

## ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

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

\* *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии  
Федерального медико-биологического агентства»,  
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1,  
Тел/факс: (812) 365-06-80, neugierig@mail.ru*

\*\*\* *Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,  
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6,  
Тел/факс: (812) 542-10-83, e-mail: schaffer@yandex.ru*

**Резюме.** Цель обзора — обоснование подходов к совершенствованию первой и медицинской помощи личному составу Вооружённых Сил при острых отравлениях. На догоспитальном этапе лечения эффективность лекарственных средств системного действия определяется соответствием их лекарственных форм условиям оказания первой и медицинской помощи. Проанализировано соответствие этим условиям лекарственных форм, применяемых в войсковом звене медицинской службы. 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, лекарственное средство, лекарственная форма, трансдермальный спрей.

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

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

Federal State Institution of Science "Institute of Toxicology, Federal Medical-Biological  
Agency"

Military-Medical Academy. SM Kirov

**Abstract.** The subject of the survey is the rationale for the suggestions of the improving the first aid and medical care in acute poisoning of staff of the armed forces. 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 relevance of dosage forms used in military medical service link under these circumstances is 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.

**Key words:** acute poisoning, first aid, pharmaceutical, dosage form, transdermal spray.

Лекарственные средства (ЛС) играют центральную роль в лечении острых отравлений. В большинстве случаев необходимы ЛС системного действия, целевые эффекты которых проявляются в органах и тканях, удалённых от места введения препарата. В раннем назначении ЛС системного действия (антидотов, антиконвульсантов, аналептиков и др.) наиболее остро нуждаются пострадавшие от воздействия быстродействующих токсикантов. Среди пациентов с острыми отравлениями, доставленных в специализированные токсикологические центры нашей страны, летальность не превышает 2,7 %, но до госпитализации она на порядок больше [7]. Такая статистика свидетельствует о больших потенциальных возможностях фармакотерапии острых отравлений на догоспитальном этапе.

Идея «золотого часа», родившаяся на полях Первой мировой войны как признание роли временного фактора в лечении травматического шока, заложена в концепции этапного лечения с эвакуацией по назначению и предполагает выделение из потока поражённых группы нуждающихся в медицинской помощи по неотложным показаниям. При острых отравлениях к ним относят асистолию, апноэ, шок, коллапс, кому, судорожный синдром и неукротимую рвоту [3]. При их наличии медицинскую помощь, в целях экономии времени, оказывают в сокращённом объёме с последующей первоочередной эвакуацией пострадавших в лежачем положении на бок.

Первую помощь оказывают на месте поражения сам пострадавший (самопомощь), его товарищи либо санитары (взаимопомощь). При ингаляционном поступлении токсиканта на пострадавшего надевают противогаз, при перкутанном — проводят частичную санитарную обработку. При наличии антидота вводят его. При апноэ применяют простейшие приёмы искусственного дыхания. Пострадавшего выводят или выносят из зоны заражения.

Фельдшер или санитарный инструктор в пунктах сбора поражённых и в медицинских пунктах батальонов оказывает помощь с использованием носимого медицинского имущества. Она включает беззондовое промывание желудка, глаз, ротовой и носовой полостей, введение антидотов, кардиотонических, противосудорожных, противорвотных, седативных ЛС. При недостаточности внешнего дыхания проводят искусственную вентиляцию лёгких.

Врачи в медицинских пунктах и медицинских ротах частей, а также в отдельном медицинском батальоне оказывают неотложные мероприятия медицинской помощи при массовых поражениях быстродействующими токсикантами и в ходе эвакуационно-

транспортной медицинской сортировки пострадавших, которую целесообразно проводить в пунктах их сбора тотчас после выноса из очага химического поражения [1]. При острых отравлениях они предусматривают искусственную вентиляцию лёгких, непрямой массаж сердца, ингаляцию кислорода и фармакотерапию по жизненным показаниям [12].

В отдельных медицинских батальонах, отдельных медицинских отрядах и госпиталях терапевт оказывает медицинскую помощь с использованием широкого набора лечебно-диагностической аппаратуры и ЛС. При наличии у врача специализации в области анестезиологии и реаниматологии с дополнительной подготовкой по специальности «токсикология» оказываемая пострадавшим помощь является специализированной.

