

ПРОБЛЕМА «ЗОЛОТОГО ЧАСА» В ЛЕКАРСТВЕННОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ И ПУТИ ЕЁ РЕШЕНИЯ

Ивницкий Ю. Ю.*, Краснов К. А.*, Рейнюк В. Л.***, Шефер Т. В.**

**ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург,*

ул. Бехтерева, д. 1, (812) 365-06-80, neugierig@mail.ru

***Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург,*

ул. Академика Лебедева, д. 6, (812) 542-10-83, schafer@yandex.ru

Резюме. Целью обзора явилось обоснование подходов к дальнейшему снижению летальности при острых отравлениях. Показано, что при воздействии ряда токсикантов гибель или формирование осложнений наблюдаются до госпитализации пострадавших. Эффективность лекарственных средств системного действия на догоспитальном этапе определяется соответствием их лекарственных форм условиям оказания первой, доврачебной и первой врачебной помощи. Проанализировано соответствие этим условиям шприц-тюбиков, автоматических инъекторов, преднаполненных шприцев, безыгольных инъекторов и назального спрея. Показаны перспективы новой лекарственной формы с условным названием «трансдермальный спрей» на догоспитальном этапе лечения острых отравлений. Сформулированы условия пригодности лекарственных средств системного действия для применения в лекарственной форме трансдермального спрея.

Ключевые слова: острое отравление; первая помощь; доврачебная помощь; первая врачебная помощь; лекарственное средство; трансдермальный спрей

THE PROBLEM OF THE “GOLDEN HOUR” IN THE PHARMACOTHERAPY OF ACUTE POISONING AND WAYS TO SOLVE IT

Ivnitsky J. J.*, Krasnov K. A.*, Rejniuk V. L.***, Schäfer T. V.**

Abstract. The subject of the survey is the rationale for the suggestions of the reduction of the mortality in acute poisoning. It is shown that under acute exposure to a number of toxicants the death or the formation of complications is observed before hospitalization of

affected. The effectiveness of systemically acting pharmaceuticals at a prehospital stage is limited by the discrepancy of their dosage forms and demands of first aid, emergency care and emergency physician's care. The advantages and disadvantages of syringe tubes, automatic injectors, pre-filled syringes, needle-free injectors and nasal spray under these circumstances are analysed. Revealed are the perspectives of a new dosage form, a so named "transdermal spray", at a prehospital stage of the treatment of acute poisonings. Formulated is the core principle of the suitability of pharmaceuticals to the application in the form of a transdermal spray.

Keywords: acute poisoning; first aid; emergency care; emergency physician's care; pharmaceutical; transdermal spray

Зависимость исхода острой интоксикации от срока начала лечения

Метафора «золотой час» родилась на полях Первой мировой войны как признание роли временного фактора в лечении травматического шока: летальность от него возрастала с 10 до 75 % при увеличении сроков начала лечения с 1 до 10 ч [1]. Представление об экзогенной интоксикации как о «химической травме» [2] *a priori* предполагает подобную закономерность и при острых отравлениях. Действительно, летальный исход как травм [3], так и острых отравлений [4] часто обусловлен развитием шока, комы и дыхательной гипоксии. Он неизбежен в течение 5 мин после остановки сердца или 15 мин после остановки внешнего дыхания [5]. При столь тяжёлых проявлениях острой интоксикации она требует более раннего лечения.

Лекарственные средства (ЛС) играют центральную роль в лечении острых отравлений. Лишь при поражениях раздражителями и едкими веществами оно может иногда сводиться к назначению ЛС местного действия (проявляемого только в тканях организма, непосредственно прилежащих к поверхности, на которую нанесено ЛС). В остальных случаях необходимы ЛС системного действия, целевые эффекты которых проявляются также в органах и тканях, удалённых от места введения ЛС в организм.

В раннем назначении ЛС системного действия, включая специфические антидоты, антиконвульсанты, аналептики, противорвотные, противовоспалительные средства, наиболее остро нуждаются пострадавшие от воздействия быстродействующих токсикантов. Люди, облитые синильной кислотой, погибают в течение нескольких минут,

тогда как немедленное применение антидотов позволяет им выжить [6]. При ингаляционном воздействии фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) в летальных дозах пострадавшие гибнут в течение 10-15 мин., тогда как применение табельного лечебного антидота из шприц-тюбика при начальных признаках интоксикации спасает их жизнь [7]. Необратимые органические изменения головного мозга возникают при более чем 45-минутной продолжительности судорог, вызванных ФОВ [8]. Налоксон эффективен в первые минуты тяжёлой опиоидной интоксикации, однако позже, на фоне развившегося аспирационного синдрома, в обычных дозах он не влияет на её проявления, а в больших может спровоцировать развитие летального осложнения — некардиогенного отёка лёгких [9]. Антидотные свойства унитиола отчётливо выражены при его введении лишь в течение 1 ч после воздействия люизита в летальных дозах [10]. N-ацетилцистеин малоэффективен при его назначении позднее 8 ч после передозировки парацетамола [11]. Приведённые примеры являются лишь немногими частными проявлениями закономерного перехода токсикогенной фазы острой интоксикации в соматогенную [2].

Можно было бы ожидать, что более низкая эффективность ЛС в поздние сроки острых отравлений проявится более высокой летальностью на госпитальном этапе лечения, в сравнении с догоспитальным. Однако в действительности соотношение обратное. В России в 2000—2006 г. происходило, в среднем, 184,9 острых отравлений (из них 59,6 с летальным исходом) на 100000 населения в год. Как видно, летальность при острых отравлениях составила 32 %. При этом среди пациентов, доставленных в специализированные токсикологические центры, она не превышала 2,7 % [12]. В Москве до 80 % всех летальных исходов острых отравлений отмечены до поступления пострадавших в лечебные учреждения [13]. Более высокая летальность до госпитализации пострадавших может в определённой степени отражать упущенные возможности ранней фармакотерапии острых отравлений.

