

Физико-химическая активность растворов как составная часть механизма местного действия лекарств

А.Л. Ураков¹, Н.А. Уракова², М.Ю. Альес¹, Д.Б. Никитюк³,
К.Г. Гуревич⁴, Л.В. Ловцова⁵, А.А. Касаткин², А.П. Решетников²

¹Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН;
Российская Федерация, 426067, Ижевск, ул. Татьяны Барамзиной, 34;

²Ижевская государственная медицинская академия;

Российская Федерация, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281;

³Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи;
Российская Федерация, 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14;

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова;
Российская Федерация, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

⁵Приволжский исследовательский медицинский университет,
Российская Федерация, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ураков Александр Ливиевич – ведущий научный сотрудник отдела моделирования и синтеза технологических процессов Удмуртского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (912) 760-09-39. E-mail: urakoval@live.ru.

Уракова Наталья Александровна – исполняющая обязанности доцента кафедры акушерства и гинекологии факультета переподготовки и повышения квалификации Ижевской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (912) 856-77-17. E-mail: urakovanatal@mail.ru.

Альес Михаил Юрьевич – директор Удмуртского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН, доктор физико-математических наук, профессор. Тел.: +7 (982) 8245684. E-mail: udnc@udman.ru.

Никитюк Дмитрий Борисович – директор Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН. Тел.: +7(495) 698-5346. E-mail: nikitjuk@ion.ru.

Гуревич Константин Георгиевич – заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (926) 521-86-12. E-mail: kgurevich@mail.ru.

Ловцова Любовь Валерьевна – заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии Приволжского исследовательского медицинского университета, доктор медицинских наук, доцент. Тел.: +7 (960) 1968658. E-mail: lovcovalubov@mail.ru.

Касаткин Антон Александрович – и.о. ассистента кафедры общей и клинической фармакологии Ижевской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (912) 4479682. E-mail: antkasatkin@mail.ru.

Решетников Алексей Петрович – и.о. ассистента кафедры общей и клинической фармакологии Ижевской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (912) 8520110. E-mail: areshetnikov@list.ru.

РЕЗЮМЕ

Введение. В последние годы появились данные о том, что причиной локальных постинъекционных повреждений тканей могут быть сами растворы для инъекций, поскольку их производят без контроля локальной физико-химической агрессивности для тканей пациентов, в частности без контроля местного раздражающего действия. Действующие стандарты проводимых инъекций не включают мониторинг динамики состояния тканей в местах введения растворов лекарственных средств и динамики вязкости крови внутри вен и внутрисосудистых катетеров.

Цель работы – выявление зависимости местного раздражающего действия растворов для инъекций от их температурной, осмотической и кислотной (щелочной) активности.

Материал и методы. Динамика симптомов воспаления тканей на путях введения лекарств оценивалась на 20 бодрствующих поросятах породы «Ландрас». Исследуемые вещества вводились в полость конъюнктивы и под кожу передней брюшной стенки. Осмотическая активность растворов определялась криоскопическим методом с помощью осмометра «OSMOMAT-030 RS». Степень воспаления глаза поросенка оценивалась по динамике симптомов конъюнктивита. Оценка воспаления кожи в месте

инъекции производилась по динамике локальной гипертермии, гиперемии и припухлости медикаментозного инфильтрата, анализировались также продолжительность, полнота его рассасывания и появление постинъекционного некроза. Динамика локальной температуры исследована в инфракрасном спектре излучения с использованием тепловизора «ThermoTracerTH91XX».

Исследование венозной крови, вен конечностей и установленных в них внутрисосудистых катетеров проводилось на 200 пациентах. Вязкость крови изучали с помощью вискозиметра «BrookfieldDV-II», свертывающую активность крови – по Ли-Уайту, состояние просвета и стенок вен – с помощью ультразвукового аппарата «LogikBookXP». Состояние кожи, подкожно-жировой клетчатки и подкожных вен в местах инъекций дополнительно исследовалось в инфракрасном спектре излучения с помощью тепловизора; последующая обработка информации осуществлялась с применением программ ThermographyExplorer и ImageProcessor. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы BIOSTAT по общепринятой методике.

