

УДК 615:613.6

ПЕРСПЕКТИВЫ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ В АРСЕНАЛЕ СРЕДСТВ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-2-3-9

Ю.Ю. Ивницкий,
К.А. Краснов,
М.Б. Иванов,
В.Л. Рейнюк,
А.И. Головко

ФГБУН «Институт токсикологии
Федерального медико-биологического
агентства», 192019, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Цель обзора – обоснование подходов к совершенствованию первой помощи при острых отравлениях. Раннее введение лекарственных средств (ЛС) пострадавшим целесообразно, но в инъекционной лекарственной форме (ЛФ) проблематично. Альтернативой может служить назальный спрей (НС) – ЛФ, пригодная для системного введения фармацевтических субстанций (ФС) малой (до 1000 Да) молекулярной массы и умеренной (\log Роктанол/вода ≥ 0) гидрофильности, разовая доза которых может содержаться в объеме до 0,3 мл. Таким критериям отвечают ФС ряда ЛС, применяемых для лечения острых отравлений веществами, способными формировать очаги массового поражения. Это определяет перспективу НС как ЛФ, позволяющей ускорить, упростить и сделать более безопасным применение ЛС при оказании первой помощи в очагах массового химического поражения.

Ключевые слова: острое отравление; первая помощь; лекарственное средство; лекарственная форма; назальный спрей; фармацевтическая субстанция.

Цит: Ивницкий Ю.Ю., Краснов К.А., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л., Головко А.И. Перспективы назального спрея в арсенале средств первой помощи при острых отравлениях. Токсикологический вестник. 2020; 2: 3–9

Введение. По оценке Научно-практического токсикологического центра Федерального медико-биологического агентства [1], более 1/3 пострадавших от острых отравлений лечатся амбулаторно, выздоравливают самостоятельно или умирают до оказания им медицинской помощи. Последних в 9 раз больше, чем умерших в стационаре [2]. По другим оценкам, вне лечебных учреждений регистрируют шесть из семи случаев смерти от острых отравлений [3]. На догоспитальном этапе летальность составляет 16,2% [2], а в токсикологических центрах – не более 2,7% [1]. Поэтому помощь пострадавшим до госпитализации существенно влияет на смертность от острых отравлений. Важную роль в снижении последней могут сыграть лекарственные средства (ЛС). Цель обзора состоит в выявлении возможностей, открываемых их применением в форме назального спрея (НС) при оказании первой помощи пострадавшим.

Медико-тактические предпосылки к использованию НС на догоспитальном этапе оказания помощи пострадавшим при острых отравлениях. Наилучшее время оказания помощи пострадавшим называют «золотым часом». Эта метафора родилась на полях Первой мировой войны для обозначения «окна возможностей» в лечении травматического шока [4]. Представление об острой интоксикации как о «химической травме» предполагает существование такого же «окна». При ней, как и при травме, летальный исход часто обусловлен развитием шока, комы, апноэ и неизбежен в течение 5 мин после остановки сердца или 15 мин после остановки дыхания [5]. Медицинская помощь в такие сроки не всегда возможна: согласно действующему нормативу [6], подстанции скорой медицинской помощи в городах организуются с учётом 20-минутной транспортной доступности. Поэтому при поражении быстродействующими токсикантами важна первая помощь – срочные

Ивницкий Юрий Юрьевич (Ivnitsky Yuri Yurievich), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», peugierig@mail.ru;

Краснов Константин Андреевич (Krasnov Konstantin Andrejevich), кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», krasnov_tox@mail.ru;

Иванов Максим Борисович (Ivanov Maksim Borisovich), доктор медицинских наук, директор ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», m.b.ivanov@toxicology.ru;

Рейнюк Владимир Леонидович (Rejniuk Vladimir Leonidovich), доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», reiniuk.v.l@toxicology.ru;

Головко Александр Иванович (Golovko Alexandr Ivanovich), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», prgolovko@inbox.ru.

профилактические и лечебные меры, принимаемые до вмешательства врачебного и среднего медицинского состава [7]. Незаменима она и при массовых поражениях, когда численность медицинского персонала недостаточна для помощи всем пострадавшим, нуждающимся в ней по жизненным показаниям.

ЛС системного действия редко используются при оказании первой помощи [8]. Отчасти это обусловлено проблематичностью быстрого и безопасного применения неспециалистом инъекционных лекарственных форм (ЛФ), преобладающих в арсенале таких средств [9]. Инъекционная ЛФ предусмотрена для антидотов: аминостигмина, атропина, ацизола, карбоксима, налоксона, натрия тиосульфата, пеликсима, унитиола, других средств лечения острых отравлений: адреналина, диазепама, кофеина, латрана, мезатона, папаверина, преднизолона, эуфиллина. Однако почти две трети препаратов в аптечках первой помощи, предназначенных для применения в военное время и при чрезвычайных ситуациях в Вооружённых силах Российской Федерации, представлены в таблетках или капсулах [10]. В вариантах комплекта индивидуальной медицинской гражданской защиты КИМГЗ, применяемых для оказания первой помощи в районах химического заражения силами МЧС России, лишь два антидота представлены в инъекционной форме: ацизол и карбоксим либо пеликсим [11].

Актуальность проблемы видна из попыток решить её с помощью шприц-тюбиков [12], преднаполненных шприцев [13] или автоматических инъекторов [14]. Вероятность успешного применения их неспециалистами (особенно в состоянии стресса) выше, чем обычных шприцев, но и в этом случае есть риск повреждения крупных кровеносных сосудов или нервных стволов. Сохраняется и эпидемиологическая опасность контакта с открытыми иглами таких устройств после их использования. Всё это противоречит объективной потребности в скорейшем начале симптоматической, патогенетической и антидотной терапии острых отравлений [15].

