

И.М. Иванов¹, А.С. Никифоров¹, М.А. Юдин^{1,2},
А.М. Свентицкая¹, В.С. Павлова³

Перспективы разработки ингаляционных препаратов для оказания догоспитальной помощи пораженным аварийно опасными химическими веществами

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов, Санкт-Петербург

Резюме. Анализируются фармакологические средства, в отношении которых целесообразна разработка лекарственных форм для ингаляционного применения в качестве медицинских средств защиты на догоспитальном этапе медицинской эвакуации при поражении аварийно опасными химическими веществами. Установлено, что при ингаляционном поступлении аварийноопасных химических веществ, особенно с выраженным пульмонотоксическим, раздражающим и общедовитым действием, высока вероятность развития постинтоксикационных осложнений, связанных с повреждением паренхимы легких, и летального исхода. Для лечения таких пораженных целесообразно назначение препаратов в лекарственной форме для ингаляционного введения, обладающих рядом преимуществ: высокая биодоступность, быстрота наступления эффекта и выраженность местного действия на различных участках трахеобронхиального дерева. Данные экспериментальных и клинических исследований эффективности лекарственных средств из различных фармакологических групп позволяют рекомендовать для дальнейшей разработки ингаляционных форм средства профилактики и лечения токсического отека легких (флутиказон, рофлумиласт, ролипрам). К средствам коррекции нарушений дыхания различной этиологии относятся бронхолитические средства и донаторы сульфгидрильных групп (ипратропия бромид, тиотропия бромид, атропина сульфат, фенотерол, сальбутамол, формотерол, унитиол димеркапрол). В качестве наиболее вероятных противосудорожных средств из класса бензодиазепинов, пригодных для ингаляционного применения, рассматривают диазепам, мидазолам, клоназепам, лоразепам. Для борьбы с гипоксией могут применяться биоскавенджеры (ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза) для лечения холиноэргической симптоматики токсического генеза. Существующие способы и средства доставки позволяют применять эти препараты на догоспитальном этапе медицинской эвакуации в составе однократных дозированных порошковых ингаляторов.

Ключевые слова: аварийно опасные химические вещества, медицинские средства защиты, ингаляционная форма, β_2 -адреномиметики, М-холинолитики, глюкокортикоиды, биоскавенджеры, антиоксиданты.

На сегодняшний день при производстве, хранении, транспортировке аварийно опасных химических веществ (АОХВ) сохраняется высокая вероятность возникновения чрезвычайных ситуаций, связанных с авариями (утечка токсичных продуктов, возгорания, взрывы и выбросы загрязняющих веществ в атмосферу и водоемы) и террористическими актами вблизи химико-технологических и оружейных комплексов [2]. В этих случаях значительная доля поражений будет возникать при ингаляционном поступлении отравляющих веществ (ОВ) (хлор, аммиак, гербициды, продукты органического синтеза, окислы азота, хлорпикрин, фосген и формальдегид) [5]. При токсическом (прижигающем, удушающем и раздражающем) действии АОХВ высокая вероятность летального исхода и постинтоксикационных осложнений. Указанные обстоятельства диктуют необходимость поиска новых средств профилактики и лечения пораженных.

Легкие выступают в качестве первого органа – мишени на пути поступления токсиканта в организм,

поэтому разработка средств коррекции их функции сохраняет особую значимость [9]. После прохождения гематоальвеолярного барьера некоторые АОХВ оказывают системное действие на целостный организм или в отношении тканеспецифичных органов. Аналогичным образом действуют лекарственные средства (ЛС) для ингаляционного применения.

В настоящее время ингаляционная доставка антидотов и средств симптоматической терапии отравлений АОХВ рассматривается за рубежом в качестве «фармакологии будущего» для реализации биологического действия физиологически активных веществ, в том числе на уровне целостного организма. В качестве вероятных ЛС для ингаляционного применения рассматривают препараты купирования бронхообструкции (β_2 -адреномиметики (β_2 -АМ), М-холинолитики (М-ХЛ), метилксантины), профилактики токсического отека легких (ТОЛ) (глюкокортикоиды, кромоглициевая кислота, противоотечные средства), антиоксиданты и нейтрализаторы (унитиол,

ацетилцистеин, диэтиламинофенол, тиосульфат натрия, уротропин) [20].

