

На правах рукописи

**ИВАНОВА
ЛЮБОВЬ БОРИСОВНА**

**ВЛИЯНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ОБЪЕМА, ОСМОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
И ТЕМПЕРАТУРЫ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА
ИХ ПОСТИНЪЕКЦИОННУЮ ЛОКАЛЬНУЮ ТОКСИЧНОСТЬ ДЛЯ
ПОДКОЖНО-ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ**

14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



003477228

Уфа - 2009

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Росздрава» и в лаборатории прикладной биомеханики и биотехнологии ГУ «Институт прикладной механики» Уральского отделения РАН (г.Ижевск)

Научный руководитель: - доктор медицинских наук, профессор
Александр Ливиевич Ураков

Официальные оппоненты: - доктор медицинских наук, профессор
Хафизьянова Руфия Хафизьяновна

- доктор медицинских наук, профессор
Кузин Владимир Борисович

Ведущая организация: Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова РАМН»

Защита диссертации состоится "___" _____ 2009 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 203.006.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" по адресу: 450000, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"

Автореферат разослан "___" _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Г.Х. Мирсаева

Общая характеристика работы

Актуальность темы. «Локальная постинъекционная токсичность препаратов» является малоизученной областью клинической фармации и клинической фармакологии (Ahmed I., 2006). В частности, перечень контролируемых показателей качества лекарственных препаратов, предназначенных для инъекций, до сих пор лишен таких показателей, как осмотическая активность и локальная токсичность для подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), хотя при случайных инъекциях в клетчатку именно дегидратирующих средств и гипертонических растворов наиболее часто возникают постинъекционные некрозы (Михайлов И.Б., 2003; Харкевич Д.А., 2007; Машковский М.Д., 2007). Кроме этого, до сих пор не конкретизирована роль локальной гипо-, нормо и гипертермии ПЖК для реализации и предотвращения постинъекционных некрозов, не разработаны способы безопасных инъекций потенциально агрессивных препаратов и стандарты обкалывания постинъекционных инфильтратов ПЖК, образованных гипертоническими растворами (Большая Российская энциклопедия лекарственных средств, 2001).

Исследованиями последних лет показано, что одной из причин встречающихся в клинике постинъекционных повреждений ПЖК является отличие био-физико-химических показателей качества лекарств и от соответствующих показателей качества клетчатки (Стрелкова Т.Н., 2005; Ватулин В.В., 2006; Гасников К.В., 2007). Выяснено, что неспецифическими повреждающими факторами могут быть большая величина объема вводимого раствора, высокая вязкость, удельный вес, кислотность, осмотическая и поверхностная активность лекарств, поскольку препараты производятся без учета физико-химических факторов взаимодействия их с ПЖК как в момент инъекции, так и после нее в процессе рассасывания медикаментозных инфильтратов (Сергеев П.В., 1996; Ураков А.Л., 1997; Кукес В.Г., 1999).

В связи с этим, исследование био-физико-химических факторов взаимодействия лекарственных средств с мягкими тканями в процессе формирования и рассасывания постинъекционных инфильтратов является актуальным.

Цель работы. Выявление физико-химических факторов повышения эффективности и безопасности медикаментозного инфильтрирования подкожно-жировой клетчатки, разработка способов безопасных инъекций и обкалывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов.

Задачи работы:

1. Изучить роль величины объема, температурного режима и осмотической активности концентрированных растворов глюкозы, магнезии сульфата, натрия хлорида, натрия метамизола и натриевых солей бета-лактамных антибиотиков в реализации их локальной токсичности для подкожно-жировой клетчатки и разработать способ безопасных инъекций гипертонических препаратов в мягкие ткани.

2. Изучить влияние специфических и неспецифических факторов биологической активности растворов 4% калия хлорида на его локальную токсичность для подкожно-жировой клетчатки и разработать способ повышения безопасности инъекций препаратов калия.

3. Оценить протекторную эффективность различных методов обкалывания инфильтратов подкожно-жировой клетчатки, образованных подкожными инъекциями гипертонических растворов некоторых лекарственных средств, и разработать высокоэффективный способ обкалывания инфильтрата.

Научная новизна результатов. Показано, что физико-химическое состояние воды для инъекции, растворов 10% натрия хлорида, 10% лидокаина гидрохлорида, 25% магния серноокислого, 40% глюкозы и 50% натрия метамизола, производимых для инъекций, не соответствует задаче безопасного инфильтрирования ПЖК, поэтому эти препараты вызывают постинъекционное воспаление и даже некроз ПЖК при случайном попадании их в подкожно-жировую клетчатку. Анализ динамики размеров медикаментозных инфильтратов ПЖК, образованных подкожными инъекциями в переднюю стенку живота бодрствующих поросят концентрированных растворов указанных лекарственных средств, выявил ведущую роль в локальной токсичности таких факторов, как показатели объема, осмотической активности, температурного режима и продолжительности инфильтрирования. Показано, что при прочих равных условиях для ПЖК основным повреждающим фактором воды для инъекции является чрезмерная гипоосмотичность, а основным повреждающим фактором концентрированных растворов глюкозы, магния сульфата, и солей натрия является их чрезмерная гиперосмотичность. При этом кратковременное взаимодействие (до 1-й минуты) не вызывает, а чрезмерно длительное взаимодействие (более 6 – 8-и минут) вызывает физико-химическое воспаление ПЖК необратимого характера, которое через сутки трансформируется в некроз.

Установлено, что осмотическая активность 10% раствора натрия хлорида, 10% лидокаина гидрохлорида, 25% магния серноокислого, 40% глюкозы и 50 % натрия метамизола равна соответственно 3280, 700, 1164, 2519 и 3450 мОсм/л воды. Показано, что осмотическая активность 50% растворов цефазолина натриевой соли, цефабола и амписида равна соответственно 1292, 1285 и 2060 мОсм/л воды.

Показано, что выбор и назначение препаратов для инъекций производится врачами без учета осмотической активности лекарств разных серий и производителей. Обнаружено, что в клинике отсутствует методика визуализируемого контроля процессов формирования и рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов при подкожных, внутримышечных и внутривенных инъекциях.

Разработан способ повышения безопасности инъекций растворов лекарственных средств, основанный на предварительном разведении

лекарств водой для инъекции до уровня изоосмотической активности (280 мОсм/л воды).