В Вооружённых Силах Российской Федерации (ВС РФ) для оказания первой помощи при 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 [4]. В военное время и при чрезвычайных ситуациях для оказания первой помощи применяют аптечки первой помощи (АППИ, АППБ-1, АППГ) и сумку первой помощи СПП, медицинской помощи — сумку фельдшера войсковую СФВ, сумку врача войсковую СВВ [9]. Ниже анализируются условия, влияющие на эффективность ЛС системного действия, содержащихся в перечисленных комплектах медицинского имущества.

*Лекарственная форма (ЛФ)* — состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта [8]. При острых отравлениях эффективность ЛС зависит от их быстродействия, которое, в свою очередь, определяется ЛФ.

В таблице 1 представлены сведения о ЛФ системно действующих ЛС, применяемых в войсковом звене медицинской службы ВС РФ: преобладают ЛФ для инъекций и инфузий. Их доля в номенклатуре препаратов составляет, в среднем, 50, 65 и 76 % при первой, доврачебной и первой врачебной помощи. Инъекционное введение предусмотрено для антидотов: аминистигмина, атропина, ацизола, карбоксима, налоксона, натрия тиосульфата, пеликсима, унитиола. В инъекционной ЛФ представлены и некоторые другие ЛС, применяемые в лечении острых отравлений: адреналин, аминазин, диазепам, кофеин, латран, мезатон, папаверин, преднизолон, эуфиллин.

При острых отравлениях *энтеральное назначение* ЛС оправдано лишь с целью предотвращения резорбции находящегося в желудочно-кишечном тракте токсиканта [10]. При

коме, судорогах или неукротимой рвоте оно неприменимо, а при наличии шока, коллапса или психомоторного возбуждения — малоэффективно. В этих случаях оправдан выбор ЛС в инъекционной ЛФ. Именно с них начинают фармакотерапию угрожающих жизни состояний, в том числе и при острых отравлениях. Исходя из этого, можно было бы ожидать, что такие препараты преобладают в номенклатуре ЛС, предназначенных для оказания пострадавшим первой помощи. Причина того, что это не так, может крыться в ограничениях применимости инъекционных ЛФ на догоспитальном этапе.

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

| Аптечка, сумка, шкаф                                                                         | Число наименований лекарственных средств |                                |                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                              | Таблетки, капсулы                        | Растворы для инъекций, инфузий | Аэрозоли, спреи для ингаляции |
| <b>Первая помощь</b>                                                                         |                                          |                                |                               |
| <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                             |
| <b>Доврачебная помощь</b>                                                                    |                                          |                                |                               |
| <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                             |
| <b>Первая врачебная помощь</b>                                                               |                                          |                                |                               |
| <i>В условиях повседневной деятельности</i>                                                  |                                          |                                |                               |

|                                                                                                  |      |      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-----|
| Шкаф экстренной и неотложной медицинской помощи врачевский 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   |

К инъекционным ЛФ относят растворы для внутривенного (в/в), внутримышечного (в/м) или подкожного (п/к) введения. *В/в введение* обеспечивает наибольшее быстрое действие препаратов, однако требует специальных навыков. Венепункция при судорогах, психомоторном возбуждении, шоке, коллапсе, коме требует значительных затрат времени, обесценивающих быстрое действие препарата. 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 до десятков минут [6]. Выполнение в/м или п/к инъекций может быть ускорено использованием преднаполненных шприцев (pre-filled syringes). Однако при наличии у пострадавших комы, неукротимой рвоты, шока [2] системному действию ЛС, вводимых в скелетные мышцы или подкожную клетчатку, может мешать «централизация кровообращения».

Некоторые ЛС, применяемые в порядке первой помощи, выпускаются в шприц-тюбиках. Альтернативой шприц-тюбику является автоматический инъектор, примером которого могут служить «ComboPen» для введения прапидоксима или диазепама и «AtroPen» для введения атропина [15]. Недостатком шприц-тюбиков и автоматических инъекторов является необходимость сложных сенсомоторных навыков (а, следовательно, и предварительной тренировки) для их применения.

