

УДК [032.23+099.083]:615

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma58989>

Обзорная статья



АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ

И.М. Иванов¹, Е.В. Ивченко^{1,2}, М.А. Юдин¹, Н.Г. Венгерович¹, А.С. Никифоров¹, И.С. Драчев¹, А.В. Степанов¹

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

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются перспективы ингаляционного применения лекарственных средств в качестве медицинских средств защиты от поражений факторами радиационной, химической и биологической природы на догоспитальном этапе медицинской эвакуации. Описываются преимущества ингаляционного введения лекарственных препаратов и использование индивидуальных ингаляторов портативного типа перед парентеральными и пероральными способами введения. К существующим лекарственным препаратам наиболее пригодным для ингаляционного применения на догоспитальном этапе медицинской эвакуации относят средства экстренной профилактики и терапии токсического отека легких, анальгетики, противолучевые средства и средства купирования первичной реакции на облучение, средства для ускоренного выведения радионуклидов, антибактериальные и противовирусные средства. Перечень обусловлен быстрым достижением протективного эффекта препарата при ингаляционном применении как за счет местного действия в области «входных ворот» поступления поражающих агентов, так и за счет ускоренного всасывания и системного действия на органы-мишени. Представлены данные о существующих и перспективных ингаляционных лекарственных препаратах (антидоты отравляющих веществ, рекомбинантные формы ацетил- и бутирилхолинэстеразы) и технических средств их доставки (дозированный аэрозольный ингалятор, дозированный порошковый ингалятор), используемых в Вооруженных силах Европейского блока Североатлантического альянса и Соединенных Штатов Америки для профилактики и лечения поражений химической природы. Приведены данные о перспективности применения радиомитигаторов (гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор) в виде ингаляций для терапии острой лучевой болезни, ингаляционного применения комплексов радиоактивных изотопов. Описана перспективность ингаляционного комбинированного применения бронхорасширяющих препаратов при развитии острой дыхательной недостаточности и токсического отека легких на фоне поражения отравляющими веществами с использованием дозированного порошкового ингалятора. Внедрение и применение дозированного порошкового ингалятора на догоспитальном этапе медицинской эвакуации определяет необходимость его разработки с учетом особенностей применения лекарственных средств, а также необходимость унификации лекарственной формы препаратов для использования в комплекте с одним типом ингалятора (однодозовые, многодозовые).

Ключевые слова: антидоты; дозированный порошковый ингалятор; пульмонотоксиканты; радиомитигаторы; поражение отравляющими веществами; догоспитальный этап медицинской эвакуации; комплексы радиоактивных изотопов; острая лучевая болезнь.

Как цитировать:

Иванов И.М., Ивченко Е.В., Юдин М.А., Венгерович Н.Г., Никифоров А.С., Драчев И.С., Степанов А.В. Аспекты применения лекарственных препаратов для ингаляций на догоспитальном этапе медицинской эвакуации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 247–255. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma58989>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma58989>

Review

APPLICATION ASPECTS OF MEDICATIONS FOR INHALATION AT THE PREHOSPITAL STAGE OF MEDICAL EVACUATION

I.M. Ivanov¹, E.V. Ivchenko^{1,2}, M.A. Yudin¹, N.G. Vengerovich¹, A.S. Nikiforov¹, I.S. Drachev¹, A.V. Stepanov¹¹ State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study aimed to determine the aspects of inhalation application of drugs as medical means of protection against lesions by factors of radiation, chemical, and biological nature at the prehospital stage of medical evacuation. Advantages of inhalation administration of drugs and use of individual inhalers of portable type over parenteral and oral administration methods are described. The existing drugs that are most suitable for inhalation at the prehospital stage of medical evacuation include emergency prevention and treatment of toxic pulmonary edema, analgesics, antiradiation, drugs for arresting radiation primary reaction, agents for accelerated radionuclides elimination, and antibacterial and antiviral agents. This list is conditioned by the rapid achievement of the protective effect of the drug during inhalation, both due to the local action in the area of the "entrance gate" of the intake of damaging agents and the accelerated absorption and systemic action on target organs. This study presents data on existing and promising inhalation drugs (antidotes for warfare agents, recombinant forms of acetyl- and butyrylcholinesterase) and technical means of their delivery (a metered aerosol inhaler, a metered dry powder inhaler) in the Armed Forces of the European North Atlantic Treaty Organization bloc and the United States for the prevention and treatment of damage due to chemical agents, as well as the prospects of radiomitigator usage (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) by inhalations for acute radiation syndrome treatment and inhalation of complexes of radioactive isotopes. The prospects of inhalation in combination with bronchodilators in the development of acute respiratory failure and toxic pulmonary edema on the background of poisoning with the use of a metered-dose powder inhaler are described. The introduction and use of a metered-dose dry powder inhaler at the prehospital stage of medical evacuation determines the need for its development, taking into account the specifics of the drug usage, as well as the need to unify the dosage form of drugs in combination with one type of inhaler (single-dose or multi-dose).