Разработан способ предотвращения постинъекционного некроза, основанный на обкалывании водой для инъекций при 0°C постинъекционного инфильтрата, возникшего из-за ошибочного введения под кожу гипертонического раствора. Для этого предлагается первоначально произвести последовательные инъекции половины расчетного объема воды по периферии инфильтрата, а оставшийся объем ввести в его центральную часть.

Разработан способ инъекций лекарственных средств, обеспечивающий точность и безопасность медикаментозной инфильтрации «нужного места» в глубине мягких тканей, за счет визуализируемого контроля процессов формирования и рассасывания медикаментозных инфильтратов с помощью УЗИ.

Научно-практическая ценность работы и реализация результатов исследования. Тема диссертации является составной частью плана научно-исследовательской работы кафедры общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию и лаборатории прикладной биомеханики и биотехнологии Института прикладной механики Уральского отделения РАН.

Исследование динамики размеров постинъекционных медикаментозных инфильтратов в подкожно-жировой клетчатке при подкожных инъекциях растворов лекарственных средств с определенными показателями объема, температуры и осмотической активности позволило оценить значение физико-химических показателей качества лекарств для локальной постинъекционной токсичности и предложить воду в роли высокоэффективного средства для предотвращения постинъекционного некроза клетчатки при инъекциях чрезмерно концентрированных лекарственных препаратов.

Изучены закономерности процессов формирования и рассасывания инфильтратов ПЖК при инъекциях растворов глюкозы, магния сульфата, натрия хлорида, натрия метамизола, натрия диклофенака, натриевых солей бета-лактамных антибиотиков с учетом показателя осмотической активности и величины объема вводимого раствора. Предложены безопасные способы инъекций концентрированных растворов лекарственных средств, основанные на предварительном разведении их водой до изоосмотического уровня и на визуализации рассасывания медикаментозного инфильтрата с помощью УЗИ, а также способ предотвращения постинъекционного некроза подкожно-жировой клетчатки за счет обкалывания возникшего инфильтрата водой для инъекции сначала по периферии, а затем его центральной части.

Обнаружено, что постинъекционный некроз ПЖК, возникающий при ошибочном введении в клетчатку гипертонических растворов глюкозы, магния сульфата, натрия хлорида, натрия метамизола и натриевых солей бета-лактамных антибиотиков обусловлен патологической ролью такого

неспецифического физико-химического фактора, как чрезмерная гиперосмотичность препаратов. Показано, что своевременное устранение гиперосмотической активности растворов указанных лекарств с помощью воды для инъекции или гипоосмотических растворов типа 0,25% новокаина предотвращает развитие некроза в постинъекционном инфильтрате ПЖК.

Внедрение в практику. Результаты исследований внедрены в процесс обучения студентов и врачей на кафедре общей и клинической фармакологии Ижевской государственной медицинской академии, используются в практической деятельности врачами ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница УР», а также легли в основу 4-х патентов на изобретения: «Способ инъекции в мягкие ткани» (патент РФ на изобретение № 2328318), «Способ повышения безопасности инъекций» (патент РФ на изобретение № 2340361), «Способ повышения постинъекционной безопасности лекарств при многократных внутримышечных инъекциях» (Патент на изобретение РФ № 2350358) и «Способ обкалывания медикаментозного инфильтрата» (патент РФ на изобретение № 2333001).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Подкожные инъекции растворов 10% натрия хлорида, 10% лидокаина гидрохлорида, 25% магния сернокислого, 40% глюкозы, 50% натрия метамизола и 50% бета-лактамовых антибиотиков образуют инфильтраты подкожно-жировой клетчатки, способные воспаляться и трансформироваться в постинъекционный некроз из-за чрезмерной дегидратации ткани, поскольку немедленные их разведение посредством обкалывания инфильтрата водой для инъекции предотвращает развитие постинъекционного некроза.

2. Локальная гипотермия, нормализация осмотической активности и уменьшение величины объема концентрированного лекарственного препарата, а также укорочение интервала времени между моментом возникновения медикаментозного инфильтрата и началом его обкалывания водой для инъекции в условиях локальной гипотермии за счет прикладывания пузыря со льдом снижают постинъекционную локальную токсичность растворов для подкожно-жировой клетчатки.

3. Ультразвуковое исследование мягких тканей в местах инъекций гипертонических растворов лекарственных средств может быть использовано для визуализации процессов формирования и рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов в клетчатке.

Апробация работы.

Результаты работы и основные положения диссертации доложены на 4-й Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии, реаниматологии, трансфузиологии и интенсивной терапии» (Геленджик, 2007 г.); на 3-м съезде фармакологов России (Санкт-Петербург, 23 – 27 сентября 2007 г.); на ХУ1 Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Саранск, 18 – 20 сентября 2007 г.), на 1-м международном семинаре «Инфекция в акушерстве и перинатологии» (Москва, 3 – 6 апреля 2007 г.); на 2-й международной

конференции «Проблема безопасности в анестезиологии» (Москва, 3 – 4 октября 2007 г.).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, получено 4 патента на изобретения.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 рисунками и 23 таблицами, включает в себя обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, представленный 271 источником, в том числе 114 зарубежными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач проведен ретроспективный анализ 2700 карт стационарных больных, госпитализированных в отделение гнойной хирургии МУЗ «ГКБ № 2» города Ижевска в 2007 году, включая 32 пациента, госпитализированных по поводу постинъекционных абсцессов. Проведен ретроспективный анализ перечня препаратов, вызывающих постинъекционные инфильтраты и абсцессы, определен перечень лекарственных средств, назначенных внутривенно, внутримышечно и подкожно на курс лечения. При этом определено количество назначаемых ежедневно каждому пациенту инъекций, проанализированы технологии инъекционных введений концентрированных растворов лекарственных средств в стационарных и амбулаторных условиях, наличие врачебных указаний на контроль формирования и рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов.

Определены показатели осмотической активности концентрированных растворов лекарственных средств, наиболее часто вызывающих постинъекционные воспалительные инфильтраты и абсцессы. При этом осмотическая активность растворов лекарственных средств определена в мОсм/л воды криоскопически с помощью осмометра OSMOMAT-030 RS производства фирмы ANSELMA Industries (Австрия). В случае исследования растворов, имеющих суммарную концентрацию веществ более 2%, растворы разводили бидистиллированной водой для уменьшения их концентрации до 1%. Перед началом измерений прибор калибровали путем измерения осмолярности бидистиллированной воды и раствора калибратора, с известной осмолярностью, а именно – 0 и 300 мОсм/л соответственно.

