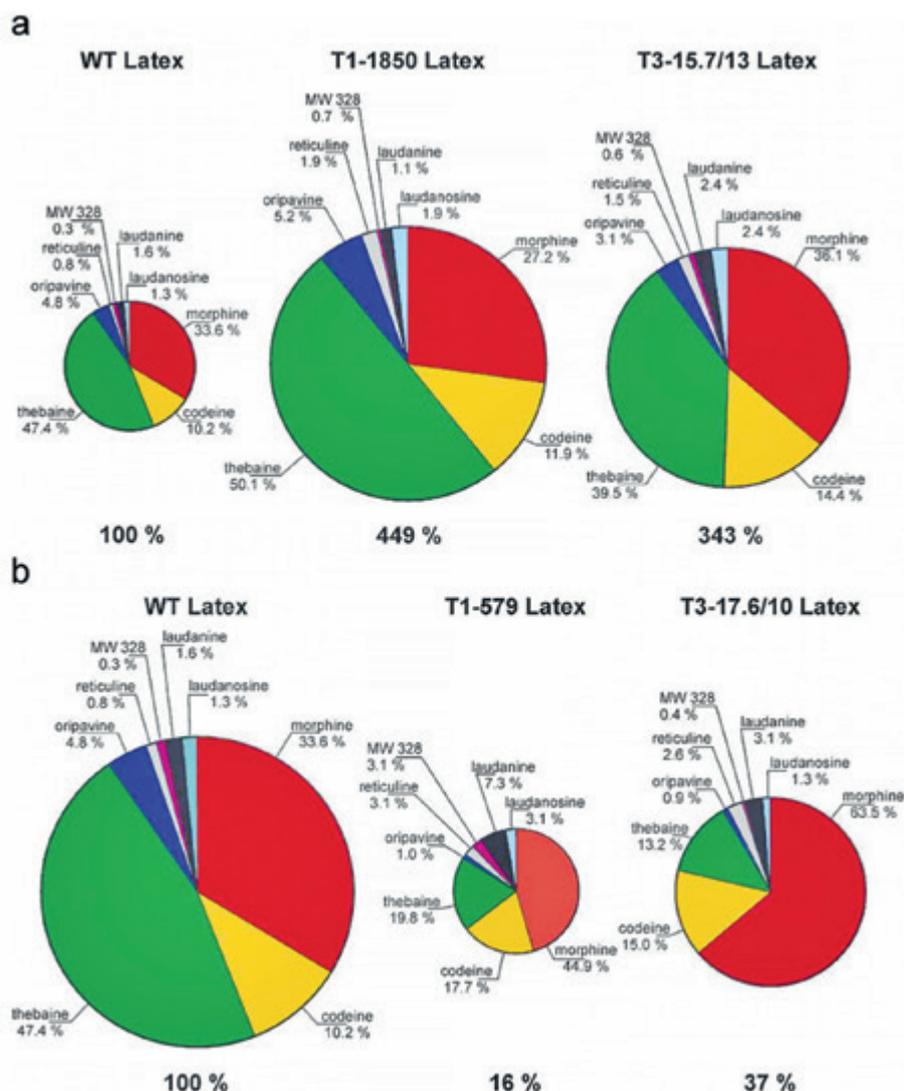


Рисунок 4. Сравнительное содержание алкалоидов в латексном молочке природного опиумного мака (WT Latex) в его генных модификациях [71]

тельному увеличению общего содержания алкалоидов в латексном молочке относительно исходного растения (wild type plant) [71] (рисунок 4a).

При этом увеличение общего содержания алкалоидов сопровождается незначительным изменением их соотношения.

Генные модификации опийного мака, приводящие к снижению общего содержания алкалоидов, существенно меняют соотношение содержания фармацевтически значимых веществ. При этом доля морфина в алкалоидах латексного молочка может быть увеличена в 2 раза (более 60% от общего содержания алкалоидов) в основном за счет снижения доли тебаина [71] (рисунок 4b).

