

УДК 615.21

РАЗРАБОТКА НЕИНЪЕКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Соснов^{1,2*}, Ф.М. Семченко¹, М.И. Власов¹, В.Н. Тохмахчи¹, А.А. Соснова¹, А.С. Кинзирский²

Резюме. На примере сильнодействующих анальгетиков обоснован алгоритм выбора соединений и лекарственных форм для разработки универсальных ЦНС-таргетных препаратов для неотложной военно-полевой и гражданской терапии. Выделены ключевые критерии и количественные параметры выбора веществ и лекарственных форм. Продемонстрированы преимущества сильнодействующих синтетических опиоидов относительно традиционно используемого морфина, его производных и аналогов. Показаны преимущества мультитаргетных препаратов. Обоснован выбор трансмукозных лекарственных форм анальгетиков, противорвотных средств и антидотов для неотложной терапии. Предложены подходы к разработке универсальной фармакологической платформы для создания ЦНС-направленных средств терапии. Описана текущая ситуация в области сильнодействующих анальгетиков и других лекарств ограниченного использования в РФ, отмечены проблемы и предложены возможные решения.

Ключевые слова: анальгетик, неотложная терапия, опиоид, коэффициент распределения, трансмукозная лекформа, мультитаргетный препарат, антидот.

DEVELOPMENT OF NON-INJECTABLE MEDICINAL DRUGS ACTING ON CNS FOR EMERGENCY THERAPY

A.V. Sosnov^{1,2*}, F.M. Semchenko¹, M.I. Vlasov¹, V.N. Tohmahchi¹, A.A. Sosnova¹, A.S. Kinzirsky²

Abstract. Algorithm of selection of compounds and formulations for development of multi-purpose CNS targeted medicinal products for emergency field and civil therapy is justified on the example of potent analgesics. Key criteria and quantitative parameters for selection of substances and dosage forms are singled out. The advantages of strong synthetic opioids vs traditionally used morphine, its derivatives and analogues are demonstrated. Advantages of multi-target formulations are shown. Choice of transmucosal dosage forms of analgesics, antiemetics and antidotes for urgent therapy is substantiated. Approaches to development of universal pharmacological platform for creating drugs acting on CNS are proposed. The current situation in the field of potent analgesics and other limited use medicines in the Russian Federation is described, problems are noted and possible solutions are suggested.

Keywords: analgesic, emergency therapy, opioid, distribution coefficient, transmucosal dosage form, multi-target drug, antidote.

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

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

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

2 – Institute of Physiologically Active Compounds Russian Academy of Sciences, 1, Severny proyezd, Chernogolovka, Moscow region, 142432, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: andrey.sosnov@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В рамках задач неотложной терапии, в том числе задач военно-полевой медицины и медицины катастроф в период отсутствия интенсивных военных конфликтов, наиболее экономически целесообразной государственной стратегией является разработка и выпуск многоцелевых фармацевтических препаратов и изделий, пригодных для гражданского использования. Термин «технологии двойного использования/назначения», как правило, используется для определения разработки, производства и использования массовой продукции как в гражданской, так и в военной области. Это прикладная разработка новой продукции многоцелевого использования или

модификация имеющегося на рынке продукта. Для фармацевтики характерно именно медицинское использование, поэтому термин «двойное использование» применительно к задачам терапии, профилактики и снижения воздействия поражающих факторов использовать некорректно, поскольку использование препаратов не подразумевает деятельность, направленную на причинение вреда людям и объектам окружающей среды. Всемирная организация здравоохранения (WHO) декларирует принципы международного обмена информацией и технологиями, включая область фармакологии, с целью предупреждения и купирования последствий чрезвычайных происшествий и снижения глобальных рисков для общественного здравоохранения [1, 2]. Поэтому

более корректным представляется понятие «препараты многоцелевого использования, в том числе актуальные и для задач военной медицины и медицины катастроф».

Изделия и полупродукты многоцелевого использования в фармацевтике с точки зрения уровня и вида физиологической активности, а также принадлежности к контрольным спискам веществ ограниченного использования можно отнести к трем основным группам.

1. Коммерчески значимые фармацевтические препараты и изделия, широко применимые для гражданской и военной медицины, а также пограничной между ними области медицины катастроф. Пример: гемостатические, противоожоговые, ранозаживляющие, противорвотные, дезинфицирующие, антиинфекционные и другие средства неотложной помощи широкого спектра использования. Специфика группы – включение в государственный план закупок и резервирования для нужд обороны и безопасности.
2. Контролируемые коммерчески значимые фармацевтические препараты и изделия, включающие соединения ограниченного использования. Пример: наркотические анальгетики, анестетики, психостимуляторы, компоненты сложных антидотов и другие контролируемые средства, представляющие опасность при немедицинском использовании. Специфика группы – включение в план закупок и резервирование для нужд обороны и безопасности, а также специальные требования к производству, транспортировке и хранению.
3. Коммерчески значимые фармацевтические и ветеринарные препараты на основе сильнодействующих соединений. Могут включать как контролируемые препараты на основе психоактивных соединений, так и препараты на основе сильнодействующих веществ, не включенных в ограничительные списки. Пример: наркотические анальгетики и анестетики, некоторые антидоты, препараты на основе сильнодействующих лекарств, включая природные токсины. Дополнительная специфика группы – потенциальная возможность использования или модификации некоторых сильнодействующих компонентов в криминальных целях, включая средства поражения.

Возможность массового криминального использования компонентов сильнодействующих лекарств традиционно обсуждается в публикациях CBRN-экспертов [3, 4] скорее по аналогии с модификацией фосфорорганических пестицидов, что в конце первой половины XX века привело к разработке группы эффективных отравляющих веществ (ОВ) нервно-паралитического действия [5]. Также следует упомянуть вспомогательное военное использование гербицидов в качестве средств уничтожения растительности [6]. При этом, помимо юридических факторов [7], в некоторых

публикациях не учитывается ряд принципиальных технических и экономических различий: например, (1) объем мирового производства фосфорорганических пестицидов (инсектициды и гербициды) в конце 1970-х – начале 1990-х годов XX века составлял от нескольких десятков тысяч тонн до 200 тысяч тонн в год при цене от 10 долларов США за 1 кг субстанции [8, 9], тогда как современный мировой объем производства субстанции сильнодействующего лекарства находится в интервале от нескольких килограммов (иногда до сотен граммов) до нескольких тонн в год при цене от нескольких десятков тысяч долларов США за 1 кг субстанции; (2) терапевтический индекс современных лекарственных веществ, как правило, на порядки выше индекса безопасности фосфорорганических пестицидов, производимых в эпоху их массового использования [10]; (3) в отличие от фармпрепаратов пестициды (особенно системные инсектициды) изначально разрабатывались для форм использования, схожих с применением средств химического поражения. Практически известно весьма ограниченное число сценариев использования сильнодействующих компонентов фармацевтических и ветеринарных препаратов в качестве временно выводящих средств в криминальных целях [11, 12]. Данная классификация не включает некоторые высокотоксичные диагностические контрастные средства, в том числе радиоактивные, поскольку данные препараты производятся в очень незначительных количествах под заказ и крайне дороги.

В развитых странах фармацевтика относится к области высокодоходной и высококонкурентной деятельности, соответственно любое актуальное действующее или вспомогательное соединение и технологическое решение патентуются и внедряются в практику. Проведение исследований при финансировании из государственных средств на оборонные и защитные исследования и разработки является одной из форм стимулирования национальной конкурентоспособности [13], например программа DARPA Systems-Based Neurotechnology for Emerging Therapies (DARPA SUBNETS) [14]. При этом в случае получения коммерчески значимого результата фармацевтическая разработка используется максимально широко, поскольку экономический интерес всегда превалирует.

ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ

Разработка новых универсальных препаратов для неотложной полевой фармакотерапии должна проводиться с учетом максимально эффективного использования потенциала сильнодействующих компонентов в составе миниатюрных (носимых) готовых форм, что требует использования высокоэффективных моно- и мультитаргетных субстанций, быстродействующих и

удобных для экстренного использования лекарственных форм, в том числе и в условиях низких температур. Использование замерзающих водных растворов невозможно, что ограничивает выбор инъекционных форм в качестве перспективных. То есть создание эффективных препаратов для неотложной полевой терапии возможно только на основе интеграции передовых научных подходов и технологий (как в области субстанций, так и лекарственных форм), а не улучшения имеющихся изделий.

Одним из современных трендов фармацевтики является полифармакология – создание новых мультитаргетных лекарственных средств и использование (расширение спектра использования) известных полифармакофорных соединений, одновременно действующих на несколько фармакологически актуальных мишеней на молекулярном уровне [15]. Это актуально как при воздействии на разные биомишени одного патологического процесса (обеспечивает синергизм действия, а в идеале потенцирование, что и является предметом данного обсуждения), так и при терапии одним лекарством (в близких эффективных дозах) различных заболеваний, например у пациентов старшего возраста, имеющих характерный набор заболеваний [16].

Мультитаргетный подход к фармакотерапии одной патологии может быть реализован как в форме создания препаратов, содержащих различные вещества в любых возможных формах, – комбинаций фиксированного состава (КФС), нековалентных и ковалентных (солекарств) конъюгатов на основе таргетных веществ [17], а также в форме полифармакофорных веществ [18]. Применимость мультитаргетных соединений зависит от сочетания факторов в рамках конкретной фармацевтической задачи. С точки зрения фармакокинетики (ПК), особенно при неинъекционном введении, предпочтительно использование мультитаргетных индивидуальных соединений – солекарств с заданной стабильностью и полифармакофорных веществ, направленных на терапию конкретной патологии. Использование нековалентных конъюгатов (комплексных или супрамолекулярных соединений) с заданными параметрами, определяющими их транспортные свойства (константа нестойкости, коэффициенты распределения и др.), позволяет создавать транспортные формы с улучшенными фармакокинетическими свойствами для известных лекарств. Использование мультитаргетных КФС, на первый взгляд, является наиболее простым подходом, но комбинация различных активных веществ в одном препарате для обеспечения синергизма *in vivo* требует подбора компонентов по многим параметрам и создания уникальной готовой формы для каждой из КФС. Сильнодействующие лекарственные вещества имеют ряд особенностей, которые хорошо изучены в рамках теории и практики таргетных воздействий, но слабо изучены с точки зрения мультитаргетного синергизма и эффективности потенцирования. В этом случае наибо-

лее важным источником информации является опыт комплексной (мультимодальной) фармакотерапии. Использование эффекта мультитаргетного синергизма открывает уникальные возможности для создания мощных, селективных и безопасных препаратов, что крайне важно для неотложной терапии в специфических условиях вооруженных конфликтов и чрезвычайных ситуаций.

С точки зрения потенциала разнообразия лекарственных форм, соответствующих как фармацевтическим требованиям, так и требованию миниатюризации (важно при разработке новых препаратов для неотложной полевой терапии), целесообразно использовать лекарственные вещества с наиболее высокой фармакологической активностью при прочих равных условиях. Алгоритм выбора предпочтительных лекарственных форм для неотложной фармакотерапии в полевых условиях, где быстрое действие – один из основных лимитирующих параметров, с учетом требований широты температурного интервала использования, удобства и безопасности введения, компактности и др. представлен на рисунке 1. Данный алгоритм можно использовать для разработки групп лекарственных средств на основе универсальной лекарственной формы, в перспективе – технологической платформы для быстродействующих и тканеспецифичных лекарств.

Например, неинъекционные лекформы, разработанные для сильно- и быстродействующих анальгетиков центрального действия, могут быть использованы для создания противорвотных препаратов, а также неинъекционных антидотов центрального действия на основе антагонистов опиатных рецепторов. Актуально создание универсальных антидотов от высокотоксичных веществ нервно-паралитического действия (ТВ НПД), особенно наиболее опасной их разновидности – ТВ НПД, сочетающих как периферические, так и центральные токсические эффекты. Поражение такими веществами приводит к выраженным калечащим эффектам, обусловленным воздействием на центральную нервную систему (ЦНС). При этом антидотная терапия и последующее лечение пострадавших крайне затруднено, поскольку имеющиеся антидоты и лекарства (разработанные для купирования и терапии поражений периферической нервной системы) не способны эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [19–23].