В экспериментальных и лабораторных исследованиях использованы растворы 35 лекарственных средств. Проведено 364 опыта на 40 бодрствующих 2-х месячных поросятах по изучению особенностей формирования и рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки и в ягодичной мышце. Для инъекций использованы концентрированные

растворы лекарственных средств при различной степени разведения водой для инъекций, раствором 0,9% натрия хлорида и раствором 0,25% новокаина. Процесс рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов при подкожных инъекциях определялся визуально путем регистрации в динамике с помощью линейки размеров постинъекционной папулы и изменения цвета кожи над инфильтратом *ad oculus*, а при внутримышечных инъекциях – путем ультразвукового исследования ягодичной мышцы с использованием аппарата Aloca SSD-900 (Япония), снабженным высокочастотным датчиком. При ультразвуковом исследовании визуализировали постинъекционный инфильтрат, определяли его размеры и динамику при рассасывании. Помимо этого определялась выраженность постинъекционной воспалительной реакции по интенсивности гиперемии кожи в зоне инфильтрата.

В клинических условиях на 15 пациентах отделения гнойной хирургии проведено изучение динамики формирования и рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов в подкожно-жировой клетчатке, либо в ягодичной мышце, возникших при инъекции раствора 0,9% натрия хлорида или раствора одного из препаратов (анальгина, диклофенака натрия, глюкозы или магнезии сульфата), инъекции которых осуществлялись в процедурном кабинете по назначению лечащих врачей в соответствии с состоянием пациентов. Оценка инфильтрирования ПЖК производилась визуально, а инфильтрирование мышцы оценивалось с помощью УЗИ с применением аппарата Aloca SSD-900.

В лабораторных исследованиях проведены опыты с кровью пациентов МУЗ «ГКБ № 2» для определения осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) до и после локального взаимодействия *in vitro* порции крови с препаратами в соотношении 1:1 при +24°C. Определение ОРЭ производили при комнатной температуре по общепринятой методике.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы BIOSTAT, предназначенной для статистической обработки медицинских исследований. Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), коэффициент достоверности (\pm), коэффициент корреляции (r). Степень различий показателей определяли в каждой серии по отношению к исходным показателям в контрольной серии. Разницу значений считали достоверной при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами ретроспективный анализ причин госпитализации 2700 человек пациентов в отделение гнойной хирургии ГКБ № 2 города Ижевска на протяжении 2007 года показал, что из них 32 пациента были госпитализированы с постинъекционными абсцессами, возникшими в мягких тканях после внутримышечных, внутривенных и подкожных инъекций растворов 2,5% диклофенака натрия (диклогена, ортофена) (17 человек), 50%

метамизола натрия (анальгина) (2 человека), баралгина (2 человека), 25% магния сульфата (3 человека), 40% глюкозы (2 человека), цефтриаксана (4 человека) и цефазолина натрияевая соль (1 человек), произведенных в амбулаторных и домашних условиях.

Проведенное нами анкетирование 10 медицинских сестер, производящих инъекции в процедурных кабинетах, показало, что постинъекционные воспалительные инфильтраты встречались им, однако врачи при этом не производили соответствующих записей в историях болезней и не корректировали инъекции препаратов. Данные анкет свидетельствуют о том, что воспалительный процесс в медикаментозных инфильтратах в ПЖК и в скелетной мышце наиболее вероятен при инъекциях растворов 40% глюкозы, 10% натрия хлорида, 10% кальция хлорида и 25% магния сульфата.

Из содержания анкет следует, что 9 из 10 медицинских сестер процедурных кабинетов при наличии воспалительных постинъекционных инфильтратах в области предыдущих инъекций, сопровождающихся чувством боли, производили инъекции в эту же часть тела, но для уменьшения болезненности при последующих инъекциях разводили препараты в 2 - 3 раза раствором 0,25% новокаина.

Проведенный нами анализ технологии внутримышечных инъекций антибиотиков показал, что в соответствии с общепринятой методикой порошки натриевых солей антибиотиков массой 1 грамм растворяются в 2 – 3 мл (массой 2 грамма – в 4 – 6 мл) раствора 0,9% натрия хлорида. При используются шприцы объемом 5 или 10 мл, в которых используются растворы с 50% концентрацией антибиотика (например цефазолина или цефтриаксана).

Нами проведено выяснение осмотической активности указанных растворов. Оказалось, что в полном соответствии со общепринятыми стандартами качества осмотическая активность растворов для инъекций не исследуется, поэтому показатель осмотической активности растворов химиотерапевтических средств отсутствует в среди контролируемых показателей их качества. В связи с этим нами самостоятельно проведено определение осмотической активности препаратов некоторых производителей.

Показано, что уровню осмотической активности нормальной плазмы крови человека (280-300 мОсм/л воды) соответствуют только раствор 0,9% натрия хлорида и раствор 5% глюкозы. Остальные препараты обладают гипо- или гиперосмотической активностью (Рис.1). При этом растворение одной и того же количества натриевой соли того или иного препарата или разведение концентрированных растворов лекарств различными растворителями приводит к получению растворов с различной осмотической активностью. В частности, растворение 1 или 1,5 г натриевой соли пенициллина или цефалоспорины водой для инъекции, раствором 0,9% натрия хлорида или раствором 0,25% новокаина приводит к получению растворов с различной осмотической активностью (Рис.2).

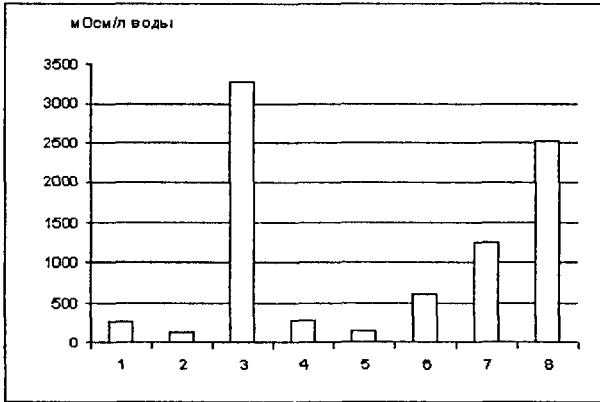


Рис. 1. Величина осмотической активности растворов натрия хлорида и глюкозы различной концентрации: 1 – натрия хлорид 0,9%, 2 – натрия хлорид 0,45%, 3 – натрия хлорид 10%, 4 – глюкоза 5%, 5 – глюкоза 2,5%, 6 – глюкоза 10%, 7 – глюкоза 20%, 8 – глюкоза 40%.