Организационные аспекты проблемы

Идея «золотого часа» заложена в современной концепции этапного лечения с эвакуацией по назначению, предполагающей выделение из потока поражённых группы нуждающихся в медицинской помощи по неотложным показаниям. При острых отравлениях к таким показаниям относят асистолию, апноэ, шок, коллапс, кому, судорожный синдром и неукротимую рвоту [14]. При их наличии медицинскую помощь, в

целях экономии времени, оказывают в сокращённом объёме с последующей первоочередной эвакуацией пострадавших в лежачем положении на боку.

Во Всероссийской службе медицины катастроф принята двухэтапная система лечебно-эвакуационного обеспечения, включающая догоспитальный и госпитальный этапы оказания медицинской помощи. На догоспитальном этапе пострадавшие получают первую, доврачебную и первую врачебную помощь, на госпитальном — квалифицированную и специализированную [15].

Первую помощь оказывают непосредственно на месте поражения сам пострадавший (самопомощь), случайные свидетели происшествия (взаимопомощь) либо младший медицинский персонал. Примером зарубежных аналогов первой помощи могут служить реанимационные мероприятия, обучение которым пожарных, охранников, телохранителей и т.п. (с выдачей сертификата спасателя) предусмотрено программой Emergency First Response Международного комитета по связям в области реанимации (International Liaison Committee on Resuscitation). В рамках оказания первой помощи при ингаляционном поступлении токсиканта на пострадавшего надевают противогаз, при перкутанном — проводят частичную санитарную обработку, при пероральном — если пострадавший в сознании — промывают желудок беззондовым методом. При наличии антидота вводят его. При апноэ применяют простейшие приёмы искусственного дыхания. Пострадавшего выводят или выносят из зоны заражения.

Доврачебную помощь (как правило, в сохранившихся в очаге поражения медицинских учреждениях, в пунктах сбора пострадавших, эвакуированных из очага химического поражения, в санитарном транспорте с фельдшерскими бригадами скорой медицинской помощи) оказывают силами среднего медицинского персонала с использованием носимого медицинского имущества. Продолжают удаление невсосавшегося токсиканта (беззондовое промывание желудка, промывание глаз, ротовой и носовой полости). При недостаточности внешнего дыхания применяют переносные приборы искусственной вентиляции лёгких. Пострадавшим вводят антидоты, кардиотонические, противосудорожные, противорвотные, седативные ЛС.

Первую врачебную помощь оказывают врачи общей практики в медицинских ротах войск гражданской обороны и в сохранившихся в районе очага поражения медицинских учреждениях, в санитарном транспорте с врачебно-сестринскими бригадами скорой медицинской помощи. При массовых поражениях быстродействующими токсикантами

она может оказываться также при эвакуационно-транспортной медицинской сортировке пострадавших, которую целесообразно проводить в пунктах их сбора тотчас после выноса из очага химического поражения [16]. При острых отравлениях первая врачебная помощь предусматривает искусственную вентиляцию лёгких, непрямой массаж сердца, ингаляцию кислорода и фармакотерапию по жизненным показаниям [17].

Квалифицированную медицинскую помощь при острых отравлениях оказывает в лечебных учреждениях больничной базы врач-терапевт с использованием широкого набора лечебно-диагностической аппаратуры и ЛС. В центрах (отделениях) острых отравлений при наличии у врача специализации в области анестезиологии и реаниматологии с дополнительной подготовкой по специальности «токсикология», оказываемая пострадавшим помощь является специализированной [18]. Квалифицированная и специализированная медицинская помощь — функции госпитального этапа медицинской эвакуации, представленного лечебными учреждениями Всероссийской службы медицины катастроф, имеющими различную ведомственную принадлежность.

В мирное время подавляющее большинство пострадавших от острых отравлений доставляется в лечебные учреждения выездными бригадами скорой медицинской помощи. Согласно действующему нормативу, подстанции скорой медицинской помощи в городах организуются с учётом 20-минутной транспортной доступности [19]. При его соблюдении, срок оказания пострадавшему квалифицированной или специализированной медицинской помощи близок к 1 ч. Однако перегруженность дорог, а при чрезвычайной ситуации, станций скорой помощи и лечебных учреждений, может увеличить это время до нескольких часов, что при тяжёлых острых отравлениях превысит сроки формирования летальных исходов и осложнений. Поэтому при чрезвычайных ситуациях возможности фармакотерапии острых отравлений на догоспитальном этапе, важные в условиях повседневной деятельности, становятся критически важными.

Оказание первой помощи силами МЧС России осуществляется с использованием комплекта индивидуальной медицинской гражданской защиты КИМГЗ, в основной комплектации которого медикаментозная группа содержит ацизол в капсулах, доксициклин и калия иодид в таблетках, а также кеторол, мексидол и натрия тиосульфат в виде ампулированных растворов для парентерального введения. Для медицинского обеспечения сил, привлекаемых к действиям в районах химического заражения, КИМГЗ

дополнительно комплектуется ондансетроном в таблетках и карбоксимом в ампулах (либо пеликсимом в шприц-тюбиках), а при действиях в районах пожаров — ацизолом в ампулах [20].

Одной из основных составляющих Всероссийской службы медицины катастроф являются медицинские формирования Вооружённых Сил Российской Федерации (ВС РФ), использующие соответствующее табельное оснащение. В условиях повседневной деятельности ВС РФ для оказания первой помощи при несчастных случаях, травмах, отравлениях и других угрожающих жизни состояниях применяют аптечки первой помощи: АПП, АПП-ПО, АПП-ЯТЖ, АППС-ТХИ, АППС-ИИ, АПП-ДОУ. Для оказания доврачебной и первой врачебной помощи в воинских частях комплектуются шкафы экстренной и неотложной медицинской помощи: фельдшерский ШНП-Ф, врачебный ШНП-В и для оказания помощи врачом в довузовских образовательных учреждениях ШНП-ДОУ [21].