Keywords: antidotes; metered-dose powder inhaler; pulmonary toxicants; radiomitigators; poisonous substance involvement; prehospital stage of medical evacuation; complexes of radioactive isotopes; acute radiation disease.

To cite this article:

Ivanov IM, Ivchenko EV, Yudin MA, Vengerovich NG, Nikiforov AS, Drachev IS, Stepanov AV. Application aspects of medications for inhalation at the prehospital stage of medical evacuation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):247–255. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma58989>

Received: 22.01.2021

Accepted: 29.09.2021

Published: 20.12.2021

В настоящее время при организации эвакуационных мероприятий и медико-тактической оценке очагов заражения высокую значимость приобретает применение аэродисперсных систем для профилактики и терапии поражений неблагоприятными факторами различной природы. Такой подход связан с тем, что аэрозоли являются основной причиной развития специфических и неспецифических респираторных заболеваний при поражениях токсикантами химического и биологического происхождения, аэрогенными инфекциями, а также радионуклидами, ионизирующими и неионизирующими излучениями. Спектр состояний и заболеваний, для профилактики и/или лечения которых на этапах медицинской эвакуации можно успешно применять ингаляционный способ введения лекарственных препаратов (ЛП), весьма разнообразен и включает органоспецифичные и внеорганные симптомокомплексы (острая дыхательная недостаточность в результате токсического отека легких при отравлении пульмоноотоксикантами, болевой шок в результате механической травмы и т. д.).

Подобные состояния требуют быстрого реагирования со стороны медицинского персонала и практически ургентного использования ЛП. Достижение быстрого действия лечебно-профилактических мероприятий возможно при достаточном количестве медицинского персонала и его полноценном оснащении, а также полноте применения ЛП внутривенно либо ингаляционно.

Область практического применения аэрозолей постоянно расширяется: ингаляционные частицы используют для введения ЛП, исследований в области экспериментальной фармакологии, вакцинопрофилактики и патологии, включаются в разрабатываемые клинические рекомендации [1]. Эффективность и целесообразность назначения ЛП в ингаляционной форме в первую очередь зависит от физико-химических свойств активной субстанции, входящей в ее состав, фазово-дисперсных данных, с прогнозом о месте осаждения аэрозоля в легких и степени задержки частиц. В свою очередь количественное определение задерживаемой дозы служит интегральным критерием сравнения результатов исследований на разных биологических объектах с данными исследований *ex vivo*. В ряде случаев это позволяет статистически значимо выделить преимущества применения активного начала в лекарственной форме для ингаляционного введения ЛП, что существенно увеличивает эффективность их применения для профилактического лечения поражений.

Первостепенное значение при разработке новых средств ингаляционного лечения и медицинской защиты от поражающих факторов физической, химической и биологической природы занимают исследования особенностей, системной биодоступности и задержки аэрозольных частиц в органах дыхания человека и экспериментальных животных, а также влияния области первичной аппликации ЛП на вызываемый

биологический эффект. Успешное решение этих задач необходимо для совершенствования принципов и технологических решений при оценке эффективности средств медицинской защиты от аэрозолей поражающих факторов различной природы, при разработке индивидуальных и групповых методов аэрозольной профилактики и терапии, на примере коллективной вакцинопрофилактики при оценке отдаленных последствий ингаляционного воздействия на организм токсических и радиоактивных аэрозолей, возникающих в результате техногенных чрезвычайных ситуаций, актов биологического и физического терроризма и др.

Несмотря на интенсивно проводимые в последние годы исследования по изучению аэрозолей различных веществ, методические вопросы экспериментального моделирования аэрозольного воздействия и последующей дозиметрии разработаны в недостаточной степени. Требуют совершенствования технологии и методики ингаляционной возгонки веществ для ряда соединений и радионуклидов; отсутствуют адекватные модели проникновения и осаждения частиц в органах дыхания различных биообъектов, экстраполяционные алгоритмы переноса на человека, что крайне затрудняет разработку надежных способов дозирования ЛП при ингаляционном применении, обеспечивающих заданную величину «доза — эффект», особенности биодоступности, фармакокинетики и местной активности в дыхательной системе и, в конечном итоге, достоверность оценок биологического действия на организм человека.

Вместе с тем, несмотря на сложности воспроизведения и технологии наработки ЛП для ингаляционного введения, установления параметров, эффективности и безопасности их применения, преимущества подобного способа очевидны, причем в большей степени они касаются индивидуальных ингаляторов портативного типа. Эти преимущества характеризуются:

- малой инвазивностью введения ЛП, не требующей сложного оборудования, стерильных условий и специальных помещений для проведения ингаляций;
- быстрым началом действия ЛП ввиду выраженного всасывания с большой площади легких и системного распределения неполярных молекул. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови после ингаляционного введения ЛП составляет от 2 до 15 мин, что сопоставимо с внутривенным и внутримышечным введением и превосходит пероральное введение;
- высокая биодоступность ЛП достигается отсутствием эффекта первого прохождения через печень и, как следствие, может способствовать снижению дозовой нагрузки ЛП;
- создание высокой концентрации действующего начала в легких, что при аэрогенных инфекциях и ингаляционных поражениях факторами, предполагающими вовлечение органов дыхания в патогенез, определяет

положительный эффект проводимых терапевтических мероприятий и прогноз.