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

Последнего недостатка лишены безыгольные инъекторы, другое преимущество которых состоит в высокой производительности (более 1500 инъекций в час, что в 30 раз больше, чем при использовании шприца). Однако большие габариты, невозможность введения ЛС сквозь одежду либо в объеме более 1,5 мл исключают их применение для оказания первой помощи.

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

Максимальный срок годности ЛС составляет 5 лет [11]. Однако, как правило, их водные растворы менее устойчивы, что обусловлено реакциями гидролиза и окисления. Для ряда ампулированных 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 этим периодическое освежение запасов препаратов специального назначения, к которым относятся представленные в инъекционной форме специфические антидоты, требует значительных затрат.

ЛФ для *ингаляционного, трансмукозального и трансдермального введения* ЛС включают жидкие (растворы, линименты, эмульсии, аэрозоли) и мягкие формы (мази и пластыри). Большинство таких препаратов рассчитано на достижение местного (обезболивающего, противовоспалительного), а не системного действия. Ингаляционный и трансмукозальный пути введения ЛС обеспечивают быстрое действие, сопоставимое с таковым при в/в инъекциях. Однако они неприменимы при бессознательном состоянии пострадавшего или его вынужденном пребывании в противогазе. Интраназальное введение ЛС (разновидность трансмукозального) затруднено и при ринорее, характерной для поражения токсикантами антихолинэстеразного или раздражающего действия.

Некоторые ограничения, присущие инъекционным, ингаляционному и трансмукозальному способам введения препаратов, могут быть преодолены с помощью *трансдермальной терапевтической системы (ТТС)*, представляющей собою матрицу, прикрепляемую к коже пациента и замедленно высвобождающую ЛС. ТТС предназначена для достижения как местных, так и системных эффектов ЛС. Примерами промышленно выпускаемых ТТС являются изделия, содержащие вещества с обезболивающими, сосудорасширяющими, гипотензивными, антипаркинсоническими, противорвотными, противовоспалительными, психотропными свойствами. К преимуществам ТТС относятся отсутствие специальных требований к навыкам её применения и возможность пролонгированной — до нескольких суток — подачи ЛС в организм.

Однако назначением ТТС не является оказание экстренной помощи, поэтому быстрое действие этой ЛФ невелико в сравнении с ЛФ, применяемыми путём инъекций, ингаляционно или трансмукозально. Как правило, латентный период фармакологического эффекта известных ТТС составляет несколько часов или даже суток [14]. Для оказания экстренной помощи необходима ЛФ, скорость доставки препарата из которой в кровь обеспечивала бы латентный период фармакологического эффекта, сопоставимый с таковым для в/м введения.

Существенно ускорить трансдермальную резорбцию ЛС удалось применением для их растворения смеси апротонных растворителей двух типов: полярного и неполярного [5]. В качестве полярного растворителя применены вещества из группы N-алкиламидов или их смесь, в качестве неполярного — вещества из группы монотерпенов или монотерпеноидов или их смесь. Для каждого из апробированных ЛС эмпирически определены оптимальные соотношения полярного и неполярного растворителей.

При нанесении предложенной смеси растворителей на кожный покров человека в объёме 0,04 мл на 1 см<sup>2</sup>, она полностью впитывается менее чем за 10 с. Наиболее удобным техническим устройством для применения ЛС, растворённых в указанной смеси, с целью терапии острых отравлений оказался спрейер. Дозирование осуществляется объёмом нанесённого на кожу раствора. При оказании помощи пострадавшим в очагах массового поражения целесообразно нанесение спрея на вентральную поверхность шеи, позволяющее избежать потерь времени на снятие одежды. В течение 1—3 с на 100—200 см<sup>2</sup> кожного покрова может быть нанесено до 4 мл раствора ЛС. Такая ЛФ получила условное наименование «трансдермальный спрей».

