

Локальные постинъекционные повреждения подкожно-жировой клетчатки, возникающие при инъекциях растворов лекарственных средств с различной осмотической активностью

Ураков А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «ИГМА», заведующий лабораторией прикладной биомеханики и биотехнологии ГУ «ИПМ» Уральского отделения РАН, г. Ижевск

Уракова Н.А., к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПП и ПК ГОУ ВПО «ИГМА», врач акушер-гинеколог родильного дома ГУЗ «РКБ № 1» Удмуртской Республики, г. Ижевск

Касаткин А.А., заведующий отделением анестезиологии-реанимации МУЗ «МСЧ № 3», г. Ижевск
Таджиев Р.И., врач-уролог МУЗ «ГКБ им С.П.Боткина», г. Москва

Local postinjection injurious subcutaneous tissue arising in injections solutions with different medicines osmotic activity

Urakova N.A., Urakov A.L., Kasatkin A.A., Tadzhiyev R.I.

Резюме

При подкожных инъекциях 50 пациентам отделения анестезиологии-реанимации и 40 поросётам вивария растворов 17 лекарственных средств с гипо-, изо- и гиперосмотической активностью исследованы особенности рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов и формирования локальных повреждений. Установлено, что при прокалывании тканей возможно внутритканевое кровотечение и кровоподтек из-за ранения инъекционной иглой кровеносных сосудов, а при медикаментозном инфильтровании клетчатки возможно ее раздражение, воспаление и некроз из-за чрезмерной гиперосмотической активности растворов. Показано, что локальная агрессивность растворов для инъекций и их повреждающее действие могут быть обусловлены чрезмерной гиперосмотичностью из-за высокой суммарной концентрации растворенных компонентов, поэтому для предотвращения постинъекционных повреждений требуется предварительное разведение растворов или немедленное обкалывание возникшего медикаментозного инфильтрата водой для инъекции вплоть до изотонического уровня.

Ключевые слова: локальная постинъекционная агрессивность лекарств, постинъекционный инфильтрат.

Resume

In 50 patients with subcutaneous injections of anesthesiology-resuscitation and 40 piglets vivarium solution 17 drugs with hypo-, iso- and giperosmotic activity features investigated rassasyvaniya postinjection medication infiltratis and formation of local lesions. It was found that when piercing interstitial tissues may bruise and bleeding due to injury to needle injection of blood vessels, and when medical infiltrirovaniy tissue may be irritation, inflammation and necrosis due to excessive activity giperosmotic solutions. Shown that the aggressiveness of local injection, and their damaging dehydrating effect may be due to excessive giperosmotic due to the high total concentration of dissolved components, and to prevent local toxicity postinjection require dilution with water for injection of fluids until izoosmotic level.

Key words: local postinjection aggressive medication, postinjection infiltrate

Введение

Эффективность и безопасность лечения пациентов в отделениях анестезиологии и реанимации может быть существенно повышена направленным транспортом лекарственных средств (ЛС) к «нужному месту», усиливающим местное действие при уменьшении общего влияния препаратов в организме [1]. Для реализации этого способа при необходимости медикаментозной инфильтрации избранных органов и тка-

ней, находящихся в глубине тела, производятся инъекции в них «растворов для инъекций». При этом медицинский персонал исходит из того, что все лекарственные средства (ЛС), произведенные в лекарственной форме (ЛФ) «растворы для инъекций», обязательно исследуются на локальную токсичность, поэтому качественные препараты не могут являться причиной постинъекционных повреждений [2]. Однако в последние годы появились данные о том, что качественные растворы химиотерапевтических, рентгеноконтрастных, дегидратирующих, противовоспалительных и прочих средств, имеющих суммарную концентрацию растворенных компонентов более 10%, могут обладать чрезмерно высокой осмотической активностью, которая может являться причиной локаль-

Ответственный за ведение переписки -

Ураков Александр Львович

E-mail: urakov@udman.ru

Тел. 8 - 912 - 76 - 00 - 939

ной токсичности ЛС для подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) и локальных постинъекционных воспалений и абсцессов [3].

Между тем, клиническое значение степени локальной токсичности ЛС для ПЖК, обусловленных чрезмерной их гиперосмотической активностью, как и реальные возможности предотвращения постинъекционных осложнений, остаются не установленными.