В военное время и при чрезвычайных ситуациях для оказания первой помощи в ВС РФ применяют аптечки первой помощи (АППИ, АППБ-1, АППГ) и сумку первой помощи СПП. Для оказания доврачебной помощи применяют сумку фельдшера войсковую СФВ, а для оказания первой врачебной помощи – сумку врача войсковую СВВ [22]. Ниже анализируются условия, влияющие на эффективность применения ЛС системного действия, содержащихся в перечисленных комплектах медицинского имущества.

Лекарственные средства и лекарственные формы на догоспитальном этапе

Лекарственная форма (ЛФ) — состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта [23]. При острых отравлениях эффективность ЛС зависит от их быстроедействия, которое, в свою очередь, определяется лекарственной формой.

При оказании первой помощи в районах химического заражения силами МЧС России с использованием комплекта КИМГЗ, число ЛС системного действия, доступных в

инъекционной ЛФ, равно числу ЛС, предназначенных для приёма внутрь (по 4 наименования).

В таблице 1 представлены сведения о ЛФ для ЛС системного действия, применяемых в войсковом звене медицинской службы ВС РФ, обеспечивающем догоспитальный этап оказания медицинской помощи. В рассматриваемых аптечках, сумках и шкафах преобладают ЛФ для инъекций и инфузий. Их доля в номенклатуре ЛС увеличивается в направлении госпитального этапа, составляя, в среднем, 50, 65 и 76% при первой, доврачебной и первой врачебной помощи, соответственно. В ЛФ для ингаляционного введения представлено одно ЛС; ЛФ для трансдермального введения в организм не используются. Инъекционное введение предусмотрено для лечебных антидотов: аминистигмина, атропина, ацизола, карбоксиа, налоксона, натрия тиосульфата, пеликсима, унитиола. В инъекционной либо инфузионной ЛФ представлены и некоторые другие системно действующие ЛС, находящие применение в лечении острых отравлений: адреналин, аминазин, диазепам, кофеин, латран, мезатон, папаверин, преднизолон, эуфиллин, эфедрин, растворы декстрозы, натрия хлорида и гидрокарбоната.

При острых отравлениях энтеральное назначение ЛС оправдано лишь для антидотов, обладающих химическим антагонизмом, с целью связывания находящегося в желудочно-кишечном тракте токсиканта и предотвращения его резорбции [24]. Для оказания неотложной помощи при коме, судорогах или неукротимой рвоте таблетированные ЛС непригодны; они малоэффективны и при наличии шока, коллапса или психомоторного возбуждения. В этих случаях оправдан выбор инъекционных ЛФ.

В связи с большей эффективностью ЛС в инъекционной ЛФ, именно с них целесообразно начинать фармакотерапию угрожающих жизни состояний, в том числе и при острых отравлениях. Исходя из этого, можно было бы ожидать, что препараты, представленные в инъекционной ЛФ, преобладают в номенклатуре ЛС, применяемых при оказании пострадавшим первой помощи. Причина того, что в действительности это не так, может крыться в специфике инъекционных ЛФ, анализируемой ниже.

Таблица 1. Распределение лекарственных средств системного действия (всего / из них антидотов), применяемых для оказания первой и медицинской помощи в войсковом звене медицинской службы ВС РФ, по лекарственным формам

Аптечки, сумки, шкафы	Число наименований ЛС		
	Таблетки, капсулы	Растворы для	Аэрозоли, спреи для

		инъекций, инфузий	ингаляци и
Первая помощь			
<i>В условиях повседневной деятельности</i>			
Аптечка первой помощи АПП	0	0	0
Аптечка первой помощи для производственных объектов АПП-ПО	0	0	0
Аптечка первой помощи для объектов с ядовитыми техническими жидкостями АПП-ЯТЖ	0	1/0	0
Аптечка первой помощи специальная для объектов с токсичными химикатами и ирритантами АПП-ТХИ	0	1/1	0
Аптечка первой помощи специальная для объектов с источниками ионизирующих излучений АПП-ИИ	2/0	0	0
Аптечка первой помощи для довузовских образовательных учреждений АПП-ДОУ	0	0	0
<i>В военное время и при чрезвычайных ситуациях</i>			
Аптечка первой помощи индивидуальная АППИ	3/0	2/1	0
Аптечка первой помощи бортовая АППБ-1	3/1	0	0
Аптечка первой помощи групповая АППГ	2/1	0	0
Сумка первой помощи СПП	9/2	5/1	0
Доврачебная помощь			
<i>В условиях повседневной деятельности</i>			
Шкаф экстренной и неотложной медицинской помощи фельдшерский ШНП-Ф	5/0	25/1	1/0
<i>В военное время и при чрезвычайных ситуациях</i>			
Сумка фельдшера войсковая СФВ	13/3	12/4	0
Первая врачебная помощь			
<i>В условиях повседневной деятельности</i>			
Шкаф экстренной и неотложной медицинской помощи врачебный ШНП-В	7/0	31/1	1/0
Шкаф экстренной и неотложной медицинской помощи для довузовских образовательных учреждений ШНП-В	2/0	20/1	1/0
<i>В военное время и при чрезвычайных ситуациях</i>			
Сумка врача войсковая СВВ	11/3	18/6	0

Преимущества и недостатки инъекционных лекарственных форм

К инъекционным ЛФ относят растворы для внутривенного (в/в), внутримышечного (в/м) или подкожного (п/к) введения. В/в введение обеспечивает наибольшее быстрое действие ЛС, однако требует специальных навыков, что делает его малоприменимым для оказания первой помощи пострадавшим. Венепункция (в особенности при судорогах,

психомоторном возбуждении, шоке, коллапсе, коме) требует значительных затрат времени, обесценивающих выигрыш, обусловленный быстроедействием ЛС. Задержки при в/в введении ЛС большим группам пострадавших могут суммироваться и вести к запоздалой их доставке в лечебные учреждения, что при массовых отравлениях делает сомнительной целесообразность в/в введения ЛС на догоспитальном этапе.