Важно отметить, что производство контролируемых фармацевтических субстанций (КФС) и близких к ним по химической структуре промышленных полу-

продуктов обладает рядом особенностей, обусловленных спецификой действующих веществ, а именно:

- данные вещества включены в международные и/или российские списки ограниченного использования, например списки 2, 3, 4 перечня к закону 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» [72], поэтому любая производственная деятельность в области КФС лицензируется и может осуществляться только на территории государственных предприятий;
- большинство веществ относится к первому классу опасности, поэтому их производство в РФ требует использования ГСО в процессе контроля безопасности и качества [73];
- по совокупности биологических и физико-химических свойств вещества представляют реальную опасность при незаконном использовании в раз-

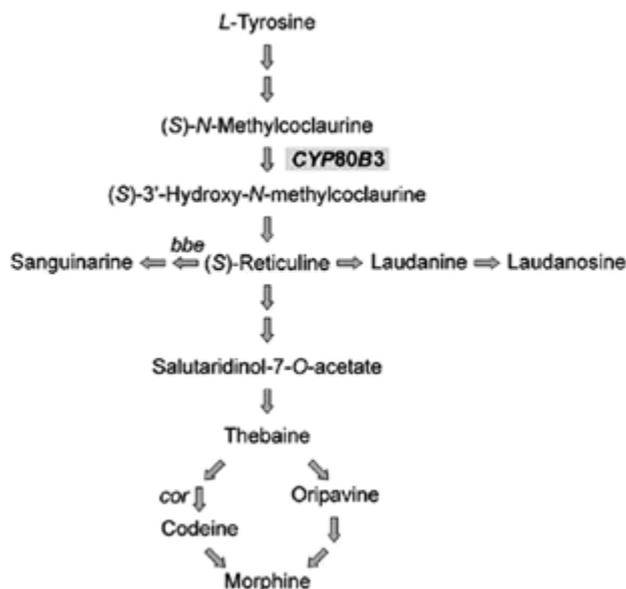


Рисунок 5. Схема биосинтеза алкалоидов опия [71]

личных формах и поэтому рассматриваются в развитых странах в рамках национальных программ «Security Science» как вероятные и опасные при систематическом криминальном использовании;

- имеются ограничения на международную торговлю субстанциями, веществами и прекурсорами;
- предъявляются особые требования к перевозке, хранению и утилизации.

Учитывая разнообразие и объем производства КФС наркотических анальгетиков, а также специфические требования к производственной и общественной безопасности, целесообразно организовать производство данных КФС на обособленных производственных объектах. В качестве одного из вариантов – на перепрофилированном бывшем объекте химического разоружения.

ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЕ БЫВШИХ ВОЕННЫХ ОБЪЕКТОВ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ КЛАСТЕРОВ И ТЕХНОПАРКОВ

Основными предпосылками перепрофилирования потерявших военную значимость дорогостоящих промышленных объектов является наличие у них внутренней и внешней технологической инфраструктуры, транспортной инфраструктуры, кооперационных связей, а также потенциала развития на федеральном и местном уровнях. Прекращение работы объекта ведет к его деградации, в любом случае требую серьезных расходов на поддержание инфраструктуры и консервацию.

В качестве весьма удачных зарубежных примеров перепрофилирования потерявших военное значение объектов можно привести:

- демилитаризацию и перепрофилирование концерна I.G. Farbenindustrie AG («И.Г. Фарбениндустри», в том числе разработка и производство ВВ и ОВ, Германия), который в 1952 г. был разделен на 12 компаний, в числе которых BASF, Bayer, Hoechst, Agfa, Sanofi [74];
- создание крупнейшего химико-фармацевтического технопарка Германии на базе закрытого завода Hoechst (бывший химико-технологический компонент концерна «И.Г. Фарбениндустри») [75];
- создание крупнейшего в мире кластера биотехнологий Biotech Beach (Biotech Beach area of San Diego), включающего научные и технологические центры ведущих фармацевтических и биотехнологических компаний, находящегося на территории перепрофилированной военной базы США [76].

К преимуществам создания промышленного кластера на базе перепрофилирования военного объекта (на примере выводимых из эксплуатации объектов химического разоружения) можно отнести уже имеющийся инфраструктурный и кадровый потенциал:

- наличие необходимой технологической и транспортной инфраструктуры: подъездных путей, выделенных энергетических мощностей, универсальных технологических решений по тепло-снабжению, водоподготовке, промышленным хладагентам и экологии;
- наличие системы утилизации (замкнутый цикл) опасных отходов производства;
- наличие охраны и специфической инфраструктуры для безопасного производства наркотических субстанций;
- наличие инструментальной химико-аналитической базы, лаборатории по изготовлению аналитических стандартов и отдела контроля качества;
- оснащение всеми современными видами связи;
- наличие квалифицированного инженерного и технического персонала, имеющего опыт работы с веществами первого класса опасности;
- компактно расположенная жилая зона (вахтовый поселок);
- кооперация с профильными НИИ и вузами, необходимая для поддержания высокого уровня технологии производства, химико-аналитического и методического сопровождения работ.