Исходя из данных о количестве химически опасных объектов на территории Российской Федерации [5], наибольшую потенциальную угрозу представляют аммиак, хлор, оксид этилена, фосген, оксиды азота, сернистый ангидрид, синильная кислота и фосфорорганические соединения (ФОС), относящиеся к пестицидам. В качестве жизнеугрожающих состояний, в отношении которых целесообразна разработка ЛС для ингаляционного применения, необходимо рассматривать:

- бронхообструкцию при воздействии ОВ раздражающего действия;
- ТОЛ при воздействии веществ пульмонотоксического действия;
- тканевую и циркуляторную гипоксию при воздействии ОВ общеядовитого действия и продуктов горения;
- судорожный синдром при воздействии ФОС.

В отдельную группу средств целесообразно выделить ЛС, нейтрализующие токсический агент, и анестетики.

Ингаляционное ведение ЛС на догоспитальном этапе медицинской эвакуации может быть реализовано за счет применения однократных дозированных порошковых ингаляторов (ДПИ), использование которых исключает необходимость привлечения медицинского персонала. С учетом требований, предъявляемых к лекарственной форме (ЛФ) при применении медицинских средств защиты (МСЗ) в составе ДПИ, представляется целесообразным провести анализ тенденций развития ингаляционных ЛС в системе оказания помощи пораженным АОВВ.

Перспективы ингаляционного применения бронходилататоров. В качестве основных бронхорасширяющих средств при отравлениях веществами, вызывающими бронхоспастический синдром, рассматриваются β_2 -АМ и М-ХЛ [7]. Ингаляционное введение β_2 -адреномиметиков при поражениях пульмонотоксикантами, несмотря на отсутствие положительного системного эффекта на организм, улучшает дыхательную функцию за счет бронхорасширяющего и противовоспалительного действия [21]. На экспериментальных моделях поражения легких (аспирация соляной кислоты, инстилляционная липополисахарида) их использование уменьшает проницаемость капилляров легких и увеличивает клиренс альвеолярной жидкости. При сравнительном изучении эффектов сальбутамола (200 мкг) и формотерола (12 мкг) в форме дозированного аэрозоля на модели бронхоконстрикции, вызванной метахолином у пациентов, страдающих астмой, было установлено, что сроки начала и максимума действия препаратов составляют 4 и 80 мин для сальбутамола и 5 и 120 мин для формотерола. По эффективности бронхорасширяющего эффекта при остром респираторном дистресс-синдроме взрослых β_2 -АМ располагаются в последовательности: формотерол > сальметерол > изопреналин > сальбутамол [8].

Препараты длительного действия обладают преимуществом с точки зрения кратности приема и полноты контроля над состоянием, однако существует мнение, что β_2 -АМ длительного действия характеризуются медленным наступлением эффекта и могут быть использованы только для поддерживающей терапии хронических обструктивных заболеваний легких. Их использование в качестве средств купирования бронхоспазма менее предпочтительно. Комбинированное введение β_2 -АМ и М-холиноблокаторов приводит к усилению и пролонгации бронхорасширяющего действия [1]. Так, применение сальбутамола и педифена в составе препарата «Сальбуфен» при поражении животных пульмонотоксикантами способствует повышению выживаемости, снижению степени легочной гидратации и бронхообтурации [6].

Ингаляционные формы холинолитиков широко представлены на фармацевтическом рынке в качестве средств поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В качестве бронхорасширяющих препаратов используют селективные блокаторы M_2 - или M_3 -холинорецепторов (ипратропия бромид, тиотропия бромид, тровентол), которые относятся к четвертичным аммониевым основаниям.

В настоящее время в Соединённых Штатах Америки (США) и Индии клинические испытания прошли ингаляционные формы атропина, предназначенные для оснащения армейских подразделений в качестве МСЗ от ФОС. На различных стадиях исследования находятся гликопирролат, аклидиния бромид и соединения с кодовыми наименованиями (OrM3, CHF 5407 и QAT370). На модели отравления дихлофосом показана высокая эффективность ипратропия бромида и гликопиролата как средств купирования органофосфат-индуцированного бронхоспастического синдрома [18]. В исследовании отмечается высокая безопасность применяемых периферических холинолитиков и предлагается их рассматривать в качестве самостоятельных средств коррекции дыхания при отравлении ФОС или в сочетании с парентеральным введением диазепама.