Как правило, ЛС, пригодные для применения в форме трансдермального спрея, имеют молекулярную массу до 1000 Да (хотя в отдельных случаях возможно использование веществ с более тяжёлыми молекулами), умеренную гидрофильность ( $\log P_{\text{октанол/вода}} \geq 0$ ) и неионную природу (что при необходимости обеспечивается переводом солей в форму нейтральных оснований или кислот). С учётом ограничения по максимальному объёму наносимого раствора для применения в форме трансдермального спрея предпочтительны ЛС, максимальные разовые терапевтические дозы которых составляют  $\leq 5$  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.

В эксперименте на крысах продемонстрирована терапевтическая эффективность в форме трансдермального спрея ряда ЛС: атропина при острой интоксикации фосфорилтиохолином; дексаметазона при острой интоксикации циклофосфаном; налтрексона при острой интоксикации фентанилом; дроперидола при острой интоксикации 2-амино-1-фенилпропаном.

Эффективность этих ЛС в форме трансдермального спрея выражена меньше, хотя и сопоставима с таковой при их в/м введении в эквивалентных дозах, однако это может быть компенсировано увеличением количества ЛС, наносимого на кожу 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 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 см<sup>2</sup> вентральной поверхности шеи либо живота. Выявлено приблизительно одинаковое терапевтическое действие ( $p \leq 0,05$ ) при нанесении антидота на кожу шеи или живота, проявлявшееся повышением ЛД<sub>50</sub> в  $1,44 \pm 0,10$  и  $1,34 \pm 0,11$  раза, соответственно, 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, 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 |

\* —  $\log P_{\text{октанол/вода}}$  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 человеку (80 кг).

