

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ КУПИРОВАНИЯ ОПИОИДНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ. АНТИДОТЫ И ИХ МОДИФИКАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мамадаев Р.Э.

**Ассистент кафедры анестезиологии реаниматологии и экстренной
медицинской помощи, Андижанский государственный медицинский
институт**

Уникальные физико-химические и фармакологические свойства синтетических наркотиков обуславливают заболеваемость и смертность, связанные с их употреблением. Среди последствий, возникающих в результате злоупотребления сильнодействующими опиоидами или в случае масштабного поражения при их использовании в качестве химического оружия, появляется необходимость увеличения дозы и кратности использования конкурентного антагониста налоксона, единственного доступного в настоящее время средства для купирования передозировки. Нами будут рассмотрены имеющиеся в общемировой практике средства для купирования опиоидных отравлений, обсуждена необходимость внедрения более мощных опиоидных антагонистов быстрого и длительного действия и представлены возможные направления функционализации опиоидных лигандов морфинанового типа.

Ключевые слова: антагонисты опиоидных рецепторов, налоксон, налтрексон, налмефен, метоцинамокс, тевинолы, орвинолы, фторированные производные

DEVELOPMENT OF EFFECTIVE METHODS FOR THE MANAGEMENT OF OPIOID POISONING. ANTIDOTES AND THEIR MODIFICATIONS (LITERATURE REVIEW)

Mamadayev R.E.

**Assistant of the Department Anesthesiology, Reanimatology and
Emergency Medical Care, Andijan State Medical Institute**

The unique physicochemical and pharmacological properties of synthetic drugs are responsible for both the morbidity and mortality associated with their overdose. Among the consequences resulting from misuse of these potent opioids, or in the case of mass casualties involving the large-scale use of weaponised synthetic opioids, is the need for higher and repeated doses of the competitive antagonist naloxone, currently the only drug avail-

able to reverse opioid overdose. We reviewed the reversal agents available worldwide, discuss the need for stronger, faster and longer-acting opioid antagonists to reverse opioid overdose, and look at possible areas of functionalization of morphinan-based opioid ligands.

Keywords: opioid antagonists, naloxone, naltrexone, nalmeфene, methocinnamox, thevinols, orvinols, fluorinated derivatives

Введение. Одной из актуальных общемировых задач медицины является разработка эффективных методов купирования опиоидных отравлений в связи с увеличением химического разнообразия злоупотребляемых опиоидов и случаями использования синтетических опиоидов в качестве боевых химических веществ [12]. Появление синтетических опиоидов, обладающих уникальными свойствами, подорвало общепринятые представления о лечении опиоидной передозировки. Высокая липофильность данных соединений ускоряет проникновение молекул в центральную нервную систему (ЦНС), что приводит к очень быстрому наступлению угнетения дыхания и уменьшению возможности спасения людей после передозировки [1,2]. Экспериментальные исследования временных изменений опиоидной депрессии дыхания демонстрируют ее более быстрое наступление при введении синтетических препаратов, чем при использовании опиатов. Так, было показано, что фентанил снижает концентрацию кислорода в головном мозге в два раза быстрее, чем оксикодон и морфин, при этом максимальное снижение при введении фентанила в зависимости от дозы было уже через 62–80 сек, оксикодона – примерно в 2–3 раза более долгий промежуток времени, а морфина – через 20 мин. После внутривенного введения эквивалентных доз фентанила, героина и морфина минутная вентиляция легких снижалась до 50% от исходного уровня, при этом скорость наступления эффекта у фентанила была примерно в 3 раза выше, чем у героина и в 9 раз – чем у морфина [18]. Все использованные в данной работе опиоиды снижали частоту дыхания, однако только фентанил вызывал немедленное и значительное уменьшение дыхательного объема, что определяло его способность быстро снижать минутную вентиляцию.