Результаты. Определена физико-химическая и местная воспалительная активность 40 качественных растворов для инъекций до и после их разведения водой. Подкожные инъекции растворов ЛС с концентрацией более 10% действующих веществ образуют инфильтраты в подкожно-жировой клетчатке, которые не рассасываются, а воспаляются, увеличиваясь в размерах и вызывая некроз. Немедленное обкалывание подкожных инфильтратов 5% раствором натрия цитрата или 5% раствором динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты предотвращает некроз кожи и подкожно-жировой клетчатки. Выявлено, что в венах на месте расположения заостренных концов сосудистых катетеров возникают зоны гипертермии. Температура вводимых инъекционных растворов влияет на температуру венозной стенки. Одновременное введение с ЛС 4% раствора натрия гидрокарбоната препятствует развитию очага локальной гипертермии.

Заключение. Экспериментально показано, что физико-химическая активность растворов для инъекций может лежать в основе их местного действия на подкожно-жировую клетчатку и кровь при подкожных и внутривенных инъекциях. Разведение растворов ЛС водой для инъекций до значения суммарной концентрации ингредиентов менее 2% устраняет физико-химическую агрессивность лекарств и обеспечивает их безопасность при местном применении. Закисляющее и нагревающее действие лекарств может вызывать образование сгустков крови и закупоривание просвета вен и катетеров.

Ключевые слова: растворы для инъекций, качество лекарств, безопасность лекарств, физико-химическая фармакология.

Для цитирования: Ураков А.Л., Уракова Н.А., Алыес М.Ю., Никитюк Д.Б., Гуревич К.Г., Ловцова Л.В., Касаткин А.А., Решетников А.П. Физико-химическая активность растворов как составная часть механизма местного действия лекарств. Фармация, 2019; 68 (6): 43–49. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-06-08>

PHYSICOCHEMICAL ACTIVITY OF SOLUTIONS AS AN INTEGRAL PART OF THE MECHANISM OF LOCAL DRUG ACTION

A.L. Urakov¹, N.A. Urakova², M.Yu. Alyes¹, D.B. Nikityuk³, K.G. Gurevich⁴, L.V. Lovtsova⁵, A.A. Kasatkin², A.P. Reshetnikov²

¹Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, 34, Tatiana Baramzina St., Izhevsk 426067, Russian Federation;

²Izhevsk State Medical Academy, 281, Communards St., Izhevsk 426034, Russian Federation;

³Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology, and Food Safety; 2/14, Ustyinsky Passage. Moscow 109240, Russian Federation;

⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russian Federation;

⁵Volga Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Aleksandr L. Urakov – Leading Researcher of the Department of Modeling and Synthesis of Technological Processes, Udmurt Federal Research Center of the Ural branch of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor. Tel.: +7 (912) 760-09-39. E-mail: urakoval@live.ru.

Natalia A. Urakova – Acting Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Retraining and Advanced Training, Izhevsk State Medical Academy, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor. Tel. +7 (912) 856-77-17. E-mail: urakovanatal@mail.ru.

MihaelYu. Alies – Director of the Udmurt Federal research center of the Ural branch of RAS, doctor of physical and mathematical Sciences, Professor. Phone: +7 (982) 8245684. E-mail: udnc@udman.ru.

Dmitry B. Nikityuk – Director of the Federal research center for nutrition, biotechnology and food safety, doctor of medical Sciences, Professor, corresponding member of the RAS. Phone: +7(495) 698-5346. E-mail: nikitjuk@ion.ru.

Konstantin G. Gourevitch – Head of the Department of UNESCO «Healthy Lifestyle – the Key to Successful Development», Moscow State Medical and Dental University after A.I. Evdokimov, Doctor of Medical Sciences, Professor. Tel.: +7 (926) 521-86-12. E-mail: kgurevich@mail.ru.

Lyubov V. Lovtsova – head of the Department of General and clinical pharmacology of the Volga research medical University, doctor of medical Sciences, associate Professor. Tel: +7 (960) 1968658. E-mail: lovcovalubov@mail.ru.

Anton A. Kasatkin – acting assistant of the Department of General and clinical pharmacology of Izhevsk state medical academy, candidate of medical Sciences. Tel: +7 (912) 4479682. E-mail: antkasatkin@mail.ru.

Alexey P. Reshetnikov – acting assistant of the Department of General and clinical pharmacology of Izhevsk state medical Academy, candidate of medical Sciences. Tel: +7 (912) 8520110. E-mail: areshetnikov@list.ru.