К числу наиболее вероятных сценариев, при которых показано применение ЛП в виде ингаляций, можно отнести следующие:

- ингаляционные поражения пульмонотоксикантами, продуктами горения и отравляющими веществами (ОВ) раздражающего и нервно-паралитического действия (быстрота наступления профилактического и лечебного эффекта, выраженное местное действие при применении скавенджеров ОВ, местных анестетиков, противовоспалительных препаратов, бронхолитиков и холиноблокаторов);
- болевой синдром (ингаляционная доставка опиоидных или комбинированных анальгетиков, которая обеспечивает мгновенное наступление эффекта при снижении эффективной дозировки, выраженности побочных явлений; при возобновлении болевого синдрома возможно самостоятельное повторное применение);
- острые радиационные поражения, первичная реакция на облучение, инкорпорация радиоактивных аэрозолей (быстрота действия радиопротекторов, возможность применения при начавшейся рвоте, уменьшение всасывания и ускорение выведения радионуклидов из легких и организма в целом);
- аэрогенные инфекции бактериальной (сибирская язва, чума, туляремия и др.), риккетсиозной (лихорадка Ку), вирусной (натуральная оспа, геморрагические лихорадки, вирусные энцефалиты и энцефаломиелиты) и токсинной (ботулизм, рицин, абрин и др.) природы (ингаляция средств экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения позволяет не только эффективно и целенаправленно воздействовать на биопатоген, но и повышать уровень врожденного, местного и системного иммунитета).

Общеизвестно, что эффективность лечебно-профилактических мероприятий при поражениях неблагоприятными факторами физической, химической и биологической природы во многом зависит от эффективности назначаемых ЛП, средств их доставки, а также от раннего выявления поражающего фактора. Поэтому очевидно, что формирование защиты или снижения восприимчивости человека к неблагоприятному воздействию физических, химических и биологических факторов должно начинаться буквально сразу же после установления факта их наличия, т. е. применительно к личному составу Вооруженных сил — на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи.

Существующая в Российской Федерации (РФ) система оснащения догоспитального этапа медицинской эвакуации в настоящее время включает ЛП, относящиеся к медицинским средствам защиты, предназначенным для перорального или парентерального применения. ЛП, предназначенные для ингаляционного введения

в системе оказания догоспитальной помощи, отсутствуют. Хотя препараты с подобным способом практического использования широко представлены как в нашей стране, так и за рубежом, в РФ ЛП для ингаляционного применения относятся в основном к так называемой группе бронхолитиков и противовирусным препаратам, которые применяются для купирования приступов бронхиальной астмы, а также профилактики и лечения аденовирусных и цитомегаловирусных заболеваний. Необходимость разработки средств профилактики и лечения поражения факторами физической, химической и биологической природы в лекарственной форме для ингаляций на сегодняшний день только обосновываются.

За рубежом в последнее время отмечается рост числа ЛП для ингаляционного введения как наиболее перспективного в плане профилактики и лечения поражений различной природы. Так, с конца 1980-х гг. фиксируется тенденция к расширению номенклатуры ЛП, доступных на передовых этапах медицинской эвакуации, за счет разработки новых и внедрения дженериков в новых лекарственных формах, в том числе и при ингаляционном применении. В частности, ингаляторы в Вооруженных силах (ВС) Европейского блока Североатлантического альянса и Соединенных Штатов Америки (США) представлены препаратами кортикостероидов в дозированных аэрозольных ингаляторах (ДАИ), пригодных для многократного использования, — дексаметазона натрия фосфат, беклометазона дипропионат, бетаметазона валерат. В ВС США терапию ингаляционными кортикостероидами начинают в ранние сроки (минуты — часы) после поражения пульмонотоксикантами, продолжают не менее 5 суток в сочетании системным введением глюкокортикоидных гормонов [2]. Отдельное направление зарубежных исследований в области профилактики и лечения поражений фосфорорганическими веществами (ФОВ) заключается в разработке ингаляционной формы атропина, в частности в США разработан и прошел клинические исследования дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) MicroDose, предназначенный для введения микронизированной формы атропина сульфата на этапах медицинской эвакуации пораженных ОВ нервно-паралитического действия [3]. Не менее значимым и эффективным в плане использования аэрозолей как медицинских средств защиты от поражений химическими токсикантами является разработка оптимальных составов ЛП в лекарственных формах для ингаляционного введения. Последние могут включать элементы по инкапсулированию в полилактидгликолидные или липидные матрицы, а также сорбцию активного начала на инертных носителях (лактоза, силикагель и др.).