«Окно возможностей» для успешного спасения конкретных индивидуумов может существенно различаться, поскольку каждая передозировка является результатом уникального набора обстоятельств. Передозировка героином может не привести к летальному исходу в течение как минимум 20–30 мин [11], тогда как при передозировке синтетических опиоидов проявление симптомов угнетения дыхания наступает в течение нескольких секунд или минут [5]. Это подтверждает данные о том, что

фентанил может вызывать угрожающую жизни дыхательную недостаточность в течение 2 мин после его внутривенного введения, поскольку угнетение дыхания достигает максимума через 5 мин [14]. К тому же фентанил имеет длительный период элиминации, характеризующейся феноменом вторичного пика, который может проявляться как «фентаниловый рикошет» [3]. В целом точная оценка длительности латентного периода наступления угрожающего жизни угнетения дыхания затруднена множеством факторов: типом принятого опиоида(ов) и его количеством, совместным употреблением других веществ или предшествующим употреблением опиоидов [6]. Серьезно осложняет лечение передозировки большинства запрещенных синтетических опиоидов и отсутствие представлений об их фармакокинетических профилях.

В основе токсичности опиоидов лежит их способность активировать опиоидные рецепторы, в первую очередь – μ -опиоидные рецепторы, на противодействие которым и направлена разработка потенциальных антидотов опиоидных отравлений. Целью настоящего обзора является рассмотрение средств, применяемых для купирования опиоидных отравлений в общемировой практике, и представление возможного направления модификации опиоидных лигандов морфинавого типа.

1. Используемые и разрабатываемые антидоты опиоидных отравлений. Модификация и функционализация 4,5 α -эпоксиморфинавого каркаса опийных алкалоидов морфина (1), кодеина (2) и тебаина (3) (рис. 1) привели к созданию и разработке многочисленных полусинтетических опиоидов, которые проявились как новые типы лигандов опиоидных рецепторов с различной селективностью к их подтипам, демонстрируя различные фармакологические профили, варьирующие от чистых агонистов до чистых антагонистов.

Одним из первых веществ, признанных антагонистами опиоидов, противодействующих болеутоляющему и угнетающему дыхание действию морфина, был налорфин, N-аллилзамещенный аналог морфина, который при самостоятельном применении также вызывал угнетение дыхания [16].

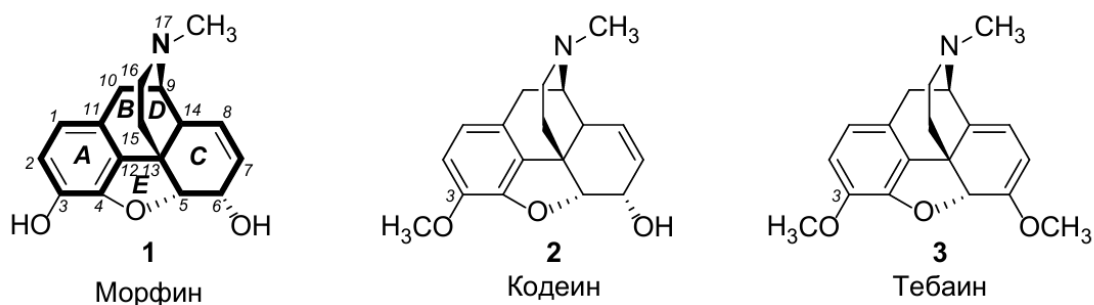


Рис. 1. Основные 4,5 α -эпоксиморфинановые алкалоиды *Papaver somniferum* L., 1753: морфин (1), кодеин (2) и тебаин (3). В молекулярной структуре 1 жирным шрифтом выделена структура морфинана, а также представлена нумерация атомов и колец

Fig. 1. The principal 4,5 α -epoxymorphinan alkaloids of *Papaver somniferum* L., 1753: morphine (1), codeine (2) and thebaine (3). The morphinan framework is highlighted in bold in the molecular structure of 1 and provided with conventional numbering of atoms and rings

Позже природные морфинановые алкалоиды преобразовывали в различные фармакологически более выгодные соединения, такие как 14-гидроксиморфинаны, включая так называемые «нал»-соединения (например, налоксон, налтрексон, налмефен), и 6,14-этен- и 6,14-этаноморфинаны, производные с мостиком в кольце С или «соединения Бентли» (например, эторфин, бупренорфин, дипренорфин), названные так в честь К. W. Bentley, общепризнанного классика химии морфинанов [2].