Перепрофилирование объектов на выпуск продукции с высокой добавленной стоимостью соответствует задачам развития химического и хими-

ко-фармацевтического производства в РФ, а также задаче импортозамещения [77]. С учетом уже имеющейся инфраструктуры перепрофилирование дешевле и быстрее по сравнению с созданием нового объекта для производства сильнодействующих КФС и полупродуктов.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА КФС НА ПЕРЕПРОФИЛИРУЕМОМ ПРОИЗВОДСТВЕННОМ ОБЪЕКТЕ

В рамках программы «Фарма-2020» и программы импортозамещения ФГУП «ГосЗМП» рассматривает создание химического производства фармсубстанций контролируемых веществ (1-й этап) производительностью до 5 тонн КФС (в морфиновом эквиваленте) в год. Параллельно при ведущем участии ОАО ФНТЦ «Инверсия» планируется создать систему химико-аналитического и метрологического сопровождения производства КФС и препаратов на их основе. На втором этапе планируется создание биотехнологического производства на основе отечественного природного сырья с использованием промышленных генно-модифицированных сортов опиумного мака. Предлагаемая схема создания отраслевого промышленного кластера представлена на рисунке 6.

Химико-фармацевтическое производство данных КФС (Производство № 1) включает 5 этапов.

1. Экстракция компонентов из природного сырья:
 - объем производства – 5 т/год технического морфина;
 - выделение промышленно значимых минорных компонентов (до 20 веществ), как анальгетиков, так и полупродуктов для синтеза.

2. Синтез фармацевтически значимых веществ:
 - полусинтетических анальгетиков на основе веществ, экстрагируемых из опиума (например, бупренорфина);
 - синтетических анальгетиков (например, из класса фентанилов).
3. Получение субстанций из технических веществ:
 - очистка до фармацевтических стандартов (технологии по стандартам GMP);
 - контроль качества фармпродукции.
4. Инструментальный контроль и метрологическое сопровождение производства фармсубстанций и препаратов:
 - разработка и выпуск ГСО;
 - разработка методик анализа веществ в составе различных готовых форм;
 - разработка и внедрение методологии обеспечения единства измерений в области контролируемых веществ и препаратов.
5. Цикл уничтожения отходов производства КФС и конфиската:
 - химическая утилизация и/или сжигание;
 - контроль входящих материалов и исходящих отходов.

Данное производство является высокотехнологичным и сложным (с точки зрения обеспечения промышленной безопасности), поскольку практически все целевые вещества представляют собой индивидуальные стереоизомеры алкалоидов с крайне высокой физиологической активностью, большинство из которых относятся к первому классу опасности. Это



Рисунок 6. Схема создания производства КФС, получения биотехнологического сырья и метрологического сопровождения фармацевтического производства

требует внедрения производства КФС на основе самых современных химико-фармацевтических и химико-аналитических технологий. Соответственно, будет производиться уникальная продукция с высокой добавленной стоимостью.

В рамках задач биотехнологического производства исходного сырья (Производство № 2) планируется внедрение передовых технологий культивирования и переработки фармацевтически значимых растений с получением биотехнологической продукции с высокой добавленной стоимостью. На начальном этапе планируется отбор и экспериментальное культивирование нескольких видов генно-модифицированного опиоидного мака с заданным содержанием целевых алкалоидов. Этап включает отработку технологий экстракции, очистки и анализа индивидуальных стереоизомеров наркотических веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из проведенного анализа можно сделать следующие заключения и предложить направление работ для устранения дефицита сильнодействующих анальгетиков.

В России наблюдается острый дефицит субстанций сильнодействующих наркотических анальгетиков (как по номенклатуре веществ, так и по объему производства), что сдерживает развитие фарминдустрии и медицины в целом, в частности исключает развитие персонализированной анальгезии в РФ. Дефицит анальгетиков в РФ является не только острой медицинской, но и социальной проблемой.