Альтернативой инъекционному введению ЛС может быть их назальное введение. НС – сравнительно новая ЛФ, появившаяся после изобретения в 1963 г. дозирующего насоса для ручного распылительного устройства [16]. От других назальных ЛФ он отличается точностью дозирования и равномерностью нанесения препарата [9, 17]. Алгоритм применения НС включает всего 3 действия (снятие колпачка, пробное и рабочее распыление), в то время как выполнение инъекции обычным шприцем или шприц-тюбиком требует 11 или 6 действий, соответственно [18]. По простоте применения НС сопоставим с автоматическим инъектором, превосходя его в безопасности.

Анатомо-физиологические предпосылки к использованию НС для доставки в организм веществ системного действия. Осаждение в носовой полости частиц НС вызывается их инерционным движением после изменения направления воздушного потока [19]. Конфигурация поверхности полости носа и её придаточных пазух способствует осаждению аэрозольных частиц размером более 10 мкм [20]. Одномоментно, без частичного вытекания из носа или заглатывания, можно ввести не более 0,3 мл: по 0,15 мл в каждую ноздрю [21]. Благодаря наличию шести раковин и восьми придаточных пазух площадь абсорбирующей поверхности слизистой оболочки носа составляет от 41 [22] до 160 см² [23], но при заложенности носа, пороках его развития или значительном искривлении носовой перегородки уменьшается. За исключением преддверия и атриума носа, его дыхательная область выстлана псевдомногослойным призматическим эпителием, в котором реснитчатые эпителиоциты перемежаются бокаловидными и вставочными; в субэпителиальном слое имеются альвеолярно-трубчатые железы, увеличивающие абсорбирующую поверхность. Слизистая оболочка снабжена сетью кровеносных капилляров и венозными сплетениями, наиболее развитыми на нижних носовых раковинах и в передней части перегородки. По передней лицевой и верхней глазной венам абсорбированные в носу вещества поступают во внутреннюю яремную вену, а по лишённым клапанов анастомозам с пещеристым синусом – в полость черепа.

Дополнительные условия биодоступности веществ, вводимых назально, создаются особенностями строения клиновидной пазухи. В норме у взрослых она пневматизирована и сообщается с носоглоткой парной апертурой. Вдыхаемый воздух при прохождении через апертуру завихряется, что ведёт к осаждению содержащихся в нём аэрозольных частиц на стенках пазухи [24]. Верхняя стенка клиновидной пазухи в области выступающего в её полость дна турецкого седла тонка, что позволяет ряду веществ проникать сквозь неё во вторичную капиллярную сеть аденогипофиза и далее, через венозные анастомозы, в нейрогипофиз – в обход гематоэнцефалического барьера [25]. Другой маршрут гематогенной доставки веществ из клиновидной пазухи пролегает через внутреннюю сонную артерию, тонкостенный костный канал которой, расположенный на латеральной стенке пазухи, выступает в её просвет [26]. В этом случае абсорбированное вещество поступает непосредственно в мозговую паренхиму. Таким образом, топографо-анатомические взаимоотношения носа и других структур головы благоприятствуют доставке веществ, абсорбированных его слизистой оболочкой, в головной мозг, что делает назальный путь выгодным для достав-

ки фармацевтических субстанций (ФС), действующих на центральную нервную систему. Кинетика концентрации в плазме крови веществ с молекулярной массой до 1000 Да при назальном и внутривенном введении почти идентична [10].

Вещества, абсорбированные слизистой оболочкой носа, могут поступать в головной мозг и по аксонам первых нейронов обонятельного анализатора, сквозь горизонтальную пластинку решётчатой кости, из полости носа в обонятельную луковицу, в обход гематоэнцефалического барьера. Так способны переноситься нейропептиды [27, 28], иммуноглобулины [29] и стероидные гормоны [30], а в составе частиц размером 20-200 нм – и другие вещества [31]. После назальной инстилляции мышам [¹⁴C]-инулина его метка обнаруживалась не только в обонятельной луковице, но в большом и продолговатом мозгу [28]. Малые неполярные молекулы свободно диффундируют через слизистую оболочку носа. Абсорбция ею полярных молекул ограничена [32]; в большинстве случаев она возможна лишь для веществ с молярной массой до 1000 г/моль [9]. Для электрически заряженных молекул назальная слизистая практически непроницаема [32]. Пептиды переносятся через слизистую оболочку механизмами активного транспорта, при этом частично гидролизуются [33].

Слизистая оболочка носа покрыта тонким слоем слизи, содержащей 95% воды, 2% муцина и по 1% солей, белков и липидов. В норме секретруется 1,5-2 л слизи в сутки [34]. Благодаря мерцанию ресничек эпителиоцитов она перемещается к носоглотке со средней скоростью 6 мм в минуту [35]. Время полувыведения из носовой полости введённых в неё веществ составляет от 15 до 21 мин.

Принципы скрининга системно действующих ФС для применения в составе НС. Априорная оценка способности ФС к абсорбции возможна по двум критериям: растворимости в соответствующей жидкости и проницаемости для ФС биологического барьера. При приёме ФС внутрь её растворимость достаточна, если разовая доза содержится в 250 мл водного раствора в интервале физиологических значений рН, а проницаемость – если ФС абсорбируется из химуса не менее чем на 90% [36]. Эти критерии используются [37] Управлением по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США для прогнозирования биодоступности ФС, вводимых per os. Аналогичный подход возможен и при разработке рецептур системно действующих препаратов, представленных в ЛФ НС. Для включения в них перспективны ФС, разовые дозы которых могут содержаться в 0,3 мл препарата. Критерием способности к трансмукозальной абсорбции может быть молекулярная масса ФС (≤ 1000 Да).