Существенное место при оценке перспективных подходов к профилактике и терапии отравлений ОВ нервно-паралитического действия отводится применению биомолекул, обладающих способностью связывать или гидролизовать токсикант, так называемых

скавенджеров. Наиболее эффективные и изученные из них составляют группу рекомбинантных форм ацетил- и бутирилхолинэстеразы (АХЭ и БУХЭ), эффективность которых показана в доклинических исследованиях на грызунах и приматах. Установлено длительное (до нескольких суток) сохранение защитного эффекта при профилактическом введении экзогенного скавенджера [4, 5], которое обеспечивало достижение индексов защиты до 5–8 в зависимости от типа поражающего агента.

В то же время парентеральное (внутривенное или внутримышечное) введение экзогенной БУХЭ человеку в качестве средства профилактики отравления ОВ нервно-паралитического действия сопряжено с определенными трудностями. Так, внутривенное введение, несмотря на быстрое достижение терапевтической концентрации биоскавенджера в крови, сложно применять вне медицинского учреждения или автомобиля скорой помощи. Формы для внутримышечного введения фермента (например, автоинъекторы, шприц-тюбики) в настоящее время не используются. Для преодоления этой проблемы за рубежом был предложен альтернативный подход по созданию так называемого «биозащитного экрана БУХЭ в легких», т. е. по ингаляционному введению БУХЭ человека в легкие в количестве, достаточном для связывания молекул нейротоксикантов *in situ* при их аэрозольном поступлении в организм [6]. Такой подход позволяет предотвратить (или замедлить) поступление веществ нервно-паралитического действия в системный кровоток, и, следовательно, защитить АХЭ в нервной и мышечной тканях (критические системы для действия фосфорорганических соединений — ФОС). Преимущества ингаляционного введения применительно к БУХЭ включают [7]:

- идентичность поступления токсиканта и скавенджера в организм (ингаляционный путь);
- из-за большого размера молекулы БУХЭ при ингаляционном введении не проникают через аэрогематический барьер и в основном циркулируют и накапливаются в легких;
- высокие местные терапевтические концентрации, которые длительное время поддерживаются за счет отсутствия системного метаболизма;
- возможность поддержки необходимого уровня БУХЭ в легких за счет повторной ингаляции.

Таким образом, ингаляционное профилактическое применение БУХЭ представляет собой эффективный способ профилактики ингаляционных отравлений ОВ нервно-паралитического действия. Вследствие большой молярной массы БУХЭ, определяющей высокие значения эффективных доз, предпочтительными формами ее использования следует рассматривать жидкий аэрозоль из небулайзеров с вибрирующей сеткой и лиофилизированный порошок из специализированного ингалятора сухого порошка [6, 8].

Перспективность ингаляционного применения ЛП отмечена не только применительно к профилактике и лечению отравлений, но и в отношении поражений физическими и биологическими факторами. На сегодняшний день активно разрабатываются ингаляционные формы антибиотиков (ципрофлоксацин, доксициклин) [9, 10], противовирусных препаратов (экзогенный интерферон, интерлейкин 2-го типа и др.), а также препаратов на основе моноклональных антител для защиты от токсинов [11].

Применительно к поражениям факторами физической природы интенсивность исследований в большей степени сопряжена с зарубежными разработками. Так, одним из перспективных направлений терапии острой лучевой болезни (ОЛБ) рассматривается применение радиомитигаторов в виде ингаляций. L. Heslet et al. [12, 13] предложили использовать для лечения ОЛБ гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) в виде аэрозоля в дозе 300 мкг курсом в течение 14–21 суток после воздействия облучения. Среди перспективных образцов для ингаляционного применения при физических воздействиях за рубежом рассматриваются комплексоны радиоактивных изотопов, попавших в организм. В этом направлении оценивается возможность доставки хелатирующего агента непосредственно в альвеолы с целью создания более высоких местных концентраций диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА) по сравнению с ее системным введением и соответственно большей эффективностью связывания радионуклидов [14]. Ингаляционное введение ДТПА не исключает его внутривенного введения в последующем, однако в условиях отсутствия такой возможности ингаляционное введение этого ЛП может оказаться единственным вариантом спасения жизни пострадавшего. Подобный подход представляется весьма перспективным, особенно в плане организации оказания помощи на догоспитальном этапе при массовом поступлении пострадавших во время чрезвычайных ситуаций [3].

Перспективы ингаляционного введения ЛП подтверждаются данными об эффективности комбинированного применения бронхорасширяющих препаратов для коррекции нарушений дыхания при развитии острой дыхательной недостаточности и токсического отека легких на фоне отравления ФОС (ипратропия бромид, атропин, сальбутамол, фенотерол) [15–17], а также разнообразием универсальных ДПИ, пригодных для применения на догоспитальном этапе медицинской помощи [18].

В настоящее время в аптечной сети широко представлены технические устройства (ингаляторы), при помощи которых возможно реализовать ингаляционное введение ЛП: небулайзеры водного аэрозоля, дозированные аэрозольные баллончики и ингаляторы сухого порошка (в виде ДПИ).