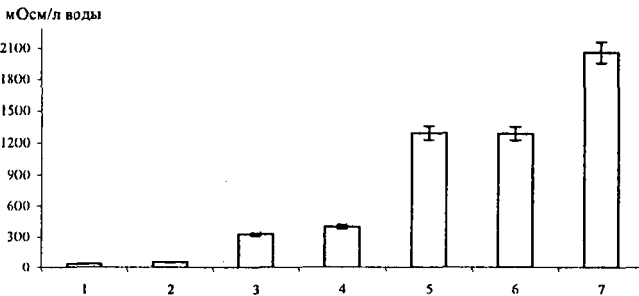


Рис. 2. Величина осмотической активности растворов натриевых солей пенициллиновых и цефалоспориновых антибиотиков: 1 – раствор 1% цефазолина натрия (на воде для инъекции), 2 – раствор 1% цефазолина натрия и 0,25% новокаина, 3 – раствор 1% цефазолина натрия и 0,9% натрия хлорида, 4 – раствор 10% цефазолина натрия и 0,25% новокаина, 5 – Раствор 50% цефазолина натрия и 0,9% натрия хлорида, 6 – раствор 50% цефазолина натрия и 0,9% натрия хлорида, 7 – раствор 50% амписида (1 г ампициллина натрия и 0,5 г сульбактама натрия)

Так растворы 1% беталактамого антибиотика, полученные растворением 1 г сухого порошка в 100 мл воды для инъекции либо в 100 мл раствора 0,25% новокаина, обладают гипоосмотической активностью, тогда как раствор 1% беталактамого антибиотика, полученный растворением 1 г порошка антибиотика в 100 мл раствора 0,9% натрия хлорида, обладают гиперосмотической активностью. Растворы, полученные растворением 1 или 1,5 г сухого порошка натриевых солей антибиотиков в 2 мл раствора 0,9% натрия хлорида или прилагаемого растворителя, обладают гиперосмотической активностью. Так, при использовании в качестве растворителя раствора 0,9% натрия хлорида осмотическая активность соответствующих растворов цефазолина натрия, цефотаксима натрия (цефабола), ампициллина натрия и сульбактама натрия (амписида) равна соответственно $1292 \pm 23,3$ ($P < 0,05$, $p = 5$), $1285 \pm 19,5$ ($P < 0,05$, $p = 5$) и $2060 \pm 22,7$ ($P < 0,05$, $p = 5$) мОсм/л воды (соответственно).

Кроме этого, выраженной гиперосмотической активностью обладают также и растворы 50% натрия метамизола (анальгина), 50% беталактамых антибиотиков, 25% магнезии сульфата и ортофена. Их разведение различными растворителями позволяет уменьшать осмотическую активность, но с различной эффективностью. В частности, при разведении указанных препаратов водой для инъекции осмотическая активность может быть снижена ниже уровня изоосмотичности плазмы крови человека, а при разведении препаратов раствором 0,9% натрия хлорида осмотическая активность не достигает уровня изоосмотичности плазмы (280 - 300 мОсм/л воды).

Вслед за этим нами были проведены клинические исследования динамики рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов в ягодичной мышце в 2-х группах взрослых людей при внутримышечных инъекциях исследуемых препаратов. Контрольная группа состояла из 5 взрослых добровольцев. Им производились внутримышечные инъекции по 2 мл раствора 0,9% натрия хлорида. Опытная группа состояла из пациентов хирургического отделения, которым производились инъекции по 2 мл раствора 50% метамизола натрия (5 человек), по 2 мл раствора ортофена (2,5% диклофенака натрия) (5 человек), по 2 мл раствора 25% магния сульфата (5 человек) и по 2 мл раствора 50% цефазолина натрия. Инъекции добровольцам и пациентам по назначению лечащих врачей осуществлялись в верхненаружный квадрант ягодичной мышцы медицинскими сестрами в процедурном кабинете.

Показано, что в отличие от раствора 0,9% натрия хлорида, препараты, представляющие собой гиперосмотические растворы солей натрия и магния, вызывают при обычной технологии внутримышечной инъекции формирование в мышце плотных болезненных шарообразных инфильтратов, которые рассасываются обычно самостоятельно за период 2 - 9 минут. Наиболее вероятно болезненный постинъекционный инфильтрат появляется после инъекции 2 мл раствора 2,5% диклофенака натрия (ортофена). Возникающий инфильтрат сохраняется до 8 - 9 минут, ощущается при

пальпации и визуализируется методом УЗИ в виде шарообразного болезненного уплотнения диаметром около 1,3 см (Рис. 3).

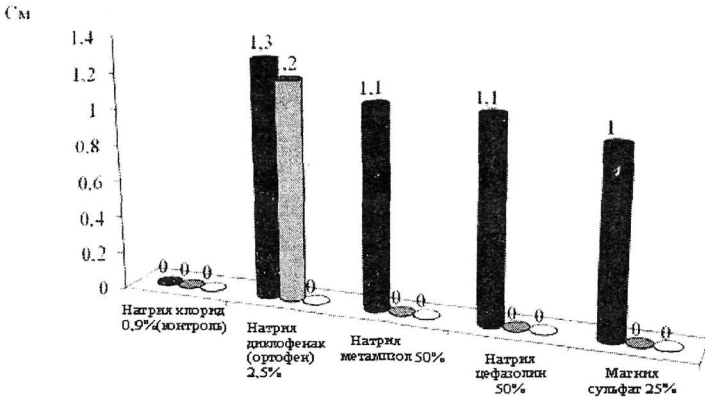


Рис.3. Размеры постинъекционных медикаментозных инфильтратов в ягодичных мышцах взрослых пациентов через 1 минуту после инъекции препаратов. Условные обозначения:

- - болюсная инъекция по 2 мл,
- ▨ - медленная инъекция по 2 мл на протяжении 1 минуты,
- - болюсные инъекции по 0,5 мл на расстоянии 0,5 см друг от друга.