При в/м или п/к введении системное действие ЛС проявляется с латентным периодом от нескольких минут до десятков минут [25], что в большинстве случаев отвечает задачам оказания первой, доврачебной и первой врачебной помощи по неотложным показаниям. Выполнение в/м или п/к инъекций может быть ускорено использованием преднаполненных шприцев (pre-filled syringes). Примером такого изделия может быть Prenoxad (Aurum Pharmaceuticals Ltd), содержащий 2 мг налоксона для оказания помощи пациентам с передозировкой опиоидов. Однако при наличии у пострадавших комы, неукротимой рвоты, экзотоксического или кардиогенного шока [26] системному действию ЛС, вводимых в скелетные мышцы или подкожную клетчатку, может мешать «централизация кровообращения».

Некоторые ЛС, применяемые в порядке первой помощи (лечебные антидоты ФОВ, наркотические анальгетики) выпускаются в шприц-тюбиках. Альтернативой шприц-тюбику является автоматический инъектор, примером которого могут служить автоматические инъекторы «ComboPen» для введения 600 мг прапидоксима хлорида или 10 мг диазепама, и «AtroPen» для введения 2 мг атропина, предназначавшиеся американцами во время войн в Персидском заливе для оказания первой помощи при поражениях ФОВ [8]. Недостатком шприц-тюбиков и автоматических инъекторов является необходимость сложных сенсомоторных навыков (а, соответственно, и предварительной тренировки) для их применения.

Общим недостатком в/в и в/м путей введения ЛС на догоспитальном этапе является опасность инфекционных осложнений, повреждения крупных кровеносных сосудов или нервных стволов при выполнении инъекций неспециалистами (особенно в состоянии стресса). Актуальна и опасность заражения гемотрансмиссивными инфекциями, которую несёт контакт с использованными инъекционными иглами, шприц-тюбиками или автоматическими инъекторами.

Последнего недостатка лишены безыгольные инъекторы, принцип действия которых заключается в том, что раствор в виде тонкой (0,15 мм) струи со скоростью 700—

800 км/ч и под начальным давлением 90—900 атм. проникает в ткани. Их основное преимущество состоит в высокой производительности (более 1500 инъекций в час), что в 30 раз больше, чем при использовании шприца. Однако большие габариты и вес, необходимость знания алгоритма действий по перекачиванию ЛС в картридж-ампулу безыгольного инъектора исключают возможность его применения в порядке первой помощи. Безыгольный инъектор не позволяет ввести ЛС в объёме более 1,5 мл либо сквозь одежду. Эффективность инъекций ЛС в скелетные мышцы при наличии у пострадавшего «централизации кровообращения» ограничена так же, как и при использовании игольных способов в/м и п/к введения.

Общий недостаток инъекционных ЛФ — проблематичность учёта дозы ЛС в процессе эвакуации пострадавших из очага химического поражения: некоторые из них могут по ошибке не получить ЛС, в то время как другие — получить его неоднократно. Для обеспечения преемственности лечебных мероприятий практикуется прикрепление порожних шприц-тюбиков к одежде пациента после введения ему антидота. Однако этот способ неприменим в случаях, когда антидот вводится не при помощи шприц-тюбика, не говоря об эпидемиологической опасности обнажённых игл, загрязнённых кровью.

Максимальный срок годности, установленный для ЛС, составляет 5 лет [27]. Однако, как правило, водные растворы ЛС менее устойчивы, что обусловлено протекающими в них реакциями гидролиза и окисления. Для ряда ампулированных растворов ЛС, применяемых в лечении острых отравлений, срок годности не превышает двух (аминазин, аминостигмин, карбоксим, преднизолон, унитиол) или трёх (ацизол, диазепам, латран, пиридоксина гидрохлорид) лет. В связи с небольшими сроками годности ЛС специального назначения, к которым относятся представленные в инъекционной ЛФ специфические антидоты отравляющих веществ (ОВ) и сильнодействующих ядовитых веществ (СДЯВ), периодическое освежение их запасов требует значительных затрат.

Неинъекционные лекарственные формы для парентерального введения

Лекарственные формы для ингаляционного, трансмукозального и трансдермального введения ЛС являются самыми старыми в медицинской практике и отличаются разнообразием, включая жидкие ЛФ (растворы, линименты, эмульсии, аэрозоли) и мягкие ЛФ (мази и пластыри). Большинство ЛС в этих ЛФ рассчитано на достижение местного (обезболивающего, раздражающего, противовоспалительного), а не

системного действия. Сравнительно новая ЛФ — трансдермальная терапевтическая система (ТТС) — является дозированной ЛФ, из которой действующие вещества поступают в кровь с заданной скоростью через кожу; она предназначена для достижения как местных, так и системных эффектов ЛС [25].

Ингаляционный и трансмукозальный пути введения ЛС в организм удобны и обеспечивают быстрое действие, сопоставимое с таковым при в/в инъекциях. Однако они неприменимы в случае нахождения пациента в противогазе или респираторе (например, при заражении атмосферы ОВ или СДЯВ), либо при бессознательном состоянии пострадавшего. Интраназальное введение ЛС (разновидность трансмукозального) затруднено и при ринорее, характерной для поражения токсикантами антихолинэстеразного или раздражающего действия.

Ограничения, присущие инъекционным, ингаляционному и трансмукозальному способам введения ЛС в организм, могут быть преодолены с помощью ТТС, представляющей собою дозированную мягкую ЛФ для наружного применения в виде адгезивных плёнок, прикрепляемых к коже пациента и замедленно высвобождающих ЛС. Примерами промышленно выпускаемых ТТС являются изделия, содержащие вещества с гормональными (эстрадиол, тестостерон), обезболивающими (фентанил, бупренорфин, лидокаин), сосудорасширяющими (нитроглицерин, нитросорбид), гипотензивными (клонидин), антипаркинсоническими (селегилин, ривастигмин), противорвотными (гранисетрон), противовоспалительными (диклофенак), психотропными (метилфенидат), холинолитическими (скополамин, оксибутирин) свойствами [28—42].

К преимуществам ТТС относятся отсутствие специальных требований к навыкам её применения и возможность пролонгированной — от нескольких часов до нескольких суток — подачи действующего начала ЛС в организм. Однако назначением ТТС не является оказание экстренной или неотложной помощи, поэтому данная ЛФ имеет незначительное быстрое действие по сравнению с ЛФ, применяемыми путём инъекций, ингаляционно или трансмукозально. Как правило, латентный период фармакологического эффекта известных ТТС составляет несколько часов или даже суток [28, 33, 40].