Разработку всех трех типов лекарственных средств (анальгетики, противорвотные и антидоты) объединяет задача обеспечения быстрой доставки активных веществ в целевые ткани ЦНС, что требует преодоления ГЭБ. Это позволяет использовать универсальную методологию и сформулировать общие фармакокинетические требования как к разработке конкретных субстанций и готовых форм, так и к универсальной фармацевтической платформе в целом. Для веществ, действующих на биомишени ЦНС в низ-

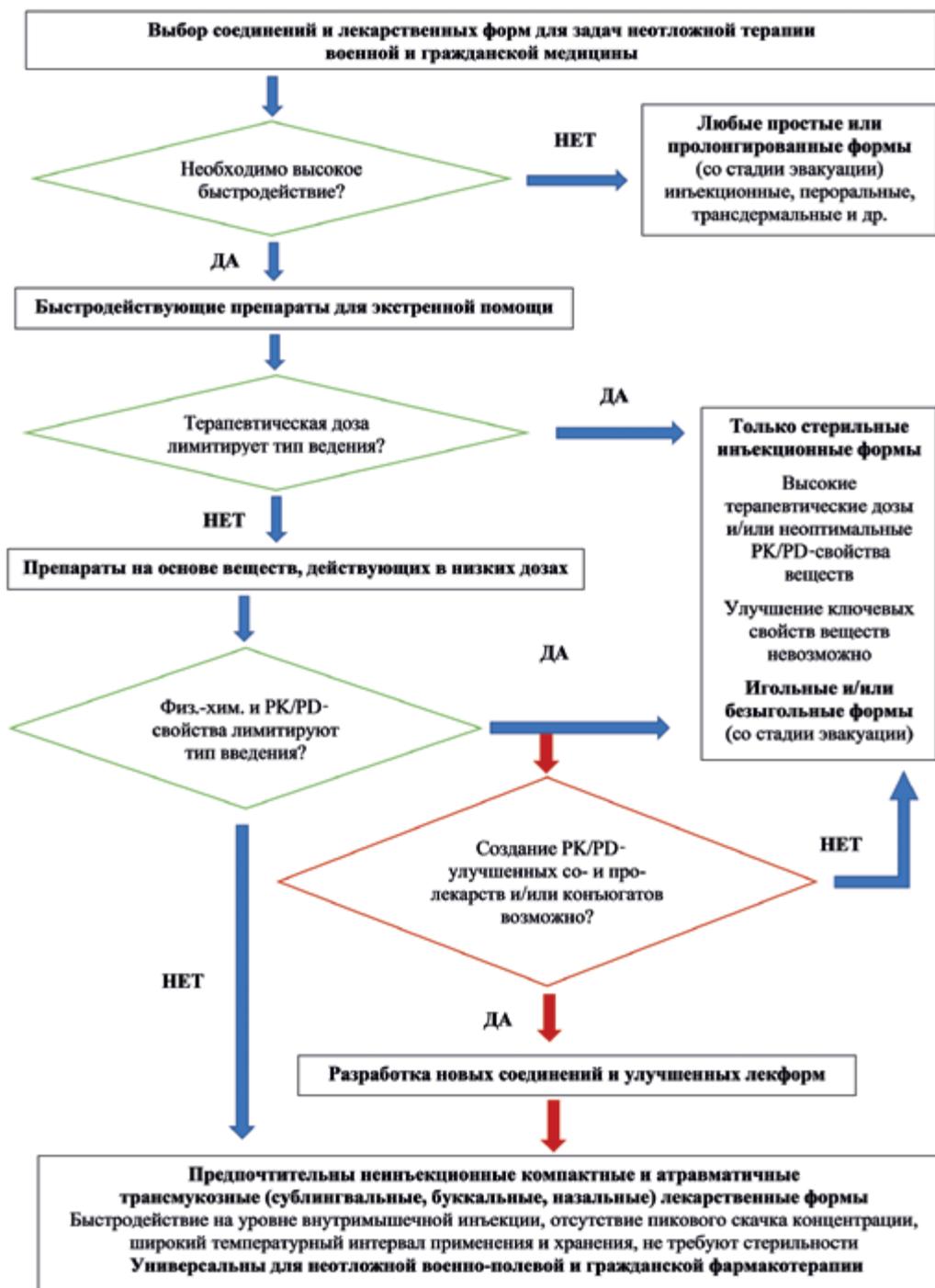


Рисунок 1. Алгоритм выбора соединений и форм введения для разработки быстродействующих препаратов, универсальных для неотложной военно-полевой и гражданской фармакотерапии. Синим выделен алгоритм разработки препаратов на основе известных соединений. Красным выделено направление создания новых соединений и форм (со- и пролекарств, нековалентных конъюгатов) с заданными свойствами

ких концентрациях, актуально создание универсальной технологической платформы для введения через слизистые оболочки, то есть разработки многофункциональных и атравматичных трансмукозных фармпрепаратов. Для создания эффективных субстанций актуален подход, включающий мультитаргетное воздействие на патологический процесс [17] и обеспечение максимально возможного быстродействия и

биодоступности за счет улучшения (при необходимости) PK-свойств действующих фармакологических веществ, в том числе путем создания ковалентных и нековалентных конъюгатов. При этом быстродействие не должно сопровождаться начальным скачком концентрации в область токсических эффектов, что часто наблюдается при инъекционном (особенно внутривенном) введении.

При использовании трансмукозных форм веществ, действующее на биомишени ЦНС, должно преодолеть ряд барьеров, включая слизистую оболочку и ГЭБ. Сравнение РК-параметров показывает, что трансмукозные типы введения анальгетиков (особенно назальное и сублингвальное) близки по быстродействию к внутримышечному при подходящих значениях физико-химических свойств веществ [24]. Скорость трансмукозного проникновения вещества существенно зависит от его липофильности, определяемой величиной коэффициента распределения при значениях кислотности среды, близких к величине pH преодолеваемой слизистой оболочки, стабильности в условиях физиологической среды, нецелевого нековалентного связывания и др. Показано, что буккальная проницаемость различных лекарств наиболее точно коррелируется с коэффициентом распределения веществ, измеренным при pH 6,8, – LogD_{6,8} [25].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В РК/PD-МОДЕЛИ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ НА БИОМИШЕНИ ЦНС

В статье [26] предложен наглядный анализ взаимосвязи основных РК- и фармакодинамических (PD) параметров на примере обезболивания опиоидами бупренорфином и фентанилом в тесте отдергивания хвоста. Модель, описывающая взаимосвязь между концентрацией лекарственного средства в плазме и фармакологическим эффектом (изменением времени латентного периода) как результатом действия на биомишени ЦНС, показана на рисунке 2. В этой модели распределение по биофазе характеризуется как процесс первого порядка, который лимитирует скорость в фармакодинамике *in vivo*. Разделение различных

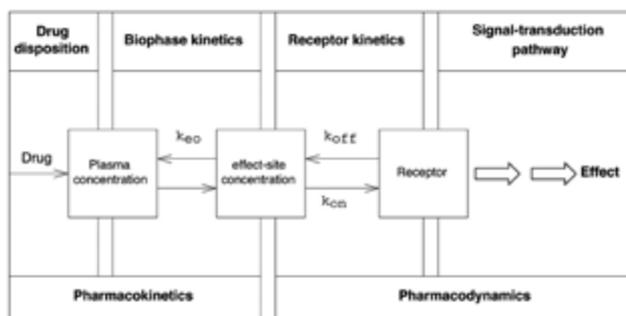


Рисунок 2. Схематичное описание действия опиоида на основе РК/PD модели [26]. Модель включает различные процессы для объяснения временных зависимостей в фармакодинамике. Фармакокинетика описывает распределение лекарственного средства в плазме и равновесное распределение в биофазе. На целевом участке лекарственное средство обратимо связывается с рецептором. При связывании с рецептором активируется каскад процессов трансдукции, что в конечном итоге приводит к фармакологическому эффекту

биологических процессов (установление биофазного равновесия, взаимодействие с рецептором и трансдукция) часто приводит к невозможности получить оценки параметров, лимитирующих скорость на стадиях процесса. Для объяснения гистерезиса на основе двух биологических процессов (РК и PD) требуется набор данных, включающий различные дозы и различные схемы введения.

Соотношения воздействия опиоида и биологического ответа *in vivo* определяются количественно с использованием модели РК/PD на основе предложенного механизма (рисунок 2). Модель описывает равновесие с биофазой, где вещество может связываться с рецептором. Распределение лекарства в области действия характеризовалось на основе модели ячейки эффектов (то есть области связывания с рецептором). Скорость изменения концентрации лекарственного средства в биофазе можно описать следующим образом:

$$\frac{d[C_e]}{dt} = k_{e0} \cdot ([C_p] - [C_e]), \quad (1)$$

где k_{e0} – константа скорости распределения первого порядка, описывающая скорость изменения концентрации лекарственного средства в ячейке эффекта, $[C_p]$ – концентрация вещества в плазме, $[C_e]$ – концентрация вещества в области связывания с рецептором.

В области действия вещество обратимо связывается с опиатным рецептором. Согласно закону действующих масс скорость связывания рецептор – лекарство ($d[C_eR]/dt$) пропорциональна концентрации лекарственного средства $[C_e]$ и концентрации свободного рецептора $[R]$:

$$\frac{d[C_eR]}{dt} = k_{on} \cdot [C_e] \cdot [R] - k_{off} \cdot [C_eR], \quad (2)$$

где k_{on} – константа скорости второго порядка, описывающая скорость ассоциации, а k_{off} – константа скорости первого порядка, описывающая скорость диссоциации комплекса рецептор – лекарство.

Константы k_{on} (мл/нг/мин) и k_{off} (мин⁻¹) являются фармакодинамическими характеристиками связывания конкретного действующего вещества и конкретной биомишени и (при прочих равных условиях) не могут быть изменены за счет модификации транспортной формы лекарства, способа введения и т.д. В случае веществ центрального действия константа скорости распределения k_{e0} (мин⁻¹) характеризует время установления равновесия между концентрацией вещества в целевых тканях ЦНС и концентрацией вещества в крови (плазме).

Время полупериода установления равновесия между концентрациями лекарства в крови и в целевой ткани ЦНС – $t_{1/2}k_{e0}$ (мин) – является экспериментальной характеристикой вещества [27] и зависит от его липофильности при физиологическом значении pH

и других физико-химических свойств [28]. Параметр $t_{1/2k_{e0}}$ (наряду с T_{max}) характеризует быстроедействие *in vivo* в случае инъекционного введения веществ с высокой аффинностью и высокой скоростью связывания с биомисенью, то есть сильнодействующих лекарств. Используется в основном для сравнения опиоидных анальгетиков, поскольку именно скорость транспорта из кровотока в ткани ЦНС является фактором, лимитирующим быстроедействие при введении мощных анальгетиков-опиоидов. При отсутствии активации проникновения, то есть в модели пассивной диффузии, величина $t_{1/2k_{e0}}$ зависит от величины коэффициента распределения, определяемой липофильностью вещества. Параметр используется для сравнительной оценки распределения и скорости транспорта веществ через ГЭБ и может характеризовать быстроедействие соединений для неотложной терапии. В рамках предлагаемого алгоритма (рисунок 1) данный параметр (наряду с T_{max}) используется при отборе веществ – кандидатов для разработки быстродействующих препаратов центрального действия из различных терапевтических групп.

Для количественной оценки липофильности веществ используются коэффициенты распределения $\log P$ и $\log D$. $\log P$ характеризует липофильность нейтральных форм соединений. $\log D$ учитывает распределение вещества в системе в зависимости от pH среды, поэтому важен для веществ, способных к существенной ионизации при физиологических значениях pH. Важное практическое значение имеет величина $\log D$ при pH=7,4 (физиологическое значение pH среды крови человека), обозначаемая $\log D_{7,4}$ [29]:

- $\log D_{7,4} < 1$: хорошая растворимость в воде, но низкая абсорбция и низкая пассивная диффузионная проницаемость ГЭБ.
- $1 < \log D_{7,4} < 3$: идеальный диапазон. Эти соединения обычно обладают хорошей абсорбцией в кишечнике благодаря хорошему балансу растворимости и пассивной диффузионной проницаемости. Метаболизм минимизирован из-за более низкого связывания с метаболическими ферментами.
- $3 < \log D_{7,4} < 5$: соединения в этом диапазоне имеют хорошую мембранную проницаемость, но более низкую биодоступность из-за низкой растворимости. Метаболизм увеличился вследствие увеличения связывания с метаболическими ферментами. Высоколипофильные соединения ($\log D_{7,4} > 3.5$), как правило, плохо растворимы в воде, что затрудняет абсорбцию в кишечнике; демонстрируют интенсивный метаболизм первого прохода, приводящий к быстрой биодegradации *in vivo* и снижающий биодоступность, особенно при пероральном введении; значительно связываются с белками или тканями плазмы; имеют повышенный потенциал ингибирования ферментов цитохрома P450 (особенно CYP3A4), увеличивая риск лекарственных взаимодействий; взаимодействуют с транспортерами, например P-гликопротеином,

также увеличивая риск лекарственных взаимодействий; демонстрируют связывание со стеклом и пластиком, искажая результаты экспериментов *in vitro*.