SUMMARY

Introduction. In recent years, there has been evidence that local post-injection tissue damage may be caused by injectable solutions themselves, since they are produced without monitoring for their local physicochemical aggressiveness for patient's tissues, particularly without controlling their local irritant effect. The current standards for injections do not include monitoring for changes in tissues at the sites of injection of drug solutions and in blood viscosity within the veins and intravascular catheters.

Objective: to reveal the dependence of the local irritant effect of injectable solutions on their temperature, osmotic and acidic (alkaline) activities.

Material and methods. Changes in the symptoms of tissue inflammation through the routes of drug administration were evaluated in 20 wakeful Landrace piglets. The test substances were injected into the conjunctival cavity and subcutaneously into the anterior abdominal wall. The osmotic activity of the solutions was determined by the cryoscopic method using an Osmomat-030 RS osmometer. The degree of ocular inflammation in the piglet was assessed according to changes in the symptoms of conjunctivitis. Skin inflammation at the injection site was assessed by changes in local hyperthermia, hyperemia, and swelling of drug-induced infiltration; the duration and completeness of its resorption and the appearance of post-injection necrosis were also analyzed. Local temperature changes were examined by infrared radiation using a Thermal Tracerth91xx imager.

Venous blood, extremity veins, and their inserted intravascular catheters were studied in 200 patients. Blood viscosity was scrutinized using a Brookfield DV-II viscometer; blood coagulation was examined by the Lee-White method; vein lumen size and walls were assessed using a Logiq Book XP ultrasound apparatus. The skin, subcutaneous fat, and saphenous veins at the injection sites were additionally investigated by thermal infrared imaging; information was subsequently processed according to thermal explorer and image processor programs. The results were statistically processed using the Biostat program according to the generally accepted methods.

Results. The physicochemical and local inflammatory activities of 40 quality solutions for injection were determined before and after their dilution with water. Subcutaneous injections of drug solutions at a more than 10% concentration of active ingredients gave rise to subcutaneous fat infiltrates that failed to resolve, but became inflamed, increasing in sizes and causing necrosis. Immediate chipping of the subcutaneous infiltrates with 5% sodium citrate or 5% ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt solution prevented necrosis of the skin and subcutaneous fat. Zones of hyperthermia were found to emerge in the veins at the location of the pointed tips of vascular catheters. The temperature of the injected solutions affects that of the venous wall. The simultaneous administration of 4% sodium hydrogen carbonate solution with drugs prevented the formation of a focus of local hyperthermia.

Conclusion. It has been experimentally shown that the physicochemical activity of injectable solutions may underlie their local action on subcutaneous fat and blood during subcutaneous and intravenous injections. Dilution of injectable drug solutions with water to the total concentration of ingredients being less than 2% eliminates the physicochemical aggressiveness of drugs and ensures their safety during their local application. The acidifying and heating effect of drugs can cause blood clots and occlusion of the lumen of veins and catheters.

Key words: injectable solutions, drug quality, drug safety, physicochemical pharmacology.

For citation: Urakov A.L., Urakova N.A., Alyes M.Yu., Nikityuk D.B., Gurevich K.G., Lovtsova L.V., Kasatkin A.A., Reshetnikov A.P. Physicochemical activity of solutions as an integral part of the mechanism of local drug action. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019; 68 (6): 43–49. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-06-08>

Введение

Растворы для инъекций производятся с особой тщательностью и вводятся в организм пациентов всегда с особой осторожностью. Однако их применяют до сих пор без учета таких физико-химических факторов взаимодействия, как температурная, кислотная, осмотическая и реологическая активность [1]. Более того, лекарства вводятся без последующего контроля динамики состояния тканей в местах инъекций [2]. Стандарты подкожных и внутримышечных инъекций сегодня не включают мониторинг динамики состояния кожи, подкожно-жировой клетчатки и скелетной мышцы в месте инъекционного введения растворов лекарственных средств (ЛС), а стандарт внутривенной инъекции не включает мониторинг динамики вязкости крови внутри вен и внутрисосудистых катетеров [3–5].

Локальные постинъекционные повреждения кожи пациентов в местах инъекций и крови внутри вен, содержащих сосудистые катетеры, возникают так часто, что к ним давно привыкли и уже не замечают [3, 6]. Более редкие, но и особенно опасные повреждения (некрозы, абсцессы, флегмоны) в медицинской среде считают следствием нарушений правил асептики, но не причиной чрезмерно высокой физико-химической активности лекарств [3, 7]. В последние годы по-

явились данные о том, что локальные постинъекционные повреждения тканей могут возникать из-за самих растворов для инъекций, поскольку их производят без контроля локальной физико-химической агрессивности для тканей пациентов, в частности без контроля местного раздражающего действия на подкожно-жировую клетчатку и кровь [2, 4, 8, 9].