Требуется увеличение производства КФС сильнодействующих анальгетиков более чем в 10 раз в морфиновом эквиваленте.

Для ликвидации дефицита данных КФС необходимо создать высокотехнологичный государственный химико-фармацевтический отраслевой кластер с мощностью производства КФС в 5-6 тонн морфинового эквивалента в год, что позволит обеспечить субстанциями всех отечественных фармпроизводителей. В свою очередь, производители готовых форм должны развивать производство удобных для пациента атравматичных лекарственных форм сильнодействующих анальгетиков.

Производство большей части сильнодействующих фармацевтических субстанций для фарминдустрии РФ целесообразно организовать на уже имеющемся, но требующем репрофилирования государственном производственном объекте, что позволит сэкономить средства и время.

Целесообразно создать (воссоздать на современном уровне) отечественное биотехнологическое производство природного сырья (для получения из него индивидуальных стереоизомеров алкалоидов) на основе культивирования модифицированных сортов

опийного мака с заданным содержанием фармацевтически значимых алкалоидов.

Реализация предлагаемой программы позволит создать производство КФС сильнодействующих анальгетиков в интересах всех фармпроизводителей РФ и в объеме, необходимом для удовлетворения потребностей здравоохранения РФ в анальгетиках для купирования сильной и средней боли.

Также должно быть организовано производство ГСО состава фармацевтически значимых наркотических и психотропных веществ в интересах всех потребителей РФ (более 250 лицензированных организаций) в рамках задачи обеспечения единства измерений как в интересах промышленности и здравоохранения (первый этап), так и в интересах обеспечения правопорядка и химической безопасности РФ (последующие этапы).

ЛИТЕРАТУРА

1. Конвенция ООН о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ. ООН. 1988. URL: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/illicit_drugs.pdf (дата обращения 15.02.2016).
2. Лакхнауское соглашение о принятии единообразных мер по контролю международной торговли прекурсорами и другими химическими веществами, используемыми при незаконном изготовлении наркотических средств и психотропных веществ. ООН. 1999. URL: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/lucknow.pdf (дата обращения 11.02.2016).
3. Конвенция о психотропных веществах. ООН. 1971. URL: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/substances1971.pdf (дата обращения 15.02.2016).
4. Единая конвенция о наркотических средствах 1961 года с поправками, внесенными в нее в соответствии с Протоколом о поправках к Единой конвенции о наркотических веществах 1961 года. URL: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/single1961.pdf (дата обращения 15.02.2016).
5. М.Л. Кукушкин. Принципы использования опиоидов при хронической нераковой боли. РМЖ. 2007. № 24. С. 1766.
6. Steady Growth in Drug and Device Markets for Pain Management. Market Research Report. BCC Research LLC. 2015.
7. Global Pain Therapy (Moderate to Severe) Market 2015 Report on Management of Pain. Life Science Industry Research. 2015. URL: <http://www.prnewswire.com/news-releases/global-pain-therapy-moderate-to-severe-market-2015-report-on-management-of-pain-288713661.html> (дата обращения 15.02.2016).