- $\log D_{7,4} > 5$: соединения, как правило, имеют низкую абсорбцию и биодоступность из-за низкой растворимости. Метаболический клиренс высок из-за высокого сродства к метаболическим ферментам. Объем распределения (Vd) и период полувыведения ($t_{1/2}$) высоки, поскольку соединения накапливаются в тканях и медленно выводятся.

На рисунке 3 для иллюстрации приведены рассчитанные характерные зависимости $\log D$ от pH среды представителей трех хемотипов анальгетиков.

ВОЗМОЖНОСТЬ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ МНОГОЦЕЛЕВОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ИНТЕГРАЦИИ СИСТЕМНЫХ ПОДХОДОВ И АНАЛИЗА МАССИВОВ ДАННЫХ

В процессе систематизации и анализа больших объемов информации (Big Data) в области фармакологии происходит развитие подхода на основе учета большого числа взаимосвязанных биологических взаимодействий и физиологических процессов, вызываемых введением лекарственных средств, то есть на стыке подходов системной фармакологии [31] (рисунок 4) и полифармакологии [15, 32]. Основанные на механизмах взаимодействий фармакокинетические и фармакодинамические (PK/PD) модели и системные модели заболеваний (DS) входят в практику разработки лекарств [31]. Подходы на основе физиологически обоснованного фармакодинамического (PB-PD) моделирования связывают фармакокинетику с воздействием лекарств на процесс патологии и отражают процессы взаимосвязи между введением лекарственного средства и эффектом: распределение в области связывания, связывание с биомисенью и ее активация, а также трансдукция и гомеостатическая обратная связь (рисунок 4).

Применение принципов системной фармакологии для задач неотложной военно-полевой терапии обусловлено необходимостью купирования ряда одновременно и интенсивно действующих поражающих и опасных факторов с учетом полевых условий использования. При этом высока вероятность передозировки, поэтому терапевтический индекс (ТИ) должен быть высоким. Необходимо учитывать возможность массивной кровопотери и инфекционного заражения. Специфическим требованием является необходимость создания препаратов для экстремальных климатических условий. На примере анальгетиков видно, что используемые в настоящее время морфин и про-

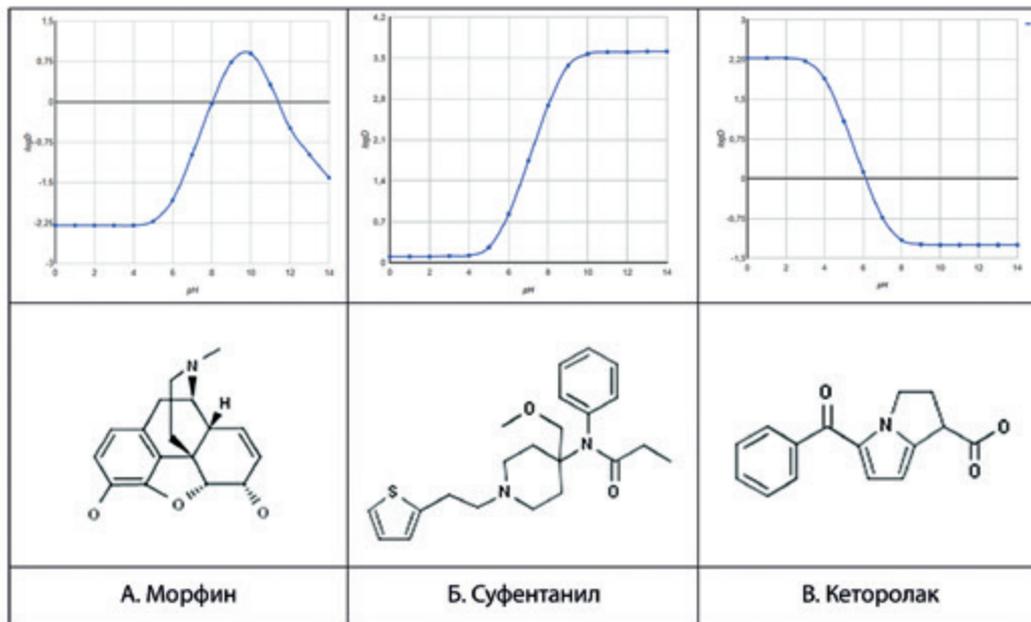


Рисунок 3. Зависимость значений LogD (расчёт) анальгетиков морфина, суфентанила и кеторолака от pH среды [30]

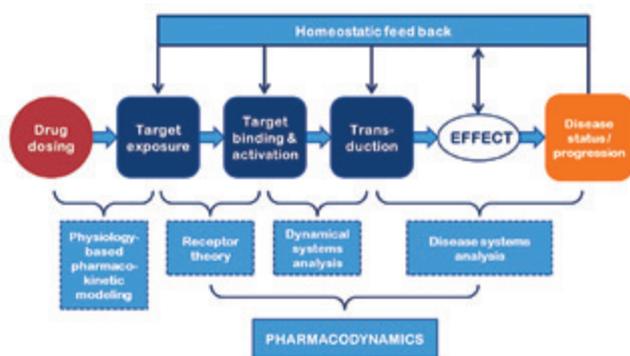


Рисунок 4. Схематичное представление физиологически обоснованного фармакодинамического (PB-PD) моделирования [31]

медол демонстрируют низкие значения ТИ. Морфин демонстрирует низкую скорость распределения из кровотока в целевые ткани ЦНС (таблица 1), имеет набор серьезных побочных эффектов. Наиболее быстродействующие инъекционные формы морфина не могут быть использованы при низких температурах.

Подходы Big Data при разработке фармпрепаратов находятся в стадии интеграции информации и создания систем анализа баз данных. В процессе разработки фармакологической концепции препаратов многоцелевого использования на основе быстро- и сильнодействующих и безопасных препаратов в составе миниатюрных медицинских изделий ФГУП «ГосЗМП» тестирует систему анализа и визуализации информации Drug Research Advisor [33] с использованием БД Integrity [34]. Сильнодействующие опиоидные анальгетики, как вещества, имеющие четкую зависимость «доза – эффект», представляются удобным

типом фармакологически активных веществ (ФАВ), на основе которого целесообразно развивать научные и технологические подходы для создания новых фармпрепаратов центрального действия и проводить практическую отработку универсальных лекарственных форм. В результате может быть создана универсальная ЦНС-ориентированная фармацевтическая платформа для введения средств неотложной терапии. Фармацевтическая платформа в дальнейшем может быть использована для создания противорвотных препаратов, а также антидотов опиоидов и антидотов ТВ НПД, проявляющих как периферические, так и центральные эффекты.

Предлагаемый алгоритм (рисунок 1) создания универсальной фармацевтической платформы позволяет использовать универсальные методы исследований, оборудование и материалы, поэтому должен быть реализован в рамках специализированного центра исследований и разработок препаратов на основе сильнодействующих веществ.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ НЕОТЛОЖНОЙ ПОЛЕВОЙ АНАЛЬГЕЗИИ

Исторически морфин производится для полевой анальгезии с 1827 г. В настоящее время в вооруженных силах некоторых стран НАТО используется штатный автоинъектор 10 мг / 0,7 мл внутримышечно. В США морфин может быть использован в сочетании с парацетамолом, НПВС и кетамином. Недавно в Англии введен в практику пероральный мукоадгезивный фентанил 400 мкг в качестве альтернативы морфину, который уже не удовлетворяет современным

требованиям к эффективности и безопасности [35]. Использование морфина связывают с проявлением побочных эффектов и увеличением смертности как в полевых условиях, так и в процессе транспортировки раненых вследствие угнетения дыхания и проявления седативных эффектов. Морфин увеличивает вероятность развития геморрагического шока. Также морфин подавляет иммунитет и снижает устойчивость к некоторым видам инфекций [36], что рассматривается как фактор развития раневых заражений. Он подавляет функциональную активность трех типов лейкоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллеров (NK) клеток [37], снижает эффективность как естественного, так и приобретенного иммунитета [38], препятствуя внутриклеточным путям, участвующим в иммунной регуляции, прямо или косвенно. Поэтому использование морфина нежелательно как для полевой анальгезии, так и для онкологических пациентов. Использование морфина для онкологии также нежелательно вследствие активации ангиогенеза опухоли и активации пролиферации опухолевых клеток [39, 40]. Данные недостатки морфина пытаются купировать переходом от исключительно опиоидной анальгезии к мультимодальной, что снижает риск развития респираторной депрессии, седации и развития раневых инфекций. Однако относительно невысокий уровень анальгетической активности морфина и относительно низкое быстрое действие делает такие разработки малоперспективными для полевой анальгезии.

Развивается направление мощных местных анестетиков, например на основе природных токсинов [41], однако это не приведет к созданию реальных препаратов для полевой анальгезии в ближайшие 5–7 лет.

Согласно руководству по медицинскому обеспечению в боевых условиях Tactical Combat Casualty Care Guidelines 2014 (ТССС) манипуляции должны быть упрощены и унифицированы: слишком много вариантов и недостаточно четких указаний относительно того, какое лекарство следует использовать в конкретной ситуации [42, 43]. Отмечено, что кетамин в настоящее время иногда используется в качестве полевого анальгетика с хорошими результатами. В руководстве ТССС предлагается, чтобы обезболивание в процессе боевых действий достигалось с использованием одного или нескольких из трех возможных вариантов.

1. Для купирования боли от слабой до средней у пострадавших, которые еще могут активно функционировать, используются мелоксикам 15 мг/день и тайленол (парацетамол), таблетки 650 мг каждые 8 ч.
2. Для купирования боли от средней до сильной используется пероральный трансмукозный фентанила цитрат (OTFC), 800 мкг, для пострадавших, у которых нет риска развития геморрагического шока или угнетения дыхания. В качестве альтернативы OTFC возможно использование 5 мг морфина внутривенно. При использовании опиоидов

необходимо наличие налоксона, который применяется в дозе 0,4 мг внутривенно или внутримышечно при развитии респираторной депрессии. При развитии угнетения дыхания важно использовать кислородную маску. При развитии тошноты и рвоты необходимо введение прометазина 25 мг каждые 6 ч внутривенно или внутримышечно. Прометазин может усиливать анальгетический и антимигренозный эффекты.

3. Для купирования от средней до сильной боли у пострадавших с риском развития геморрагического шока или угнетения дыхания используется кетамин 50 мг внутримышечно или интраназально, а также кетамин 20 мг при медленном введении внутривенно. Кетамин также можно использовать для увеличения обезболивающего эффекта у жертв, которым были введены опиоиды (морфин или фентанил), то есть возможно использование мультимодальной анальгезии «опиоид + кетамин». Использование кетамина позволяет снизить дозу опиоида [44], однако может приводить к нежелательным когнитивным, диссоциативным и галлюциногенным эффектам.

Таблица 1.

Свойства некоторых опиоидных и неопиоидных анальгетиков центрального действия, а также антидота налоксона, актуальных для неотложной полевой анальгезии

Анальгетик	Ki (эксп.), нМ* [55, 56]	MED	ТИ [57]	t _{1/2} K _{e0} (эксп.), мин	logD _{7,4} (расчет) [30]	logP (эксп.) [58, 59]	LD ₅₀ , мг/кг [59, 60]
Морфин	1,17	1	71	168	-0,8	0,89	156 мыши в/в
Гидроморфон	0,37	4	232	46	0,5	0,9	104 мыши в/в
Промедол	~150	0,5–1	~40	~10	1,2	~3	40 крысы п/к
Алфентанил	7,39	10–25	1080	1,4	2,15	2,16	47 крысы в/в
Фентанил	1,35	50–100	277	6,6	2,1	4,05	3,1 крысы в/в
Суфентанил	0,14	500–1000	26716	6,2	2,0	3,55	18,7 мыши в/в
Налоксон	1,52	–		6,5	1,0	2,09	107 крысы в/в
Кеторолак [61]	–	0,3		24	-0,7	2,1	189 крысы п/о
Кетамин [62] (S-кетамин)	–	0,3 (0,5)		~1	3,1	2,9	42,9 мыши в/в

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

Приведенный пример использования подходов мультимодальной анальгезии в полевых условиях требует введения двух и более препаратов и наблюдения за пострадавшим, что сложно в данных условиях и требует подготовки. Таким образом, комбинирование традиционных препаратов анальгетиков требует квалификации, трудоемко и не ведет к существенному прогрессу военно-полевой анальгезии.

В качестве альтернативы морфину в РФ используются синтетические опиоиды – промедол (тримеперидин) (таблица 1), реже просидол, которые несколько уступают морфину по анальгетической активности [45], однако промедол немного превосходит морфин по быстрдействию. На основе промедола также предпринимаются попытки создания схем мультимодальной анальгезии и КФС «опиоид + неопиоид» [46].