Подходы к повышению биодоступности ФС, применяемых в составе НС. Трансмуккозальная

абсорбция низкомолекулярных ФС приближённо описывается [38] уравнением первого закона диффузии Фика для мембран: $J = Q(C_i - C_o)$, где J – плотность потока вещества, моль \cdot м² \cdot с⁻¹; Q – коэффициент проницаемости мембраны, м \cdot с⁻¹; C_i и C_o – концентрация вещества с внутренней и наружной стороны мембраны, соответственно, моль \cdot м³. Биодоступность ФС можно повысить увеличением множителей $(C_i - C_o)$ или Q . Первый из них лимитирован растворимостью ФС. В случае недостаточной растворимости ФС в воде, последняя может быть заменена смесями полярных и неполярных растворителей. Для увеличения растворимости ФС в неводных средах, её солевая форма может заменяться неионизированной [39]. Доставке ФС в необходимой дозе при малом объёме способствуют её жидкое состояние либо образование твёрдой ФС эвтектических смесей с другими компонентами рецептуры.

Замена солевой формы на неионизированную может способствовать не только растворимости ФС, но и проницаемости для неё слизистой оболочки. Это обусловлено тем, что липидный бислой труднопреодолим для ионов: коэффициент проницаемости составляет для них $\approx 10^{-16}$ м \cdot с⁻¹ против $\approx 10^{-6}$ м \cdot с⁻¹ для воды. Для ускорения абсорбции, в рецептуру включают растворители, обладающие оптимальным соотношением гидрофильности и гидрофобности, или вызывающие нагрев слизистой оболочки в зоне аппликации за счёт выделения тепла при гидратировании.

Введённые в нос ФС должны быстро диффундировать через слой слизи, что требует гидрофильных свойств. Для переноса через биомембраны необходимы и липофильные свойства [40]. Умеренно гидрофильные вещества (\log Роктанол/вода ≥ 0) удовлетворяют обоим указанным условиям [50]. Так, биодоступность фентанила (\log Роктанол/вода = 4,17 + 0,40 для свободного основания) при использовании в форме назального спрея достигает 90% [41]. Для предотвращения вытекания или заглатывания ЛС, в рецептуру вводят водорастворимые полимеры, повышающие его адгезивность [42]. Перевод солевых форм ФС в неионизированные, как правило, тоже повышает адгезивность их растворов к слизистой оболочке носа.

Таким образом, перспективными подходами к повышению биодоступности ФС, применяемых в ЛФ НС, являются использование, при необходимости, неионизированной формы ФС вместо солевой, подбор растворителей, включение в рецептуру веществ, повышающих адгезивность раствора к слизистой оболочке носа.

Обоснование перечня ФС, для которых целесообразна разработка назальных ЛФ для оказания первой помощи при острых отравлениях. Несмотря на то, что основными токсикантами, вызывающими смерть до госпитализации, наиболее

часто являются этанол (47,5%), наркотические вещества (30,6%) или монооксид углерода (15,3%) [8], имеет смысл разработка ЛС для оказания первой помощи при отравлениях лишь теми веществами, которые могут формировать очаги массового поражения. В их числе – фосфорорганические соединения, цианиды, монооксид углерода, аммиак, хлор, фосген, алкилирующие вещества, центральные холинолитики, нейролептики, ирританты [43]. При отравлениях ими возможны кома, судорожный синдром, острая дыхательная недостаточность, синдром нарушения транспорта и утилизации кислорода, экзотоксический шок, острая токсическая гепато- и нефропатия, острый интоксикационный психоз [44], что определяет выбор ФС средств патогенетической терапии.

К препаратам, назначаемым однократно по жизненным показаниям, могут быть смягчены требования безопасности. При этом они должны иметь высокие быстродействие, защитную эффективность, полноту и универсальность защитного действия [45]. Для дальнейшего отбора ФС, официальные препараты которых отвечают этим требованиям, предлагается алгоритм, основанный на биодоступности ФС при назальной аппликации; он представлен на рисунке.

В таблице перечислены ФС таких ЛС.

Для завершения отбора, перспективные ФС должны быть экспериментально апробированы в составе различных рецептур; фармакокинетика, эффективность и безопасность препаратов, показавших минимальный латентный период и наибольшую амплитуду защитного эффекта,

подлежат доклинической оценке в соответствии с процедурой, предусмотренной для ЛС, обладающих свойствами антидотов [45].

Применение системно действующих ФС в ЛФ НС в современной клинической практике. Сегодня НС используется преимущественно для введения местно действующих ЛС, хотя назальное введение веществ для достижения их системных эффектов имеет длительную историю [9]. В России зарегистрировано 162 препарата в форме НС. Среди них лишь два рассчитаны на системное действие: Инстанил и Имигран. Инстанил содержит фентанил и предназначен для обезболивания. Имигран содержит суматриптан, применяемый для купирования приступов мигрени. Препараты в назальной ЛФ, показания к применению которых включают лечение острых отравлений, поддержание сердечной деятельности, дыхания, регуляцию артериального давления, купирование судорог, в Государственном реестре ЛС не значатся.

Лишь единичные средства лечения острых отравлений представлены в назальной ЛФ [48, 49].