8. K.K. Jain. PharmaBiotech Report, Pain Therapeutics – Drugs, Markets & Companies. 2007.
9. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2014 год. ООН (E/INCB/2014/1). 2015. URL: www.incb.org (дата обращения 15.02.2016).
10. Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. 2010. URL: http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10_availability_English.pdf (дата обращения 15.02.2016).
11. 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. 196–206.
12. C. Smyth, N. Ahmadzai, J. Wentzel. Intrathecal Analgesia for Chronic Refractory Pain: Current and Future Prospects. Review Article // Drugs. 2015. V. 75 (17). P. 1957–1980.
13. S.H. Thomas. Management of Pain in the Emergency Department. ISRN Emergency Medicine // Hindawi Publishing Corporation. 2013. V. 2013. 19 p. URL: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/583132/> (дата обращения 15.02.2016).
14. S.R. Connor, M.C. Sepulveda Bermedo. Global Atlas of Palliative Care at the End of Life // WHO/Worldwide Palliative Care Alliance (WPCA). 2014. 103 p. URL: http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf (дата обращения 11.02.2016).
15. I. Higginson. Epidemiologically based needs assessment for palliative and terminal care. – Abingdon. Radcliffe Medical Press, 1997.
16. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – М. 2015. URL: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf (дата обращения 11.02.2016).
17. М.В. Пчелинцев. Современные подходы в выборе сильного опиоида для лечения интенсивной хронической боли // Материалы Международного медицинского конгресса «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ». Москва. 2015.
18. Г.Р. Абузарова. Доступность опиоидных анальгетиков в России. Что изменилось в 2015 // Материалы Международного медицинского конгресса «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ». Москва. 2015. URL: http://www.palliamed.ru/news/news_443.html (дата обращения 16.01.2016).
19. В.И. Шахгильдян. Организация паллиативной помощи больным ВИЧ-инфекцией // Материалы Международного медицинского конгресса «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ». Москва. 2015.
20. Д.В. Невзорова. Острые проблемы на пути становления паллиативной медицинской помощи в России // Материалы Международного медицинского конгресса «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ». Москва. 2015.
21. Г.Р. Абузарова, А.Д. Каприн. Нейропатическая боль в онкологии // Материалы Международного медицинского конгресса «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации и стран СНГ». Москва. 2015.
22. М. Гусенко. Больная тема. В России появится реестр пациентов, которым нужно обезболивание // Российская газета. 2015. 26 октября. URL: <http://www.rg.ru/2015/10/27/reestr.html> (дата обращения 16.01.2016).
23. Доклад ООН «Наличие психоактивных средств, находящихся под международным контролем: обеспечение надлежащего доступа для медицинских и научных целей». Международный комитет по контролю над наркотиками. – Нью-Йорк, ООН. 2011. URL: <http://www.un.org/ru/development/surveys/docs/incb2010.pdf> (дата обращения 15.02.2016).
24. 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.
25. 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.palliamed.ru/files/download/file335.html (дата обращения 15.02.2016).
26. Население России: численность, динамика, статистика. URL: <http://www.statdata.ru/russia> (дата обращения 15.02.2016).
27. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы. Минпромторг РФ. 2014. URL: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf (дата обращения 15.02.2016).
28. Я.В. Власов, Е.В. Синеок, Н.П. Дронов. Анализ основных проблем доступности оказания паллиативной медицинской помощи онкобольным //