Показано, что замедленное инфильтрирование ягодичной мышцы либо дробное введение 2 мл в виде 4-х инъекций по 0,5 мл на расстоянии 0,5 см друг от друга ускоряет рассасывание постинъекционных инфильтратов при внутримышечных инъекциях гипертонических растворов исследованных лекарственных средств. Причем, наиболее эффективным способом уменьшения постинъекционной локальной агрессивности концентрированных лекарственных средств является замена однократной инъекции на дробные инъекции, производимые по типу «обкалывания» тканей, поскольку практически полностью исключает появление плотного болезненного постинъекционного инфильтрата после инъекции исследованных нами концентрированных растворов, включая раствор 2,5% натрия диклофенака.

Параллельно с этим особенности рассасывания клетчаточных инфильтратов, образованных инъекциями изо- и гипертонических растворов, изучены нами в экспериментальных условиях с использованием 2-х месячных бодрствующих поросят. Под кожу передней стенки живота производились инъекции растворов 50% цефазолина натрия (осмотическая активность препарата 1015 мОсм/л воды), 40% глюкозы (осмотическая активность препарата 1230 мОсм/л воды), 25% магнезии сульфата (осмотическая активность препарата 1160 мОсм/л воды), 10% натрия хлорида (осмотическая активность препарата 3280 мОсм/л воды), 0,9%

натрия хлорида (осмотическая активность 280 мОсм/л воды), 5% глюкозы (осмотическая активность препарата 290 мОсм/л воды), 6% магнeзии сернокислой (осмотическая активность 295 мОсм/л воды) и 10% цефазолина натрия (осмотическая активность препарата 205 мОсм/л воды). Локальная гипо-, нормо- и гипертермия области инъекции обеспечивалась за счет прикладывания к ней соответственно пузыря со льдом, либо грелки с теплой водой при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ или $+60^{\circ}\text{C}$ сразу же после инъекции. Продолжительность рассасывания оценивалась визуально по исчезновению папулы.

Полученные результаты показывают, что инфильтраты, образованные инъекциями растворов магнeзии сульфата с концентрацией менее 1 % рассасываются бесследно за период до 10 - 15 минут после инъекции, а инфильтраты, образованные инъекциями растворов с концентрацией магнeзии сульфата более 10% не рассасываются на протяжении 60 минут наблюдения. Более того, они воспаляются, а через сутки инфильтраты некротизируются (Рис. 4).

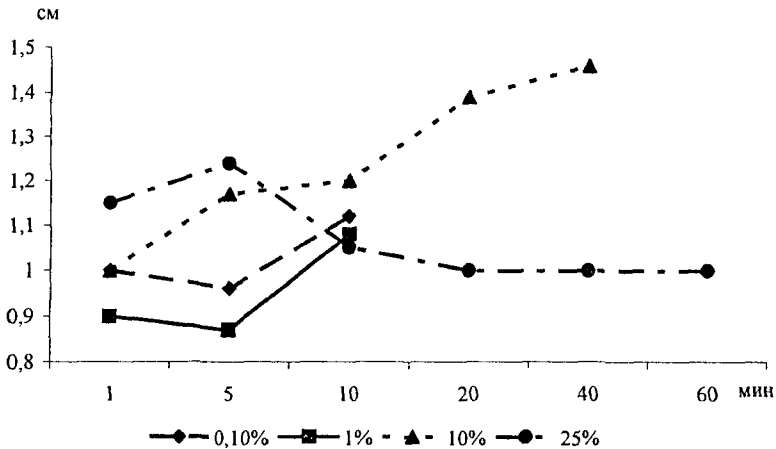


Рис. 4. Продолжительность рассасывания и динамика размеров (величин диаметров) постинъекционных инфильтратов в подкожно-жировой клетчатке поросят, образованных инъекциями по 1 мл растворов с различной концентрацией магнeзии сульфата.

Подобные же результаты получены при инъекциях растворов иных препаратов с различной их концентрацией. Исследование роли локальных термовоздействий показало, что нагревание укорачивает, а охлаждение удлиняет период рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов, вызванных подкожными инъекциями изотонических растворов натрия хлорида, глюкозы, магнeзии сульфата и гипотонического

раствора натрия цефазолина, но при инъекциях раствора 10% натрия хлорида нагревание не укорачивает, а удлиняет рассасывание инфильтратов, приводя к постинъекционным некрозам. При этом локальная гипотермия предотвращает развитие постинъекционного некроза и ускоряет рассасывание инфильтратов, созданных гипертоническими растворами глюкозы, магнeзии сульфата и натрия хлорида (Табл. 1).

Таблица 1. – Продолжительность (в мин) рассасывания подкожных медикаментозных инфильтратов передней брюшной стенки 2-х месячных поросят в условиях локальной гипо-, нормо- и гипертермии. Термовоздействие начато сразу же после инъекции.

Охлаждение пузырем со льдом	Нормотермия	Нагревание грелкой с водой при +37° С
Инъекция 0,2 мл раствора 25% магнeзии сульфата		
29,67 ± 1,9* (n = 5)	34,34 ± 2,6 (n = 5)	41,98 ± 2,5* (n = 5)
Инъекция 0,2 мл раствора 40% глюкозы		
31,47 ± 1,0* (n = 5)	36,33 ± 1,8 (n = 5)	46,12 ± 2,6* (n = 5)
Инъекция 0,2 мл раствора 10% натрия хлорида		
51,78 ± 2,4* (n = 5)	72,89 ± 16,7 (n = 5)	Инфильтрат не рассосался и некротизировался (n = 5)
Инъекция 0,2 мл раствора 50% натрия цефазолина		
27,86 ± 1,8* (n = 5)	32,84 ± 2,2 (n = 5)	39,48 ± 2,3* (n = 5)
Инъекция 0,2 мл раствора 0,9% натрия хлорида		
23,11 ± 0,8* (n = 5)	19,87 ± 0,7 (n = 5)	16,27 ± 0,6* (n = 5)
Инъекция 0,2 мл раствора 5% глюкозы		
22,47 ± 1,0* (n = 5)	19,33 ± 0,8 (n = 5)	15,12 ± 0,6* (n = 5)
Инъекция 0,2 мл раствора 6% магнeзии сульфата		
22,89 ± 1,0* (n = 5)	19,64 ± 0,6 (n = 5)	17,03 ± 0,6* (n = 5)
Инъекция 0,2 мл раствора 10% натрия цефазолина		
23,00 ± 0,9* (n = 5)	19,56 ± 0,6 (n = 5)	16,14 ± 0,7* (n = 5)

Примечание: * - достоверно при $P \leq 0,05$ по сравнению с аналогичными данными, полученными в условиях нормотермии.