1.1. Налоксон – прототип антидотной терапии при отравлении опиоидами. Изучение производных 14-гидроксиморфинана заслуживает особого внимания, поскольку оно привело к концепции существования «чистых» антагонистов, то есть антагонистов, полностью лишенных агонистической активности. Налоксон (17-аллил-17-нороксиморфон; таблица), высокоаффинный антагонист опиоидных рецепторов, включенный в список жизненно необходимых лекарственных средств (essential medicine) Всемирной организацией здравоохранения, является «золотым стандартом» лечения передозировки опиоидов уже на протяжении более 50 лет. В марте 1961 г. J. Fishman и M. J. Lewenstein подали заявку на один из первых патентов на налоксон (US Pat., 3493657A, 1970). В 1971 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило использование налоксона (инъекционная форма для внутривенного введения Evzio®) для купирования передозировок опиоидов. Налоксон противодействует эффектам опиоидов путем конкурентного связывания с μ -, κ - и δ -опиоидными рецепторами ЦНС, проявляя наибольшее сродство к μ -опиоидному рецептору. По некоторым данным, налоксон является обратным агонистом опиоидных рецепторов [15]. При внутривенном введении действие налоксона начинается уже в течение первых 2 мин. Обычной дозы налоксона (0,1–0,15 мг/кг внутривенно) достаточно для полной блокады центральных μ -опиоидных рецепторов (> 90% оккупация рецепторов; время экспериментальной сессии ~60 мин), предположительно из-за первоначального перенасыщения рецепторов.

Налоксон в данном диапазоне доз также блокирует κ -опиоидные рецепторы (78–100%) и, в некоторой степени, δ -опиоидные рецепторы (48–74%). В более низких дозах (0,01 мг/кг внутривенно) налоксон блокирует δ - и κ -опиоидные рецепторы в меньшей степени, но при этом обеспечивает высокий уровень блокады μ -опиоидных рецепторов в течение ~30 мин [16].

Налоксон показан для лечения опиоидной токсичности, в частности для устранения угнетения дыхания. Однако фармакокинетические и фармакодинамические свойства налоксона не позволяют эффективно противостоять многочисленным человеческим потерям, обусловленным масштабным внедрением синтетических опиоидов. Налоксон в дозах, способных купировать передозировку рецептурных опиоидов или героина, может оказаться неэффективным в случае злоупотребления или случайного воздействия сильнодействующих синтетических опиоидов [18]. Период полувыведения налоксона крайне непродолжителен – 30–90 мин, длительность действия – 1–2 часа [1], что оставляет нерешенной проблему последующей ренаркотизации и, как следствие, передозировки, приводящей к смерти. Ренаркотизация происходит у 20–45% жертв передозировки, которых первоначально спасали с помощью внутривенно вводимого налоксона – вероятность ее возникновения может быть снижена при использовании спасательного средства с более длительным периодом полураспада [10]. Поиск такого средства особенно важен в эпоху синтетических наркотиков.

1.2. Налтрексон – прототип налмефена. Производное нороксиморфона налтрексон, являющееся N-циклопропилметильным аналогом налоксона, было запатентовано в 1967 г. (кодовое название – EN-1639A; H. Blumberg, I. J. Pachter, Z. Matossian US Pat., 3332950A, 1967; табл. 1). Налтрексон обладает высокой степенью сродства к μ -опиоидным рецепторам и, по сравнению с налоксоном, более высокой антагонистической активностью и большей продолжительностью действия (период полувыведения – 3,9–10,3 часов; > 90% оккупация рецепторов до 8–49 ч) [7], однако для начала развития его эффекта требуется 15–30 мин [12]. При введении налтрексона в качестве антидота синтетического опиоида карфентанила, так же, как и в случае налоксона, были зарегистрированы случаи ренаркотизации, что подчеркивает преодолимость антагонизма налоксона и налтрексона [18]. Молекула налтрексона послужила прототипом для создания антагониста опиоидных рецепторов налмефена.