В качестве альтернативы опиоидам для купирования боли средней интенсивности широко используется уступающий морфину кеторолак [47, 48]. Данное ненаркотическое соединение обладает рядом преимуществ по сравнению со слабыми опиоидами, например меперидином [49], но обладает приемлемым для военно-полевой анальгезии эффектом и быстродействием только при внутривенном введении. Кеторолак входит в состав индивидуальных медицинских комплектов гражданской защиты (КИМГЗ) [50], аптек туриста и др.

РАЗВИТИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ НЕОТЛОЖНОЙ ПОЛЕВОЙ АНАЛЬГЕЗИИ

Подходы на основе мультимодальной терапии не решают проблему неотложной полевой анальгезии, поэтому разрабатывается ряд направлений, среди которых можно выделить как использование новых субстанций (веществ, синергических КФС или конъюгатов), так и использование новых лекарственных форм. Учитывается опыт разработки наиболее близких аналогов – средств купирования прорывной боли, например у онкологических пациентов, препаратов для купирования постоперационной, контролируемой пациентом боли, а также опыт использования мощных ветеринарных анальгетиков и анестетиков. Иллюстративно процесс можно представить как замену инъекционного морфина (или его аналогов) на более быстродействующие и более мощные опиоиды в более удобных и универсальных лекформах, а также разработку более безопасных мультитаргетных препаратов на основе опиоидов. Для использования в условиях холодного климата актуальна замена инъекционных форм (замораживающие водные растворы, требующие стерильности) на быстродействующие неинъекционные формы, в том числе трансмукозные – буккальные, сублингвальные и назальные неводные. Альтернативные для пациентов трансмукозные формы минимизи-

руют различия между средствами полевой анальгезии и препаратами для купирования прорывной и постоперационной боли у пациентов. Данные лекформы на основе опиоидов непригодны для немедицинского использования с целью получения сильного наркотического эффекта, поскольку их внутривенное введение невозможно из-за наличия неотделяемых полимерных компонентов матрицы, введение которых в кровотоки приведет к серьезным побочным эффектам, то есть реализован принцип защиты от немедицинского использования, рекомендованный FDA [51]. Можно выделить следующие тенденции:

- использование сильнодействующих опиоидов с морфиновым эквивалентом дозы (MED) более 10 и с высокой скоростью распределения вещества из кровотока в ЦНС, характеризуемой значением времени полупериода распределения анальгетика плазма/ткани ЦНС $t_{1/2k_{e0}}$ [28] менее 10 мин;
- использование синергических комбинаций фиксированного состава или конъюгатов «опиоид + неопиоид», желательна с эффектом потенцирования [17, 52];
- разработка улучшенных транспортных форм для сильнодействующих субстанций;
- работы по введению в практику сильных ненаркотических анальгетиков, например природных токсинов – блокаторов ионных каналов нейронов [41], в качестве основного действующего соединения.

В настоящее время альтернативы опиоидам как универсальному средству фармакотерапии сильной травматической боли в полевых условиях практически нет. Для разработки новых препаратов для неотложной анальгезии используются представители хемотипа фентанилов, в основном фентанил. Фентанил и более гидрофобный представитель класса морфинов бупренорфин ($\text{LogP}=4.98$) [53] также часто используются в пролонгированных формах, включая трансдермальные [54].

При разработке новых неинъекционных быстродействующих лекформ наиболее часто используются мощные и быстродействующие фентанил и суфентанил, значения их полупериода распределения $t_{1/2k_{e0}}$ близки к оптимальному для распределения лекарства из кровотока через ГЭБ в ткани ЦНС (таблица 1). Гидрофобность данных веществ при физиологических pH находится в области, оптимальной для пассивной трансмукозной диффузии. Величины MED фентанила и суфентанила отличаются примерно на порядок (таблица 1). Уступающий им по эффективности обезболивания алфентанил демонстрирует анальгетический потенциал 10–25 MED, ниже которого использование анальгетиков в быстродействующих неинъекционных формах, вероятно, нецелесообразно. В высокотехнологичных зарубежных разработках существенное внимание уделяется суфентанилу, как наиболее мощному

и безопасному из числа быстродействующих анальгетиков. В таблице 1 представлены усредненные данные по морфиновому эквиваленту дозы (MED), терапевтическому индексу (TI), полупериоду установления равновесия плазма/ЦНС ($t_{1/2k_{e0}}$), коэффициенту распределения (LogP) и острой токсичности (LD_{50}) опиоидов и неопиоидов, актуальных для полевой анальгезии.

Из данных таблицы 1 видно, что морфин сильно уступает фентанилам и гидроморфону по интенсивности обезболивания. При этом аффинность морфина к μ -опиатному рецептору (MOR), характеризующаяся величиной K_i , практически идентична аффинности значительно более сильного анальгетика фентанила. Всем остальным анальгетикам из таблицы 1 морфин уступает по скорости распределения из кровотока в ткани ЦНС, которая характеризуется экспериментальной величиной – полупериодом установления равновесных концентраций $t_{1/2k_{e0}}$. Это демонстрирует один из ключевых недостатков морфина и его аналогов – низкую способность преодолевать ГЭБ [63]. Основной активный метаболит морфина – морфин-6-О-глюкуронид (M6G, эквипотенциален морфину), еще медленнее проникает в целевые ткани ЦНС – $t_{1/2k_{e0}}=384$ [64]. На рисунке 5А схематично показано существенное (почти на порядок) различие в концентрациях морфина [65, 66] и его активного метаболита M6G в плазме и целевых тканях мозга при внутривенном введении морфина.

Соотношение равновесного содержания вещества в плазме и целевой ткани ЦНС количественно характеризуется и является одним из ключевых аспектов оценки эффективности лекарства [24]. Сравнение картин распределения морфина и суфентанила (рисунок 5) иллюстрирует, что перспективные вещества центрального действия должны быть отобраны (при прочих близких условиях) на основании соотношения концентраций равновесного распределения *in vivo* в ткани ЦНС/плазме. Для предварительной оценки распределения используется определяемый в тесте *in vitro* коэффициент распределения $LogD_{BPL}$ [67].

Морфин используется для неотложной анальгезии только в форме инъекции. Попытки создания пролекарств с улучшенными PK-свойствами на основе морфина, например исследование несколько более мощных *in vivo* дипропаноилморфина, диаморфина (героина), никоморфина и других, не привели к существенным практическим результатам. Липофильные пролекарства морфина получены на основе производных бензиловой кислоты [68]. Улучшение проникновения данных эфиров через барьеры не компенсирует высокую терапевтическую дозу и низкое быстродействие морфина, выделяющегося при их метаболизме. Анализ имеющейся информации показывает, что использование морфина является весьма проблемным направлением в попытках создания препаратов неотложной терапии. Ситуацию, вероятно, сможет изменить получение эффективного солекарства на его основе. Несколько интереснее ситуация с пролекарствами гидроморфона (более афинного агониста MOR, чем фентанил): 3-аспирин-гидроморфон и 3,6-диаспирин-гидроморфон (asalhydromorphone) демонстрируют улучшенные PK-свойства [69].

Мощные агонисты опиатных рецепторов фентанилы демонстрируют оптимальную липофильность ($\log D_{7.4} \sim 2$), эффективно проникают в кровоток через слизистые оболочки и кожные покровы и быстро перераспределяются из кровотока в ткани ЦНС ($t_{1/2k_{e0}}$ от 1 до 7, таблица 1), поэтому могут быть использованы для создания разнообразных лекарственных форм. Для быстрой анальгезии разрабатываются трансмукозные формы (сублингвальные, буккальные, назальные) быстрого высвобождения, например Transmucosal Immediate-Release Fentanyl (TIRF) Medicines [70], для пролонгированного введения используются трансдермальные формы фентанила [71]. Разработка мультитаргетных трансмукозных препаратов на основе фентанилов является следующим этапом, направленным на создание быстродействующих и более безопасных (по сравнению со всеми имеющимися в настоящее время) анальгетиков на основе опиоидов.

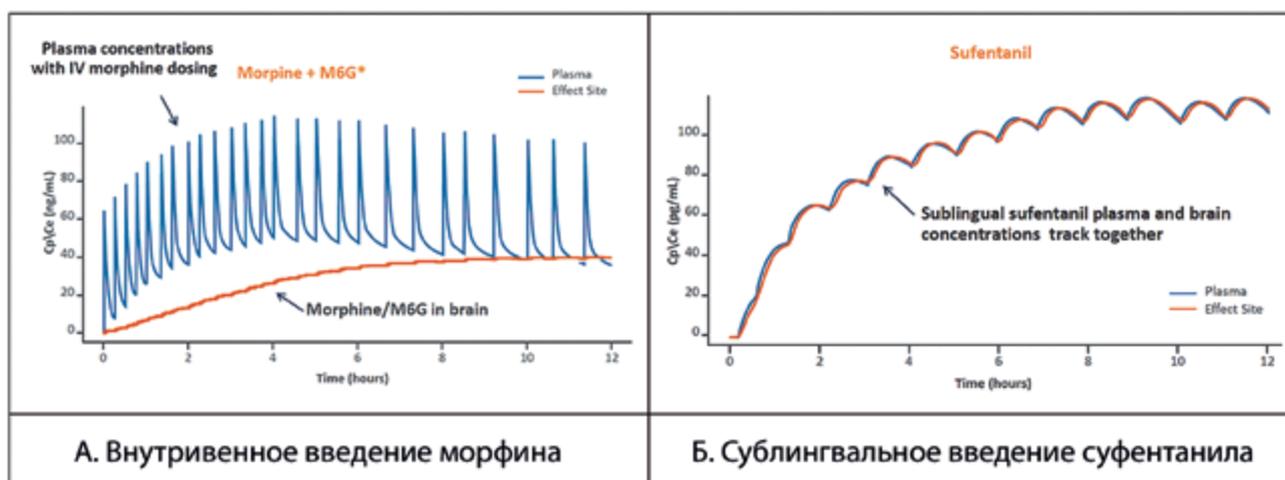


Рисунок 5. Соотношение концентраций в плазме (синий) и целевых тканях ЦНС (коричневый) при введении морфина (включая его активный метаболит M6G) и суфентанила [66]

Суфентанил является одним из наиболее сильнодействующих и наиболее безопасных анальгетиков, одобренных для клинического использования. Сравнение его параметров с параметрами традиционных для неотложной анальгезии морфина и используемого в РФ промедола (таблица 1) демонстрирует уникальные свойства суфентанила в качестве быстродействующего и безопасного опиоидного анальгетика или основного компонента мультитаргетной комбинации с улучшенными свойствами. При практически равных значениях $t_{1/2k_{e0}}$ (~6 мин) суфентанил в 5–12 раз сильнее фентанила, его терапевтический индекс (ТИ) примерно на два порядка выше ТИ фентанила и составляет более 26 тысяч [27, 72], что уникально для мощных анальгетиков-опиоидов. Близкие к оптимальным РК/PD-свойства суфентанила [73–78] обеспечивают высокую биодоступность, эффективное преодоление ГЭБ (рисунок 5Б), высокое быстродействие. Уникально высокий терапевтический индекс резко снижает риск передозировки в полевых условиях. Ключевые фармакокинетические параметры различных лекарственных форм суфентанила приведены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 следует, что буккальная форма суфентанила обладает максимально возможной биодоступностью для неинъекционной формы ($F=82,5\%$ от биодоступности при в/в введении). Внутривенное введение суфентанила приводит к резкому скачку концентрации примерно на порядок выше терапевтически необходимого уровня (рисунок 6). Биодоступность суфентанила при пероральном введении низкая ($F=7,4\%$).

Сочетание уникально низкой терапевтической дозы, высокого быстродействия, высокого терапевтического индекса, стабильности и хорошей биодоступности при разных путях введения [65, 66, 73–78] делает суфентанил одним из лучших действующих компонентов для разработки широкого спектра лекформ, вклю-

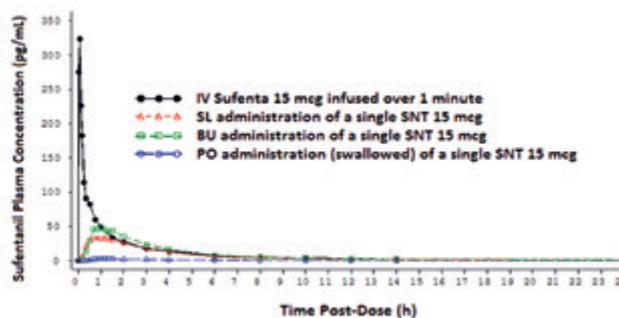


Рисунок 6. Изменение концентрации суфентанила в плазме крови человека после однократного использования различных лекарственных форм, содержащих 15 мкг вещества [73]

чая атравматичные трансмукозные для неотложной анальгезии. Молекула суфентанила (рисунок 3Б) не содержит групп, позволяющих синтезировать пролекарства на его основе. Его включение в состав препаратов возможно либо в форме свободного основания, либо в форме соли или нековалентного конъюгата.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА ВЕЩЕСТВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ АНАЛЬГЕТИКОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ И С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

Выше показаны элементы алгоритма отбора наиболее эффективных анальгетиков для создания широкого спектра сильно- и быстродействующих лекформ, включая трансмукозные препараты, пригодные для полевой анальгезии. При внутривенном введении эквивалентных доз алфентанил действует быстрее благодаря более быстрому установлению равновес-

Таблица 2.