Данные литературы позволяют рассматривать М-ХЛ, в частности тиотропия и ипратропия бромид, в качестве препаратов выбора для купирования бронхообструктивного синдрома токсической этиологии. Вместе с тем отсроченное действие тиотропия и относительно короткая продолжительность эффекта ипратропия бромида обуславливают необходимость их применения в комбинации с другими бронхорасширяющими препаратами.

Перспективы ингаляционного применения фармакологических средств профилактики ТОЛ. Для профилактики ТОЛ широко используются глюкокортикоиды. Убедительные данные их эффективности на экспериментальных моделях поражения хлором, соляной кислотой и хлором позволяют рассматривать глюкокортикоиды в качестве перспективных средств лечения при отравлении пульмонотоксикантами. Преимуществом ингаляционного введения глюкокор-

тикоидов является создание высокой концентрации активного начала в трахеобронхиальном дереве, что позволяет избежать системных побочных проявлений [12]. Глюкокортикоидная активность и параметры фармакологического действия позволяют выделить дексаметазон и бетаметазон в качестве перспективных средств. Однако по биодоступности для ингаляционного применения более предпочтительны будесонид, триамцинолон, беклометазон и флутиказон. По аффинитету к специфическим рецепторам будесонид и флутиказон превышают показатели других ингаляционных препаратов [28].

Использование комбинаций глюкокортикоидов с β_2 -АМ обеспечивает синергизм взаимодействия препаратов и расширяет спектр корригируемых патогенетических механизмов. Решение этой проблемы может быть достигнуто включением в состав лечебных матриц ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ). Так, ролипрам при отравлении хлором обеспечивает лечебный эффект, снижение отека и воспалительного процесса в легочной ткани за счет угнетения процессов хемотаксиса и повышения проницаемости микроциркуляторного русла [19]. После отравления пульмонотоксикантами введение мелоксикама уменьшает выраженность нарушений гистоархитектоники легких, подавляет выработку простагландинов и увеличивает парциальное давление кислорода [15].

Эффективность ряда препаратов, обладающих антипротеолитической активностью, позволяет рассматривать их в качестве перспективных средств лечения поражений легких окислами азота, однако данные об их эффективном использовании на моделях отравлений другими пульмонотоксикантами весьма сомнительны и не находят дальнейшего подтверждения на других моделях отравления АОХВ.

Перспективы ингаляционного применения холинэстераз и скарвенджеров. На сегодняшний день профилактика и лечение поражений ФОС остается одним из приоритетных направлений исследований в токсикологии и наряду с препаратами, обладающими свойствами антидотов, предполагает использование средств, защищающих холинэстеразу (ХЭ) от необратимого фосфорилирования. В качестве биоскарвенджеров могут выступать ацетил-(аХЭ) и бутирилхолинэстераза (буХЭ), которые стехиометрически связывают и секвестрируют ФОС или подвергают его каталитическому распаду. Точечные мутации определенных аминокислот в эндогенных скарвенджерах позволяют варьировать их связывающую и каталитическую способности.

Парентеральное введение буХЭ при отравлении органофосфатами обеспечивает в течение длительного периода быструю и эффективную детоксикацию [11, 27]. Однако парентеральное введение экзогенной буХЭ человеку сопряжено с рядом недостатков, к которым можно отнести вариативность фармакокинетики, болезненные инъекции, необходимость привлечения медицинского персонала, что трудно реализовать на догоспитальном этапе оказания меди-

цинской помощи. Оптимизация доставки буХЭ может быть достигнута созданием «биозащитного экрана в легких» при ее ингаляционном введении [24].

Для доставки буХЭ в легкие можно использовать инстилятор для интратрахеального введения препаратов (Microsprayer, США). Из ингаляторов жидкого аэрозоля возможно использовать ингалятор с вибрирующей микропористой мембраной (VMN) [23]. Так, введение при помощи VMN рекомбинантной буХЭ человека в дозе 8,5–9 мг/кг за 1, 16, 24 и 40 ч до применения параоксона в дозе 15 мкг/кг обеспечивает сохранение эндогенной аХЭ [22]. Профилактика ингаляционной формой буХЭ за 72 ч до отравления обеспечивает защиту 80% фермента, что может быть при ликвидации очагов чрезвычайных ситуаций (ЧС) фосфорорганической природы.