Цель данной работы – выявление зависимости местного раздражающего действия растворов для инъекций от их температурной, осмотической и кислотной (щелочной) активности.

Материал и методы

Физико-химическая и местная воспалительная активность определялась для 40 растворов для инъекций до и после их разведения водой. Динамику симптомов воспаления тканей на путях введения лекарств оценивали экспериментально на 20 бодрствующих поросятах породы «Ландрас». Исследуемые лекарства вводились при температуре +37°C в полость конъюнктивы по 1–2 капли и под кожу передней брюшной стенки по 0,1–0,2 мл. Контролируемые физико-химические показатели качества растворов ЛС установлены из их паспортов и определены фармакопейными методами. Осмотическую активность растворов ЛС оценивали криоскопическим мето-

дом с помощью осмометра OSMOMAT-030 RS. Степень воспаления глаза поросенка определялась по выраженности и динамике таких симптомов конъюнктивита, как гиперемия, отечность, болезненность, гипертермия и нарушение функции на протяжении 15 мин после введения испытуемого средства в глаз. Воспаление кожи в месте инъекции оценивали по выраженности и динамике таких симптомов, как локальная гипертермия, гиперемия и припухлость медикаментозного инфильтрата, продолжительность, полнота его рассасывания и появление постинъекционного некроза через 1–2 дня после инъекции. Динамика локальной температуры исследована в инфракрасном спектре излучения с использованием тепловизора ThermoTracerTH91XX.

Обследовано 200 порций венозной крови, 300 вен конечностей, 300 установленных в них внутрисосудистых катетеров и устройств, используемых для инфузий у 200 пациентов, поступивших для лечения в клинику № 9 г. Ижевск в период с марта 2008 по май 2016 г. Изучено состояние крови в магистральных сосудах и в подкожных венах в местах инъекций и катетеризаций вен в области кисти, предплечья и плеча у 10 трупов взрослых пациентов, умерших в клинике. Вязкость крови устанавливали с помощью вискозиметра Brookfield DV-II, свертывающую активность крови изучали по Ли–Уайту. Состояние просвета и стенок вен пациентов определяли в условиях венесекции, состояние просвета катетеров *in situ* изучено на глаз, а также с помощью ультразвукового аппарата LogikBook XP, снабженного линейным датчиком 8L. Состояние кожи, подкожно-жировой клетчатки и подкожных вен в местах инъекций у пациентов дополнительно изучали в инфракрасном спектре излучения с помощью тепловизора ThermoTracerTH91XX и последующей обработки информации с применением программ ThermographyExplorer и ImageProcessor. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы BIOSTAT по общепринятой методике.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам проведенных исследований, растворы ЛС с суммарной концентрацией ингредиентов менее 1% являются гипотоническими (гипоосмотическими) и безопасными для конъюнктивы и подкожно-жировой клетчатки. Растворы с суммарной концентрацией ингредиентов от 1 до 10%, как правило, – гипертонические (гиперосмотические) и опасны для конъюнктивы

и подкожно-жировой клетчатки, вызывая в них обратимое воспаление. Растворы, имеющие суммарную концентрацию ингредиентов выше 10%, обладают чрезмерно высокой гипертонической (гиперосмотической) активностью. Они опасны для конъюнктивы и подкожно-жировой клетчатки, вызывая в них необратимое воспаление, гибель клеток и некрозы (см. таблицу).

Величина осмотической активности растворов ЛС практически не зависит от характера их специфической фармакологической активности и токсичности, но зависит от величины их концентрации: растворы с высокой и малой концентрацией ингредиентов имеют соответственно высокую и малую осмотическую активность (см. таблицу). Значение осмотической активности растворов всех ЛС уменьшается при разведении их водой. Например, при разведении 20% раствора натрия оксибутирата водой в 2, 10, 20 и 100 раз осмотическая активность его снижается также в 2, 10, 20 и 100 раз. Растворы ЛС одинаковой концентрации имеют разную осмотическую активность. Из всех лекарств с концентрацией 10% самыми гиперосмотическими являются растворы натрия хлорида и кальция хлорида.