Имеющиеся данные демонстрируют возможность получения с помощью ТТС не только местных, но и системных фармакологических эффектов, продолжительность латентного периода которых не важна для пользователя. Вместе с тем, они свидетельствуют о том, что ТТС не обеспечивают быстрое действие ЛС, достаточное для

лечения острых отравлений на догоспитальном этапе. Для решения этой задачи необходима ЛФ, скорость доставки ЛС из которой в кровь обеспечивала бы латентный период фармакологического эффекта, сопоставимый с таковым для в/м введения ЛС.

Трансдермальный спрей

Человек теряет сознание через 2—30 мин после нанесения на его кожу ФОВ в эффективной дозе [8]. Минутами измеряется срок появления первых симптомов системного действия и ряда других ОВ, наносимых на кожу [43]. В этой связи оправдана попытка использования трансдермального пути для быстрой доставки в организм не только токсикантов, но и ЛС.

Вопрос интенсификации трансдермального переноса в организм ЛС актуален, что отражено в ряде публикаций. Апробированы такие подходы к его решению, как использование внешних физических воздействий: теплового, соно-, электро- и ионофореза [44], лекарственной интенсификации местного кровотока (заявка на изобретение США 20120108664) или микротравматизация кожи в проекции нанесения ЛС (заявка на изобретение США 20080008745, патент США 6142939). Однако эти подходы требуют использования специального оборудования и могут применяться только медицинским персоналом, что не отвечает условиям оказания неотложной помощи в порядке само- или взаимопомощи.

Для интенсификации поступления ЛВ через кожу предложено включение в рецептуру ЛС «ускорителей всасывания»: сульфоксидов, спиртов, полиолов, алканов, жирных кислот и их эфиров, аминов, амидов, терпенов, циклодекстринов и поверхностно активных веществ [45, 46]. Однако латентный период целевого терапевтического эффекта при таком введении составляет несколько часов, что делает его неприменимым для неотложной терапии острых отравлений.

Достаточную для оказания неотложной помощи скорость трансдермальной резорбции ЛС удалось обеспечить применением для их растворения смеси апротонных растворителей двух типов: полярного и неполярного [47]. В качестве полярного растворителя применены вещества из группы N-алкиламидов или их смесь, в качестве неполярного выбраны вещества из группы монотерпенов или монотерпеноидов или их смесь. Для применения каждого из апробированных ЛС эмпирически были определены оптимальные соотношения полярного и неполярного растворителей.

Экспериментально показано, что при комнатной температуре при нанесении предложенной смеси растворителей на кожный покров человека в объёме 0,04 мл на 1 см², она полностью впитывается менее чем за 10 с, что позволяет без потерь применять её при помощи известных технических устройств — спрейеров (пульверизаторов), аэрозольных баллончиков, шпателей, роллов, тампонов и других. Однако при неотложной терапии острых отравлений наиболее удобным техническим устройством для применения ЛС, растворённых в указанной смеси, является спрейер. Дозирование осуществляется объёмом нанесённого на кожу раствора. При оказании помощи пострадавшим в очагах массового поражения наиболее целесообразно нанесение спрея на вентральную поверхность шеи, позволяющее избежать потерь времени на снятие одежды. При этом в течение 1—3 с на 100—200 см² кожного покрова может быть нанесено до 4 мл раствора ЛС. Разработанная ЛФ получила условное наименование «трансдермальный спрей».

Как правило, ЛС, пригодные для применения в ЛФ трансдермального спрея, имеют молекулярную массу до 1000 Да (хотя в отдельных случаях возможно использование и веществ с более тяжёлыми молекулами), умеренную гидрофильность ($\log P_{\text{октанол/вода}} \geq 0$), неионную природу (что при необходимости обеспечивается переводом солей в форму нейтральных оснований или кислот). С учётом ограничения по максимальному объёму раствора, который быстро и без потерь может быть нанесён на вентральную поверхность шеи (4 мл), для применения в ЛФ трансдермального спрея предпочтительны ЛС, максимальные разовые терапевтические дозы которых составляют не более 5 мг/кг. В качестве примера в таблице 2 представлена характеристика пригодности для применения в ЛФ трансдермального спрея некоторых ЛС из комплектов медицинского имущества, перечисленных в таблице 1.

Описанная ЛФ была изготовлена и испытана экспериментально. На крысах продемонстрирована терапевтическая эффективность в ЛФ трансдермального спрея ряда ЛС: атропина при острой интоксикации фосфорилтиохолином; дексаметазона при острой интоксикации циклофосфаном; налтрексона при острой интоксикации фентанилом; дроперидола при моделировании острого психомоторного возбуждения, вызванного 2-амино-1-фенилпропаном. Согласно полученным данным, терапевтическая эффективность антидотов, представленных в форме трансдермального спрея, выражена более умеренно, хотя и сопоставима с таковой при их в/м введении в эквивалентных дозах. В большинстве случаев это отставание трансдермального спрея по эффективности от соответствующих

инъекционных ЛФ может быть компенсировано увеличением количества ЛС, наносимого на кожный покров в виде спрея.

В качестве примера на рисунке представлены результаты оценки терапевтической эффективности атропина при моделировании на крысах острой интоксикации фосфорилтиохолином. Токсикант вводили в мышцы бедра. Тотчас после этого животным вводили атропин в дозе в дозе 24 мг/кг в расчёте на основание: либо в мышцы другого бедра (в виде водного раствора атропина сульфата), либо трансдермально в виде раствора основания атропина в смеси равных частей N,N-диметилацетамида и лимонена. Трансдермальное введение осуществляли нанесением раствора на 5 см² вентральной поверхности шеи либо живота. Каждая экспериментальная точка соответствовала группе из шести крыс. Расчёт средних летальных доз (ЛД₅₀) проводили методом пробит-анализа. Уровень значимости α принят равным 0,05. Выявлено приблизительно одинаковое терапевтическое действие (значимое в сравнении с контролем повышение ЛД₅₀, ФИД составил $1,44 \pm 0,10$ и $1,34 \pm 0,11$) при нанесении антидота на кожу шеи или живота, что несколько меньше, чем при в/м введении атропина сульфата в эквивалентной дозе.