Фармакокинетические свойства суфентанила при внутривенном (IV), сублингвальном (SL), транsbуккальном (BU) и пероральном (PO) введении [73]

PK Parameter		IV	SL	BU	PO
AUC _{0-t} ч · пг/мл	Mean (SD)	250,42 (59,95)	145,63 (45,42)	191,92 (55,17)	12,90 (11,04)
	GeoMean (CV)	242,3 (23,94)	138,4 (31,18)	183,1 (28,75)	8,1 (85,58)
AUC _{0-∞} ч · пг/мл	Mean (SD)	273,84 (61,09)	163,39 (52,54)	212,47 (56,97)	24,87 (14,08)
	GeoMean (CV)	267,7 (22,31)	154,5 (32,16)	204,4 (26,81)	21,3 (56,62)
F, %	Mean (SD)	100,0 (0,0)	59,2 (12,9)	78,1 (16,1)	8,9 (4,7)
	Median	100,0	60,9	82,5	7,4
C _{max} , пг/мл	Mean (SD)	445,05 (312,02)	40,59 (14,81)	58,87 (25,68)	4,33 (3,78)
	GeoMean (CV)	361,4 (70,11)	37,7 (36,48)	53,0 (43,63)	3,3 (87,43)
T _{max} , ч	Mean (SD)	0,05 (0,03)	0,89 (0,34)	1,05 (0,45)	1,22 (0,47)
	Median	0,07	0,83	0,85	1,11
CST _{1/2} , ч	Mean (SD)	0,18 (0,14)	2,61 (0,86)	2,08 (1,07)	2,15 (1,04)
	Median	0,14	2,50	2,28	2,00
t _{1/2} , ч	Mean (SD)	11,34 (7,62)	9,65 (7,25)	9,40 (7,70)	6,18 (6,60)
	Median	10,54	7,21	5,28	4,43
CL, мл/ч	Mean (SD)	57619 (14047)	NA	NA	NA
	Median	52883			

ной концентрации в ткани мозга/кровь ($t_{1/2k_{e0}}=1,4$ мин), далее следует значительно более мощный суфентанил ($t_{1/2k_{e0}}=6,2$ мин), затем фентанил ($t_{1/2k_{e0}}=6,6$ мин) [72, 74]. Данные фентанилы являются основными опиоидами выбора при разработке мощных препаратов-анальгетиков с заданными свойствами. Наиболее быстродействующий анальгетик и анестетик из хемотипа фентанилов – ремифентанил ($t_{1/2k_{e0}}=1,1$ мин, MED=100–200) используется только для инфузионного введения вследствие быстрого метаболизма.

Изучение распределения опиоидов в ткани мозга из кровотока в адекватной для данных веществ модели мышей [65] показывает, что при использовании эквивалентных доз суфентанил вызывает анальгезию при наименьшей концентрации в ткани ЦНС. Эффективные анальгетические концентрации опиоидов в ткани мозга мышей увеличиваются в ряду суфентанил \leq фентанил $<$ алфентанил \leq морфин $<$ лоперамид \leq метадон \leq меперидин в диапазоне от $\sim 0,3$ нг/г до более 1 мкг/г. Соотношение концентраций опиоида в ткани ЦНС/сыворотке в данной модели для 7 веществ снижается в следующей последовательности меперидин $>$ фентанил $>$ метадон $>$ суфентанил $>$ 1 $>$ алфентанил $>$ морфин $>$ лоперамид в диапазоне примерно от 8 до 0,05. Значение данного параметра более 1 означает, что концентрация опиоида в тканях ЦНС выше, чем в сыворотке. Опиоиды с соотношением более 1 демонстрируют отличную способность преодолевать ГЭБ и высокое сродство к тканям ЦНС. При прогнозировании проницаемости ГЭБ используется расчетный параметр распределения LogBB, определяемый соотношением концентрации лекарства в ткани мозга к концентрации лекарства в крови, то есть $\text{LogBB} = [\text{drug}]_{\text{brain}}/[\text{drug}]_{\text{blood}}$ [109]. В реальном эксперименте *in vivo* соотношение концентраций вещества в мозге и плазме не для каждого вещества остается относительно постоянным даже при установлении формального равновесия [65].

Таким образом, комбинация ключевых параметров: терапевтически эффективной дозы ED₅₀ при разных путях введения, ТИ, быстродействия, коррелируемого (обратно пропорционального) с величиной параметров T_{max} и $t_{1/2k_{e0}}$, EC₅₀ в крови и ЦНС, соотношения концентрации опиоида в ткани ЦНС/сыворотке, скорости метаболизма, активности метаболитов и других фармакокинетических характеристик активного вещества (таблица 2) – определяют первичный выбор лекарства как для разработки конкретной лекформы с требуемыми терапевтическими свойствами, так и для прогноза возможности его использования в составе разнообразных лекарственных форм. Время T_{max} определяется как веществом, так и видом используемой для его введения лекарственной формы (таблица 2). Весьма полезным параметром было бы время образования максимальной концентрации в целевых тканях ЦНС в адекватной модели *in vivo*, что является характеристикой ЦНС-ориентированного препарата, определяемой сочетанием вещества и лекарственной

формы. Однако данный параметр практически не используется ввиду сложности моделирования и трудоемкости экспериментального определения.

Анализ соотношения данных параметров позволяет объяснить, почему весьма слабые агонисты опиатных рецепторов – промедол и просидол (аналоги меперидина) – на практике показывают неплохие результаты анальгезии, сравнимые с действием морфина, значительно более мощного ($K_i/K_{i_{\text{морфина}}} > 150$) агониста опиатных рецепторов человека. Тогда как эффективные анальгетические дозы фентанилов и их величина MED хорошо коррелируют с экспериментальными значениями афинности ($K_{i_{\text{MOR}}}$) в отношении мю-опиатного рецептора (таблица 1). В случае неоптимального значения PK-параметров рассматривается возможность разработки конъюгатов, про- и солекарств с заданными свойствами (рисунок 1, красным).

Таким образом, с точки зрения разнообразия лекарственных форм разработку новых препаратов сильнодействующих анальгетиков целесообразно проводить на основе веществ с высокими значениями MED и ТИ, а разработку быстродействующих препаратов – с наиболее низкими значениями T_{max} и $t_{1/2k_{e0}}$. При использовании опиоидов с MED \geq 100 содержание действующего вещества в препарате должно быть менее 0,1%, что не ограничивает использование разнообразных вспомогательных веществ и технологических решений, позволяющих создавать миниатюрные препараты с заданными свойствами.

Сравнение PK/PD-параметров, определяющих выбор анальгетика для разработки эффективных форм – фентанилов и традиционных наркотических анальгетиков природного происхождения, в том числе морфина, объясняет выраженную в экономически развитых странах тенденцию замены природных соединений на более эффективные и безопасные синтетические опиоиды. Это может быть наглядно продемонстрировано (рисунок 7) на примере опережающей динамики производства и потребления суточных доз препаратов синтетических опиоидов в общем объеме их мирового потребления [79, 80].

Расчет потребности РФ в сильных анальгетиках дает величину 5–6 тонн/год в морфиновом эквиваленте [80]. В последние годы объем производства отечественных препаратов в морфиновом эквиваленте находится на уровне немного более 300 кг/год. Поэтому фактически необходимо заново организовать в России производство сильнодействующих субстанций и препаратов сильных анальгетиков. При этом выбор действующих веществ должен обеспечить как необходимое терапевтическое разнообразие, то есть купирование различных видов боли, так и разнообразие лекарственных форм в соответствии с различными задачами анальгезии (включая военно-полевую), фармакоэкономики с учетом склонности пациентов к использованию атравматичных лекформ.

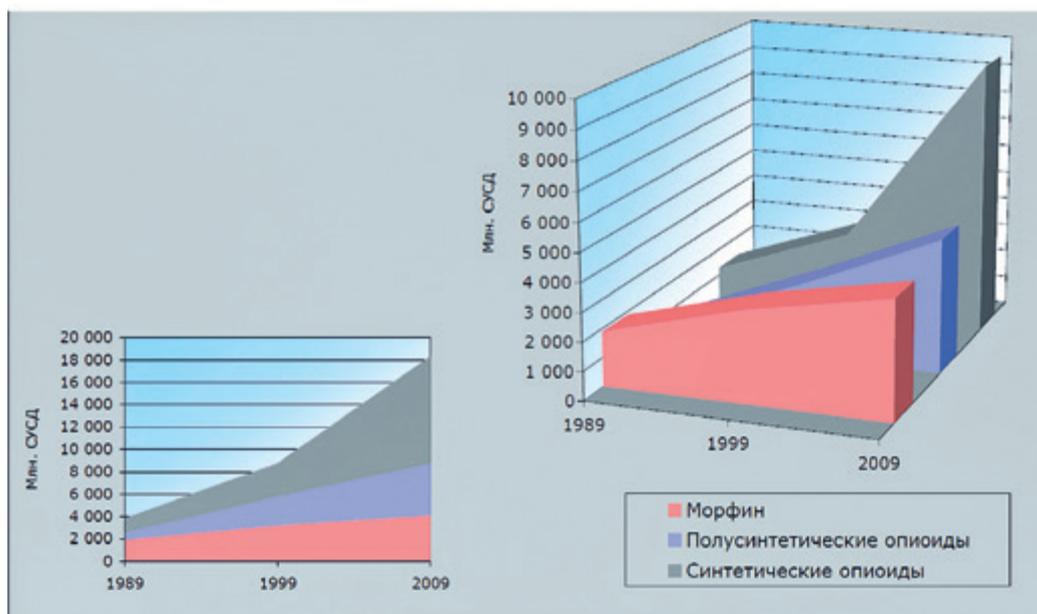


Рисунок 7. Динамика мирового производства препаратов опиоидов для медицинского использования в миллионах статистических условных (поддерживающих) суточных доз (СУСД/S-DDD) за 20 лет [80]

Использование веществ с высокими значениями MED (при прочих близких условиях) является лучшим выбором как с точки зрения организации производства субстанций, так и разнообразия готовых форм. Для сравнения: необходимый для РФ годовой объем производства 5–6 тонн в морфиновом эквиваленте равен получению до 10 кг/год субстанции суфентанила. Такое количество субстанции может быть наработано на лабораторной или полупромышленной установке небольшого размера.

Разнообразие препаратов определяется выбором всех активных компонентов. В статье [17] описаны преимущества мультитаргетных анальгетиков и примеры комбинаций «опиоид + неопиоид», критерии анальгетической активности, PK-PD-совместимость с опиоидами в составе одного препарата, обеспечивающая синергизм в сравнимых действующих дозах. Необходимым критериям соответствуют некоторые анальгетики, а также усиливающие эффекты опиоидов анестетики, анксиолитики и седативные вещества центрального действия в основном из следующих классов:

- агонисты альфа-2-адренорецепторов ЦНС [46, 52, 81, 82];
- антагонисты рецепторов возбуждающих аминокислот, главным образом антагонисты NMDA-рецепторов [83–85], а также антагонисты AMPA- и каинатных рецепторов (AMPA/KA-GluR-антагонисты) [86, 87];
- ГАМК-лиганды, ГАМК-производные и аналоги, действующие на различные биомишени [88–93];
- каннабиоиды (агонисты каннабиноидных рецепторов CB₂ и CB₁) [94–98];

- ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов (норадреналина, серотонина, дофамина) [98–101].

Данные типы соединений активно исследуются в моделях комплексной анальгезии совместно с опиоидами для создания более эффективных и безопасных мультитаргетных препаратов. Однако использование синергических комбинаций именно для полевых анальгетиков накладывает дополнительные ограничения, связанные с характером поражений и условиями использования [46, 52].