Лидерами по величине отклонения показателя осмотической активности от изоосмотического уровня являются растворы 20% пираретама, 20% натрия оксибутирата, 20% натрия кофеинабензоата, 20% натрия сульфацила, 24% эуфиллина, 25% магния сульфата, ортофена (в этом препарате суммарная концентрация ингредиентов, включая пропиленгликоль, составляет 26,5%), 30% натрия тиосульфата, 40% глюкозы, 40% гексаметилтетрамина, 50% натрия метамизола и 76% урографина. Осмотическая активность этих препаратов в 4–14 раз превышает уровень осмотической активности плазмы крови здорового человека (280–290 мОсмоль/л воды).

Результаты экспериментов на поросятах показали, что видовая чувствительность органа зрения поросят к слезоточивым средствам аналогична таковой у человека. Оценка местного раздражающего действия лекарств обеспечивается введением в полость конъюнктивы всего 1-й капли исследуемого раствора. Эти данные демонстрируют высокую пригодность органа зрения поросят для контроля локальной безопасности глазных капель.

Установлено, что при закапывании 1–2 капель в конъюнктивальную полость глаз поросят или при введении 0,1–0,2 мл под кожу растворов ЛС при суммарной концентрации ингредиентов менее 1% не наблюдается местного раздражаю-

Влияние суммарной концентрации растворов лекарственных средств на величину их осмотической активности и локальную агрессивность при инстилляциях в конъюнктиву и инъекции под кожу поросят ($p \leq 0.05$; $n=5$)

The effect of the total concentration of drug solutions on their osmotic activity and local aggressiveness during conjunctival instillation and subcutaneous injection in piglets ($p \leq 0.05$; $n=5$)

| Лекарственное средство | Суммарная концентрация растворенных ингредиентов, % | Осмотическая активность раствора, мОсмоль/л воды | Симптомы воспаления | |
|----------------------------|---|--|---|---|
| | | | глаза при закапывании 2 капель раствора в полость конъюнктивы при +37°C | кожи в месте подкожной инъекции 0,2 мл раствора при +37°C |
| Раствор натрия хлорида | 10 | 3000±30 | +++ | +++* |
| | 5 | 1470±14 | ++ | + |
| | 2 | 580±11 | +– | – |
| | 0,9 | 280±10 | – | – |
| | 0,45 | 145±7 | – | – |
| Раствор натрия метамизола | 50 | 3950±18 | +++ | +++* |
| | 10 | 800±15 | ++ | + |
| | 5 | 310±12 | + | +– |
| | 1 | 60±3 | +– | – |
| | 0,5 | 32±1 | +– | – |
| Раствор натрия тиосульфата | 30 | 2800±12 | +++ | +++ |
| | 10 | 930±19 | + | – |
| | 1 | 94±5 | +– | – |
| | 0,5 | 50±2 | +– | – |
| Раствор натрия сульфацила | 20 | 1620±19 | +++ | +++* |
| | 10 | 810±13 | ++ | + |
| | 2 | 162±8 | +– | – |
| | 1 | 85±4 | – | – |
| | 0,5 | 40±2 | – | – |
| Раствор магния сульфата | 25 | 1170±22 | +++ | ++ |
| | 10 | 580±19 | ++ | + |
| | 5 | 240±12 | + | – |
| | 1 | 55±2 | +– | – |
| | 0,5 | 26,0 ±1,5 | – | – |
| Раствор глюкозы | 40 | 2400±25 | +++ | +++* |
| | 20 | 1200±23 | ++ | ++ |
| | 10 | 600±19 | + | + |
| | 5 | 300±14 | +– | – |
| | 1 | 60±2 | – | – |
| Раствор кальция хлорида | 10 | 1300±14 | +++ | +++* |
| | 1 | 120±6 | ++ | ++ |
| | 0,5 | 60±3 | + | + |
| Раствор атропина сульфата | 0,1 | 11,0 ± 0,5 | – | – |
| Раствор прозерина | 0,05 | 7,0 ± 0,5 | – | – |
| Раствор эуфиллина | 24 | 980±15 | +++ | ++ |
| | 10 | 620±19 | ++ | + |
| | 2,4 | 124±6 | +– | – |
| | 1 | 50±1 | – | – |
| | 0,5 | 25±1 | – | – |

Примечания: – или +; ++ или +++ – отсутствие или наличие незначительных (умеренных или выраженных) симптомов воспаления; * – появление постинъекционного некроза на месте инъекции.