В качестве средств – нейтрализаторов АОХВ могут быть использованы антиоксиданты, содержащие серу. Наличие в их молекулах SH-групп (димеркапрол и унитиол) обеспечивает связывание тиоловых ядов до поступления в организм через гематоальвеолярный барьер. Сульфгидрильные группы димеркапрола предохраняют сульфгидрильные группы различных эндогенных веществ, например глутатиона.

Их практическое применение для лечения отравлений различными АОХВ затрудняется необходимостью введения больших доз, существенно превосходящих оптимальные 25–50 мг для ингаляционного введения сухого порошка. Одним из направлений включения антиоксидантов, в том числе унитиола, в состав ингаляционного средства может быть их использование в качестве носителя вместо лактозы.

Перспективы ингаляционного введения средств борьбы с гипоксией. В условиях пожара на человека воздействует комплекс факторов различной этиологии: недостаток кислорода, высокая температура, продукты горения, токсичные компоненты дымов и др. Наибольшую опасность представляют вещества общедовитого действия, в том числе угарный газ (СО) и цианидсодержащие производные. СО образуется при горении углеродсодержащих материалов, особенно в условиях недостатка кислорода, цианиды – при горении азотсодержащих полимеров, бумаги, шерсти, шелка [4].

Оказание медицинской помощи при комбинированном действии СО и цианидов может быть достигнуто следующими мероприятиями [3]:

- 1) связывание синильной кислоты с метгемоглобинообразователями (антициан, амилнитрит, нитрит натрия, 4-диметиламинофенол);
- 2) связывание синильной кислоты с помощью кобальтсодержащих препаратов (гидроксикобаламин, дикобальтовая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, цианодот);
- 3) применение соединений, содержащих серу, и глюкозы.

Применение метгемоглобинообразователей на догоспитальных этапах оказания медицинской помощи ограничено гемической гипоксией, которую они вы-

зывают, тогда как в ряде исследований показана эффективность ингаляционного применения унитиола, ацетилцистеина и тиосульфата натрия [10], а также гидроксикобаламина [13].

Отравление СО и цианидами сопровождается физиологическими изменениями в дыхательных путях и легких. В экспериментах на овцах было показано, что ингаляционное введение адреналина и сальбутамола способствует снижению выраженности бронхоспазма; применение этанола и оксида азота уменьшает скорость артериального кровотока в бронхах и, следовательно, снижает интенсивность поступления в легкие провоспалительных медиаторов; ингаляционное введение антикоагулянтов (тканевый активатор плазминогена, а также гепарина и рекомбинантного антитромбина) уменьшает обструкцию дыхательных путей; применение ингибитора тромбосан-синтазы, токоферола и тиотропия бромида снижает выработку провоспалительных цитокинов [16].

Перспективы ингаляционного применения противосудорожных средств. До настоящего времени оказание первой помощи отравленным судорожными ядами, в первую очередь ФОС, ограничен применением антидота в виде само- и взаимопомощи (пеликсим), холинолитика (атропин), реактиватора ХЭ (карбоксим) и противосудорожного средства (диазепам). В то же время их эффективность для купирования бронхоспазма остается крайне низкой.

В качестве потенциальных препаратов для ингаляционного введения могут рассматриваться производные бензодиазепинов, поскольку барбитураты характеризуются высокими эффективными дозами (около 100 мг). К наиболее эффективным бензодиазепинам для купирования токсических судорог относят диазепам, клоназепам, лоразепам и в большей степени мидазолам [14].

В отличие от диазепама мидазолам имеет более короткий период полураспада, но в то же время большую (5-кратную) фармакологическую активность. Быстрота действия делает мидазолам наиболее предпочтительным средством для оказания помощи по неотложным показаниям пострадавшим ФОС, а выраженные липофильные свойства и, как следствие, высокая проницаемость через гематоэнцефалический барьер обуславливают возможность применения препарата не только в варианте внутримышечного введения, но и путем интраназального введения при отравлении зоманом [25].