В отдельной серии экспериментов на бодрствующих поросятах была исследована динамика рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов в ПЖК, образованных растворами 0,9% натрия хлорида, 10% натрия хлорида, 25% магния сульфата и 40% глюкозы при инъекциях в объемах 0,1, 0,5, 1 и 2 мл под кожу передней стенки живота в условиях нормотермии. Показано, что динамика рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов в ПЖК, образованных подкожными инъекциями растворов объемами в диапазоне от 0,1 до 2 мл, определяется величиной объема. Причем, увеличение объема раствора 0,9% натрия хлорида в 20 раз продляет продолжительность рассасывания постинъекционного инфильтрата не более, чем в 1,5 раза. При этом инфильтраты рассасываются бесследно. Увеличение объема вводимых гипертонических (гиперосмотических) растворов 40% глюкозы, 25% магния сульфата и 10% натрия хлорида в 20 раз ведет к существенному повышению локальной токсичности этих препаратов для ПЖК, поскольку при этом постинъекционные инфильтраты не рассасываются, а некротизируются.

Самостоятельная серия экспериментов на поросятах посвящена исследованию особенностей рассасывания постинъекционных инфильтратов в ПЖК при повторных подкожных инъекциях. Показано, что повторные инъекции раствора 0,9% натрия хлорида, производимые под кожу в область образованного инфильтрата при предыдущей инъекции, удлиняют период его полного рассасывания, но не ведут к развитию постинъекционного некроза. В то же время, повторные подкожные инъекции растворов 10% натрия хлорида, 25% магния сульфата, 40% глюкозы или 50% цефазолина натрия, производимые в образованные ими инфильтраты, препятствуют их рассасыванию, более того, способствуют их воспалению и некрозу.

Анализ динамики рассасывания (или воспаления) постинъекционных инфильтратов при отсроченном и беспорядочном их обкалывании растворами 0,9% натрия хлорида и 0,25% новокаина показал низкую протекторную эффективность общепринятых методов обкалывания, поскольку они не обеспечивают своевременность и равномерность разведения токсичного раствора во всей толще инфильтрированной ткани, и показал высокую эффективность предложенного нами немедленного или предварительного обкалывания области инфильтрата холодной водой для инъекции. При этом предварительно определяют показатель осмотической активности раствора, введенного в ПЖК, затем незамедлительно определяют локализацию и размер инфильтрата, в качестве средства, тормозящего повреждение тканей, вводят охлажденную до 0° С воду для инъекции в объеме, обеспечивающем нормализацию осмотического давления введенного раствора, причем первоначально половину объема вводят в виде последовательных инъекций по периферии образованного инфильтрата, а другую половину объема - в его центральную часть. Высокая эффективность способа подтверждена в опытах на поросятах, а оригинальность - получением патента на изобретение (патент РФ на изобретение № 2333001).

Опыты на поросятах с внутримышечными инъекциями гиперосмотических средств показали, что постинъекционный некроз может возникнуть при повторных инъекциях в одно и то же место, что удлиняет продолжительность медикаментозного инфильтрирования и повышает локальную токсичность лекарств. Показано, что бесконтрольное (слепое) многократное инъекционное введение лекарств в одно и то же место и отсутствие контроля за рассасыванием постинъекционного медикаментозного инфильтрата способствует запоздалой диагностике постинъекционного некроза, что, в свою очередь, снижает эффективность борьбы с этим осложнением, поскольку не обеспечивает своевременное и точное инъекционное введение в инфильтрат растворов. Для профилактики локальных постинъекционных осложнений при многократных инъекциях предложен способ визуализированного прокола тканей на максимально возможном удалении от мест предыдущих инъекций. Способ признан изобретением с выдачей патента № 2350358.

Проведенные дополнительные исследования в этом направлении позволили разработать новый способ инъекции в мягкие ткани, отличающийся тем, что в глубине мягких тканей выбирают с помощью УЗИ конкретный участок для медикаментозной инфильтрации, после чего непрерывно контролируют состояние его медикаментозного инфильтрирования и рассасывания, а инъекцию начинают с пробной инъекции 1 мл новокаина. Если созданный при этом инфильтрат рассасывается не дольше 1,5 минут, начинают дробно по 1 мл вводить лекарственное средство под ультразвуковым контролем точности введения каждой порции и интенсивности рассасывания инфильтратов. Причем каждую очередную порцию лекарства вводят после полного рассасывания инфильтрата, созданного предыдущей порцией.

Установлено, что непрерывная визуализация и постоянный контроль динамики рассасывания каждого очередного образованного постинъекционного инфильтрата в глубине мягких тканей позволяет контролировать процесс завершения рассасывания за 3 минуты и своевременно выявлять прекращение процесса рассасывания. Причем, при рассасывании постинъекционного инфильтрата за период времени более 3-х минут после инъекции предлагается прекратить дальнейшее введение лекарственного средства, и вместо него ввести в область инфильтрата 10 мл раствора 0,25 – 0,5% новокаина, являющегося эффективным средством предотвращения постинъекционного некроза, поскольку обеспечивает 11-ти кратное разведение препарата в ткани, достаточное для устранения физико-химической агрессивности большинства лекарственных препаратов.

Данный способ признан отвечающим изобретательскому уровню, а формула изобретения признана охраноспособной с выдачей патента РФ на изобретение № 2328318.

Вслед за этим мы обратили внимание на то, что локальная токсичность части антибиотиков и других лекарств может быть вызвана не столько их гиперосмотической, сколько ангиоспастической активностью из-за наличия в

них катионов калия. В связи с этим мы предположили, что предотвратить спазм сосудов и ишемическое повреждение инфильтрированного участка можно с помощью локального охлаждения. Результаты проведенных экспериментов на поросятах подтвердили наше предположение (Табл.2).

Таблица 2 – Изменение цвета кожи над подкожным инфильтратом и динамика постинъекционных папул, вызванных подкожными инъекциями поросятам 0,1 или 0,2 мл раствора 4% калия хлорида при +45°C или +20°C.