Notes: – or +; ++ or +++ – the absence or presence of mild (moderate, or severe) symptoms of inflammation; * – the appearance of post-injection necrosis at the injection site.

щего действия. Введение растворов с суммарной концентрацией ингредиентов более 10% в подкожно-жировую клетчатку вызывает постинъекционное воспаление, которое носит необратимый характер и завершается в последующем некрозом клетчатки, а введение таких растворов в конъюнктиву вызывает выраженное постинстиляционное воспаление конъюнктивы, носящее очень яркий, но обратимый характер. Таким образом, инстиляция растворов в конъюнктивальную полость оказывается менее опасной, чем подкожная инъекция, поскольку сопровождается «спасительным» слезотечением, при котором слезная жидкость своевременно разводит препараты, что уменьшает их гиперосмотическую, дегидратирующую и местную раздражающую активность.

Выявлено, что подкожные инъекции растворов ЛС с концентрацией более 10% действующих веществ образуют инфильтраты в подкожно-жировой клетчатке, которые не рассасываются, а воспаляются, увеличиваясь в размерах. Кожа над медикаментозными инфильтратами теряет физиологическую окраску, становится ярко-красной, затем синюшно-багровой, а через 1 сут развивается некроз. Обкалывание медикаментозного инфильтрата водой для инъекции или раствором 0,25% новокаина в объеме, достаточном для нормализации осмотической активности введенного раствора ЛС, осуществленное немедленно или с опозданием в несколько минут, предотвращает некроз клетчатки при инъекциях всех препаратов, за исключением растворов кальция хлорида и кальция глюконата. Опоздание с обкалыванием медикаментозного инфильтрата более чем на 10–15 мин некроз не предотвращает.

В области постинъекционного медикаментозного инфильтрата, образованного подкожными инъекциями растворов 10% кальция хлорида или 10% кальция глюконата до и после обкалывания водой, отмечена высокая локальная гипертермия, уровень которой значительно превышает уровень локальной гипертермии в аналогичных инфильтратах, образованных другими ЛС. Возможно, местная агрессивность растворов кальция дополнительно связана со способностью Ca_2 разобщать дыхание с окислительным фосфорилированием и повышать выделение тепла в митохондриях. Результаты экспериментов с блокаторами транспорта электронов по дыхательной цепи и с инактиваторами кальция подтвердили данное предположение. Немедленное обкалывание подкожных инфильтратов, образован-

ных инъекциями 10% растворов кальция хлорида и кальция глюконата, 5% раствором натрия цитрата или 5% раствором динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, надежно предотвращает некроз кожи и подкожно-жировой клетчатки.

При изучении состояния вен, сосудистых катетеров и венозной крови при внутривенных инъекциях на внутренней поверхности стенок вен были выявлены царапины, имеющие ширину около 1 мм. При этом одна царапина всегда была длиннее других, имела длину $7,30 \pm 0,77$ мм ($p \leq 0,05$; $n=5$) и располагалась напротив места инъекционного прокола вены. Другие царапины были намного короче и размещались на расстоянии $3,35 \pm 0,45$ см от места прокола вены рядом друг с другом, формируя сплошное поле скарификации эндотелия.

Показано, что через $9,10 \pm 0,70$ мин ($p \leq 0,05$; $n=20$) после введения в вену упругого тefлонового катетера у каждого пациента в конечности появлялся очаг локальной гипертермии, который располагался на расстоянии $3,67 \pm 0,14$ см ($p \leq 0,05$; $n=84$) от места инъекции. Температура в этом очаге превышала таковую в соседних участках кожи на $0,1-1,5^\circ\text{C}$, а катетеры вводились внутрь вен на глубину $3,44 \pm 0,11$ см ($p \leq 0,05$; $n=84$). Следовательно, зоны локальной гипертермии находились в венах в местах расположения заостренных концов сосудистых катетеров.