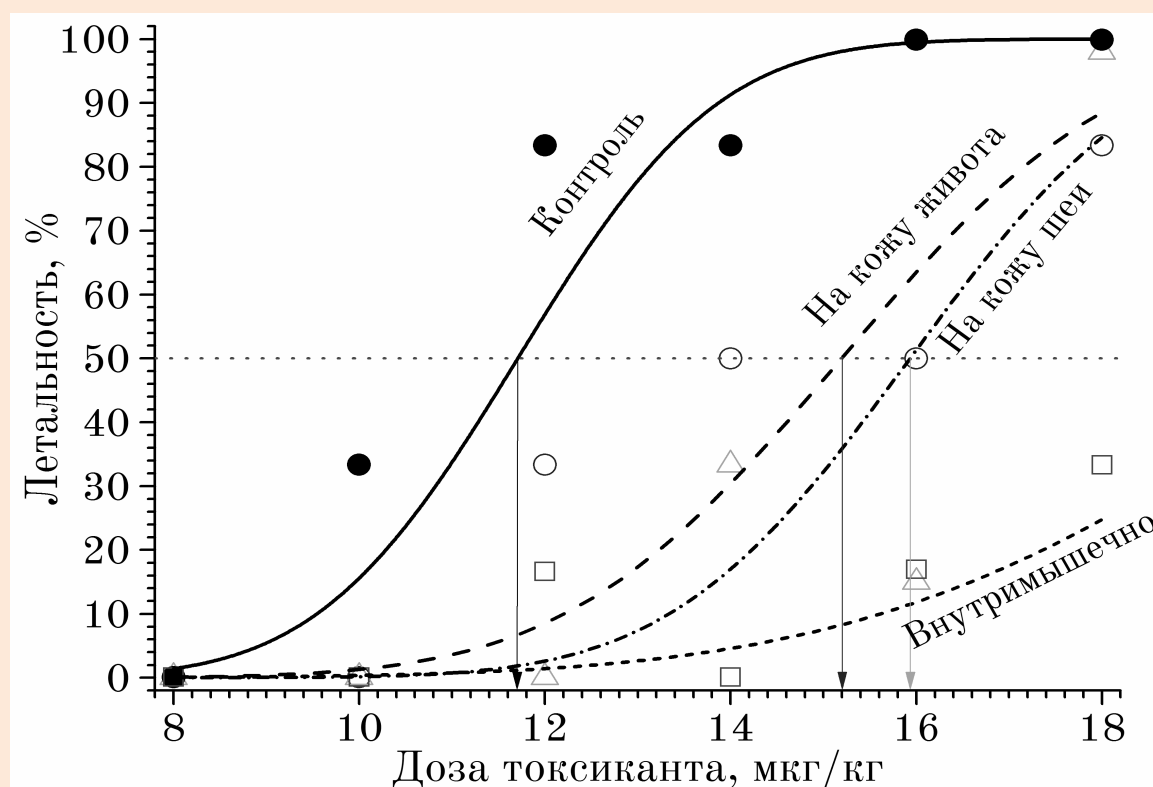


Рис. Влияние атропина, вводимого внутримышечно ( $\square$ ), либо наносимого на кожу шеи ( $\Delta$ ) или живота ( $\circ$ ) после воздействия фосфорилтиохолина, на выживаемость крыс. Вертикальными стрелками показаны значения  $LD_{50}$

Трансдермальный спрей имеет ряд преимуществ перед инъекционными ЛФ: возможность применения при оказании само- и взаимопомощи, 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 пострадавших и персонала гемотрансмиссивными инфекциями). Для маркировки пострадавших, получивших препарат, в его рецептуру может включаться флюоресцентный краситель. 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 препаратов в форме трансдермального спрея, чем в соответствующих инъекционных ЛФ.

### **Выводы**

1. 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.

2. 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.

3. Применение лекарственных средств в новой лекарственной форме «трансдермальный спрей» больше соответствует условиям оказания первой помощи и лучше обеспечивает преемственность этапного лечения пострадавших, чем применение соответствующих лекарственных средств в инъекционной форме.

4. При лечении острых отравлений перспективны для использования в лекарственной форме «трансдермальный спрей» лекарственные средства, проявляющие терапевтическую эффективность в дозах до 5 мг/кг, субстанции которых имеют относительно небольшую молекулярную массу, неионную природу и умеренную гидрофильность.

## Литература

1. Антисдотная терапия отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций: руководство / Под ред. В. Д. Гладких, С. Х. Сарманаева, Ю. Н. Остапенко // ФМБА. — М.: Комментарий, 2014. — 272 с.
2. Бонитенко Е. Ю., Бонитенко Ю. Ю., Бушуев Е. С. и др. Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. — 440 с.
3. Военно-полевая терапия: национальное руководство / Под ред. И. Ю. Быкова, А. Л. Ракова, А. Е. Сосюкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 416 с.
4. Инструкция по содержанию и использованию аптек первой помощи, шкафов экстренной и неотложной медицинской помощи в воинских частях и организациях Вооружённых Сил Российской Федерации / Утв. начальником ГВМУ МО РФ 4 июля 2014 г. — М.: ГВМУ, 2014. — 76 с.
5. 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.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. — М.: Новая Волна, 2012. — 1216 с.
7. Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е. А. Лужникова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 928 с.
8. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ.
9. Об утверждении сборника описей комплектов медицинского имущества для войскового звена медицинской службы Вооружённых Сил Российской Федерации на военное время: приказ начальника ГВМУ МО РФ от 12 июля 2011 г. № 77. — СПб., 2011. — 332 с.
10. Остапенко Ю. Н. Антисдотная терапия острых отравлений на догоспитальном этапе // MedlineRu, 2004. — Т. 5. — С. 55—64.
11. Сроки годности лекарственных средств. ОФС 42-0075-07 // Государственная Фармакопея РФ. Ч. 1. — XII изд. — М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2007. — С. 488—492.
12. Указания по военной токсикологии. — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2000. — 299 с.

13. Marquis M. Da Shock Tramatique dans les blessures de Guerre, Analysis d'observations // Bull. Med. Soc. Chir., 1918. — Vol. 44. — P. 205.
14. Marwah H., Garg T., Goyal A.K., Rath G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery // Drug Deliv. — 2014. — 15 p. — Url: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/10717544.2014.935532> (Дата обращения 4 января 2015 г.).
15. Textbook of military medicine. Medical aspects of chemical and biological warfare / Ed. R. Zaitchuk. — Bethesda: University of the health Sciences, 1997. — 370 p.