Время, прошедшее с момента инъекции	Инъекция 0,1 мл под кожу		Инъекция 0,2 мл под кожу	
	При +42°C (n = 5)	При +20°C (n = 5)	При +42°C (n = 5)	При +20°C (n = 5)
0	Папула, кожа над ней бледно-розового цвета	Папула, кожа над ней бледно-розового цвета	Папула, кожа над ней бледно-розового цвета	Папула, кожа над ней бледно-розового цвета
5 минут	Папула, кожа над ней бледно-серого цвета	Папула, кожа над ней физиологической окраски	Папула, кожа над ней бледно-серого цвета	Папула, кожа над ней физиологической окраски
30 минут	Папула рассосалась	Папула рассосалась	Папула, кожа над ней багрово-синюшного цвета	Папула рассосалась
24 часа	Нет следов папулы и инфильтрата	Нет следов папулы и инфильтрата	Постинъекционный некроз	Нет следов инфильтрата

Проведенные вслед за этим уточняющие эксперименты позволили разработать способ фармакохолодовой защиты подкожно-жировой клетчатки от постинъекционного некроза при подкожной инъекции раствора 4% калия хлорида. Оказалось, что для эффективной защиты от препарата калия желательно предварительно произвести инфильтрационную анестезию, например за счет инъекции равного объема холодного раствора 1% лидокаина гидрохлорида, и приложить пузырь со льдом вплоть до развития стойкой холодовой гиперемии. Данный способ повышения безопасности инъекций признан изобретением с выдачей патента № 2340361.

Таким образом, величина объема, осмотической активности и температурного режима растворов лекарственных средств при инъекциях в

ПЖК оказывает существенное влияние на их неспецифическую локальную токсичность, динамику рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов и исход инфильтрирования.

ВЫВОДЫ

1. Качественные растворы натрия хлорида, глюкозы, магнeзии сульфата, натрия диклофенака и бeталактамногo антибиотиков, соответствующие современным требованиям, предъявляемым к растворам для инъекций, могут иметь гипо-, изо- и гипeрoсмотическую активность из-за отсутствия контроля осмотической активности. При этом величина осмотической активности препаратов находится в прямой зависимости от величины суммарной концентрации растворенных осмотически активных веществ. Причем, растворы 50% натрия метамизола (анальгина), 50% бeталактамногo антибиотиков, 25% магнeзии сульфата и препараты 2,5% диклофенака натрия обладают чрезмерной гипeрoсмотической активностью, способной вызвать формирование постинъекционных воспалительных инфильтратов в скелетной мышце и в подкожно-жировой клетчатке.

2. Разведение концентрированных растворов лекарственных средств в 4 – 8 раз водой для инъекций, растворами 0,25% новокаина или 0,9% натрия хлорида позволяет эффективно снижать их осмотическую активность и постинъекционную локальную токсичность для мягких тканей, повышая безопасность инъекционного введения лекарств.

3. Локальная токсичность концентрированных растворов глюкозы, магнeзии сульфата и различных препаратов, представляющих собой соли натрия, обусловлена чрезмерной гипeрoсмотической активностью, опасность которой наиболее высока для подкожно-жировой клетчатки, поэтому ошибочное введение таких препаратов в клетчатку способно вызвать постинъекционный воспалительный инфильтрат, а затем и некроз клетчатки.

4. Запоздалое и беспорядочное обкалывание растворами 0,9% натрия хлорида или 0,25% новокаина постинъекционного медикаментозного инфильтрата, образованного гипертоническими растворами лекарственных средств, не обеспечивает своевременное и эффективное разведение препаратов в инфильтрированных тканях и защиту их от постинъекционного некроза.

6. Ультразвуковое исследование мышечной ткани в области болюсного инъекционного введения растворов лекарственных средств в объеме более 1 мл обеспечивает визуализацию процесса формирования медикаментозного инфильтрата и его локализацию, а также интенсивность, полноту и продолжительность рассасывания инфильтрата, что позволяет выявлять участки мышечной ткани с короткими, умеренными и чрезмерно длительными периодами рассасывания медикаментозных инфильтратов.

7. Продолжительность рассасывания клетчаточных постинъекционных медикаментозных инфильтратов в условиях локальной гипо- и гипертермии зависит от осмотической активности растворов лекарственных средств.

Инфильтраты, образованные изотоническими растворами, рассасываются в условиях локального охлаждения за более длительный период времени, чем в условиях нормо- и гипертермии. Инфильтраты, образованные гипертоническими растворами, рассасываются в условиях локального охлаждения за более короткий промежуток времени, чем в условиях нормо- и гипертермии. Локальная гипертермия области инфильтрата, образованного раствором 10% натрия хлорида, не только препятствует рассасыванию инфильтрата, но и способствует развитию постинъекционного некроза, тогда как локальное охлаждение укорачивает процесс рассасывания инфильтрата и предотвращает возникновение постинъекционного некроза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ультразвуковая визуализация мягких тканей при подкожных, внутримышечных и внутривенных инъекциях позволяет выявлять наличие и локализацию постинъекционных медикаментозных инфильтратов, определять динамику их формирования и рассасывания, а также своевременно выявлять появление угрозы развития остинъекционного некроза.

2. Для повышения эффективности и безопасности инъекций 2-х и более мл растворов лекарственных препаратов в глубокие слои мягких тканей лекарства следует вводить под контролем УЗИ порциями по 1 – 1,5 мл после полного рассасывания медикаментозного инфильтрата, созданного предыдущей порцией.

3. Для повышения безопасности инъекций препаратов, содержащих катионы калия, их следует вводить охлажденными до $+18 - +20^{\circ}\text{C}$, место предполагаемой инъекции следует предварительно охладить, приложив к нему пузырь со льдом вплоть до развития стойкой холодовой гиперемии, а в образовавшийся по ошибке инфильтрат в подкожно-жировой клетчатке следует ввести равный по объему холодный раствор 1% лидокаина гидрохлорида.

4. При случайном введении в подкожно-жировую клетчатку гипертонического раствора лекарственного средства с образованием постинъекционного медикаментозного инфильтрата инфильтрат следует немедленно обколоть охлажденной до 0°C водой для инъекций по периферии вплоть до создания полного (замкнутого) инфильтрационного кольца, затем такое же количество воды следует ввести в центральную часть инфильтрата.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ

1. Urakov A.L. Clinical significance of physical-chemical processes determining qualitative and quantitative characteristics of post-injection diffusion of drug solutions in patient's soft tissues / A.L.Urakov, V.B.Demytyev, N.A.Urakova, P.Yu.Sadilova, N.A.Mikhajlova, S.V.Suslonova, L.B.Ivanova// Химическая физика и мезоскопия. - 2007. - Т. 9. - № 2. - С. 105 – 111.