- Вестник Росздравнадзора. 2015. № 4. URL: <http://www.patients.ru/media/89001/vr-04-2015-press.pdf> (дата обращения 15.02.2016).
29. И. Невинная. После выстрела. Смерть контр-адмирала заставила чиновников вспомнить об обезболивании // Российская газета – Неделя. 2014. № 6305 (33). URL: <http://www.rg.ru/2014/02/13/lekarstva.html> (дата обращения 15.02.2016).
 30. И. Грацинская. Гуманизм по инструкции // Версия. № 13 от 06.04.2015. URL: <https://versia.ru/process-obezbolivaniya-v-rossii-kontroliruyut-silovye-struktury> (дата обращения 15.02.2016).
 31. Model Guidelines for the International Provision of Controlled Medicines for Emergency Medical Care. World Health Organization. Document WHO/PSA/96.17. 1996.
 32. S.A. Shackelford, M. Fowler, K. Schultz. Prehospital pain medication use by U.S. Forces in Afghanistan // *Mil Med.* 2015. V. 180(3). P. 304–309.
 33. F.K. Butler, R.S. Kotwal, C.C. Buckenmaier, E.P. Edgar. A Triple-Option Analgesia Plan for Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 13-04 // *J. Spec. Oper. Med.* 2014. V. 14(1). P. 13–25.
 34. Acute Pain Management in the Field. Defense & Veterans Center for Integrative Pain Management // MARAA Book. DoD/VA. 2012. Chapt. 26. URL: <http://www.dvcipm.org/files/maraa-book/chapt26.pdf/view> (дата обращения 15.02.2016).
 35. C. Buckenmaier, L. Bleckner. Military advanced regional anesthesia and analgesia handbook / Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center. – NY: U.S. Government Printing Office, 2009. 154 p.
 36. R. Thomas. Pain Management Task Force: Final Report. – London: DIANE Publishing, 2011. 160 p.
 37. S.H. Thomas. Emergency Department Analgesia // Cambridge University Press. 2008. 432 p. URL: http://intmedical.ru/assets/files/books1/___Emergency_Department_Analgesia__An_Evidence_Based_Guide__Cambridge_Pocket_Clinicians_.pdf. An Evidence-Based Guide (дата обращения 15.02.2016).
 38. Management of Pain in Adults. Excellence in Emergency Care. – L.: The College of Emergency Medicine, 2014. 12 p.
 39. P. Tanabe, N. Artz, D.M. Courtney et al. Adult emergency department patients with sickle cell pain crisis: a learning collaborative model to improve analgesic management // *Academic Emergency Medicine.* 2010. V. 19(4) P. 430–438.
 40. A.K. Chang, P.E. Bijur, A. Napolitano, J. Lupow, E.J. Gallagher. Two milligrams IV hydromorphone is efficacious for treating pain but is associated with oxygen desaturation // *Journal of Opioid Management.* 2009. V. 5(2). P. 75–80.
 41. A.K. Chang, P.E. Bijur, E.J. Gallagher. Randomized clinical trial comparing the safety and efficacy of a hydromorphone titration protocol to usual care in the management of adult emergency department patients with acute severe pain // *Annals of Emergency Medicine.* 2011. V. 58. P. 352–359.
 42. W.C. Krauss, S. Shah, S. Shah, S.H. Thomas. Fentanyl in the out-of-hospital setting: variables associated with hypotension and hypoxemia // *Journal of Emergency Medicine.* 2011. V. 40(2). P. 182–187.
 43. S.H. Thomas, O. Rago, T. Harrison, P.D. Biddinger, S.K. Wedel. Fentanyl trauma analgesia use in air medical scene transports // *Journal of Emergency Medicine.* 2005. V. 29(2). P. 179–187.
 44. B.R. Wenderoth, E.T. Kaneda, A. Amini, R. Amini, A.E. Patanwala. Morphine versus fentanyl for pain due to traumatic injury in the emergency department // *Journal of Trauma Nursing.* 2013. V. 20. P. 10–15.
 45. M.N. Bulloch, A.M. Hutchison. Fentanyl pectin nasal spray: a novel intranasal delivery method for the treatment of breakthrough cancer pain // *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2013. V. 6. P. 9–22.
 46. J.S. Furyk, W.J. Grabowski, L.H. Black. Nebulized fentanyl versus intravenous morphine in children with suspected limb fractures in the emergency department: a randomized controlled trial // *Emergency Medicine Australasia.* 2009. V. 21(3). P. 203–209.
 47. S. Grassin-Delyle, A. Buenestado, E. Naline et al. Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids // *Pharmacology and Therapeutics* 2012. V. 134. P. 366–379.
 48. M.S. Hansen, J.B. Dahl. Limited evidence for intranasal fentanyl in the emergency department and the prehospital setting—a systematic review // *Danish Medical Journal.* 2013. V. 60. P. 1–6.
 49. A.O. Arthur, P. Holder. A review of transbuccal fentanyl use in the emergency department // *Pain Research and Treatment.* 2012. V. 3. 3 p. URL: <http://www.hindawi.com/journals/prt/2012/768796/> (дата обращения 11.02.2016).
 50. J.A. Ellerton, M. Greene, P. Paal. The use of analgesia in mountain rescue casualties with moderate or severe pain // *Emergency Medicine Journal.* 2013. V. 30. P. 501–505.
 51. H.S. Smith. Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain // *Journal of Pain Research.* 2013. V. 6. P. 189–200.
 52. P.M. Middleton, P.M. Simpson, G. Sinclair, T.A. Dobbins, B. Math, J.C. Bendall. Effectiveness of morphine, fentanyl, and methoxyflurane in the prehospital setting // *Prehospital Emergency Care.* 2010. V. 14 (4). P. 439–447.
 53. S. Kapoor. Intranasal sufentanil and its emerging clinical applications: beyond its role in the emergency