Целью исследования являлось изучение динамики рассасывания постинъекционных инфильтратов ПЖК, вызванных растворами для инъекций, с учетом величины концентрации, осмотической активности и степени разведения препаратов изотоническим раствором 0,9% натрия хлорида и водой для инъекции.

Материалы и методы исследования

Обследовано 50 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет с различными вариантами сочетанных травм, поступивших в отделение анестезиологии-реанимации МУЗ «МСЧ № 3» г. Ижевска в период с марта 2008 по июль 2009 г., а также 40 2-х месячных поросят, которым производились подкожные инъекции растворов некоторых лекарственных средств до и после разведения водой для инъекций или растворами 0,25% новокаина и 0,9% натрия хлорида.

Исследована локальная агрессивность растворов для инъекций следующих лекарственных средств: вода для инъекций, растворы 0,25%, 0,5%, 1% и 2% новокаина, 2% и 10% лидокаина гидрохлорида, 0,45, 0,9 и 10% натрия хлорида, 2,5%, 5% и 40% глюкозы, 25% магния сернокислого, 50% метамизола натрия, 60 и 76% урографина.

Осмотическая активность растворов лекарственных средств определена криоскопически с помощью осмометра OSMOMAT-30 RS

Показателями, характеризующими постинъекционное воспаление ПЖК, служили гиперемия, отек, болезненность, гипертермия места инъекции. Инструментальное исследование постинъекционного инфильтрата проводилось с помощью тепловизора марки NEC TN91XX (Япония) с последующей обработкой информации при помощи программ Thermography Explorer и Image Processor [4]. Исследования в инфракрасном диапазоне спектра излучения проводились в виде мониторинга области инъекции с обработкой полученных данных через фиксированные отрезки времени, а именно - через 5, 10, 15, 20, 30 и 60 минут, через 6, 12 часов, а также через сутки после инъекции.

В клинические исследования включались пациенты с сочетанной травмой, соответствующие критериям шкалы тяжести повреждений Injury Severity Score. С учетом данной шкалы пострадавшие были распределены по категориям: с повреждениями средней тяжести – 84% и с тяжелыми повреждениями – 16%.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что подкожная инъекция любого лекарства способна

стать причиной кратковременного или длительного локального обратимого или необратимого повреждения кожи и ПЖК из-за наличия физико-химической агрессивности препарата «по неведению» производителей и потребителей. Дело в том, что растворы для инъекций всех ЛС производятся сегодня без учета осмотической активности и степени локального токсического воздействия на кожу, ПЖК, скелетную мышцу, кровь, эндотелий венозной стенки, а также другие органы и ткани [5]. Поэтому практически все препараты являются потенциально опасными и гетероосмотичными по отношению к какой-то ткани нашего организма. Иными словами, современные растворы для инъекций не гарантируют безопасность всех наших тканей при инфильтрировании.

Кроме этого показано, что все растворы для инъекций применяются холодными по отношению к температуре нашего тела, а именно - при комнатной температуре (в диапазоне от +19 до +26°C). Подкожные инъекции препаратов без подогревания их до температуры тела вызывают появление очагов локальной гипотермии и локальное холодовое повреждение тканей в них, которое чаще всего имеет характер обратимого реактивного воспаления. Гипотермичность препаратов при подкожных инъекциях придаст им новое качество - способность термоконтрастировать медикаментозный инфильтрат, что обеспечивает визуализацию формирования и рассасывания инфильтрата в инфракрасном диапазоне спектра излучения с помощью тепловизора (Фото.1).

Установлено, что локальная токсичность лекарств, способная вызвать постинъекционное физико-химическое (фармацевтическое) воспаление и некроз тканей животных и пациентов, обусловлена двумя основными факторами: во-первых, чрезмерной гиперосмотической активностью, во-вторых, чрезмерной длительностью непрерывного взаимодействия препаратов с тканями, а именно - более 3 – 6 минут при +37°C.

Показано, что степень локальной токсичности лекарств возрастает при повышении концентрации их в растворах. Этим, в частности, обусловлена высокая локальная токсичность растворов 96% спирта этилового, 60 и 76% урографина, 50% метамизола натрия (анальгина), 40% глюкозы, 25% магния сульфата и 24% эуфиллина.