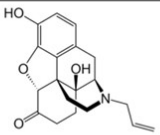
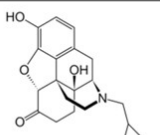
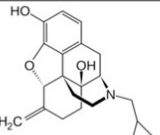
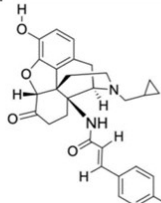
1.3. Налмефен – высокоаффинный опиоидный антагонист длительного действия 6-Метиленовый (= CH₂) аналог налтрексона налмефен (таблица) был запатентован в 1974 г. (J. Fishman US Pat., 3814768A, 1974 г.). Имеющий длительный период элиминации, налмефен может применяться при лечении острых отравлений синтетическими опиоидами в больших дозах, а также при

отравлении опиоидами с медленным метаболизмом. Парентеральная форма налмефена Revex ® была одобрена FDA в 1995 г. для лечения опиоидной передозировки, но отозвана с рынка в 2008 г. по коммерческим причинам (высокая стоимость), при этом безопасность и эффективность налмефена не вызывали опасений. В 2021 г. в США вновь была подана заявка на регистрацию инъекционного лекарственного средства – налмефена гидрохлорида, которой FDA дало статус приоритетного рассмотрения, учитывая острую необходимость в мощных опиоидных антагонистах. В 2023 г. FDA одобрило рецептурный назальный спрей налмефена гидрохлорида Orvee ®, который может использоваться для лечения взрослых и детей старше 12 лет с известной или предполагаемой передозировкой опиоидов. Одобрение налмефена основано на результатах исследований компании Opiant Pharmaceuticals Inc., недавно ставшей частью компании Indivior PLC.

При внутривенном введении налмефена для начала отмены действия опиоида необходимо ~2 мин. Если налмефен (1 мг) вводили внутримышечно или подкожно, то для начала развития эффекта могло потребоваться 5–15 мин. В клинической модели вызванного опиоидами угнетения дыхания у испытуемых, не страдающих опиоидной зависимостью, действие интраназально введенного налмефена начиналось через 2,5–5 мин и полностью устраняло респираторную депрессию уже через 5 мин после приема. Период полувыведения налмефена одинаковый при внутримышечном и интраназальном введении, составляет 10,6–11,4 часов [8, 10]. Хотя продолжительность действия налмефена (не менее 8 часов) [49] соизмерима с таковой у большинства опиоидов, считают, что рецидив угнетения дыхания все еще остается возможным.

Используемые и потенциальные антидоты опиоидных отравлений

The used and potential antidotes for opioid overdose

Вещество		Налоксон [22, 36, 46]	Налтрексон [22, 36, 46]	Налмефен [8, 10, 49]	Метопиннакс [21, 22, 26]
Химическая формула					
Путь введения		в/в; в/м; п/к; и/н; в/к; ингаляция	в/в; в/м; п/к; per os	в/в; в/м; п/к; и/н	в/в; п/к
Сродство к опиоидным рецепторам	μ	Обратимый конкурентный антагонист	Обратимый конкурентный антагонист	Обратимый конкурентный антагонист	Псевдообратимый неконкурентный антагонист
	κ			Частичный агонист	
	δ			Обратимый конкурентный антагонист	Обратимый конкурентный антагонист
Развитие эффекта, мин		1–5	15–30	2–15	15–45
Длительность действия, ч		1–2	> 72	не менее 8	до 3–14 дней