С точки зрения фармакоэкономики анальгезия с использованием простых инъекционных форм морфина в условиях клиники является крайне невыгодной, поскольку стоимость ампулы инъекционного морфина (0,8–1,2 евро) составляет примерно 1% от совокупной стоимости всего процесса инфузионной анальгезии (122–132 евро), включая стоимость введения (20–26 евро) и стоимость купирования побочных эффектов (102–104 евро) его инъекционного использования [102, 103]. Структура совокупной стоимости внутривенной инфузионной анальгезии морфином в 5 странах ЕС и в среднем по ЕС представлена на рисунке 8.

По результатам фармакоэкономической оценки [102] использования внутривенного морфина в 5 странах Европейского союза (ЕС) сделаны следующие заключения.

1. Хотя внутривенный морфин обеспечивает быстрое и эффективное снижение боли при неотложной терапии, совокупная стоимость его использования, включая затраты на его использование,

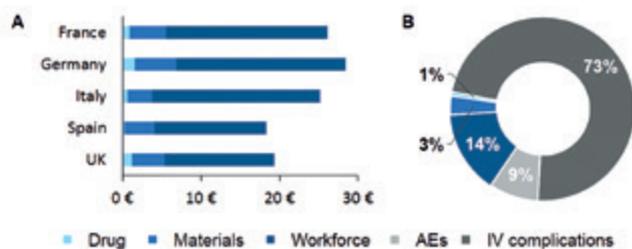


Рисунок 8. Распределение стоимости по странам. (А) – стоимость внутривенного инфузионного введения морфина по каждой из 5 стран ЕС. (В) – структура совокупной стоимости анальгезии с использованием морфина в ЕС, включая стоимость самого фармпрепарата (1%), материалов и трудозатрат медперсонала, стоимость купирования побочных эффектов введения (АЕs), а также терапию осложнений (IV complications)

купирование побочных эффектов и осложнений, является существенным экономическим бременем для системы здравоохранения стран ЕС.

- Подобный морфину, быстрый и эффективный, анальгетик, который, однако, не требует внутривенного введения, должен привести к существенному снижению экономических затрат, поскольку более высокая стоимость новых быстродействующих препаратов сильных анальгетиков (в идеале атравматичных неинъекционных) будет компенсирована снижением стоимости анальгезии пациента в целом.

Поскольку производство опиоидных анальгетиков в РФ является прерогативой государственных организаций, то можно перефразировать: «государство не настолько богато, чтобы производить дешевые фармпрепараты на основе опиоидов». Предполагается, что по мере продвижения сверху вниз по схеме выбора (разработки) соединений и лекарственных форм для задач неотложной терапии (рисунок 1) вклад стоимости самих препаратов в структуру совокупной стоимости терапии будет возрастать, трудоемкость и расходы на введение препаратов, общая стоимость фармакотерапии – снижаться. Создание быстродействующих неинъекционных форм для купирования сильной травматической боли в полевых условиях является задачей на грани возможностей современных фармтехнологий, поэтому ее решение даст импульс развитию передовых технологий в различных сегментах фарминдустрии РФ и приведет к снижению стоимости купирования сильной и средней боли в целом.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НЕОТЛОЖНОЙ ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Научные принципы и технологические решения, отработанные при создании неинъекционных препаратов мощных анальгетиков центрального действия [104, 105], как веществ, демонстрирующих четкую зависимость «доза – эффект», могут быть использова-

ны для создания лекарственных форм других лекарств, в первую очередь противорвотных препаратов и двух типов антидотов – антидотов опиоидов и антидотов ТВ НПД, проявляющих не только периферические, но и центральные токсические эффекты. Общее фармацевтическое решение может быть выполнено на основе единой технологической платформы для введения неинъекционных препаратов сильно- и быстродействующих лекарств центрального действия.

Противорвотные средства являются традиционным компонентом индивидуальных аптек военнослужащих различных армий для купирования первичной реакции на радиоактивное облучение или перегрузки – тошноты и/или рвоты, а также при возникновении тошноты и рвоты в результате контузии и/или ранения. В составе комплектов неотложной полевой терапии используются пероральные противорвотные лекарства, например прометазин и перфеназин, которые могут быть заменены на более эффективные, в том числе полифармакофорные, соединения, обладающие также анальгетической активностью или антидотной активностью в отношении опиоидов или веществ, действующих на системы проведения нервных импульсов в ЦНС. К лекарственным соединениям, сочетающим противорвотную и анальгетическую активность, относятся набитан, метоклопрамид, дро-набиол и его пролекарство гемисукцинат, дексметомидин, тегопразин, а также соединения – кандидаты в лекарства: AA-10021, GR-82334, L-701324, CP-99994, GR-203040, ARN-272, CAM-2058 [34]. В качестве противорвотной комбинации фиксированного состава со свойствами анальгетика и антимигренозного средства можно привести препараты ALLOD-2 [106] и CL-108 (КФС прометазин/гидрокодон/ацетаминофен). К лекарственным соединениям, сочетающим противорвотную активность и антагонизм к опиатным рецепторам, относятся метилналтрексон и налмедин [34].

Антидот опиоидов налоксон (таблица 1), обладающий высоким быстродействием ($T_{max}=4$ мин при в/в введении, $t_{1/2}k_{e0}=6,5$ мин), наиболее часто используется для купирования побочных эффектов. Терапевтический интервал купирования респираторной депрессии у человека при внутривенном введении находится в интервале от 0,4 до 3 мг для человека массой 70 кг. Используются препараты для внутривенных и внутримышечных инъекций и трансмукозный назальный спрей. Целесообразна разработка буккальных и сублингвальных форм для трансмукозного введения, как наиболее компактных, недорогих и пригодных для низких температур.

Разработка антидота от известных и возможных нервно-паралитических агентов (сочетающих периферическое и центральное действие) на основе расширения спектра использования известных средств терапии нейродегенеративных заболеваний технически возможна [107] и обусловлена текущей ситуацией. С одной стороны, в настоящее время токсичные фосфорорганических инсектициды не являются основными

средствами борьбы с насекомыми (как 30–40 лет назад), производятся и используются в основном в экономически отсталых странах, а основные заявленные мировые запасы нервно-паралитических ОВ близки к полному уничтожению. Это, впрочем, не исключает наличие запасов ОВ у стран, не подписавших конвенцию [7]. С другой стороны, объем производства пестицидов постоянно увеличивается [8–10]. Имеется опасность диверсионного и террористического использования наиболее эффективных нервно-паралитических токсикантов и их модифицированных форм, сочетающих периферические и центральные токсические эффекты. При этом возможно развитие не только острых токсических эффектов, но и отставленных патологий, например отставленной нейротоксичности (OPIDN). Усиление центральных эффектов у веществ нервно-паралитического действия приведет не только к увеличению острой токсичности, но и к проявлению выраженного несмертельного токсического, трудно поддающегося купированию (калечащего) действия различной природы, а также резко усложняет процесс лечения пораженных [19–23]. При этом крайне сложно прогнозировать как тип возможного агента, так и формы его применения [108]. Поэтому целесообразно наличие запаса универсального антидота, сочетающего возможность купирования как периферических, так и центральных эффектов ТВ НПД.

В условиях неопределенности актуальна разработка средств профилактики, купирования и лечения нейродегенеративных заболеваний ЦНС холинэргической природы с возможностью использования их в качестве антидота от ТВ НПД как пестицидов, так и ОВ. Предполагается, что данные средства будут массово производиться для терапии нейродегенеративных заболеваний, весьма характерных для пациентов старшего возраста, например болезни Альцгеймера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ тенденций развития препаратов для неотложной (включая военно-полевую) анальгезии в экономически развитых странах показывает:

- 1) морфин (или его аналоги) заменяется на более быстро- и сильнодействующие и более безопасные анальгетики, обеспечивающие обезболивание как при внутримышечном, так при трансмукозном введении;
- 2) быстрое действие и биодоступность некоторых анальгетиков при использовании в составе трансмукозных форм близки к значениям при внутримышечном введении;
- 3) актуально различное использование лекарственных форм, например инъекционная форма также должна быть эффективна и при назальном введении;
- 4) традиционные природные и полусинтетические анальгетики заменяются превосходящими их по основным параметрам синтетическими анальгетиками. Используемые в РФ синтетические промедол и просидол имеют низкий потенциал для разработки улучшенных лекформ, поскольку могут использоваться в полевых условиях только в виде инъекций;
- 5) мультимодальная анальгезия в полевых условиях способна улучшить выживаемость по сравнению с инъекционным морфином, но требует квалифицированной неотложной помощи пострадавшему;
- 6) буккальные и сублингвальные мукоадгезивные формы некоторых фентанилов рассматриваются как наиболее перспективные монопрепараты;
- 7) перспективным высокотехнологичным направлением является разработка мультитаргетных быстродействующих препаратов анальгетиков и других средств неотложной полевой терапии;
- 8) мультитаргетные анальгетики состава «опиоид + неопиоид» находятся в стадии разработки в форме инъекционных препаратов;
- 9) на основе нескольких мощных анальгетиков делаются попытки создания линейки готовых форм с широким спектром заданных свойств, включая инъекционные и неинъекционные формы, быстродействующие и пролонгированные формы: инъекционные и назальные растворы, тонкие пленки (вайферы), мукоадгезивные рассасываемые таблетки, пластыри и др. С точки зрения медицины это позволяет расширить разнообразие препаратов и унифицировать использование наиболее подходящих для полевой анальгезии лекформ. С точки зрения производства это позволяет унифицировать и удешевить фармтехнологии, унифицировать производство субстанций;
- 10) разработка сложных анальгетиков с заданными параметрами приводит к развитию и усложнению методов тестирования веществ и препаратов, способствует разработке более чувствительных инструментальных методов количественного химического анализа (КХА), внедряются новые, более детализированные модели *in vivo* и *in vitro*;
- 11) в соответствии с логикой многоцелевого использования происходит научно и технологически взаимодополняющая разработка как препаратов для полевой анальгезии, так и препаратов для купирования острой (прорывной) боли различного происхождения;
- 12) имеется тенденция перехода от инъекционных на атравматичные неинъекционные формы, что позволяет резко снизить затраты на введение препаратов, включая трудозатраты медперсонала;
- 13) развитие концепции контролируемой пациентом анальгезии способствует приближению совокупной стоимости анальгезии к стоимости препарата. Тогда как совокупная стоимость инфузионной

анальгезии морфином более чем в 100 раз выше стоимости самого препарата;

- 14) доля производства и потребления препаратов синтетических опиоидов (в СУСД/S-DDD) в общем объеме опиоидных анальгетиков для гражданских задач существенно увеличивается, а природных снижается. Аналогично увеличивается значимость синтетических анальгетиков для задач военно-полевой медицины;
- 15) проводятся клинические исследования быстродействующих препаратов для купирования сильной боли на основе неопиоидных анальгетиков. Однако данным требованиям отвечает крайне ограниченное число веществ, в основном блокаторы ионных каналов ПНС. Практические результаты ограничены, поэтому реальной альтернативы опиоидам как основе средств неотложной полевой анальгезии в настоящее время нет;
- 16) разработка новых лекарственных форм для полевого использования должна соответствовать требованиям к температурному режиму применения и хранения препаратов, что делает крайне нежелательным использование растворов на водной основе и существенно ограничивает рассмотрение инъекционных форм в качестве перспективных. Специфические требования усложняют задачу военно-полевой анальгезии и сужают разнообразие выбора по сравнению с разработкой препаратов для купирования, например, прорывной онкологической или постоперационной боли. Проведение специфических исследований удорожает разработку;
- 17) увеличивается разнообразие средств купирования побочных эффектов опиоидной анальгезии;
- 18) препараты на основе опиоидов с защитой от немедицинского использования становятся стандартом фарминдустрии.

Анализ ситуации в России в области модернизации как препаратов для неотложной полевой анальгезии, так и препаратов сильно- и быстродействующих анальгетиков в целом демонстрирует некоторый прогресс только в отдельных сегментах. Необходимо создавать производство эффективных и безопасных сильнодействующих анальгетиков фактически заново как по объему и номенклатуре субстанций, так и по видам готовых форм. Со своей стороны, ФГУП «ГосЗМП» в настоящее время [17, 41, 80, 110–114] развивает:

- направление получения и использования субстанций синтетических и полусинтетических анальгетиков, анксиолитиков и других сильнодействующих веществ центрального действия;
- направление синтетических и природных ненаркотических анальгетиков (включая тетродотоксин, не уступающий наиболее сильным опиоидам) и местных анестетиков периферического действия;

- научные и технологические основы создания мультитаргетных препаратов центрального и периферического действия;
- направление готовых форм – игольных и безыгольных инъекционных форм, трансмукозных быстродействующих форм, пролонгированных трансдермальных и пероральных форм;
- концепцию неинъекционных атравматичных лекарственных форм с заданными фармацевтическими свойствами, включая практическую разработку: (1) универсальной гидрофильной матрицы для пролонгированного трансдермального введения анальгетиков, анксиолитиков и других психоактивных лекарств, (2) универсальной трансмукозной фармацевтической платформы для быстрого неинъекционного введения сильнодействующих лекарств.