Выяснено, что размер образуемого медикаментозного инфильтрата в момент инъекции определяется более всего величиной объема вводимого раствора. В последующие 10 – 15 минут после инъекции динамика рассасывания инфильтрата определяется величиной осмотической активности введенного раствора: инфильтраты, образованные растворами с осмотической активностью в диапазоне от 0 до 400 мОсмоль/л воды, рассасываются бесследно, а инфильтраты, образованные растворами с более высокой осмотической активностью, рассасываются медленно, воспаляются, либо некротизируются. Показа-

Таблица 1. Продолжительность времени с момента подкожной инъекции 1 мл препарата в переднюю брюшную стенку поросят до завершения рассасывания постинъекционного инфильтрата либо до появления изменения окраски кожи над ним.

№ п/п	Препараты	Продолжительность рассасывания инфильтрата	Продолжительность инфильтрирования до появления ярко-красного пятна кожи над инфильтратом	Продолжительность инфильтрирования до появления темно-синюшно-багрового пятна над инфильтратом
1	Раствор 0,9% натрия хлорида (контроль)	12,9 ± 0,6	Отсутствует	Отсутствует
2	Раствор 10% натрия хлорида	Инфильтрат не рассасывается	7,3 ± 0,4*	14,6 ± 0,9*
3	Раствор 0,45% натрия хлорида	13,0 ± 0,5	Отсутствует	Отсутствует
4	Раствор 2,5% глюкозы	13,1 ± 0,6	- « -	- « -
5	Раствор 5% глюкозы	13,2 ± 0,7	- « -	- « -
6	Вода для инъекции	25,6 ± 1,3*	- « -	- « -
7	Раствор 0,25% новокаина	25,6 ± 1,5*	- « -	- « -
8	Раствор 0,5% новокаина	23,7 ± 1,3*	- « -	- « -
9	Раствор 2% лидокаина гидрохлорида	13,8 ± 0,7	- « -	- « -
10	Раствор 10% лидокаина гидрохлорида	Инфильтрат не рассасывается	7,8 ± 0,5*	14,8 ± 0,8*
11	Раствор 24% суфиллина	- « -	7,3 ± 0,4*	14,0 ± 0,9*
12	Раствор 25% магния сернистого	- « -	7,7 ± 0,4*	12,7 ± 1,0*
13	Раствор 40% глюкозы	- « -	8,6 ± 0,5*	14,2 ± 0,9*
14	Раствор 50% натрия метамизола	- « -	9,3 ± 0,5*	14,5 ± 1,2*

Примечание: * - достоверно при $P \leq 0,05$ ($n = 5$) по сравнению с контролем.

но, что медикаментозный инфильтрат в тканях сохраняется тем дольше, чем существеннее гиперосмотическая активность введенного препарата (Табл. 1).

Медикаментозные инфильтраты, вызванные инъекциями 1 – 10 мл в ПЖК растворов комнатной температуры лекарственных средств, имеющих гипотони или изотоническую активность (в диапазоне от 0 до 300 мОсм/л воды), рассасываются практически бесследно за период 12 – 40 минут после инъекции. В эту группу вошли вода для инъекции, а также растворы 0,25% новокаина, 0,45% и 0,9% натрия хлорида, 2,5 % и 5% глюкозы. При этом осмотическая раствора 0,25% новокаина находится в диапазоне 16

– 18 мОсмоль/л воды, осмотическая растворов 0,45% натрия хлорида и 2,5% глюкозы находится в диапазоне 140 – 145 мОсмоль/л воды, а осмотическая 0,9% натрия хлорида и раствора 5% глюкозы находится в диапазоне 280 – 290 мОсмоль/л воды. При этом место инъекции не воспаляется, поэтому в нем не развивается очаг локальной гиперемии и гипертермии.

С другой стороны, медикаментозные инфильтраты, образованные инъекциями 1 – 10 мл комнатной температуры таких растворов, как раствор 25% магния сернистого (осмотическая активность в пределах 1200 - 1300 мОсмоль/л воды), 40% глюкозы (осмотическая активность около 2500 мОсмоль/л