Таблица 2. Характеристика применимости в лекарственной форме трансдермального спрея некоторых лекарственных средств системного действия, назначаемых в инъекционной лекарственной форме в войсковом звене медицинской службы ВС РФ

Лекарственное средство	Критерий применимости				Оценка применимости
	Мол. масса, Да	Мол. масса нейтральной формы, Да	log P*	Максимальная доза, мг/кг**	
Адреналин (HCl)	219,70	183,21	-0,63 (0,35)	0,01	Низкая
Аминазин (HCl)	355,36	318,86	5,36 (0,27)	1,25	Высокая
Аминостигмин (2HCl)	296,19	223,20	0,20 (0,35)	0,03	Высокая
Атропин (сульфат)	338,39	289,43	1,98	0,01	Высокая
Ацизол	371,70	Не существует	< -3	0,75	Отрицат.
Диазепам	284,74	284,74	2,82	0,50	Высокая
Карбоксим	425,35	Не существует	< -3	1,88	Отрицат.
Кофеин-бензоат натрия	338,30	194,20	-0,08 (0,35)	2,50	Низкая
Латран (HCl)	331,87	295,41	1,36 (0,42)	0,40	Высокая
Мезатон (HCl)	203,70	167,20	-0,03 (0,34)	0,13	Низкая
Налоксон (HCl)	363,87	327,41	2,23 (0,56)	0,19	Высокая
Натрия тиосульфат	158,10	Не существует	< -5	188,00	Отрицат.

Папаверин (HCl)	375,85	339,39	3,42 (1,03)	1,25	Высокая
Преднизолон	360,44	360,44	1,69 (0,48)	5,00	Высокая
Унитиол	210,27	188,27	0,66 (0,65)	5,00	Высокая
Эуфиллин	240,26	180,16	0,05 (0,36)	6,00	Низкая
Эфедрин (HCl)	187,70	151,20	0,71 (0,34)	0,01	Высокая

Примечания. * — $\log P_{\text{октанол/вода}}$ для нейтральных форм, если ЛС в инъекционной ЛФ представлено ионным соединением (в скобках указана погрешность оценки). Если активное вещество в нейтральной форме быть получено не может, указано приближённое значение для солевой формы; ** — максимальная разовая терапевтическая доза (мг/кг) ЛС при в/м, в/в или п/к введении для человека с массой тела 80 кг.

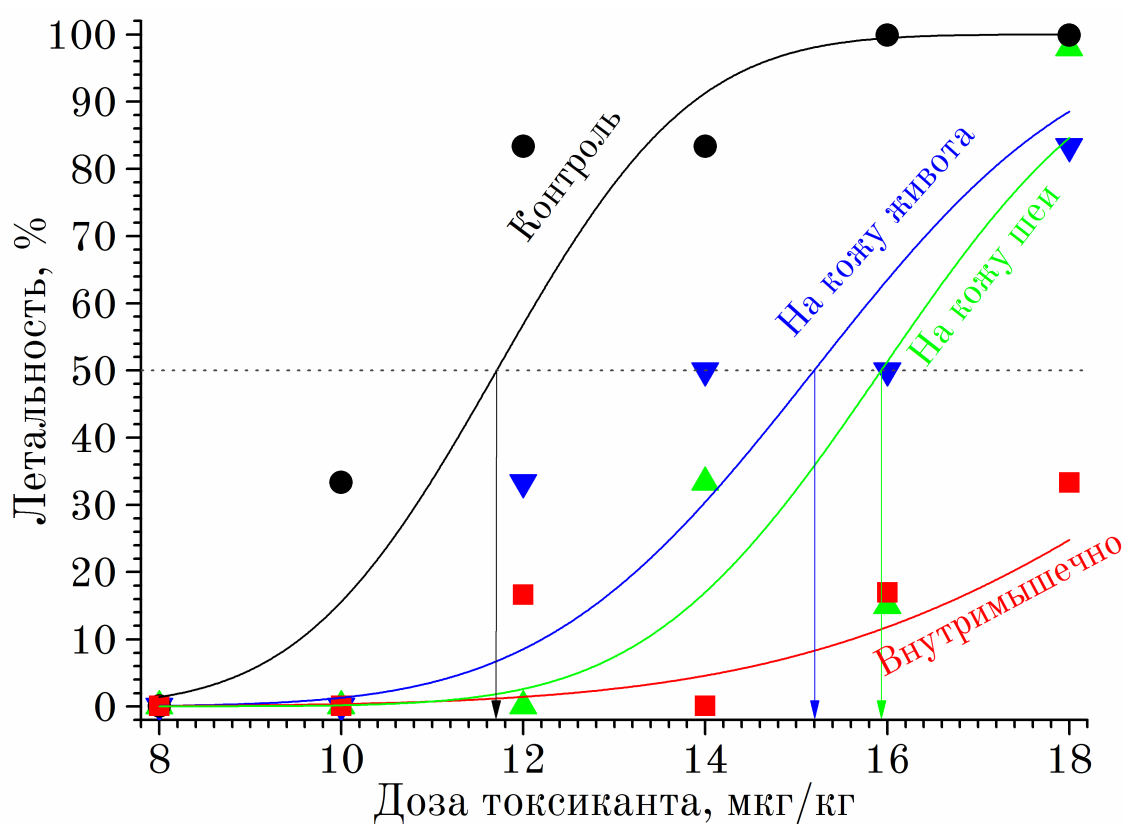


Рисунок. Влияние атропина, применяемого внутримышечно либо наружно непосредственно после воздействия фосфорилтиохолина, на выживаемость крыс
Вертикальными стрелками показаны значения LD_{50}