На сегодняшний день мидазолам широко представлен в качестве средства для лечения инсомнии, седации и вводного наркоза. В ряде стран для лечения эпилепсии применяют интраназально препарат на его основе (дормикум) [26]. В экспериментальных исследованиях мидазолам на различных моделях киндл-индуцированной эпилепсии (ингибиторы холинэстеразы, антагонисты гамма-аминомасляной кислоты, пестициды) обеспечивал более выраженное защитное и нейропротекторное действие по сравнению с другими бензодиазепинами.

Показано, что его ингаляционное введение обеспечивает более выраженное действие препарата

на центральную нервную систему ввиду отсутствия эффекта первого прохождения через печень. Повышение эффективности мидазолама за счет более длительного поддержания его стабильной терапевтической концентрации в плазме крови может быть достигнуто при его включении в состав полимерных матриц с использованием технологии нано- и микро-капсулирования. В качестве перспективных носителей для мидазолама могут рассматриваться полилактид-ко-гликолид, альгинат натрия, поливиниловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза.

Перечень ЛС для ингаляционного применения при отравлении АОХВ представлен в таблице.

Несмотря на очевидные преимущества ингаляционной доставки ЛС, позволяющие рассматривать их в качестве перспективных МСЗ для ингаляционного введения, при наличии в арсенале медицинской службы инъекционных и пероральных форм наибольшую актуальность приобретает проведение сравнительных исследований их эффективности и переносимости.

Особое внимание следует уделить вопросу применения ингаляционных препаратов при поражениях АОХВ, которые предполагают применение средств индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД). Данный аспект требует проведения дополнительных исследований как по уточнению порядка применения МСЗ на основе анализа вероятных сценариев поражений, при которых пострадавший может находиться в СИЗОД, так и по разработке технических устройств для их доукомплектования блоком ингаляционного введения ЛС.

Ограничения в применении МСЗ в ингаляционной форме могут быть связаны с отсутствием или выраженным угнетением сознания у пострадавшего, выраженными нарушениями дыхания, ранениями и травмами головы и шеи. Возможность применения МСЗ в ингаляционной форме при отсутствии сознания и самостоятельного дыхания, по-видимому, следует рассматривать только на этапе оказания первой врачебной помощи.

Литература

1. Авдеев, С.Н. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко // Терапевтический архив. – 2019. – № 3. – С. 76–85.
2. Государственный доклад о состоянии защиты населения и территорий РФ от ЧС природного и техногенного характера в 2018 году. – М.: МЧС России; ФГУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ), 2019. – С. 26–28.
3. Гребенюк, А.Н. Методические рекомендации по оказанию медицинской помощи личному составу при поражении продуктами горения / А.Н. Гребенюк, В.А. Башарин. – М.: ГВМУ, 2011. – 32 с.
4. Жиркова, Е.А. Ингаляционная травма / Е.А. Жиркова, Т.Г. Спиридонова, П.А. Брыгин // Журн. им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 166–174.
5. Исаев, В.С. Аварийно химически опасные вещества / В.С. Исаев, В.А. Владимиров // Стратегия гражданской защиты: проблемы и исследования. – 2012. – С. 618–655.

Перечень лекарственных средств, перспективных для создания ингаляционной формы в виде порошка для ингаляций

Наименование	Эффективная доза	Раздражающее действие	Цель разработки ингаляционной формы	Данные о производителе в РФ
Средства профилактики и лечения ТОЛ				
Флутиказон	0,5–2	отсутствует	доставка к месту действия токсиканта, ранняя профилактика отека легких	ООО «Натива»
Рофлумиласт	1–2	+/-		не производится
Ролипрам	1–2	отсутствует		не производится
Противосудорожные средства				
Диазепам	1–5	+	↓ дозы, ↑ скорости развития эффекта	ФГУП «МЭЗ»
Мидазолам	0,5–2	отсутствует		ФГУП «МЭЗ»
Клоназепам	0,5–1	отсутствует		не производится
Лоразепам	0,5–2	+		В РФ не производится
Бронхорасширяющие средства и средства коррекции нарушений дыхания при отравлениях судорожными ядами				
Ипратропия бромид	0,4–0,6	отсутствует	возможность оказания помощи в порядке само- и взаимопомощи, отсутствует необходимость выполнения инъекций	ООО «Натива»
Тиотропия бромид	0,1–0,5	отсутствует		ООО «Натива»
Атропина сульфат	0,5–5	отсутствует		ФГУП «МЭЗ»
Фенотерол	0,1–0,5	отсутствует		ООО «Натива»
Сальбутамол	0,1–0,5	отсутствует		ЗАО «Фармсинтез»
Формотерол	0,05–0,2	отсутствует		не производится
Унитиол	25	+/-		ОАО «Новосибхимфарм»
Средства борьбы с гипоксией				
Ацетилцистеин (флуимуцил)	25	+/-	возможность оказания помощи в порядке само- и взаимопомощи	не производится
Гидроксикобаламин	1	+/-		не производится