1.4. Метациннамокс

Среди веществ с отсроченным антагонистическим действием по отношению к μ -опиоидным рецепторам выделяется серия 14 β -аминозамещенных производных кодеинона и морфинона, породившая целый ряд лигандов с различными характеристиками эффективности, в первую очередь 14-циннамоиламино-замещенные [19]. Наибольший интерес для данного обзора представляет производное 14-амино-аналога оксиморфона метациннамокс (14 β -(4'-метилциннамоиламино)-7,8-дигидро-17-нор-17 цикло пропилметил) морфинон, МСАМ; табл. 1), который был впервые синтезирован в рамках программы по созданию бупренорфиноподобных молекул [20,6]. В отличие от налоксона и налмефена, он функционально необратимо связывается с опиоидными рецепторами, в связи с чем его действие длительно и не преодолевается большими дозами агонистов опиоидных рецепторов. В дополнение к псевдообратимому ортостерическому антагонизму μ -опиоидных рецепторов, напрямую блокирующему связывание, метациннамокс также использует аллостерический антагонизм на неизвестном участке с более низкой аффинностью, что изменяет сродство к лиганду и/или внутреннюю активность агонистов μ -опиоидных рецепторов [12]. Эти фармакологические свойства метациннамокса делают его потенциально эффективным средством для лечения передозировки опиоидами благодаря длительности защиты. Действие метациннамокса продолжалось до 3 дней и не менее 2 недель после внутривенного и подкожного введения, соответственно, достигая пиковой концентрации через 15–45 мин после введения [20]. Метациннамокс не имеет заметных лекарственных взаимодействий, что предоставляет возможность одновременного применения с налоксоном для немедленного предотвращения угнетения дыхания и последующей ренаркотизации. Клинические исследования с целью оценки эффективности и безопасности метациннамокса были запланированы и, возможно, уже проводятся в настоящее время (URL: <https://heal.nih.gov/funding/awarded?combine=methocinnamox>).

1.5. Орвинолы: фторирование как перспективное направление модификации
Гипотеза о том, что более жесткие структуры на основе 4,5 α -эпоксиморфинана могут улучшить соотношение желательных и нежелательных побочных эффектов опиоидов, привела к получению многочисленных 6,14-эндо-этиленовых аддуктов Дильса-Альдера на основе тебаина и их производных. Среди этих аддуктов (рис. 2) первостепенное значение имеет тевинон (4), аддукт тебаина с метилвинилкетон. С(20)-спирты на основе тевинона (тевинолы, 5) и их 3-О-деметирированные аналоги (орвинолы, 6), а также соответствующие 6,14-эндо-этанопроизводные ($Z \sim Z = CH_2 CH_2$) дали начало как мощным опиоидным

агонистам, так и антагонистам, которые до сих пор используются в медицине и ветеринарии. Среди веществ, обладающих антагонистическим действием по отношению к μ -опиоидным рецепторам, наиболее известен дипренорфин, который разрешен к применению в ветеринарии для снятия обездвигивания животных под действием эторфина (в зависимости от измеряемых параметров в 1000–80000 раз более сильного агониста, чем морфин) или карфентанила [4]. Потенциальной причиной, истинность которой неизвестна, большей эффективности дипренорфина по сравнению с налоксоном в борьбе с индуцированной фентанилом дыхательной недостаточностью может быть его большая антагонистическая активность [14], высокая липофильность и/или альтернативный режим связывания с μ -опиоидными рецепторами по сравнению с налоксоном [18].

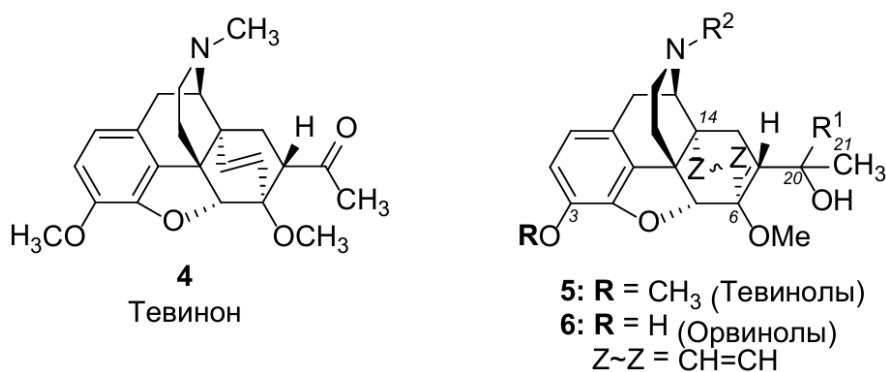


Рис. 2. Тевинон (4) и его производные: тевинолы (5) и орвинолы (6) («соединения Бентли»)