- department // Journal of Opioid Management. 2012. V. 8. P. 341.
54. R. Stephen, E. Lingenfelter, C. Broadwater-Hollifield, T. Madsen. Intranasal sufentanil provides adequate analgesia for emergency department patients with extremity injuries // Journal of Opioid Management 2012. V. 8. P. 237–241.
 55. J. Steenblik, M. Goodman, V. Davis et al. Intranasal sufentanil for the treatment of acute pain in a winter resort clinic // American Journal of Emergency Medicine. 2012. V. 30. P. 1817–1821.
 56. V. Bounes, R. Barthélémy, O. Diez, S. Charpentier, J.L. Montastruc, J.L. Ducassé. Sufentanil is not superior to morphine for the treatment of acute traumatic pain in an emergency setting: a randomized, double-blind, out-of-hospital trial // Annals of Emergency Medicine. 2010. V. 56(5). P. 509–516.
 57. T. Silfvast, L. Saarnivaara. Comparison of alfentanil and morphine in the prehospital treatment of patients with acute ischaemic-type chest pain // European Journal of Emergency Medicine. 2001. V. 8(4). P. 275–278.
 58. Промедол // М.Д. Машковский. Лекарственные средства. Справочник. URL: <http://mashkovsky.ru/tiki-index.php?page=%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D0%BB> (дата обращения 15.02.2016).
 59. Аптечка индивидуальная АИ-3-1BC. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%98-3_%D0%92%D0%A1 (дата обращения 16.01.2016).
 60. I.S. Wedmore, R.S. Kotwal, J.G. McManus. Safety and efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate for prehospital pain control on the battlefield // J Trauma Acute Care Surg. 2012. V. 73(6/5). P. 490–495.
 61. D.G. Harris. Management of pain in advanced disease // British Medical Bulletin. 2014. V. 110. P. 117–128.
 62. A.E. Patanwala, J. Duby, D. Waters, B.L. Erstad. Opioid conversions in acute care // Ann Pharmacother. 2007. V. 41(2). P. 255–266.
 63. A.M. Trescot, S. Helm, H. Hansen, R. Benyamin, S.E. Glaser, R. Adlaka, S. Patel, L. Manchikanti. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines // Pain Physician. 2008 V. 11(2). P. 5–62.
 64. В.А. Семенченя, О.М. Конопацкова, Е.А. Валах. Некоторые аспекты медикаментозного лечения хронической боли онкологического генеза. Методические рекомендации для врачей. – Саратов. 2014. 26 с. URL: http://minzdrav.saratov.gov.ru/activities/metod_rek.pdf (дата обращения 22.02.2016).
 65. Н.Н. Савва и др. Фармакотерапия персистирующей боли у детей и подростков при оказании паллиативной помощи в стационарных и амбула-торно-поликлинических условиях. Клинические рекомендации. МЦППД ГУЗ НПЦ департамента здравоохранения г. Москвы. 2014. 23 с.
 66. А.Д. Каприн и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях. Методические рекомендации ФМИЦ им. П.А. Герцена МЗ РФ. Москва. 2015. URL: <http://zdrav.tomsk.ru/storage/69435/metodicheskie-rekomendacii.pdf> (дата обращения 22.02.2016).
 67. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 г. Распоряжение Правительства РФ № 2724-р от 26 декабря 2015.
 68. J. Markman, S.K. Narasimhan. Treatment of Pain. Merck Manual Professional Version. <http://www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/pain/treatment-of-pain> (дата обращения 15.02.2016).
 69. W.R. Heumann. The manufacture of alkaloids from opium // UNODC. 1957. P. 34-40. URL: https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1957-01-01_2_page007.html (дата обращения 15.02.2016).
 70. Bernd Schaefer. Natural Products in the Chemical Industry // Springer. 2014. 831 p.
 71. S. Frick et al. Metabolic engineering with a morphine biosynthetic P450 in opium poppy surpasses breeding // Metabolic Engineering. 2007. V. 9. P. 169–176.
 72. Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах» (редакция, действующая с 1 января 2016 года) URL: <http://docs.cntd.ru/document/9056021> (дата обращения 15.02.2016).
 73. 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.
 74. I.G. Farben // Википедия. URL: https://de.wikipedia.org/wiki/I.G._Farben (дата обращения 15.02.2016).
 75. The Industriepark Höchst – A Success Story. URL: <http://www.industriepark-hoechst.com/en/index/industriepark/tradition-zukunft.htm> (дата обращения 15.02.2016).
 76. The Biotech Beach. URL: <http://www.biospace.com/hotbed.aspx?regionid=12> URL: <https://www.youtube.com/watch?v=Ycy5ipFvLlk> (дата обращения 15.02.2016).
 77. О промышленной политике в Российской Федерации. Федеральный закон. Утвержден распоряжением Правительства № 488-ФЗ РФ от 31.12.2014 (ред. от 13.07.2015).