Исходя из требований портативности, универсальности для различных классов фармакологических препаратов, независимости от внешних источников питания, способности к доставке ЛП в высоких дозах, наиболее приемлемым вариантом ингалятора для применения на догоспитальных этапах является индивидуальный портативный ингалятор сухих порошков [18]. Среди рассматриваемых технологий преимущество лекарственной формы сухого порошка для ингаляций заключается в более высокой стабильности при хранении по сравнению с растворами, что дает возможность использования труднорастворимых химических соединений и препаратов, полученных биотехнологическим путем (белки, вакцины). Нагрузочная способность ДПИ достигает до 50–100 мг за 1–2 вдоха.

Принцип действия ДПИ заключается в том, что во время вдоха ЛП, находящееся в капсуле или другом резервуаре, переводится в состояние сухого аэрозоля, который вместе с потоком воздуха попадает на слизистую оболочку бронхоальвеолярного тракта. Размер частиц аэрозоля (2–5 мкм) обеспечивает проникновение ЛП в терминальные бронхиолы и альвеолы [19].

Коммерчески доступные ДПИ характеризуются большим разнообразием технических решений и особенностями медико-тактических характеристик (возможность многократного применения, кратность дозирования, эффективность применения, сложность в освоении пациентом, время и количество манипуляций для подготовки ингалятора к применению), что требует их детального рассмотрения в рамках применимости на догоспитальном этапе.

Большинство ДПИ представляют собой пассивные системы, в которых перевод ЛП в состояние аэрозоля осуществляется за счет дыхательного усилия пациента. Эффективность работы этих устройств зависит от свойств лекарственной формы, внутренней геометрии ингалятора и параметров вдоха пользователя. Кроме того, существуют модели активных ДПИ, в которых создание аэрозольного облака происходит не за счет силы вдоха пациента, а за счет источника энергии. Эти подходы значительно повышают эффективность доставки ЛП у пациентов с ослабленным дыханием. Более сложное устройство активных порошковых ингаляторов, потребность в источниках энергии и низкая устойчивость к неблагоприятным климатическим факторам ограничивают их применимость на догоспитальных этапах медицинской эвакуации.

Эффективность ингаляционного применения ЛП зависит не только от физико-химических свойств субстанции, но и от технических средств их введения в организм, а именно генераторов аэрозолей. Согласно современным классификациям генераторов аэрозолей их делят на индивидуальные и групповые, переносные и стационарные, генераторы жидких аэрозолей и генераторы сухих аэрозолей. Стационарные генераторы

аэрозолей в основном предназначены для использования при проведении массового аэрозольного введения ЛП, например, при осуществлении массовой аэрозольной вакцинации. В то же время индивидуальные, однодозовые ингаляторы в основном предназначены для применения при оказании само- и взаимопомощи.

Современные модели однодозовых ДПИ представляют собой простые устройства в сравнении с многодозовыми ДПИ и позволяют быстро осуществить ингаляционную доставку ЛП без участия медицинского персонала. Однако внедрение и применение ДПИ на догоспитальном этапе медицинской эвакуации определяет, с одной стороны, необходимость разработки ингалятора с учетом особенностей его применения (повышенные требования к портативности, пылевлагозащищенности, надежности и простоте использования с минимальным количеством манипуляций), а с другой стороны, необходимость унификации лекарственной формы ЛП для использования в комплекте с одним типом ингалятора. В этом аспекте разрабатываются универсальные системы ингаляционной доставки («платформы») для широкого спектра ЛП, важнейшими характеристиками которых являются одноразовость, максимальная простота и понятный алгоритм применения на фоне высокой эффективности и воспроизводимости показателей доставки за счет оптимизации лекарственной формы (вспомогательные вещества и «инженерные частицы»). За рубежом наиболее «зрелой» технологией универсальной «платформы» для доставки ЛП посредством ДПИ является однодозовый ингалятор капсульного типа TwinCaps фирмы Novione (Португалия). Данная технология (при снаряжении противовирусным средством Inavir®) обеспечивает высвобождение до 95% дозы при объемной скорости вдоха свыше 25 л/мин с максимальной загрузкой ингалятора до 100 мг (в двух капсулах), при этом респирбельная фракция составляет от 25 до 70% (при скорости потока не менее 35 л/мин).

Создание усовершенствованной технологической «платформы» ингаляционной доставки ЛП в отношении широкого спектра патологий позволит планомерно расширять номенклатуру ЛП для ингаляционного введения, что в сочетании с внедрением других лекарственных форм (автоинъектор, трансдермальные формы и т. д.) будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи на догоспитальных этапах.