Fig. 2. Thevinone (4) and its derivatives: thevinols (5) and orvinols (6) («Bentley compounds»)

На сегодняшний день «соединения Бентли» (5, 6; рис. 2) остаются объектами для химической модификации и изучения их фармакологических эффектов [2]. Тевинольное/орвинольное направление разрабатывает группа S. M. Husbands (University of Bath, Великобритания), продолжающая традиционное направление старейшей научной школы К. W. Bentley и активно изучающая лиганды, структурно родственные бупренорфину, в частности, обладающие антагонистическими свойствами по отношению к опиоидным рецепторам [9,19]. В целом возможности модификации малых молекул для получения рядов соединений весьма ограничены, поскольку они быстро ведут либо к внесению слишком больших изменений в строение базового каркаса молекулы, либо к затрагиванию в ней фармакофорных фрагментов. В обоих случаях свойства получаемых производных начинают резко отличаться от свойств базовой молекулы и не позволяют плавно влиять на взаимосвязь «структура-активность». Нахождение синтетической возможности влиять на параметры лиганд-рецепторного взаимодействия среди опиоидных лигандов морфинавого типа путем создания

относительно небольших «возмущений» базового морфинанового остова молекул позволило бы конструировать опиоидные лиганды, близкие по строению к уже известным лигандам с определенными фармакологическими свойствами, включая применяемые в медицине лекарственные средства, и более тонко воздействовать на фармакологические характеристики последних. Замещение атомов водорода на фтор в органических молекулах, конечно, не является изотопным замещением, приводящим к незначительным изменениям в их свойствах. Однако относительно небольшие различия в размерах атомов водорода и фтора, высокая электроотрицательность фтора и его способность вследствие этого влиять на свойства соседних фрагментов молекулы (прежде всего, на кислотность групп COOH , OH и на основность аминогрупп), способность, в отличие от CH -фрагментов, участвовать в образовании водородных связей, изменять липофильность/гидрофильность соответствующих фрагментов молекулы открывают возможность управления параметрами связывания фторсодержащих опиоидных лигандов с рецепторами, сохраняя при этом в значительной степени геометрические параметры нефторированных аналогов. Так, замена части атомов водорода на фтор приводит к: – повышению устойчивости биологически активных молекул к метаболическим процессам в организме человека (за счет большей устойчивости связей C-F по сравнению со связями C-H и вследствие отсутствия в живых организмах ферментативных систем, ориентированных на осуществление превращений фторированных фрагментов молекул по причине крайне редкой встречаемости) и, соответственно, к удлинению продолжительности действия фторированных соединений [13]; – существенному влиянию на фармакологический профиль исходных физиологически активных соединений [10] – до 25–30% лекарственных субстанций, разрабатываемых фармацевтической промышленностью, содержат в своем составе атомы фтора [14]. Функционализированные фторсодержащие соединения (например, арилфториды) часто используются в качестве фармацевтических агентов, обладающих благоприятными фармакологическими свойствами, такими как желательная метаболическая стабильность. Производное морфина, в котором 6-гидроксильный заместитель заменен на атом фтора, было синтезировано группой T. Ritter (Harvard University, США). Изучение последствий введения атомов фтора и фторсодержащих групп в молекулы морфинанового ряда в последние годы ведется в группе R. A. Altman (University of Kansas, США) [18], которая разрабатывает новые методы синтеза потенциальных биологически активных веществ [11]. В частности, ими были получены полифторированные 3-(фтороалкокси)- и 3-(фтороалкильные) производные декстрометорфана со значительно улучшенными фармакокинетическими свойствами *in vivo* по

сравнению с родительским соединением и его дейтерированным аналогом, тем самым подчеркивая преимущества данной стратегии как одного из путей для полусинтетической функционализации других терапевтических кандидатов [10].