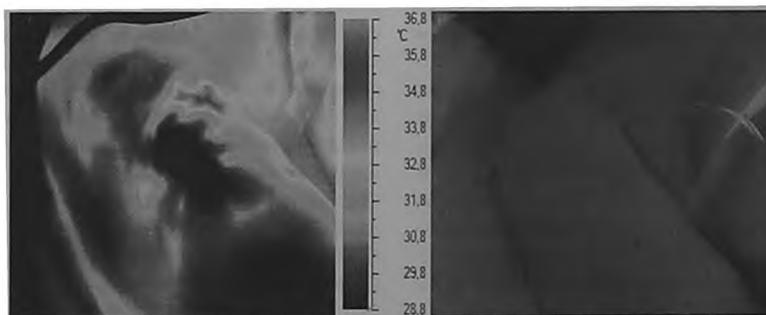


Фото 1. Фотографии в инфракрасном (а) и видимом (б) диапазонах спектра излучения правого плеча пациентки П. 63 лет, выполненные с помощью тепловизора марки NEC TN91XX (Япония) через 3 минуты после подкожной инъекции 4 мл раствора 2% лидокаина гидрохлорида при температуре +24°C.

воды), 10% натрия хлорида (осмотическая активность около 3300 мОсмоль/л воды), 50% натрия метамизола или 60 и 76% урографина (осмотическая активность в пределах 3560 - 4000 мОсмоль/л воды), не рассасываются в ПЖК передней брюшной стенки поросят. Более того, в клетчатке медикаментозные инфильтраты практически сразу же начинают воспаляться, причем, уже через 10 – 15 минут воспалительный процесс приобретает необратимый характер, а через сутки область инфильтрата некротизируется.

В частности, через 5 – 10 минут после подкожной инъекции поросенку 0,1 – 1,0 мл раствора комнатной температуры 10% натрия хлорида или 25% магния сернокислого локальная гипотермия в области инфильтрата сменяется последовательно изотермией, а затем - локальной гипертермией. Температура в области инфильтрата повышается до +39 - +40°C. Кожа над медикаментозным инфильтратом теряет физиологическую окраску и становится ярко-красной, а через 10 – 15 минут она приобретает темно-синюшно-багровую окраску. При этом синюшно-багровый участок кожи над папулой приобретает форму круга с четкими границами и узкой ярко красной каемкой по наружной окружности, а некроз тканей ограничивается в последующем границами этого синюшно-багрового участка.

Поскольку динамика рассасывания и развития постинъекционного абсцесса в ПЖК не имеет принципиальных отличий при подкожных инъекциях препаратов различных фармакологических групп (соли щелочных и щелочно-земельных металлов, углеводы, рентгеноконтрастные, химиотерапевтические, противовоспалительные средства), предполагалось, что поврежденные клетчатки может являться следствием неспецифической токсичности лекарств, а именно – следствием их чрезмерной гиперосмотичности. В связи с этим нами было сделано предположение о том, что местная постинъекционная агрессивность этих средств может быть предотвращена посредством предварительного разведения или раннего и правильного обкалывания медикаментозного инфильтрата холодными водой для инъекции или раствором 0,25% новоканна, способными устранить гипертермию и гиперосмотичность.

Результаты проведенных экспериментов на поросках подтвердили это предположение. Показано, что предварительное разведение и раннее обкалывание медикаментозного инфильтрата такими гипоосмотическими средствами, как вода для инъекций, растворы 0,25, 0,5% новоканна или 0,45% натрия хлорида, предотвращают развитие постинъекционного некроза. Для этого обкалывание следует произвести немедленно или не позже первых 5 минут после инъекции препарата, обладающего локальной гиперосмотической токсичностью. Запоздалое обкалывание не предотвращает некроз.

Разработан способ эффективного обкалывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов,

образованных в ПЖК растворами с чрезмерной гиперосмотической активностью. Для этого возникший по ошибке инфильтрат первоначально следует обколоть по периферии вплоть до создания замкнутого наружного кольца из второго медикаментозного инфильтрата и только после этого ввести лечебный раствор в центральную часть инфильтрата. Появление второго медикаментозного инфильтрата по периферии исключает выдавливание концентрированного и токсичного средства без его разведения при введении лечебного средства в центральную часть инфильтрата и повышает эффективность предотвращения постинъекционного некроза.

Показано, что беспорядочное обкалывание, изменение очередности введения препаратов в клетчатку и задержка с последующим обкалыванием медикаментозного инфильтрата раствором 0,25% новоканна или водой для инъекции более чем на 10 минут могут полностью лишить их защитной роли. В частности, обкалывание медикаментозного инфильтрата ПЖК водой для инъекции, производимое через 15 минут после инъекции под кожу 1 мл раствора 10% натрия хлорида, 25% магния сульфата, 40% глюкозы или 76% урографина не предотвращает развитие постинъекционного некроза.