Номенклатура активных субстанций для исследования возможности создания на их основе ЛП для ингаляционного введения должна учитывать технические особенности существующих ДПИ и соответствовать следующим критериям:

- суммарная доза субстанции ЛП, которая включает действующее и вспомогательные вещества — не более 50 мг;
- отсутствие местнораздражающего действия и стимуляции кашля [20];

- наличие значимых преимуществ перед пероральным и внутримышечным введением (скорость наступления эффекта, снижение эффективной дозы, наличие выраженного местного эффекта, невозможность создания лекарственной формы в виде раствора);
- состояние тяжести должно позволять самостоятельно ввести ЛП;
- пострадавший на момент оказания медицинской помощи находится без средств индивидуальной защиты органов дыхания.

Таким образом, учитывая многообразие поражающих факторов и разнородность их медико-тактических свойств при определении роли и места ЛП для ингаляций при оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе медицинской эвакуации, следует учитывать особенности сценариев (профилактика или лечение, экстренный либо плановый характер использования, однократное или многократное введение) и технических средств их применения (однодозовые, многодозовые ингаляторы).

Для «экстренной профилактики», когда поражение может произойти в пределах минут — часов, ЛП для ингаляций должно находиться в непосредственной доступности для пользователя (в составе индивидуальной аптечки), а доза ЛП должна быть размещена в одной единице дозирования. В качестве перспективных ЛП целесообразно рассматривать радиопротекторы (индралин), антидоты ОВ раздражающего и нервно-паралитического действия, а также антибактериальные и противовирусные средства.

При вероятном поражении в относительно отсроченной перспективе (часы — дни) целесообразно

применение «заблаговременной» профилактики. Однако данный способ применения ЛП для ингаляций существенно уступает первому по практической реализации (для введения действующей дозы ЛП необходимо некоторое время, что продиктовано размещением терапевтической дозы в нескольких единицах дозирования). В соответствии с этим к перспективным ЛП для профилактического применения относят сквенджеры ФОВ (на основе БУХЭ) и комплексоны радионуклидов (пентацин).

Лечебные сценарии ингаляционного применения ЛП необходимо разделить на «экстренное» лечение (непосредственно после поражения или при развитии специфических симптомов, угрозе жизни) и «отсроченное или пролонгированное» (в период после поражения, или многократное на этапах медицинской эвакуации). В рамках экстренного применения ЛП должны размещаться в непосредственной доступности для пользователя (в составе индивидуальной аптечки), а введение эффективной дозы должно осуществляться в один прием. Этим критериям соответствуют средства экстренной профилактики и лечения токсического отека легких, обезболивающие средства (опиоидные или комбинированные анальгетики), антибактериальные и противовирусные средства, средства купирования первичной реакции на облучение (ондансетрон), а также радиомитигаторы, для которых раннее начало лечения наиболее эффективно. Для «отсроченного/повторного» применения в качестве перспективных ЛП следует рассматривать: радиомитигаторы, комплексообразователи радионуклидов (пентацин), комбинированные бронхорасширяющие средства (ипратропия бромид, сальбутамол, фенотерол) и ингаляционные формы атропина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С., и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019. Т. 12, № 2. С. 125–144. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144
2. Department of the Army, Marine Corps Combat Development Command, Navy Warfare Development Command, Air Force Doctrine Center. Multiservice tactics, techniques and procedures for treatment of chemical agent casualties and conventional military chemical injuries. USA South Carolina: Create Space Independent Publishing Platform, 2012. 192 p.
3. Corcoran T.E., Venkataramanan R., Hoffman R.M., et al. Systemic delivery of atropine sulfate by the MicroDose Dry-Powder Inhaler // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2013. Vol. 26, No. 1. P. 46–55. DOI: 10.1089/JAMP.2011.0948
4. Masson P., Nachon F. Cholinesterase reactivators and bioscavengers for pre- and post-exposure treatments of organophosphorus poisoning // J Neurochem 2017. Vol. 142, No. 2. P. 26–40. DOI: 10.1111/jnc.14026
5. Rosenberg, Y.J., Adams R.J., Hernandez-Abanto S., et al. Pharmacokinetics and immunogenicity of a recombinant human butyrylcholinesterase bioscavenger in macaques following intravenous and pulmonary delivery // Chem Biol Interact. 2015. No. 242. P. 219–226. DOI: 10.1016/J.CBI.2015.09.021
6. Rosenberg Y.J., Fink J.B. Creation of a protective pulmonary bioshield against inhaled organophosphates using an aerosolized bioscavenger // Ann N Y Acad Sci. 2016. Vol. 1374, No. 1. P. 151–158. DOI: 10.1111/NYAS.13106
7. Свентицкая А.М., Орлова А.Б., Субботина С.Н., и др. Перспективы применения сквенджеров в качестве средств антидотной терапии острых отравлений веществами антихолинэстеразного действия (обзор литературы) // Российский биомедицинский журнал. 2020. Т. 21. С. 452–473.
8. Rosenberg Y.J., Laube B., Mao L., et al. Pulmonary delivery of an aerosolized recombinant butyrylcholinesterase pretreatment protects against aerosolized paraoxon in macaques // Chem. Biol. Interact. 2013. Vol. 203, No. 1. P. 167–171. DOI: 10.1016/J.CBI.2012.11.004
9. McShane J.P., Weers J.G., Tarara T.E., et al. Ciprofloxacin dry power for inhalation (ciprofloxacin DPI): technical design and features of an efficient drug-device combination // Pulm Pharmacol Ther. 2018. Vol. 50. P. 72–79. DOI: 10.1016/J.PUPT.2018.03.005