Заключение. НС – ЛФ, в которой могут применяться системно действующие ЛС, ФС которых имеют малую (до 1000 Да) молекулярную массу и умеренную ($\log P_{\text{Роктанол/вода}} \geq 0$) гидрофильность, рекомендуемая разовая доза которых может быть назначена в объеме до 0,3 мл. Критериям применимости в форме НС отвечают ФС ряда ЛС, включённых в схемы лечения острых отравлений отравляющими и высокотоксичными веществами, способными формировать оча-

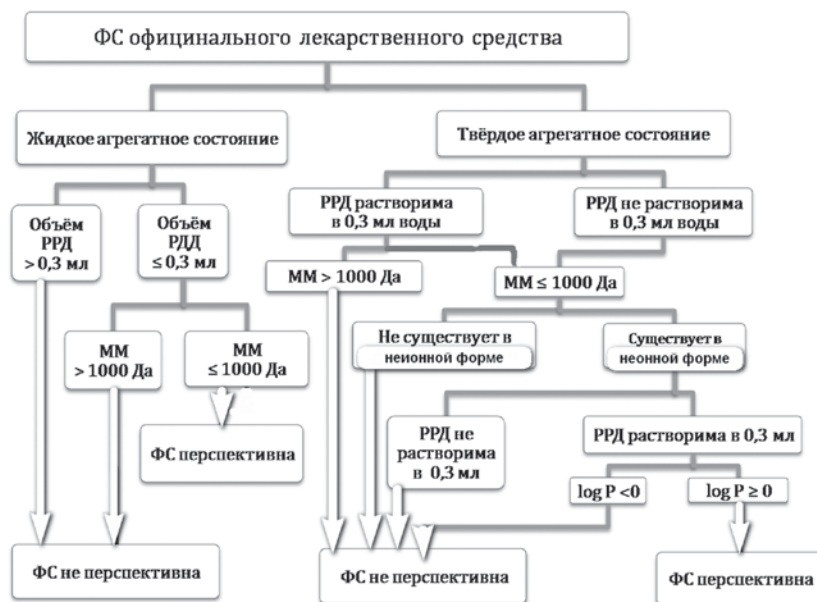


Рис. Алгоритм включения фармацевтических субстанций официальных лекарственных средств в программы исследований по разработке рецептур назального спрея для оказания первой помощи при острых отравлениях. ММ – молекулярная масса; РРД – рекомендуемая разовая доза; ФС – фармацевтическая субстанция; log P – логарифм отношения концентраций в системе октанол - вода.

Перспективные для применения в форме назального спрея фармацевтические субстанции системно действующих монопрепаратов, включённых* в схемы лечения острых отравлений веществами, способными формировать очаги массового поражения

Официальный препарат		Фармацевтическая субстанция			
Название	РРД** (мг), путь введения	Солевая форма		Неионизованная форма	
		Молекулярная масса (Да)	Вид соли	Молекулярная масса (Да)	log P ***
Аминостигмин	2, в/м	296,19	Дигидрохлорид	223,27	0,20 (0,35)
Анаприлин	12,5, в/в	295,81	Гидрохлорид	259,35	3,10 (0,19)
Антициан	200, в/м	201,69	Гидрохлорид	165,23	2,56 (0,23)
Атропин	2, в/м	676,82	Сульфат	289,37	1,98 (0,22)
Галоперидол	10, в/м	Не используется		375,87	4,06 (0,43)
Дексаметазон	8, в/в	Не существует		390,49	2,75 (0,50)
Диазепам	20, в/м	Не существует		284,74	2,96 (0,46)
Дофамин	25, в/в кап.	Не используется		153,18	0,12 (0,3)
Дроперидол	2,5, в/м	Не используется		377,46	4,21 (0,66)
Коринфар	20, внутрь	Не используется		348,35	3,30 (0,64)
Лазикс	40, в/м	Не используется		315,73	3,30 (0,64)
Латран	8, в/в	329,83	Гидрохлорид	293,37	2,49 (0,74)
Мезатон	10, в/м	202,67	Гидрохлорид	167,21	-0,03 (0,34)
Метилпреднизолон	40, в/в	Не существует		388,50	2,67 (0,48)
Налоксон	0,8, в/м	363,87	Гидрохлорид	327,41	2,23 (0,56)
Нитросорбид	20, сублинг.	Не существует		264,19	0,94 (0,49)
Норадреналин	4, в/в	319,26	Гидротартрат	169,18	-0,88 (0,34)
Папаверин	40,0, в/м	375,85	Гидрохлорид	339,39	3,42 (1,03)
Преднизолон	60, в/в	Не существует		374,47	2,18 (0,48)
Строфантин К	1,25, в/в	Не существует		710,81	1,18 (0,78)
Трентал	100, в/в	Не существует		278,31	0,37 (0,37)
Феназепам	0,5, внутрь	Не существует		349,61	3,67 (0,50)
Эфедрин	50, в/м	201,70	Гидрохлорид	165,24	1,05 (0,34)

Примечание: * [3, 44, 46, 47]; ** РРД – разовая доза в расчёте на фармацевтическую субстанцию для взрослого человека; *** log Роктанол/вода; в скобках указана погрешность оценки.

ги массового поражения. Потенциальными преимуществами НС в сравнении с инъекционными ЛФ являются простота, скорость и безопасность применения, возможность применения в порядке само- и взаимопомощи, при сопоставимой эффективности. При выборе этой ЛФ перечень ЛС, применяемых при оказании первой помощи