Примечание: ООО – общество с ограниченной ответственностью; ФГУП – федеральное государственное унитарное предприятие; МЭЗ – Московский эндокринный завод; ЗАО – закрытое акционерное общество; ОАО – открытое акционерное общество.

- Колбасов, К.С. Экспериментальное обоснование комплексного лекарственного средства для ингаляционного применения при поражениях, вызванных пульмонотоксикантами: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб.: ФГБУН ИТ ФМБА России, 2016. – 26 с.
- Кузубова, Н.А. Влияние различных вариантов терапии на сокращение бронхов крыс с моделированной обструктивной болезнью легких / Н.А. Кузубова [и др.] // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 9. – С. 1049–1058.
- Кукес, В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. – М.: Гэотар- Медиа, 2006. – 938 с.
- Простакишин, Г.П. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим при остром ингаляционном поражении токсическими веществами в чрезвычайных ситуациях: учеб. пособие / Г.П. Простакишин [и др.] // М.: Всеросс. центр медицины катастроф «Защита» Минздрава России, 2015. – С. 87–118.
- Рузанова, Э.А. Сравнительный анализ эффективности ингаляционного введения антиоксидантов и кромогликата натрия при отравлении крыс пульмонотоксикантами / Э.А. Рузанова, И.М. Драчкова, П.Г. Толкач // Medline.ru. – 2013. – Т. 14. – С. 241–254.
- Alkanaimsh, S. Transient expression of tetrameric recombinant human butyrylcholinesterase in *Nicotiana benthamiana* / S. Alkanaimsh [et al.] // Front. Plant. Sci. – 2016. – № 7. – P. 743.
- Daley-Yates, P.T. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index / P.T. Daley-Yates / Br. J. Clin. Pharmacol. – 2015. – Vol. 80, № 3. – P. 372–380.
- Deutsch, C.J. The diagnosis and management of inhalation injury: An evidence based approach / C.J. Deutsch [et al.] // Burns. – 2018. – Vol. 44, № 5. – P. 1040–1051.
- Dhir, A. Seizure protection by intrapulmonary delivery of midazolam in mice / A. Dhir, D. Zolkowska, M.A. Rogawski // Neuropharmacology. – 2013. – № 73. – P. 425–431.
- Dolkart, O. Protective effects of rosuvastatin in a rat model of lung contusion: stimulation of the cyclooxygenase 2-prostaglandin E-2 pathway / O. Dolkart [et al.] // Surgery. – 2015. – Vol. 157, № 5. – P. 944–953.
- Dries, D.J. Inhalation injury: epidemiology, pathology, treatment strategies / D.J. Dries, F.W. Endorf // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2013. – № 21. – P. 1–15.
- Foncerrada, G. Inhalation Injury in the Burned Patient / G. Foncerrada [et al.] // Ann Plast Surg. – 2018. – Vol. 80, № 3. – P. 98–105.
- Herbert, J. COPD and asthma therapeutics for supportive treatment in organophosphate poisoning / J. Herbert [et al.] // Clin Toxicol (Phila). – 2019. – Vol. 57, № 7. – P. 644–651.
- Hoyle, G.W. Development and assessment of countermeasure formulations for treatment of lung injury induced by chlorine inhalation / G.W. Hoyle [et al.] // Toxicol Appl Pharmacol. – 2016. – № 298. – С. 9–18.
- Huynh Tuong, A. Emergency management of chlorine gas exposure – a systematic review / A. Huynh Tuong [et al.] // Clin Toxicol (Phila). – 2019. – Vol. 57, № 2. – P. 77–98.
- Kondo, T. β_2 -adrenoreceptor agonist inhalation during ex vivo lung perfusion attenuates lung injury / T. Kondo [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2015. – Vol. 100, № 2. – P. 480–486.
- Letort, S. The first 2(1B), 3(1A)-heterodifunctionalized β -cyclodextrin derivatives as artificial enzymes / S. Letort [et al.] // Chem Commun (Camb). – 2015. – Vol. 51, № 13. – P. 2601–2604.