Ситуация осложняется фактическим отсутствием в РФ специализированных центров исследований и разработок контролируемых фармацевтических препаратов и изделий, отсутствием кооперации между государственными организациями, разрабатывающими и/или производящими отдельные препараты на основе контролируемых веществ, отсутствием заинтересованности научных организаций РФ в деятельности, требующей лицензирования работ с наркотиками, отсутствием государственной программы и концепции разработки, производства и использования сильнодействующих контролируемых препаратов.

Согласно законодательству РФ, в области веществ и препаратов контролируемого использования (включая наркотические и психотропные) могут работать только государственные лицензированные организации, *любая деятельность в этой области может быть инициирована только органами исполнительной власти* [115]. Согласно ФЗ «Об обеспечении единства измерений» [116] в области контролируемых фармпрепаратов должна функционировать система метрологического обеспечения, включая использование государственных стандартных образцов (ГСО). Однако в РФ практически отсутствует декларируемая законодательством метрология как в области хозяйственно значимых сильнодействующих контролируемых веществ и препаратов, так и в области соединений, запрещенных к обороту [80, 113, 114, 117].

Таким образом, исполнительной властью РФ должна быть инициирована программа разработки и внедрения новых сильнодействующих фармпрепаратов для неотложной терапии. В результате должна быть определена номенклатура субстанций и предпочтительные типы фармпрепаратов, а также объем их производства, разработана программа метрологического сопровождения контролируемых веществ и изделий. Необходимо создать как минимум один специализированный химико-фармацевтический и аналитический центр исследований и разработок силь-

нодействующих контролируемых субстанций и фармпрепаратов на их основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Modjarrad, V.S. Moorthy, P. Millett, P.S. Gsell, C. Roth, M.P. Kieny. Developing Global Norms for Sharing Data and Results during Public Health Emergencies // *PLoS Med.* 2016. V. 13(1). P. 1–5.
2. P. Vallance, A. Freeman, M. Stewart. Data Sharing as Part of the Normal Scientific Process: A View from the Pharmaceutical Industry // *PLoS Med.* 2016. V. 13(1). e1001936.
3. 'Non-Lethal' Weapons / Ed. By N. Davison. – 2009. 304 p.
4. Chemical Control. Regulation of Incapacitating Chemical Agent Weapons, Riot Control Agents and their Means of Delivery / Ed. by M. Crowley. – 2016. 378 p.
5. OPCW. URL: <https://www.opcw.org/about-chemical-weapons/types-of-chemical-agent/nerve-agents/> (дата обращения 24.12.2017).
6. Herbicidal warfare. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Herbicidal_warfare (дата обращения 09.12.2017).
7. Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и его уничтожении. Официальный документ ООН и OPCW (ред. от 29.07.2005). URL: https://www.opcw.org/fileadmin/OPCW/CWC/CWC_ru.pdf (дата обращения 14.12.2017).
8. W.J. Zhang, F. Jiang, J.F. Ou. Global pesticide consumption and pollution: with China as a focus // *Proceedings of the International Academy of Ecology and Environmental Sciences.* 2011. V. 1(2). P. 125–144.
9. M. Roser, H. Ritchie. Fertilizer and Pesticides. Our World in Data. URL: <https://ourworldindata.org/fertilizer-and-pesticides/#fertilizer-production> (дата обращения 14.12.2017).
10. Basic and Clinical Toxicology of Organophosphorus Compounds / Ed. by M. Balali-Mood and M. Abdollahi. – London. Springer-Verlag, 2014. 257 p.
11. B. Madea, F. Mußhoff. Knock-Out Drugs: Their Prevalence, Modes of Action, and Means of Detection // *Dtsch Arztebl Int.* 2009. V. 106(20). P. 341–7.
12. K. Perry. New spate of attacks by sleeping gas gang, caravanners warned // *The Telegraph.* 01.09.2014. URL: <http://www.telegraph.co.uk/news/uknews/crime/11068184/New-spate-of-attacks-by-sleeping-gas-gang-caravanners-warned.html> (дата обращения 14.12.2017).
13. Brad Ringeisen. Battlefield Medicine. URL: <https://www.darpa.mil/program/battlefield-medicine> (дата обращения 14.12.2017).
14. J. Sanchez. Systems-Based Neurotechnology for Emerging Therapies (DARPA SUBNETS). URL: <https://www.darpa.mil/program/systems-based-neurotechnology-for-emerging-therapies> (дата обращения 14.12.2017).
15. A. Anighoro, J. Bajorath, G. Rastelli. Polypharmacology: Challenges and Opportunities in Drug Discovery // *J. Med. Chem.* 2014. V. 57 (19). P. 7874–7887.
16. 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.
17. А.В. Соснов, Ф.М. Семченко, М.И. Власов, В.Н. Тохмахчи, А.А. Соснова. Развитие комплексной фармакотерапии сильной и средней боли. Ч. 1. Мультицелевое комбинирование опиоидов и ненаркотических анальгетиков центрального действия // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2017. №2 (19). С. 176–187.
18. S.O. Bachurin, E.F. Shevtsova, G.F. Makhaeva et al. Novel conjugates of aminoadamantanes with carbazole derivatives as potential multitarget agents for AD treatment // *Scientific Reports.* 2017. P. 1–15. URL: <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC5372361&blobtype=pdf> (дата обращения 14.12.2017).
19. An Organophosphate Poisoning Antidote Capable of Crossing the Blood-Brain Barrier. UCSD Tech ID: 22601 / UC Case 2012-317-0. URL: <https://techtransfer.universityofcalifornia.edu/NCD/22601.html> (дата обращения 14.12.2017).
20. Z. Radic, R.K. Sit, Z. Kovarik, S. Berend, E. Garcia, L. Zhang, G. Amitai, C. Green, B. Radic, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, P. Taylor. Refinement of structural leads for centrally acting oxime reactivators of phosphorylated cholinesterases // *J Biol Chem.* 2012. V. 287(15). P. 11798–11809.
21. Patent US 20150361060 A1. Centrally active and orally bioavailable antidotes for organophosphate exposure and methods for making and using them / P. Taylor, Z. Radic, K. Barry. – 2015.
22. J.E. Chambers, E.C. Meek, H.W. Chambers. Novel brain-penetrating oximes for reactivation of cholinesterase inhibited by sarin and VX surrogates // *Ann NY Acad Sci.* 2016. V. 1374(1). P. 52–58.
23. Y.J. Rosenberg, L. Mao, X. Jiang, J. Lees, L. Zhang, Z. Radic, P. Taylor. Post-exposure treatment with the oxime RS194B rapidly reverses early and advanced symptoms in macaques exposed to sarin vapor // *Chem Biol Interact.* 2017. V. 25(274). P. 50–57.
24. Opioid Therapy in the 21st Century. Second Edition / Ed. by H.S. Smith. – London: Oxford University Press, 2013. 306 p.
25. A. Kokate, X. Li, B. Jasti. Effect of Drug Lipophilicity and Ionization on Permeability Across the Buccal Mucosa: A Technical Note // *AAPS PharmSciTech.* 2008. V. 9 (2). P. 501–504.
26. A. Yassen, E. Olofsen, A. Dahan, M. Danhof. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of the Antinociceptive Effect of Buprenorphine and Fentanyl in Rats: Role of Receptor Equilibration Kinetics // *The journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2005. V. 313(3). P. 1136–1149.
27. J. Lotsch. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Opioids // *Journal of Pain and Symptom Management.* 2005. V. 29 (5S). P. 90–103.
28. Essentials of Pharmacology for Anesthesia, Pain Medicine, and Critical Care / Ed. by A.D. Kaye and A.M. Kaye. – N.Y.: Springer, 2014. 904 p.
29. A. Andrés, M. Rosés, C. Ràfols, E. Bosch, S. Espinosa, V. Segarra, J.M. Huerta. Setup and validation of shake-flask procedures for the determination of partition coefficients (logD) from low drug amounts // *Eur J Pharm Sci.* 2015. V. 30(76). P. 181–191.
30. LogD Predictor. ChemAxon. URL: <https://disco.chemaxon.com/apps/demos/logd/> (дата обращения 14.12.2017).
31. M. Danhof. Systems pharmacology – Towards the modeling of network interactions // *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2016. V. 94. P. 4–14.

- URL: <http://dx.doi.org/10.1016/> (дата обращения 10.12.2017).
32. Y. Hu, J. Bajorath. Entering the 'big data' era in medicinal chemistry: molecular promiscuity analysis revisited // *Future Sci. OA*. 2017. V. 3(2). FSO179.
 33. Drug Research Advisor. Clarivate Analytics. URL: <https://clarivate.com/products/drug-research-advisor/> (дата обращения 14.12.2017).
 34. База данных Integrity. URL: https://clarivate.com/training/training-overview-ls/integrity/#quicktabs-live_training_tabs_integrity=2 (дата обращения 14.12.2017).
 35. A. Williams, E. Baird. Special Considerations for the Treatment of Pain from Torture and War // *Curr Anesthesiol Rep*. 2016. V. 6. P. 319–326.
 36. J. Breslow, A. Monrow, J. Daly, J. Meissier, J. Gauyhan, M. Alder, T. Eisenstein. Morphine not trauma sensitizes to systemic *Acinetobacter baumannii* infection // *J NeuroImmune Pharmacol*. 2011. V. 6(4). P. 551–65.
 37. Morphine-Induced Immunosuppression, From Brain to Spleen. NIDA. URL: <https://www.drugabuse.gov/news-events/nida-notes/2008/06/morphine-induced-immunosuppression-brain-to-spleen> (дата обращения 14.12.2017).
 38. P. Sacerdote, S. Franchi, A.E. Panerai. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression // *Curr Pharm Des*. 2012. V. 18(37). P. 6034–42.
 39. S. Bimonte, A Barbieri, D. Rea et al. Morphine Promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression // *BioMed Research International*. 2015. V. 2015, Article ID 161508. P. 1–8.
 40. K. Gupta, S. Kshirsagar, L. Chang et al. Morphine Stimulates Angiogenesis by Activating Proangiogenic and Survival-promoting Signaling and Promotes Breast Tumor Growth // *Cancer Research*. 2002. V. 62. P. 4491–4498.
 41. 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.
 42. 2014 TCCC Tactical Combat Casualty Care Guidelines URL: <http://www.itstactical.com/medcom/tccc-medcom/2014-tccc-tactical-combat-casualty-care-guidelines/> (дата обращения 14.12.2017).
 43. F.K. Butler, R.S. Kotwal, C.C. Buckenmaier. A Triple-Option Analgesia Plan for Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 13-04 // *Journal of special operations medicine: a peer reviewed journal for SOF medical professionals*. 2014. V. 14 (1). P. 13–25.
 44. A.D. Fisher, B. Rippee, H. Shehan, C. Conklin, R.L. Mabry. Prehospital analgesia with ketamine for combat wounds: a case series // *J Spec Oper Med*. 2014. V. 14(4). P. 11–17.
 45. A. Eremenko, L. Sorokina. Nefopam, ketoprofen and trimeperidine in analgesia // *Annu Meet Eur Soc Anaesthesiol*. 2014. Abst 14AP8-6.
 46. M.A. Yudin, N.G. Vengerovich, G.S. Sagalov, M.S. Vahvijanen, V.N. Bykov, S.V. Chepur. Changes in Respiratory Function during Treatment with Combination of Analgesic Substances Trimeperidine and Dexmedetomidine // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. V. 162 (2). P. 215–219.
 47. M.S. Cepeda, D.B. Carr. Comparison of Morphine, Ketorolac, and Their Combination for Postoperative Pain. Results from a Large, Randomized, Double-blind Trial // *Anesthesiology*. 2005. V. 103. P. 1225–32.
 48. E. Soleyman-Zomalan, S. Motov, A. Likourezos, V. Cohen, I. Pushkar, C. Fromm. Patterns of Ketorolac dosing by emergency physicians // *World J Emerg Med*. 2017. V. 8 (1). P. 43–46.
 49. J.R. Fricke, D. Angelocci, K. Fox, D. McHugh, L. Bynum, J.P. Yee. Comparison of the efficacy and safety of ketorolac and meperidine in the relief of dental pain // *J Clin Pharmacol*. 1992. V. 32(4). P. 376–84.
 50. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 70н от 15 февраля 2013 г. «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями комплекта индивидуального медицинского гражданской защиты для оказания первичной медико-санитарной помощи и первой помощи». URL: <http://www.mchs.gov.ru/document/446399> (дата обращения 14.12.2017).
 51. Abuse-Deterrent Opioids – Evaluation and Labeling. Guidance for Industry / Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2015. 26 p.
 52. Н.Г. Венгерович, М.А. Юдин, А.С. Никифоров, Г.С. Сагалов, Э.А. Рузанова, Н.В. Шперлинг, А.И. Венгеровский, И.А. Шперлинг, А.С. Макачев. Влияние комбинации фентанила и дексметомидина на функции внешнего дыхания при острой кровопотере // *Бюллетень сибирской медицины*. 2017. V. 16(2). P. 96–104.
 53. I.K. Khanna, S. Pillarsetti. Buprenorphine – an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain // *Journal of Pain Research*. 2015. V. 8. P. 859–870.
 54. C. Martin, A. De Baerdemaeker, J. Poelaert, A. Madder, R. Hoogenboom, S. Ballet. Controlled-release of opioids for improved pain management // *Materials Today*. V. 19, Number 9. 2016. P. 491–502.
 55. D.A. Volpe, G.A. McMahon Tobin, R.D. Mellon, A.G. Katki, R.J. Parker, T. Colatsky, T.J. Kropp, S. Leigh Verbois. Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2011. V. 59. P. 385–390.
 56. B. Zhang, T. Zhang, A.W. Sromek, T. Scrimale, J.M. Bidlack, J.L. Neumeyer. Synthesis and binding affinity of novel mono- and bivalent morphinan ligands for κ , μ , and δ opioid receptors // *Bioorg Med Chem*. 2011. V. 19(9). P. 2808–2816.
 57. L.E. Mather. Opioids: a pharmacologist's delight // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995. V. 22. P. 833–836.
 58. F. Medzihradsky, P.J. Emmerson, C.A. Mousigian. Lipophilicity of Opioids Determined by a Novel Micromethod // *JPM*. 1992. V. 27 (2). P. 67–69.
 59. DrugBank database. URL: <https://www.drugbank.ca/drugs> (дата обращения 24.12.2017).
 60. *Small Animal Toxicology* / Ed. by M.E. Peterson, P.A. Talcott. – 2006. 1190 p.
 61. J.W. Mandema, D.R. Stanski. Population pharmacodynamic model for ketorolac analgesia // *Clin Pharmacol Ther*. 1996. V. 60(6). P. 619–35.
 62. Critical review of Ketamine 34th ECDD 2006/4.3. URL: <https://www.drugbank.ca/unearth/q?utf8=%E2%9C%93&searcher=drugs&query=mu-Opioid+Receptor+Agonists> (дата обращения 26.12.2017).