в очагах массового химического поражения, может быть существенно расширен, а её эффективность и безопасность – повышены. Лишь единичные средства лечения острых отравлений представлены в форме НС, что открывает многообещающую перспективу разработки таких препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ostapenko Yu.N., Sencov V.G.* Современное состояние заболеваемости и смертности населения при острых отравлениях химической этиологии в Российской Федерации. В кн.: Медицинская токсикология: национальное руководство. Е.А. Лужников, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 23-37.
2. *Краева Ю.В., Брусин К.М., Кондрашов Д.Л., Сенцов В.Г., Новада К.Е.* Исследование структуры острых отравлений. Medline.Ru. 2013; 14: 750-7 Available at: <http://www.medline.ru/public/art/tom14/art59.html>.
3. *Минуллин И.П.*, ред. Оказание медицинской помощи больным с острыми отравлениями на догоспитальном и раннем госпитальном этапах. Учебно-методическое пособие. СПб.: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; 2018.
4. *Marquis M.* Da chock Traumatique dans les blessures de guerre, analysis d'observations. Bull. Med. Soc. Chir. 1918; 44: 205.
5. *Неговский В.А.*, ред. Основы реаниматологии. М.: Медицина; 1975.
6. Об утверждении порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи: приказ от 20 июня 2013 г. № 388н Министерство здравоохранения Российской Федерации.
7. *Быков И.Ю., Раков А.Л., Сосюкин А.Е.*, ред. Военно-полевая терапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
8. *Краева Ю.В.* Разработка научно-организационных подходов к оптимизации лечения больных с острыми отравлениями на догоспитальном этапе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2014.
9. *Ugwoke M., Verbeke N., Kinget R.* The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive delivery. J. Pharm. Pharmacol. 2001; 53 (1): 3-21.
10. Инструкция по содержанию и использованию аптечек первой помощи, шкафов экстренной и неотложной медицинской помощи в воинских частях и организациях Вооруженных Сил Российской Федерации. 4 июля 2014 г. М.: ГВМУ; 2014.
11. О внесении изменений в Приказ МЧС России от 1 ноября 2006 года № 633 и признании утратившим силу Приказа МЧС России от 25 мая 2007 года № 2/Приказ от 23 января 2014 г. № 23 МЧС РФ.
12. *Комаров Ф.И.* (ред.). Военно-медицинская подготовка. М.: Медицина; 1983.
13. *Kozak R., Siegel S., Kuzma J.* Rapid atropine synthesis for treatment of massive nerve agent exposure. Ann. Emerg. Med. 2003; 41 (5): 685-8.
14. *Zaitchuk R.* (ed.). Textbook of military medicine. Medical aspects of chemical and biological warfare. Bethesda: University of the health Sciences; 1997.
15. *Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В.* Оказание медицинской помощи больным с острыми отравлениями на догоспитальном и раннем госпитальном этапах: Учебно-методическое пособие. СПб.: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ скорой помощи им. И.И. Джanelидзе; 2018.
16. *Coopridge R.C., Corsette D.F.* Dispensing pump valve structure: Patent US, N 3102489A; 1963.
17. *Tong X., Dong J., Shang Y., Inthavong K., Tu J.* Effects of nasal drug delivery device and its orientation on sprayed particle deposition in realistic human nasal cavity. Comput. Biol. Med. 2016; 77: 40-8.
18. *Ивницкий Ю.Ю.* Первая помощь при поражении химическим оружием. В кн.: Чиж И.М., Шелепов А.М. (ред.). Учебник санитарного инструктора. М.: Военное издательство; 2002: 239-245.
19. *Kublik H., Vidgren M.* Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorption. Adv. DrugDel. Rev. 1998; 29: 157-177.
20. *Sciarrà J.J., Cutie A.J.* Aerosols. In: Gennaro A.R., ed. Remington's Pharmaceutical Sciences. Easton: Mack Publishing Co.; 1990: 1694-1712.
21. *Chien Y.W., Su K.S.E., Chang S.F.* Anatomy and physiology of the nose. Nasal Systemic Drug Delivery. New York: Dekker, 1989: 1-26.
22. *Брянцева А.В.* Клинические особенности реализации местного действия ринотропных лекарственных средств с учётом морфофункционального состояния слизистой оболочки полости носа: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саранск; 2004.
23. *Гайворонский И.В.* Нормальная анатомия человека. СПб.: СпецЛит; 2016.
24. *Гогин Е.Е., Емельяненко В.М., Бенецкий Б.А., Филатов В.Н.* Сочетанные радиационные поражения. М.: ППО "Известия", 2000.
25. *Miyata S.* New aspects in fenestrated capillary and tissue dynamics in the sensory circumventricular organs of adult brains. Frontiers in Neuroscience. 2015; 9: 3 Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2015.00390/full>.
26. *Чеглакова Е.Н.* Варианты анатомического строения клиновидных пазух и их клиническое значение: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Курск; 2011.
27. *Lee M.R., Jayant R.D.* Penetration of the blood-brain barrier by peripheral neuropeptides: new approaches to enhancing transport and endogenous expression. Cell Tissue Res. 2019; 375 (1): 287-293.
28. *Kanazawa T., Fukuda M., Suzuki N., Suzuki T.* Novel methods for intranasal administration under inhalation anaesthesia to evaluate nose-to-brain drug delivery. J. Vis. Exp. 2018; 141: e584 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30507914>.