23. Lockridge, O. Naturally occurring genetic variants of human acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and their potential impact on the risk of toxicity from cholinesterase inhibitors / O. Lockridge [et al.] // Chem. Res. Toxicol. – 2016. – №29. – P. 1381–1392.
24. Masson, P. Cholinesterase reactivators and bioscavengers for pre- and post-exposure treatments of organophosphorus poisoning / P. Masson, F. Nachon // J. Neurochem. – 2017. – № 2. – P. 26–40.
25. McDonough, J.H. Comparison of the intramuscular, intranasal or sublingual routes of midazolam administration for the control of soman-induced seizures / J.H. McDonough [et al.] // Basic Clin Pharmacol Toxicol. – 2009. – Vol. 104, № 1. – P. 27–34.
26. Mula, M. The safety and tolerability of intranasal midazolam in epilepsy / M. Mula / Expert Rev Neurother. – 2014. – Vol. 14, № 7. – P. 735–740.
27. Rosenberg, Y.J. Pharmacokinetics and immunogenicity of a recombinant human butyrylcholinesterase bioscavenger in macaques following intravenous and pulmonary delivery / Y.J. Rosenberg [et al.] // Chem. Biol. Interact. – 2015. – № 242. – P. 219–226.
28. Yeo, S.H. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids relative to fluticasone propionate: a systematic review of randomized controlled trials in asthma / S.H. Yeo [et al.] // Expert Rev. Respir. Med. – 2017. – Vol. 11, № 10. – P. 763–778.

I.M. Ivanov, A.S. Nikiforov, M.A. Yudin, A.M. Sventitskaya, V.S. Pavlova

Prospects for the development of inhalation drugs for the provision of pre-hospital assistance to affected by hazardous chemical substances

Abstract. Pharmacological agents are analyzed, in respect of which it is advisable to develop dosage forms for inhalation use as medical means of protection at the prehospital stage of medical evacuation in case of damage by emergency-hazardous chemicals. It was found that the inhalation intake of hazardous chemicals, especially with a pronounced pulmonotoxic, irritating and generally poisonous effect, is highly likely to develop post-intoxication complications associated with damage to the lung parenchyma, and death. For the therapy of such intoxications, it is advisable to administrate drugs in a dosage form for inhalation administration, which have several advantages: high bioavailability, rapid onset of effect, and severity of local action in various parts of tracheobronchial tree. The data of experimental and clinical studies of the effectiveness of drugs belonging to various pharmacological groups allow us to recommend for the further development of inhaled forms of means of prevention and treatment of toxic pulmonary edema (fluticasone, roflumilast, rolipram). Bronchodilators and donors of sulfhydryl groups (ipratropium bromide, tiotropium bromide, atropine sulfate, fenoterol, salbutamol, formoterol, unitiol dimercaprol) are referred to means of correction of respiratory disorders of various etiologies. Diazepam, midazolam, clonazepam, lorazepam are considered to be the most likely anticonvulsants from the benzodiazepine-class suitable for inhalation. Acetylcysteine, hydroxycobalamin can be used to combat hypoxia. The principal possibility of inhalation application of bioscavengers (acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase) for the treatment of cholinopositive symptoms of toxic genesis is shown. Existing methods and means of delivery allow the use of these drugs at the prehospital stage of medical evacuation as part of single dose metered powder inhalers.

Key words: chemically hazardous substances, medical protection means, inhalation form, β_2 -adrenergic agonists, M-anticholinergics, glucocorticoids, bioscavengers, antioxidants.

Контактный телефон: 8-921-740-33-88; e-mail: gniivm_15@mail.ru