- 10.** Mishra M.B. Mishra Formulation optimization and characterization of spray dried microparticles for inhalation delivery of doxycycline hyclate // *Yakugaku Zasshi*. 2011. Vol. 131. P. 1813–1825. DOI: 10.1248/YAKUSHI.131.1813
- 11.** Respaud R., Marchand D., Pelatd T., et al. Development of a drug delivery system for efficient alveolar delivery of a neutralizing monoclonal antibody to treat pulmonary intoxication to ricin // *J Control Release*. 2016. Vol. 28. P. 21–32. DOI: 10.1016/J.JCONREL.2016.05.018
- 12.** Heslet L., Bay C., Nepper-Christensen S. Acute radiation syndrome (ARS) — treatment of the reduced host defense // *Int J of General Med*. 2012. No. 5. P. 105–115. DOI: 10.2147/ijgm.s22177
- 13.** Heslet L. Trifolium Aps, Hoersholm, assignee. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor for enhancing pulmonary host defense in acute and chronic radiation syndrome, therapeutic radiation interaction and cancer therapy. United States patent US 2014/0023612. 2014 Jan 23.
- 14.** Grémy O., Tsapis N., Chau Q., et al. Preferential decorporation of americium by pulmonary administration of DTPA dry powder after inhalation of aged PuO(2) containing americium in rats // *Radiat Res*. 2010. Vol. 174, No. 5. P. 637–644. DOI: 10.1667/RR2203.1
- 15.** Башарин В.А., Чепур С.В., Толкач П.Г., и др. Токсикология пульмонотоксикантов. Санкт-Петербург, 2021. 88 с.
- 16.** Тюнин М.А., Венгерович Н.Г., Сарана А.М., и др. Особенности действия ингаляционных холинолитиков и 2-адреномиметиков на динамику параметров внешнего дыхания у крыс при отравлении фосфорорганическими соединениями // *Токсикологический вестник*. 2014. № 2. С. 16–21.
- 17.** Чепур С.В., Чубарь О.В., Халимов Ю.Ш., и др. Методические рекомендации по терапии дыхательной недостаточности у пораженных отравляющими и высокотоксичными веществами на этапах медицинской эвакуации. Санкт-Петербург, 2016. 55 с.
- 18.** Иванов И.М., Никифоров А.С., Чепур С.В., и др. Обоснование требований к перспективным техническим средствам ингаляционной доставки лекарственных препаратов для применения на этапах медицинской эвакуации // *Российский биомедицинский журнал*. 2019. Т. 20. С. 110–133.
- 19.** Yang M.Y., Yan Chan J.G., Chan H., et al. Pulmonary drug delivery by powder aerosols // *J Control Release*. 2014. Vol. 193. P. 228–240. DOI: 10.1016/J.JCONREL.2014.04.055
- 20.** Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Москва, 2015. 59 с.