Трансдермальный спрей имеет ряд преимуществ перед инъекционными ЛФ: возможность применения его на самых ранних этапах оказания помощи (включая само- и взаимопомощь), высокая производительность (быстрота обработки каждого пострадавшего, возможность одновременного оказания помощи многим пострадавшим за

счёт участия в этой работе неспециалистов), безопасность (исключены повреждение магистральных сосудов и нервов, нагноение, заражение пациентов и персонала гемотрансмиссивными инфекциями). В рецептуру трансдермального спрея может включаться флюоресцентный краситель, позволяющий автоматически маркировать пострадавших, получивших ЛС. Возможность нанесения трансдермального спрея на вентральную поверхность шеи, примыкающую к «тепловому ядру» тела, позволяет избежать ограничений биодоступности ЛС, связанных с «централизацией кровообращения». Благодаря апротонному составу растворителя можно ожидать большей устойчивости при хранении ЛС в форме трансдермального спрея, чем в соответствующих инъекционных ЛФ.

Выводы

1. Эффективность лекарственных средств, применяемых на догоспитальном этапе, выше эффективности этих же лекарственных средств на госпитальном этапе лечения острых отравлений.
2. При острых отравлениях применение лекарственных средств в инъекционной лекарственной форме на догоспитальном этапе сопряжено с рядом рисков, которые являются наибольшими при оказании пострадавшим первой помощи.
3. Некоторые лекарственные средства, применяемые при лечении острых отравлений, при нанесении на кожный покров в виде раствора в смеси апротонных растворителей могут проявлять системное действие, по латентному периоду и амплитуде сопоставимое с таковым при их в/м введении.
4. Введение лекарственных средств, представленных в новой лекарственной форме «трансдермальный спрей», проще и быстрее, сопряжено с меньшими рисками, лучше обеспечивает преемственность этапного лечения пострадавших и более соответствует условиям оказания первой помощи, чем применение соответствующих лекарственных средств в инъекционной форме.
5. При лечении острых отравлений перспективны для использования в лекарственной форме трансдермального спрея лекарственные средства, максимальные разовые терапевтические дозы которых не превышают 5 мг/кг, субстанции которых имеют относительно небольшую молекулярную массу, неионную природу и умеренную гидрофильность.

Литература

1. Santy, P. Da Shock Tramatique dans les blessures de Guerre, Analysis d'observations / P. Santy, M. Moulinier // Bull. Med. Soc. Chir. — 1918. — Vol. 44. — P. 205.
2. Лужников, Е.А. Клиническая токсикология / Е. А. Лужников. — М.: Медицина, 1982. — 279 с.
3. Сумин, С. А. Неотложные состояния / С. А. Сумин. — 2-е изд. — М.: Фармацевтический мир, 2000. — 459 с.
4. Голиков, С. Н. Общие механизмы токсического действия / С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Тиунов. — Л.: Медицина, 1986. — 279 с.
5. Основы реаниматологии / Под ред. В.А. Неговского. — М.: Медицина, 1975. — 360 с.
6. Франке З. Химия отравляющих веществ. В 2 т. Т. 1 / З. Франке. — М.: Химия, 1973. — 440 с.
7. Александров, В. Н. Отравляющие вещества / В. Н. Александров, В. И. Емельянов. — 2-е изд. — М.: Воениздат, 1990. — 271 с.
8. Textbook of military medicine. Medical aspects of chemical and biological warfare / Ed. R. Zaitchuk. — Bethesda: University of the health Sciences, 1997. — 370 p.
9. Brimacombe, J. Two cases of naloxone-induced pulmonare oedema / J. Brimacombe, J. Archdeach, S. Newell, J. Martin // Anaest. Intens. Care, 1991. — Vol.19. — P. 578—582.
10. Руководство по токсикологии отравляющих веществ / Под ред. А. И. Черкеса, Н. И. Луганского, П. В. Родионова. — Киев: Здоровье, 1964. — 464 с.
11. Линг, Л. Д. Секреты токсикологии / Л. Д. Линг, Р. Ф. Кларк, Т. Б. Эрикссон, Д. Х. Трестрейл ; Пер. с англ. — М.; СПб.: БИНОМ: Диалект, 2006. — 376 с.
12. Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 928 с.
13. Верткин, А. Л. Диагностика и лечение острых отравлений психоактивными веществами на догоспитальном этапе / А. Л. Верткин, В. Г. Москвичёв. — М.: Департамент здравоохранения правительства Москвы, 2004. — 39 с.
14. Военно-полевая терапия: национальное руководство / Под ред. И. Ю. Быкова, А. Л. Ракова, А. Е. Сосюкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 416 с.

15. Шелепов, А. М. Экстремальная и военная медицина / А. М. Шелепов, С. Г. Щербак, Р. Н. Лемешкин, А. С. Гоголевский; Под ред. А. Н. Бельских. — СПб.: Издательство НУ «Центр стратегических исследований», 2012. — 704 с.

16. Антидотная терапия отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций. Руководство / Под ред. В.Д. Гладких, С.Х. Сарманаева, Ю.Н. Остапенко // Федеральное медико-биологическое агентство. М: Комментарий, 2014. — 272 с.

17. Указания по военной токсикологии / Под ред. И. М. Чижа. — М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2000. — 299 с.

18. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями : приказ от 15 ноября 2012 г. № 925нг / Министерство здравоохранения Российской Федерации.

19. Об утверждении порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи : приказ от 20 июня 2013 г. № 388н / Министерство здравоохранения Российской Федерации.

20. О внесении изменений в Приказ МЧС России от 1 ноября 2006 года № 633 и признании утратившим силу Приказа МЧС России от 25 мая 2007 года № 289 : приказ от 23 января 2014 г. № 23 / МЧС РФ.

21. Инструкция по содержанию и использованию аптечек первой помощи, шкафов экстренной и неотложной медицинской помощи в воинских частях и организациях Вооружённых Сил Российской Федерации / Утв. начальником Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации 4 июля 2014 г. — М.: Главное военно-медицинское управление, 2014. — 76 с.