29. *Ladel S., Flamm J., Zadeh A., Filzweiser D., Walter J., Schlossbauer P., Kinscherf R., Lischka K, Luksch H, Schindowski K.* Allogenic Fc domain-facilitated uptake of IgG in nasal lamina propria: friend or foe for intranasal CNS delivery? Pharmaceutics. 2018; 10 (3): 1 Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030107>.
30. *Guenoun R., Fréchoy M., Gaignard P., Liere P., Slama A., Schumacher M, Denier C, Mattern C.* Intranasal administration of progesterone: a potential efficient route of delivery for cerebroprotection after acute brain injuries. Neuropharmacology. 2019; 145 (Part B): 283-91.
31. *Chatterjee B., Gorain B., Mohananaidu K., Sengupta P., Mandal U., Choudhury H.* Targeted drug delivery to the brain via intranasal nanoemulsion: available proof of concept and existing challenges. Int. J. Pharm. 2019; 565: 258-68.
32. *Koolman J., Röhm K.H.* Taschenatlas der Biochemie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1998.
33. *Hussian A., Faraj J., Armaki Y., Truelove J.* Hydrolysis of leucine enkephalin in the nasal cavity of the rat – a possible factor in the low bioavailability of nasally administered peptides. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1985; 133: 923-8.
34. *Kaliner M., Marom Z., Patow C., Shelhamer J.* Human respiratory mucus. J. Allergy. Clin. Immunol. 1984; 73: 318-23.
35. *Baroody F.M.* Anatomy and physiology. In: Naclerio R.M., Durham S.R., Migind N. (eds.). Rhinitis. Mechanisms and management. New York: Marcel Dekker; 1999: 1-22.
36. *Löbner R., Amidon G.L.* Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. Eur. J. Biopharm. 2000; 50(1): 3-12.
37. *CDRR/FDA.* Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release dosage forms based on a biopharmaceutical classification system. Center for Drug Evaluation and Research, 2000.
38. *Самойлов В.О.* Медицинская биофизика. 3-е изд. СПб.: СпецЛит; 2013.
39. *Ивницкий Ю.Ю., Краснов К.А., Шефер Т.В.* Композиция для трансдермальной доставки в организм лекарственных веществ и лекарственная форма на её основе. Патент 2535095 Рос. Федерация, МПК C2 A61K 9/06 A61K 9/12 A61K 47/22 A61K 47/16; 2014.
40. *Lin H., Yoo J., Roh H., Lee M., Chung S., Shim C., Kim D.* Transport of anti-allergic drugs across the passage cultured human nasal epithelial cell monolayer. Eur. J. Pharm. Sci. 2005; 26 (2): 203-10.
41. *Karlsen A., Pedersen D., Trautner S., Dahl J., Hansen M.* Safety of intranasal fentanyl in the out-of-hospital setting: a prospective observational study. Annals Emerg. Med. 2014; 63 (6): 699-703.
42. *Jiang L., Gao L., Wang X., Tang L., Ma J.* The application of mucoadhesive polymers in nasal drug delivery. Drug Dev. Ind. Pharm. 2010; 36 (3): 323-36.
43. *Лужников Е.А.* (ред.). Медицинская токсикология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
44. *Бонитенко Ю.Ю., Бонитенко Е.Ю.* Основные синдромы острых отравлений. В кн.: Бонитенко Е.Ю., Никифоров А.М., ред. Чрезвычайные ситуации химической природы. СПб.: Гиппократ, 2004: 51-130.
45. *Плужников Н.Н., Челур С.В., Нечипоренко С.П., Петров А.Н., Шибанов Е.А., Быков Н.Д., Васильев А.А., Журавлёва М.В., Лепехин В.К., Коробов Н.В. и др.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К.; 2012: 798-811.
46. *Ивницкий Ю.Ю., Лерева В.И., Бонитенко Е.Ю., Рейнюк В.Л., Шефер Т.В., Краснов К.А.* Медикаментозная профилактика ранних проявлений острого резорбтивного действия алкилирующих веществ. Методические рекомендации МР ФМБА России 12.52.12-20М., 2012.
47. *Чиж И.М.*, ред. Указания по военной токсикологии. М.: ГВК им. Н.Н. Бурденко; 2000.
48. *Krieter P.A., Chiang P.A., Gyaw S., McCann D.J.* Comparison of the pharmacokinetic properties of naloxone following the use of FDA-approved intranasal and intramuscular devices versus a common improvised nasal naloxone device. J. Clin. Pharmacol. 2019; 59 (8): 1078-84.
49. *Бариев Э.А., Бубело В.Д., Ляпунов Н.А.* Фармацевтическая разработка отечественного препарата «Налокон спрей назальный» для оказания экстренной медицинской помощи в качестве антагониста при остром отравлении (передозировке) опиоидами. Успехи в химии и химической технологии. 2015; 29 (10): 113-14.
50. *Краева Ю.В.* Development of scientific and organizational approaches to optimizing the treatment of patients with acute poisoning at the prehospital stage. Cand. med. sci. diss. Moscow: 2014 (in Russian).
51. *Ugwoke M., Verbeke N., Kinget R.* The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive delivery. J. Pharm. Pharmacol. 2001; 53 (1): 3-21.
52. Instructions for the maintenance and use of first-aid kits, emergency and resuscitation. Moscow: Meditsina; 1975 (in Russian).
53. On approval of the procedure for the provision of emergency, including specialized emergency medical care: Order No. 388n of June 20, 2013 / Ministry of Health of the Russian Federation (in Russian).
54. *Быков И.Ю., Раков А.Л., Сосюкин А.Е.*, ed. Field Therapy: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).
55. *tom14/art59.html*
56. *Minullin I.P.*, ed. Providing medical care to patients with acute poisoning at the prehospital and early hospital stages. Educational-methodical manual. St. Petersburg: First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov; 2018 (in Russian).
57. *Marquis M.* Traumatic shock in war wounds, observations analysis. Bull. Med. Soc. Chir. 1918; 44: 205 (in French).
58. *Negovskij V.A.*, ed. Fundamentals of