2. Антидотная терапия при передозировках опиоидов: настоящее и будущее Распространенность синтетических наркотиков в незаконном обороте приводит к тому, что каждая передозировка при отсутствии надлежащего вмешательства становится потенциально смертельной [16]. Внутривенное введение налоксона является высокоэффективным средством для купирования опиоидной передозировки [12], но в условиях преобладания синтетических опиоидов начало лечения с внутримышечного введения налоксона в низкой дозе или использования интраназальной формы данного препарата (например, 3–4 мг) с расчетом на то, что будет возможность «увеличить дозу», может неправомерно задержать противодействие угнетению дыхания и привести либо к стойкому повреждению мозга [11], либо к смерти. Однако введение высоких доз налоксона или более мощного быстродействующего антидота налмефена может стать причиной преципитированной абстиненции, что встречает сопротивление людей, особенно тех, кто испытал ее симптомы во время предыдущего спасения [17, 20]. Тем не менее, по данным опроса 1150 пациентов, проходивших лечение от опиоидной зависимости в 2021 г., 35,9% респондентов все же предпочли бы более высокую дозировку налоксона, если бы лично столкнулись с передозировкой. Более половины из них сообщили, что для снятия последствий предыдущей передозировки им потребовалось две или более дозы Narcan® (т. е. 8 мг или более назального спрея налоксона) [13]. Соотношение риска и пользы от применения больших доз налоксона или налмефена, а также потребность в препаратах с более выраженным антагонистическим действием будут оставаться предметом споров и дискуссий, несмотря на уверенность в том, что недодозировка налоксона более опасна, чем опиоидный абстинентный синдром, симптомы которого неприятны и мучительны, но поддаются лечению и редко угрожают жизни [5, 15]. Появление в арсенале средств антидотной терапии новых веществ, высокоаффинных антагонистов с быстрым развитием эффекта, повысит шансы на успешное спасение за счет своевременного возобновления нормального дыхания, снижая вероятность последствий продолжительного гипоксического повреждения.

В настоящее время в Узбекистане единственным антидотом острых отравлений опиоидными наркотическими веществами является налоксон. Производство основано на импортной субстанции, прекращение поставки которой, делает его уязвимым. Учитывая высокую вероятность продолжения злоупотребления фентанилом и его аналогами, появление структурно

отличного класса запрещенных синтетических веществ – бензимидазолов, обладающих сходными с фентанилом характеристиками, опасения по поводу использования в качестве химического оружия синтетических веществ со сверхвысоким сродством к опиоидным рецепторам, разработка более эффективных, продолжительно действующих антидотов с ускоренным началом действия является одним из аспектов стратегии, направленной на устранение недостатков существующих мер по борьбе с опиоидной токсичностью и снижение последствий злоупотребления опиоидами.

Литература:

1. Algera M. H., Kamp J., van der Schrier R. et al. Opioid-induced respiratory depression in humans: a review of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of reversal // *Br J Anaesth.* – 2019. – Vol. 122, № 6. – e168–e179. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.023>.
2. Bentley K. W., Boura A. L., Fitzgerald A. E. et al. Compounds possessing morphine-antagonizing or powerful analgesic properties // *Nature.* – 1965. – Vol. 206. – P. 102–103. <https://doi.org/10.1038/206102a0>.
3. Bird H. E., Huhn A. S., Dunn K. E. Fentanyl absorption, distribution, metabolism, and excretion: narrative review and clinical significance related to illicitly manufactured fentanyl // *J Addict Med.* – 2023. – Vol. 17, № 5. – P. 503–508. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000001185>.
4. Blane G. F., Boura A. L., Fitzgerald A. E. et al. Actions of etorphinehydrochloride, (M99): a potent morphine-like agent // *Br J Pharmacol Chemother.* – 1967. – Vol. 30. – P. 11–22. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1967.tb02108.x>.
5. Boyer E. W. Management of opioid analgesic overdose // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367, № 2. – P. 146–155. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1202561>.
6. Broadbear J. H., Sumpter T. L., Burke T. F. et al. Methocinnamox is a potent, long-lasting, and selective antagonist of morphine-mediated antinociception in the mouse: comparison with clocinnamox, beta-funaltrexamine, and beta-chlornaltrexamine // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2000. – Vol. 294, № 3. – P. 933–940.
7. Crabtree B. L. Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist // *Clin Pharm.* – 1984. – Vol. 3, № 3. – P. 273–280.
8. Crystal R., Ellison M., Purdon C. et al. Pharmacokinetic Properties of an FDA-approved Intranasal Nalmefene Formulation for the Treatment of Opioid Overdose // *Clin Pharmacol Drug Dev.* – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 58–69. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1312>.
9. Cueva J. P., Roche C., Ostovar M. et al. C7 β -methyl analogues of the orvinols: the discovery of kappa opioid antagonists with nociceptin/orphanin FQ peptide (NOP) receptor partial agonism and low, or zero, efficacy at mu opioid receptors //