Полученные нами результаты и теоретические расчеты показывают, что наиболее выраженным протекторным действием при подкожном введении гиперосмотических растворов обладают вода для инъекций и раствор 0,25% новоканна, поскольку именно они обладают наименьшей осмотической активностью. Раствор местного анестетика дополнительно к этому способен устранять реактивное воспаление тканей в области медикаментозно инфильтрата. Раствор 0,9% натрия хлорида имеет более высокую осмотическую активность, поэтому его применение для обкалывания инфильтратов, образованных гиперосмотичными препаратами, менее оправдано и менее эффективно.

Результаты экспериментов на поросках и наблюдений за пациентами отделения анестезиологии-реанимации показывают, что самым эффективным способом защиты тканей от постинъекционного некроза, возможного при случайном или ошибочном введении гиперосмотических растворов в ПЖК, является предварительное инфильтрирование места предстоящей инъекции раствором 0,25% новоканна. В частности, в опытах на поросках установлено, что инъекции 0,1 – 1 мл раствора 10% натрия хлорида, 25% магния сернокислого, 40% глюкозы, 50% натрия метамизола или 76% урографина в интактную ПЖК вызывают постинъекционный некроз, а инъекции этих препаратов в ПЖК, которую предварительно инфильтрировали раствором 0,25% новоканна, достаточном для инактивации последующей гиперосмотической активности препарата, завершаются рассасыванием инфильтрата без появления постинъекционного абсцесса и даже постинъекционного воспали-

тельного инфильтрата.

Нами выявлен клинически значимый индикатор наступления стадии необратимого повреждения подкожно-жировой клетчатки, наступающей при подкожных инъекциях гипертонических растворов. Таким индикатором является смена гипотермии на гипертермию в области инфильтрата, а также внезапно наступающее изменение цвета кожи над подкожным инфильтратом: на коже в области медикаментозной папулы формируется круглое пятно темно-синюшно-багрового цвета с узкой ярко красной каемкой по наружной окружности. Оказалось, что появление очага локальной гипертермии, совпадающего с указанным пятном кожи неизбежно завершается последующим некрозом постинъекционного инфильтрата. Причем, некроз тканей возникает именно в рамках очага локальной гипертермии и этого пятна.

Таким образом, мониторинг интенсивности инфракрасного излучения в области подкожных инъекций холодных лекарственных средств обеспечивает визуализацию процессов формирования и рассасывания подкожных инфильтратов по наличию очага локальной гипотермии, а также обеспечивает оценку локальной постинъекционной токсичности лекарств по

извлечению температурного режима в области медикаментозного инфильтрата и замене локальной гипотермии на локальную гипертермию.

Выводы

1. Мониторинг инфракрасного излучения области инъекции позволяет визуализировать процесс образования и динамику рассасывания медикаментозного подкожного инфильтрата при введении препарата комнатной температуры.

2. Извращение температурного режима в области медикаментозного инфильтрата с заменой локальной гипотермии на локальную гипертермию, а также появление синюшно-багрового пятна кожи в области постинъекционной папулы может рассматриваться в роли индикатора развивающегося постинъекционного некроза подкожно-жировой клетчатки.

3. Предварительное инфузионное предосторожное места инъекции и/или немедленное обкалывание раствором 0,25% новокаина или водой для инъекций подкожного медикаментозного инфильтрата, образованного раствором с гипертонической активностью, является эффективным способом предотвращения постинъекционного некроза. ■

Литература:

1. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Липанов А.М. и др. Биом Ньютона как «формула» развития медицинской фармакологии. – Ижевск: Изд-во Института прикладной механики Уральского отделения РАН – 2007, – 192 с.
2. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Михайлова Н.А. и др. Местная постинъекционная агрессивность растворов лекарственных средств в инфильтрированных тканях и способы ее устранения. Медицинский альманах 2007; 1:95–97.
3. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П. и др. Способы предотвращения постинъекционных некрозов. Медицинская помощь 2007; 6:31–32.
4. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В. и др. Использование тепловизора для оценки постинъекционной и постинфузионной локальной токсичности растворов лекарственных средств. Проблемы экспертизы в медицине 2009; 1:27–29.
5. Практическое руководство по регистрации лекарственных средств. М.: «Информ.-издат. агентство «Ремедиум». 2001.