В настоящее время температура растворов ЛС не контролируется и не учитывается врачами при внутривенных инъекциях. В большинстве случаев растворы ЛС вводятся в кровь пациентов при комнатной температуре ($+24-+26^\circ\text{C}$). Однако некоторые растворы, хранящиеся при температуре $+4-+8^\circ\text{C}$, могут иметь и более низкую температуру. Другие лекарства нагреваются бесконтрольно под воздействием источников тепла (солнечных лучей, инфракрасной радиации, исходящей от ламп накаливания и медицинских аппаратов), поскольку они хранятся в помещениях без контроля температуры. В связи с этим внутривенное введение растворов для инъекций, выполненное по общепринятой технологии, чаще всего изменяет температуру крови в венах. Это, в свою очередь, изменяет температуру венозной стенки и тканей, окружающих ее, включая кожу в области проекции подкожных вен. Обнаруженное явление, названное нами «температурным контрастированием тканей», позволяет диагностировать локализацию подкожных вен без рентгеноконтрастных средств и без физического контакта

с телом пациента благодаря возможностям инфракрасной термографии кожи [10].

При внутривенном введении холодных растворов, через несколько секунд после начала процедуры температура кожи над венами и внутривенными катетерами оказывается на 0,1–7,0°C ниже температуры соседних участков. Участок кожи над подкожными венами остается холодным до завершения введения всего объема холодного раствора. После этого температура кожи над венами постепенно повышается и через 1–6 мин нормализуется на всей площади зоны локальной гипотермии.

Однако у 8–10% пациентов кожа над местом расположения свободного конца катетера в вене нагревается, и в этом месте формируется очаг гипертермии, сохраняющийся не менее 2 сут. Как установлено, в вене под очагом локальной гипертермии обнаруживается пристеночный тромб. Сгусток крови прочно прикрепляется к венозной стенке, расположенной напротив и в непосредственной близости от открытого «сопла» сосудистого катетера. Парадоксально, но именно эта часть венозной стенки оказывается под самым сильным влиянием гепарина, изливающимся внутрь вены из катетера, и менее всего защищена кровью от орошения «чистыми» лекарствами (лекарствами, не разбавленными кровью). При этом гепарин вводится в сосудистый катетер многократно и регулярно по 3 мл (100 ЕД/мл) в надежде на профилактику образования сгустка.

Практически каждому из этих 10% пациентов за 5–8 мин до появления очага локальной гипертермии вводилось по 0,1 мл раствора дофамина или по 2 мл раствора 2,5% аминазина гидрохлорида. Но если пациентам одновременно с указанными лекарствами вводилось в вену по 200 мл раствора 4% натрия гидрокарбоната, очаг локальной гипертермии не развивался. Растворы дофамина и 2,5% аминазина гидрохлорида имеют кислую активность в диапазоне рН 4,2–4,7, после разведения этих лекарств раствором 4% натрия гидрокарбоната в соотношении 1:2 и более они становятся щелочными с рН 7,0–8,0.

На основании полученных данных было сделано предположение о том, что локальная гипертермия, нарушение внутривенной реологии крови и закупорка вены в области свободного конца рабочей части сосудистого катетера вызваны не только механическим повреждением венозной стенки (резанным ранением), но и химическим ожогом крови и эндотелия (прижиганием, денатурацией). Локальную агрессивность «кис-

лых» лекарств можно уменьшить сочетанием их с раствором 4% натрия гидрокарбоната. Это предположение было подтверждено экспериментально при проведении инфракрасной термографии рук у 10 пациентов, у которых многократные внутривенные введения стандартных растворов дофамина или аминазина гидрохлорида сопровождалось введением 200,0 мл раствора 4% натрия гидрокарбоната [11].

Аналогичные опыты были проведены *in vitro* со свежей венозной кровью, свежими тромбами, с трупной кровью (лишенной способности к естественному свертыванию) и с высохшей кровью пациентов. Введение в свежую венозную или трупную кровь растворов дофамина или аминазина вызывало немедленное появление сгустков крови. Это происходит, вероятнее всего, за счет кислотного свертывания (денатурации) белков плазмы, поскольку вводимые растворы являются очень кислыми. Свертывание свежей венозной крови «кислыми» медикаментами не предотвращается путем предварительного лишения этой крови способности к естественному свертыванию за счет введения в нее гепарина и/или цитрата натрия. В то же время предварительное введение в свежую венозную кровь раствора 4% натрия гидрокарбоната в соотношении 1:1 или более этого сохраняет текущие свойства крови на протяжении 30 мин наблюдения. Последующее введение в эту кровь раствора дофамина или аминазина почти полностью предотвращает их свертывающее действие.