REFERENCES:

1. *Ostapenko Yu.N., Sencov V.G.* The current state of morbidity and mortality in acute poisoning of chemical etiology in the Russian Federation. In: Medical toxicology: a national guide. E.A. Luzhnikov, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 23-37 (in Russian).
2. *Kraeva Yu.V., Brusin K.M., Kondrashov D.L., Sencov V.G., Novada K.E.* Study of the structure of acute poisoning. Medline.Ru. 2013; 14: 750-61 (in Russian). Available at: <http://www.medline.ru/public/art/>

3. *Minullin I.P.*, ed. Providing medical care to patients with acute poisoning at the prehospital and early hospital stages. Educational-methodical manual. St. Petersburg: First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov; 2018 (in Russian).
4. *Marquis M.* Traumatic shock in war wounds, observations analysis. Bull. Med. Soc. Chir. 1918; 44: 205 (in French).
5. *Negovskij V.A.*, ed. Fundamentals of

- resuscitation. Moscow: Meditsina; 1975 (in Russian).
6. On approval of the procedure for the provision of emergency, including specialized emergency medical care: Order No. 388n of June 20, 2013 / Ministry of Health of the Russian Federation (in Russian).
7. *Быков И.Ю., Раков А.Л., Сосюкин А.Е.*, ed. Field Therapy: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).

8. *Kraeva Yu.V.* Development of scientific and organizational approaches to optimizing the treatment of patients with acute poisoning at the prehospital stage. Cand. med. sci. diss. Moscow: 2014 (in Russian).
9. *Ugwoke M., Verbeke N., Kinget R.* The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive delivery. J. Pharm. Pharmacol. 2001; 53 (1): 3-21.
10. Instructions for the maintenance and use of first-aid kits, emergency and

- emergency medical cabinets in military units and organizations of the Armed Forces of the Russian Federation. July 4, 2014 M.: Main Military Medical Directorate, 2014 (in Russian).
11. On making amendments to the Order of the Ministry of Emergencies of Russia of November 1, 2006 No. 633 and invalidating the Order of the Ministry of Emergencies of Russia of May 25, 2007 No. 2 Order of January 23, 2014 No. 23 of the Ministry of Emergencies of the Russian Federation (in Russian).
12. Komarov F.I. (ed.). Military medical training. Moscow: Meditsina; 1983 (in Russian).
13. Kozak R., Siegel S., Kuzma J. Rapid atropine synthesis for treatment of massive nerve agent exposure. *Ann. Emerg. Med.* 2003; 41 (5): 685-8.
14. Zaitchuk R. (ed.). Textbook of military medicine. Medical aspects of chemical and biological warfare. Bethesda: University of the Health Sciences; 1997.
15. Lodyagin A.N., Batocirenov B.V. The provision of medical care to patients with acute poisoning at the prehospital and early hospital stages: a training manual. St. Petersburg: First St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov, Research Institute of ambulance named after I.I. Janelidze; 2018 (in Russian).
16. Cooperider R.C., Corsette D.F. Dispensing pump valve structure: Patent US, N 3102489A; 1963.
17. Tong X., Dong J., Shang Y., Inthavong K., Tu J. Effects of nasal drug delivery device and its orientation on sprayed particle deposition in realistic human nasal cavity. *Comput. Biol. Med.* 2016; 77: 40-8.
18. Ivnitsky Ju.Ju. First aid for chemical weapons. In: Chizh I.M., Shelepov A.M. (eds.). Textbook for Sanitary Instructor. Moscow: Military publishing house; 2002: 239-45 (in Russian).
19. Kublik H., Vidgren M. Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorption. *Adv. DrugDel. Rev.* 1998; 29: 157-177.
20. Sciarrà J.J., Cutie A.J. Aerosols. In: Gennaro A.R. (ed.). Remington's Pharmaceutical Sciences. Easton: Mack Publishing Co.; 1990: 1694-1712.
21. Chien, Y.W., Su K.S.E., Chang S.F. Anatomy and physiology of the nose. Nasal systemic drug delivery. New York: Dekker, 1989: 1-26.
22. Bryanceva A.V. Clinical features of the implementation of the local action of rhinotropic drugs, taking into account the morphological and functional state of the nasal mucosa. Cand. med. sci. diss. Saransk; 2004 (in Russian).
23. Gajvoronkij I.V. Normal human anatomy. St. Petersburg: SpetsLit; 2016 (in Russian).
24. Gogin E.E., Emel'yanenko V.M., Beneckij B.A., Filatov V.N. Combined radiation damage. Moscow: PPO "Izvestiya", 2000 (in Russian).
25. Miyata S. New aspects in fenestrated capillary and tissue dynamics in the sensory circumventricular organs of adult brains. *Frontiers in Neuroscience.* 2015; 9: 3 Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2015.00390/full> (in Russian).
26. Cheglakova E.N. Variants of the anatomical structure of the sphenoid sinuses and their clinical significance. Cand. med. sci. diss. Kursk; 2011 (in Russian).
27. Lee M.R., Jayant R.D. Penetration of the blood-brain barrier by peripheral neuropeptides: new approaches to enhancing transport and endogenous expression. *Cell Tissue Res.* 2019; 375 (1): 287-293.
28. Kanazawa T., Fukuda M., Suzuki N., Suzuki T. Novel methods for intranasal administration under inhalation anaesthesia to evaluate nose-to-brain drug delivery. *J. Vis. Exp.* 2018; 141: e584 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/305079141>.
29. Ladel S., Flamm J., Zadeh A., Filzweiser D., Walter J., Schlossbauer P., Kinscherf R., Lischka K., Luksch H., Schindowski K. Allogenic Fc domain-facilitated uptake of IgG in nasal lamina propria: friend or foe for intranasal CNS delivery? *Pharmaceutics.* 2018; 10 (3): 1 Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030107>.
30. Guennoun R., Fréchet M., Gaignard P., Liere P., Slama A., Schumacher M., Denier C., Mattern C. Intranasal administration of progesterone: a potential efficient route of delivery for cerebroprotection after acute brain injuries. *Neuropharmacology.* 2019; 145 (Part B): 283-91.
31. Chatterjee B., Gorain B., Mohananaidu K., Sengupta P., Mandal U., Choudhury H. Targeted drug delivery to the brain via intranasal nanoemulsion: available proof of concept and existing challenges. *Int. J. Pharm.* 2019; 565: 258-68.
32. Koolman J., Röhm K.H. Pocket Atlas of Biochemistry. Stuttgart: Georg Thieme publishing house; 1998 (in German).
33. Hussian A., Faraj J., Armaki Y., Truelove J. Hydrolysis of leucine enkefalin in the nasal cavity of the rat – a possible factor in the low bioavailability of nasally administered peptides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985; 133: 923-8.
34. Kaliner M., Marom Z., Patow C., Shelhamer J. Human respiratory mucus. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1984; 73: 318-23.
35. Baroody F.M. Anatomy and physiology. In: Naclerio R.M., Durham S.R., Migind N. (eds.). Rhinitis. Mechanisms and management. New York: Marcel Dekker; 1999: 1-22.
36. Löbenberg R., Amidon G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Eur. J. Biopharm.* 2000; 50 (1): 3-12.
37. CDRR/FDA. Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release dosage forms based on a biopharmaceutical classification system. Center for Drug Evaluation and Research, 2000.
38. Samojlov V.O. Medical biophysics. 3-d ed. St. Petersburg: SpetsLit; 2013 (in Russian).
39. Ivnitsky Ju.Ju., Krasnov K.A., Shäfer T.V. Composition for transdermal delivery of drugs to the body and dosage form based on it. Patent RF, N 2535095; 2014 (in Russian).
40. Lin H., Yoo J., Roh H., Lee M., Chung S., Shim C., Kim D. Transport of anti-allergic drugs across the passage cultured human nasal epithelial cell monolayer. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 26 (2): 203-10.
41. Karlson A., Pedersen D., Trautner S., Dahll., Hansen M. Safety of intranasal fentanyl in the out-of-hospital setting: a prospective observational study. *Annals Emerg. Med.* 2014; 63 (6): 699-703.
42. Jiang L., Gao L., Wang X., Tang L., Ma J. The application of mucoadhesive polymers in nasal drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2010; 36 (3): 323-36.
43. Luzhnikov E.A. (ed.). Medical Toxicology: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2012 (in Russian).
44. Bonitenko Yu.Yu., Bonitenko E.Yu. The principal syndromes of acute poisoning. In: Bonitenko E.Yu., Nikiforov A.M., eds. Chemical Emergencies. St. Petersburg: Gipokrat, 2004: 51-130 (in Russian).
45. Pluzhnikov N.N., CHepur S.V., Nechiporenko S.P., Petrov A.N., Shibanov E.A., Bykov V.N. et al. Guidelines for the preclinical study of the effectiveness and safety of drugs and their combinations with antidote properties. In: Mironov A.N., Bunatyan N.D., Vasil'ev A.A., Zhuravlyova M.V., Lepahin V.K., Korobov N.V. et al. Preclinical Drug Research Guide. Part one. Moscow: Grif & K.; 2012: 798-811 (in Russian).
46. Ivnitsky Ju.Ju., Legeza V.I., Bonitenko E.Yu., Rejnyuk V.L., Shäfer T.V., Krasnov K.A. Pharmaceutical prophylaxis of early manifestations of acute resorptive action of alkylating substances. Methodical recommendations Federal Biomedical Agency Russia 12.52.12-20 Moscow, 2012 (in Russian).
47. Chizh I.M., ed. Military Toxicology Guidelines. Moscow: Main military clinical hospital named after N.N. Burdenko; 2000 (in Russian).
48. Krieter P.A., Chiang P.A., Gyaw S., McCann D.J. Comparison of the pharmacokinetic properties of naloxone following the use of FDA-approved intranasal and intramuscular devices versus a common improvised nasal naloxone device. *J. Clin. Pharmacol.* 2019; 59 (8): 1078-84.
49. Bariev E.A., Bubelo V.D., Lyapunov N.A. The pharmaceutical development of the domestic drug Naloxon Nasal Spray for emergency medical care as an antidote for acute poisoning (overdose) with opioids. *Advances in Chemistry and Chemical Technology.* 2015; 29 (10): 113-14 (in Russian).