63. E. Bostro, M. Hammarlund-Udenaes, U.S.H. Simonsson. Blood-Brain Barrier Transport Helps to Explain Discrepancies in In Vivo Potency between Oxycodone and Morphine // *Anesthesiology*. 2008. V. 108. P. 495-505.
64. J.K. Collier, L.L. Christrup, A.A. Somogyi. Role of active metabolites in the use of opioids // *Eur J Clin Pharmacol*. 2009. V. 65(2). P. 121-129.
65. J. Cory Kalvass, E.R. Olson, M.P. Cassidy, D.E. Selley, G.M. Pollack. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Seven Opioids in P-Glycoprotein-Competent Mice: Assessment of Unbound Brain EC₅₀, and Correlation of in Vitro, Preclinical, and Clinical Data // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2007. V. 323(1). P. 346-355.
66. P.P. Palmer. Efficacy and Safety of Sublingual Sufentanil 30 mcg for the Management of Acute Pain Following Ambulatory Surgery. *AcelRx Pharmaceuticals*. 2016.
67. S. Belli, F. Assmus, B. Wagner, M. Honer, H. Fischer, F. Schuler, R. Alvarez-Sánchez. Estimation of Drug Binding to Brain Tissue: Methodology and in Vivo Application of a Distribution Assay in Brain Polar Lipids // *Mol. Pharmaceutics*. 2015. V. 12(12). P. 4529-4541.
68. S. Beni, G. Toth, B. Noszal, S. Hosztafi. Preparation of benzoate esters of morphine and its derivatives // *Monatsh Chem*. 2012. V. 143(10). P. 1431-1440.
69. Patent US 2017143839. Benzoic acid, benzoic acid derivatives and heteroaryl carboxylic acid conjugates of hydromorphone, prodrugs, methods of making and use thereof / T. Mickle, S. Guenther, G. Chi, J. Kanski, A.K. Martin, B. Berra. - 2017.
70. K. McWilliams, M. Fallon. Fast-acting fentanyl preparations and pain management // *Q J Med*. 2013. V. 106. P. 887-890.
71. Fentanyl Transdermal System (marketed as Duragesic) Information / FDA. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety-InformationforPatientsandProviders/ucm114961.htm> (дата обращения 26.12.2017).
72. J.C. Scott, J.E. Cooke, D.R. Stanski. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil // *Anesthesiol*. 1991. V. 74. P. 34-42.
73. T.-J. Gan, P.P. Palmer, M.A. Royal. Sublingual Sufentanil, an "Ideal" Opioid for Acute and Breakthrough Pain: The Clinical Importance of CST_{1/2} and t_{1/2ke0}. Poster presentation at the American Pain Society 2014 meeting. 2014. URL: <http://www.acerx.com/technology/publications/arx-04/2014%20APS%20Optimizing%20PK%20Poster%20Final%204%2022%2014.pdf> (дата обращения 26.12.2017).
74. C. Metz, L. Gobel, M. Gruber, K.H. Hoerauf, K. Taeger. Pharmacokinetics of Human Cerebral Opioid Extraction. A Comparative Study on Sufentanil, Fentanyl, and Alfentanil in a Patient after Severe Head Injury // *Anesthesiology*. 2000. V. 92. P. 1559-67.
75. H.S. Minkowitz, D. Leiman, T. Melson, N. Singla, K.P. Di Donato, P.P. Palmer. Sufentanil Sublingual Tablet 30 mcg for the Management of Pain Following Abdominal Surgery: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase-3 Study // *Pain Practice*. 2017. V. 17(7). P. 848-858.
76. M. Evashenk. Phase 3 Efficacy and Safety Results of the Sufentanil Sublingual Tablet 30 mcg (DSUVIA™). 2017. SOMSA Plenary Session.
77. H. Minkowitz, N. Singla, T. Melson, D. Leiman, K. Di Donato, P. Palmer. Safety and Efficacy of Sufentanil Sublingual 30mcg Tablets by Surgery Type for the Treatment of Acute Pain Following Outpatient Abdominal Surgery. 2016. SOMSA.
78. H.S. Minkowitz, N.K. Singla, M.A. Evashenk, S.S. Hwang, Yu-Kun Chiang, L.G. Hamel, P.P. Palmer. Pharmacokinetics of Sublingual Sufentanil Tablets and Efficacy and Safety in the Management of Postoperative Pain // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2013. V. 38 (2). P. 131-139.
79. Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. UN. International Narcotics Control Board. 2010. URL: https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10_availability_English.pdf (дата обращения 26.12.2017).
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. D. Jameró, A. Borghol et al. The Emerging Role of NMDA Antagonists in Pain Management // *U.S. Pharmacist*. 2001. V. 36(5). P. 4-8. URL: <https://www.uspharmacist.com/article/the-emerging-role-of-nmda-antagonists-in-pain-management> (дата обращения 02.12.2017).
86. 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. 242-251.
87. 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.
88. 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*. *AcelRx Pharmaceuticals, Inc.* URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00894699> (дата обращения 02.12.2017).
89. D. Perret, Z.D. Luo. Targeting voltage-gated calcium channels for neuropathic pain management // *Neurotherapeutics*. 2009. V. 6(4). P. 679-92.
90. 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.
91. 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.
 92. 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.
 93. N. Stoicea, D. Russell, G. Weidner, M. Durda, S.D. Bergese. Opioid-induced hyperalgesia in chronic pain patients and the mitigating effects of gabapentin // *Front Pharmacol.* 2015. V. 27. P. 96–104.
 94. D.L. Cichewicz. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics // *Life Sci.* 2004. V. 74(11). P. 1317–1324.
 95. J. Elikkottil, P. Gupta, K. Gupta. The analgesic potential of cannabinoids // *J Opioid Manag.* 2009. V. 5(6). P. 341–357.
 96. L.R. Gerak, C.P. France. Combined Treatment with Morphine and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Rhesus Monkeys: Antinociceptive Tolerance and Withdrawal // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2016. V. 357(2). P. 357–366.
 97. 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.
 98. 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. 383–389.
 99. 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.
 100. M.L. Banks, K.C. Rice, S.S. Negus. Antinociceptive interactions between Mu-opioid receptor agonists and the serotonin uptake inhibitor clomipramine in rhesus monkeys: role of Mu agonist efficacy // *J Pharmacol Exp Ther.* 2010. V. 335(2). P. 497–505.
 101. 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.
 102. K. Di Donato, P.P. Palmer, T.E. Morris, J. Walker, M. Casamayor, M. Hennebert. Intravenous administration of morphine in the emergency room inflicts a substantial economic burden in the EU5. Poster PSY45. ISPOR 19th Annual European Congress. 2016.
 103. S.L. Kane-Gill. The cost of opioid-related adverse drug events // *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy.* 2014. V. 28(3). P. 282–293.
 104. H. Smith. A Comprehensive Review of Rapid-Onset Opioids for Breakthrough Pain // *CNS Drugs.* 2012. V. 26(6). P. 509–535.
 105. N.M.L. Veldhorst-Janssen, A.A.A. Fiddlers, P.-H.M. van der Kuy, C. Neef, M.A.E. Marcus. A Review of the Clinical Pharmacokinetics of Opioids, Benzodiazepines, and Antimigraine Drugs Delivered Intranasally // *Clinical Therapeutics.* 2009. V. 31(12). P. 2954–2987.
 106. Oral ALLOD-2 vs. Its Components & vs. Placebo in the Acute Treatment of Migraine (ANODYNE-1). NCT03061734. 2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03061734> (дата обращения 10.12.2017).
 107. L. Gorecki, J. Korabecny, K. Musilek, E. Nepovimova, D. Malinak, T. Kucera, R. Dolezal, D. Jun, O. Soukup, K. Kusa. Progress in acetylcholinesterase reacti-vators and in the treatment of organo-phosphorus intoxication: a patent review (2006–2016) // *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 2017. V. 27(9).
 108. А.В. Соснов, М.И. Власов, С.В. Садовников, К.А. Руфанов, Ф.М. Семченко, А.А. Соснова, А.С. Радилов, Е.И. Савельева. Методы обнаружения токсикантов с использованием люминесцентных реагентов // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2017. № 4(21). С. 108–125.
 109. W.J. Geldenhuys, A.S. Mohammad, C.E. Adkins, P.R. Lockman. Molecular determinants of blood–brain barrier permeation // *Ther. Deliv.* 2015. V. 6(7). P. 961–971.
 110. О.И. Рудько, Е.А. Климов, В.В. Соболев, А.В. Соснов, К.А. Руфанов, Ф.М. Семченко. Исследование влияния интраназального введения препарата дексмететомидин на болевую чувствительность // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2017. № 2 (19). С. 236–241.
 111. V.N. Tohmahchi, M.S. Krymchak, A.I. Korovyakovskaya, F.M. Semchenko, A.V. Sosnov. Transdermal therapeutic systems for benzodiazepines // 250th American Chemical Society National Meeting. 2015. Poster.
 112. И.Н. Станьков, В.Б. Кондратьев, И.Д. Деревягина, П.В. Казаков, О.И. Лукашов, О.Т. Морозова, Ф.М. Семченко, А.В. Соснов. Газохроматографическое определение микроколичеств эпилептидина и его биомаркера в плазме крови // *Журнал аналитической химии.* 2015. Т. 70. № 2. С. 189–195.
 113. 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.
 114. А.В. Соснов, Б.С. Пункевич, С.В. Садовников, Ф.М. Семченко. Разработка и выпуск стандартных образцов контролируемых биологически активных веществ ограниченного использования // II-я Международная научная конференция «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». 2015.
 115. Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «О наркотических средствах и психотропных веществах» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_17437/ (дата обращения 02.12.2017).
 116. Федеральный закон от 26.06.2008 № 102-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об обеспечении единства измерений». URL: <http://docs.cntd.ru/document/902107146> (дата обращения 14.12.2017).
 117. Е.В. Осинцева. Тенденции и перспективы развития номенклатуры стандартных образцов в РФ // *Материалы II-й Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях».* 2015.