REFERENCE

- 1.** Blinov DV, Akarachkova ES, Orlova AS, et al. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2): 125–144. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144.
- 2.** Department of the Army, Marine Corps Combat Development Command, Navy Warfare Development Command, Air Force Doctrine Center. Multiservice tactics, techniques and procedures for treatment of chemical agent casualties and conventional military chemical injuries. USA South Carolina: Create Space Independent Publishing Platform, 2012. 192 p.
- 3.** Corcoran TE, Venkataramanan R, Hoffman RM, et al. Systemic delivery of atropine sulfate by the MicroDose Dry-Powder Inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2013;26(1):46–55. DOI: 10.1089/JAMP.2011.0948
- 4.** Masson P, Nachon F. Cholinesterase reactivators and bioscavengers for pre- and post-exposure treatments of organophosphorus poisoning. *J Neurochem*. 2017;142(2):26–40. DOI: 10.1111/jnc.14026
- 5.** Rosenberg YJ, Adams RJ, Hernandez-Abanto S, et al. Pharmacokinetics and immunogenicity of a recombinant human butyrylcholinesterase bioscavenger in macaques following intravenous and pulmonary delivery. *Chem Biol Interact*. 2015;(242):219–226. DOI: 10.1016/J.CBI.2015.09.021
- 6.** Rosenberg YJ, Fink JB. Creation of a protective pulmonary bioshield against inhaled organophosphates using an aerosolized bioscavenger. *Ann N Y Acad. Sci*. 2016;1374(1):151–158. DOI: 10.1111/NYAS.13106
- 7.** Sventitskaya AM, Orlova AB, Subbotina SN, et al. Prospects for the use of scavengers as antidote therapy for acute poisoning with anticholinesterase substances (literature review). *Medline.ru*. 2020;21:452–473. (In Russ.).
- 8.** Rosenberg YJ, Laube B, Mao L, et al. Pulmonary delivery of an aerosolized recombinant butyrylcholinesterase pretreatment protects against aerosolized paraoxon in macaques. *Chem Biol Interact*. 2013;203(1):167–171. DOI: 10.1016/J.CBI.2012.11.004
- 9.** McShane JP, Weers JG, Tarara TE, et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation (ciprofloxacin DPI): technical design and features of an efficient drug-device combination. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;50:72–79. DOI: 10.1016/J.PUPT.2018.03.005
- 10.** Mishra M, Mishra B. Formulation optimization and characterization of spray dried microparticles for inhalation delivery of doxycycline hyclate. *Yakugaku Zasshi*. 2011;131:1813–1825. DOI: 10.1248/YAKUSHI.131.1813
- 11.** Respaud R, Marchand D, Pelatd T, et al. Development of a drug delivery system for efficient alveolar delivery of a neutralizing monoclonal antibody to treat pulmonary intoxication to ricin. *J Control Release*. 2016;28:21–32. DOI: 10.1016/J.JCONREL.2016.05.018
- 12.** Heslet L, Bay C, Nepper-Christensen S. Acute radiation syndrome (ARS) – treatment of the reduced host defense. *Int J of General Med*. 2012;(5):105–115. DOI: 10.2147/ijgm.s22177
- 13.** Heslet L. Trifolium Aps, Hoersholm, assignee. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor for enhancing pulmonary host defense in acute and chronic radiation syndrome, therapeutic radiation interaction and cancer therapy. United States patent US 2014/0023612. 2014 Jan 23.
- 14.** Grémy O, Tsapis N, Chau Q, et al. Preferential decorporation of americium by pulmonary administration of DTPA dry powder after inhalation of aged PuO(2) containing americium in rats. *Radiat Res*. 2010;174(5):637–644. DOI: 10.1667/RR2203.1
- 15.** Basharin VA, Chepur SV, Tolkach PG, et al. Toksikologiya pulmonotoksikantov. Saint Petersburg; 2021. 88 p. (In Russ.).

16. Tyunin MA, Vengerovich NG, Sarana AM, et al. Min specific action of inhalation cholinolytics and 2-adrenergic agonists on external respiration in rats intoxicated with organophosphorous compounds. *Toxicological Review*. 2014;(2):16–21. (In Russ.).

17. Chepur SV, Chubar' OV, Halimov YuSh, et al. Metodicheskie rekomendacii po terapii dyhatelnoy nedostatochnosti u porazhennyh otravlyayushimi i vysokotoksichnymi veshchestvami na etapah medicinskoj evacuacii. Saint Petersburg; 2016. 55 p. (In Russ.).

18. Ivanov IM, Nikiforov AS, Chepur SV, et al. Substantiation of requirements for perspective technical means of inhalational delivery of medicines for application at the stages of medical evacuation. *Medline.ru*. 2019;20:110–133. (In Russ.).

19. Yang MY, Yan Chan JG, Chan H, et al. Pulmonary drug delivery by powder aerosols. *J Control Release*. 2014;193:228–240. DOI: 10.1016/J.JCONREL.2014.04.055

20. Zaycev AA, Okovityj SV, Kryukov EV. *Kashel'*. Moscow; 2015. 59 p.

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Михайлович Иванов**, кандидат медицинских наук; SPIN-код: 1518-3306

Евгений Викторович Ивченко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; SPIN-код: 5228-1527

Михаил Анатольевич Юдин, доктор медицинских наук, доцент; SPIN-код: 4763-9666

Николай Григорьевич Венгерovich, доктор медицинских наук; SPIN-код: 6690-9649

Александр Сергеевич Никифоров, доктор биологических наук, доцент; ORCID: 0000-0002-4592-5352; SCOPUS: 55346287000; SPIN-код: 3169-7701

Игорь Сергеевич Драчев, доктор медицинских наук; SPIN-код: 6159-7799

Александр Валентинович Степанов, доктор медицинских наук; e-mail: alexander_58@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; SPIN-код: 7279-7055

AUTHORS INFO

***Igor M. Ivanov**, candidate of medical sciences; SPIN code: 1518-3306

Evgeniy V. Ivchenko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; SPIN code: 5228-1527

Mikhail A. Yudin, doctor of medical sciences, associate professor; SPIN code: 4763-9666

Nikolai G. Vengerovich, doctor of medical sciences; SPIN code: 6690-9649

Alexander S. Nikiforov, doctor of biological sciences, associate professor; ORCID: 0000-0002-4592-5352; SCOPUS: 55346287000; SPIN code: 3169-7701

Igor S. Drachev, doctor of medical sciences; SPIN code: 6159-7799

Aleksandr V. Stepanov, doctor of medical sciences; e-mail: alexander_58@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; SPIN code: 7279-7055

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author