Yu.Yu. Ivnitsky, K.A. Krasnov, M.B. Ivanov, V.L. Rejniuk, A.I. Golovko

PROSPECTS OF THE NASAL SPRAY IN FIRST AID TOOLS FOR ACUTE POISONING

Institute of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

The purpose of this review is to substantiate approaches for improving first aid in acute poisoning. Early administration of medical agents to the victims is advisable, but in injectable dosage form is problematic. An alternative is a nasal spray – dosage form that is suitable for systemic administration of pharmaceutical substances with small molecular weight (up to 1000 Da) and moderate hydrophilicity ($\log P_{\text{octanol/water}} \geq 0$), and a single dose of which can be contained in volume of up to 0,3 ml. These criteria are met by the number of pharmaceutical substances used for the treatment of acute poisoning with substances that can form foci of mass destruction. This defines the perspective of nasal sprays as a medical device that allows to speed up, simplify and make it safer to use drugs when providing first aid in the centers of mass chemical destruction.

Keywords: acute poisoning, first aid, medicine, dosage form, nasal spray, pharmaceutical substance.

Quote: Yu.Yu. Ivnitsky, K.A. Krasnov, M.B. Ivanov, V.L. Rejniuk, A.I. Golovko. Prospects of the nasal spray in first aid tools for acute poisoning. *Toxicological Review.* 2020; 2:

Материал поступил в редакцию 13.04.2020 г.