Выявлено, что орошение свежих тромбов и высохших пятен крови 4% раствором натрия гидрокарбоната в соизмеримых объемах растворяет тромбы и размягчает высохшую кровь в течение 1–4 мин, но не способно полностью растворить всю высохшую кровь. Использование комбинации 4% раствора гидрокарбоната натрия и 3% перекиси водорода потенцировало гемолитическое действие и обеспечивало практически полное разрушение остатков пятен крови через несколько секунд.

Таким образом, 4% раствор гидрокарбоната натрия является эффективным и безопасным «химическим» антикоагулянтом и фибринолитиком, который может предотвратить тромбоз и закупорку вен и внутрисосудистых катетеров сгустками крови при многократных внутривенных инъекциях нейтральных и «кислых» лекарств. Для этого данным раствором заполняют иглу с катетером перед введением их в вену, а затем повторно заполняют катетер немедленно после удаления из него иглы и после каждого введенного лекарства.

Результаты исследования и изучения реологии крови внутри поверхностных вен легли в основу изобретения «Способ катетеризации вен конечностей» [11].

Заключение

Таким образом, экспериментально показано, что физико-химическая активность растворов для инъекций может лежать в основе их местного действия на подкожно-жировую клетчатку и кровь при подкожных и внутривенных инъекциях. Закисляющее и нагревающее действие лекарств может уплотнять, прижигать и химически «сваривать» белки крови, вызывая образование сгустков крови и закупоривание просвета вен и катетеров. Согревающее действие щелочных лекарств может размягчать, разжижать и растворять сгустки крови, тромбы, сухие пятна крови, улучшая текучесть крови, предотвращая образование сгустков крови и сохраняя проходимость вен и сосудистых катетеров, несмотря на введение в кровь «кислых» лекарств. Разведение растворов лекарственных средств водой для инъекций до значения суммарной концентрации ингредиентов менее 2% устраняет физико-химическую агрессивность лекарств и обеспечивает их безопасность при местном применении.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A. et al. Physical-Chemical Aggressiveness of Solutions of Medicines as a Factor in the Rheology of the Blood Inside Veins and Catheters. Journal of Chemistry and Chemical Engineering, 2014; 8 (1): 61–5.

2. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Уракова Н.А. и др. Физико-химические и биофизические факторы постинъекционной агрессивности растворов лекарственных средств в инфильтрированных тканях и способы предотвращения некрозов. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2010; 1: 20–4. [Uraikov A.L., Strelkov N.S., Urakova N.A. et al. Physical-chemical and biophysical factors of post-injection aggressiveness of drug solutions in infiltrated tissues and ways to prevent necrosis. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2010; 1: 20–4]

3. Kasatkin A., Urakov A., Lukoyanov I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs causing local inflammation of tissue at the site of injection. J. Pharmacol. Pharmacother., 2016; 7: 26–8.

4. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Касаткин А.А. Повышение безопасности внутривенных инъекций. Военно-медицинский журнал, 2013; 9: 73–5. [Uraikov A.L., Urakova N.A., Kasatkin A.A. et al. Increased safety of intravenous injections. Voennomeditsinskiy zhurnal. 2013; 9: 73–5]

5. Urakov A.L., Dementyev V.B., Urakova N.A. et al. Clinical significance of physical-chemical processes determining qualitative and quantitative characteristics of post-injection diffusion of drug solutions in patient's soft tissues. Химическая физика и мезоскопия, 2007; 9 (2): 105–11.

6. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A. et al. Infrared thermography skin at the injection site as a way of timely detection injection disease. Thermology International, 2015; 25 (1): 30.

7. Urakov A., Urakova N. Temperature of the site of injection in subjects with suspected "injection's disease". Thermology International, 2014; 24 (2): 63–4.

8. Urakov A., Urakova N. Rheology and physical-chemical characteristics of the solutions of the medicines. J. Phys.: Conf. Ser., 2015; 602: 012043.

9. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A. Safe injections of antimicrobial drugs. J. Infect. Prevent., 2013; 14 (1): 9.

10. Urakov A.L., Urakova N.A. Thermography of the skin as a method of increasing local injection safety. Thermology International, 2013; 23 (2): 70–2.

11. Urakov A.L. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the creation of materials with new properties. Epytʹanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials. 2015; 67 (1): 2–6.

Поступила 8 февраля 2018 г.

Received 8 February 2018

Принята к публикации 19 июня 2019 г.

Accepted 19 June 2019