- J Med Chem. – 2015. – Vol. 58, № 10. – P. 4242–4249. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00130>.
10. Edinoff A. N., Nix C. A., Reed T. D. et al. Pharmacologic and clinical considerations of nalmefene, a long duration opioid antagonist, in opioid overdose // Psychiatry Int. – 2021. – Vol. 2, № 4. – P. 365–378. <https://doi.org/10.3390/psychiatryint2040028>.
11. Fairbairn N., Coffin P. O., Walley A. Y. Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: Challenges and innovations responding to a dynamic epidemic // Int J Drug Policy. – 2017. – Vol. 46. – P. 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.06.005>.
12. France C. P., Ahern G. P., Averick S. et al. Countermeasures for preventing and treating opioid overdose // Clin Pharmacol Ther. – 2021. – Vol. 109, № 3. – P. 578–590. <https://doi.org/10.1002/cpt.2098>.
13. Gillis E. P., Eastman K. J., Hill M. D. et al. Application of fluorine in medicinal chemistry // J Med Chem. – 2015. – Vol. 58, № 21. – P. 8315–8359. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258>.
14. Harper M. H., Hickey R. F., Cromwell T. H. et al. The magnitude and duration of respiratory depression produced by fentanyl and fentanyl plus droperidol in man // J Pharmacol Exp Ther. – 1976. – Vol. 199, № 2. – P. 464–468.
15. Harris K., Page C. B., Samantray S. et al. One single large intramuscular dose of naloxone is effective and safe in suspected heroin poisoning // Emerg Med Austral. – 2020. – Vol. 32, № 1. – P. 88–92. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13344>.
16. Hart E. R., McCauley E. L. The pharmacology of N-allylnormorphine as compared with morphine // J Pharmacol Exp Ther. – 1944. – Vol. 82. – P. 339–348.
17. Hill L. G., Zagorski C. M., Loera L. J. Increasingly powerful opioid antagonists are not necessary // Int J Drug Policy. – 2022. – Vol. 99. – P. 103457. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103457>.
18. Hill R., Santhakumar R., Dewey W. et al. Fentanyl depression of respiration: comparison with heroin and morphine // Br J Pharmacol. – 2020. – Vol. 177, № 2. – P. 254–265. <https://doi.org/10.1111/bph.14860>.
19. Husbands S. M., Lewis J. W. Opioid ligands having delayed long-term antagonist activity: potential pharmacotherapies for opioid abuse // Mini Rev Med Chem. – 2003. – Vol. 3, № 2. – P. 137–144. <https://doi.org/10.2174/1389557033405395>.
20. Infante A. F., Elmes A. T., Gimbar R. P. et al. Stronger, longer, better opioid antagonists? Nalmefene is NOT a naloxone replacement // Int J Drug Policy. – 2024. – Vol. 124. – P. 104323. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2024.104323>.
21. Jimenez V. M. Jr., Castaneda G., France C. P. Methocinnamox reverses and prevents fentanyl-induced ventilatory depression in rats // J Pharmacol Exp Ther. – 2021. – Vol. 377, № 1. – P. 29–38. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000387>.