22. Об утверждении сборника описей комплектов медицинского имущества для войскового звена медицинской службы Вооружённых Сил Российской Федерации на военное время : приказ от 12 июля 2011 г. № 77 / Начальник Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации. — СПб., 2011. — 332 с.

23. Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ.

24. Остапенко, Ю. Н. Антидотная терапия острых отравлений на догоспитальном этапе / Ю. Н. Остапенко // MedlineRu, 2004. — Т. 5. — С. 55—64.

25. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей / М. Д. Машковский. — 15-е изд. — М.: Новая Волна, 2005. — 1164 с.
26. Бонитенко, Е. Ю. Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Е. Ю. Бонитенко, Ю. Ю. Бонитенко, Е. С. Бушуев [и др.]. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. — 440 с.
27. Сроки годности лекарственных средств. ОФС 42-0075-07 // Государственная Фармакопея Российской Федерации. Ч. 1. — XII изд. — М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2007. — С. 488—492.
28. Bailey, P. L. Transdermal scopolamine reduces nausea and vomiting after outpatient laparoscopy / P. L. Bailey, J. B. Streisand, N. L. Pace [et al.] // *Anesthesiology*, 1990. — Vol. 72, No. 6. — P. 977—980.
29. Barton, E. D. Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting / E. D. Barton, C. B. Colwell, T. Wolfe [et al.] // *J. Emerg. Med.* — 2005. — Vol. 29, No. 3. — P. 265—271.
30. Barton, E. D. Intranasal administration of naloxone by paramedics / E. D. Barton, J. Ramos, C. Colwell [et al.] // *Prehospital Emergency Care*. — 2002. — Vol. 6, No. 1. — P. 54—58.
31. Godin, B. Mechanism of bacitracin permeation enhancement through the skin and cellular membranes from an ethosomal carrier / B. Godin, E. Touitou // *J. Contr. Release*. — 2004. — Vol. 94. — P. 365—379.
32. Guyot, M. Design and *In vivo* evaluation of adhesive matrix for transdermal delivery of propranolol / M. Guyot, F. Fawaz // *Int. J. Pharm.* — 2000. — Vol. 204, No. 172. — P. 171—182.
33. Horwitz, E. A clinical evaluation of a novel liposomal carrier for acyclovir in the topical treatment of recurrent herpes labialis / E. Horwitz, S. Pisanty, R. Czerninski [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* — 1999. — Vol. 87, No. 6. — P. 700—708.
34. Jain, S. Ethosomes: A novel vesicular carrier for enhanced transdermal delivery of an anti HIV agent / S. Jain, R. B. Umamaheshwari, D. Bhadra, N. K. Jain // *Indian J. Pharm. Sci.* — 2004. — Vol. 66, No. 1. — P. 72—81.

35. Kaplan-Frischoff, Y. Testosterone skin permeation enhancement by method through formation of eutectic with drug and interaction with skin lipids / Y. Kaplan-Frischoff, E. Touitou // J. Pharm. Sci. — 1997. — Vol. 86. — P. 1394—1399.

36. Kelly, A. M. Randomised trial of intranasal versus intramuscular naloxone in prehospital treatment for suspected opioid overdose / A. M. Kelly, D. Kerr, P. Dietze [et al.] // Med. J. Aust. — 2005. — Vol. 182, No. 1. — P. 24—27.

37. Lauretti, G. R. Transdermal nitroglycerine enhances spinal sufentanil postoperative analgesia following orthopedic surgery / G. R. Lauretti, R. de Oliveira, M. P. Reis [et al.] // Anesthesiology. — 1999. — Vol. 90. — P. 734—739.

38. Lodzki, M. Cannabidiol – transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model / M. Lodzki, B. Godin, L. Rakou [et al.] // J. Control. Rel. — 2003. — Vol. 93. — P. 377—387.

39. Miller, E. I. Identification of nicotine biomarkers in human oral fluid from individuals receiving low-dose transdermal nicotine: a preliminary study / E. I. Miller, H. R. Norris, D. E. Rollins [et al.] // J. Anal. Toxicol. — 2010. — Vol. 34, No. 7. — P. 357—366.

40. Muijsers, R. B. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control / R. B. Muijsers, A. J. Wagstaff // Drugs. — 2001. — Vol. 61. — P. 2289—2307.

41. Prasanna, S. Comparison studies of skin permeability of verapamil HCl transdermal films across mice and human cadaver skin / S. Prasanna, D. Hiremath // Ind. Drugs. — 2001. — Vol. 38, No. 12. — P. 649.

42. Venkatram, S. Pharmacokinetics of two alternative dosage forms of cyclosporine: Liposomes and Intralipids / S. Venkatram, W. M. Awini, K. Jordas, E. Rahman // J. Pharm. Sci. — 1990. — Vol. 79, No. 3. — P. 216—219.

43. Кондрашов, В. А. Значение кожного пути поступления химических веществ в организм и профилактика перкутанных отравлений / В. А. Кондрашов; Под ред. В. Р. Рембовского. — С.-Пб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. — 288 с.

44. Herndon, C. M. Ionophoretic drug delivery system: focus on fentanyl / C. M. Herndon, // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27, No. 5. — P. 745—754.

45. Fox L.T. Transdermal drug delivery enhancement by compounds of natural origin / L. T. Fox, M. Gerber, J. Du Plessis, J. Hamman // Molecules. — 2011. — Vol. 16, No. 12. — P. 10507—10540.

46. Sinha, V. R. Permeation enhancers for transdermal drug delivery / V. R. Sinha // Drug Dev. Ind. Pharm. — 2000. — Vol. 26, No. 11. — P. 1131–1140.

47. Композиция для трансдермальной доставки в организм лекарственных веществ и лекарственная форма на её основе: пат. 2535095 Российская Федерация, МПК С2 А61К 9/06 А61К 9/12 А61К 47/22 А61К 47/16 / Ю. Ю. Ивницкий, К. А. Краснов, Т. В. Шефер; ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА». — № 2013102458/15; заявл. 09.01.2013; опубл. 10.12.2014, Бюл. № 34. — 20 с.