2. Ураков А.Л. Физико-химические особенности медикаментозного инфильтрирования тканей / А.Л.Ураков, Н.А.Уракова, Н.А.Михайлова, Л.Б.Иванова // Морфологические ведомости. - 2007. - № 1 – 2. - С. 225 – 227.

3. Михайлова Н.А. Термозависимость противомикробного действия растворов химиотерапевтических средств / Н.А.Михайлова, Н.А.Уракова, Л.Б.Иванова // Материалы I международного семинара «Инфекция в акушерстве и перинатологии». (Москва, 3 – 6 апреля 2007 г.). М. -2007. - С. 105 –106.

4. Уракова Н.А. Нормализация осмотической активности как путь улучшения качественного состояния растворов бета-лактамов антибиотиков, предназначенных для инъекций в мягкие ткани / Н.А.Уракова, Л.Б.Иванова // Материалы I международного семинара «Инфекция в акушерстве и перинатологии». (Москва, 3 – 6 апреля 2007 г.). М. - 2007. - С. 152 – 153.

5. Ураков А.Л. Способы повышения локальной постинъекционной безопасности растворов лекарственных средств / А.Л.Ураков, Н.А.Уракова, Н.А.Михайлова, Л.Б.Иванова, И.В.Елхов // Вестник интенсивной терапии. - 2007. - № 5. - С. 215 – 216.

6. Ураков А.Л. Способ предотвращения постинъекционного некроза подкожно-жировой клетчатки вследствие ошибочного введения 40% глюкозы при гипогликемической коме / А.Л.Ураков, Н.А.Уракова, Л.Б.Иванова, Е.Ю.Бендерская // Материалы ХУ1 Российского симпозиума по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Саранск, 18 – 20 сентября 2007 г.). Саранск: Изд-во Мордовского университета. - 2007. - С. 244 – 245.

7. Иванова Л.Б. Локальные термогидродинамические возможности повышения безопасности процедуры внутривенных инъекций растворов 10% и более концентрированных лекарственных средств // Психофармакология и биологическая наркология. - 2007. - Т. 7. - Спец. Вып. Ч. 1. - С. 1708 - 1709.

8. Иванова Л.Б. Значение показателя концентрации лекарственных средств в растворах для предсказания их осмотической активности / Л.Б.Иванова, Е.Ю.Бендерская // Психофармакология и биологическая наркология. - 2007. - Т. 7. Спец. Вып.- Ч. 1. - С. 1709.

9. Ураков А.Л. Гипо- и гиперосмотичность современных растворов местных анестетиков как причины их неспецифической местной токсичности / А.Л.Ураков, Н.А.Уракова, Н.А.Михайлова, Л.Б.Иванова // Сборник тезисов 2-й международной конференции «Проблемы безопасности в анестезиологии» (Москва, 4 октября 2007 г.) М.: Нью Полиграф. -2007. - С.105.

10. Ураков А.Л. Несовершенство существующих стандартов качества растворов, предназначенных для инъекций, как причина их постинъекционной агрессивности в инфильтрированных тканях / А.Л.Ураков, Л.Б.Иванова, Д.М.Гордон, Е.Ю.Бендерская. // Труды Ижевской государственной медицинской академии: Сб. науч. Ст. Том 45. Ижевск, - 2007. - С.37 – 38.

11. Уракова Н.А. Постинъекционное повреждение пождочно-жировой клетчатки / Н.А.Уракова, Н.А.Михайлова, Л.Б.Иванова, Е.Ю.Бендерская // Морфологические ведомости. - 2008. - № 1 – 2. - С. 319 – 320.

12. Уракова Н.А. Гиперосмотическая активность препаратов как причина постинъекционных осложнений и способы их предотвращения / Н.А.Уракова, Н.А.Михайлова, Т.Н.Стрелкова, Л.Б.Иванова, В.И.Шахов// Проблемы экспертизы в медицине. - 2008. - № 2. - С. 27 – 29.

ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ инъекции в мягкие ткани [Текст]: пат. 2328318 Рос. Федерация: МПК⁷ А 61М 5/178, А61В 8/00, А61К 31/245, А61Р 23/02, А61М 5/158/ Ураков А.Л., Уракова Н.А., Дементьев В.Б., Иванова Л.Б.. заявитель и патентообладатель Институт прикладной механики УрО РАН. - №2007107986/14(008669); заявл.02.03.2007,опубл. 10.07.2008, Бюл. № 19.- 4с.

2. Способ обкалывания постинъекционного медикаментозного инфильтрата [Текст]: пат. 2333001 Рос. Федерация: МПК⁷ А61К 33/14, А61К 33/06, А61Р 43/00, А61М 5/00 / Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Иванова Л.Б., Уракова Н.А., Бендерская Е.Ю., Дементьев В.Б. заявитель и патентообладатель Институт прикладной механики УрО РАН. - № 2007107020/14(007631); заявл.26.02.2007; опубл. 10.09.2008 Бюл. № 25. - 5 с.

3. Способ повышения безопасности инъекций [Текст]: пат. 2340361 Рос. Федерация: МПК⁷ А61М 5/00, А61К 31/167, А61К 33/14, А61Р 43/00 / Ураков А.Л., Уракова Н.А., Иванова Л.Б., Трубачев Е.А., Дементьев В.Б. заявитель и патентообладатель Институт прикладной механики УрО РАН. - № 2007117658/14; заявл.11.05.2007; опубл. 10.12.2008, Бюл. № 34. – 5 с.

4. Способ повышения постинъекционной безопасности лекарств при многократных внутримышечных инъекциях [Текст]: пат. 2350358 Рос. Федерация: МПК⁷ А61М 5/00, А61К 33/14, А61Р 43/00 / Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Уракова Н.А., Камашев В.М., Иванова Л.Б., Бендерская Е.Ю., Дементьев В.Б. заявитель и патентообладатель Институт прикладной механики УрО РАН. - № 2007112028/14 (013075); заявл. 02.04.2007; Оpubл. 27.03.2009. - Бюл. № 9. – 5 с.

Отпечатано с оригинал-макета заказчика

Подписано в печать 28.08.2009. Формат 60x84 1/16.

Тираж 100 экз. Заказ № 1320.

Типография ГОУВПО «Удмуртский государственный университет»
426034, Ижевск, ул. Университетская, 1, корп. 4.