

27. *Urakov A., Urakova N., Kasatkin A. Safe injections of antimicrobial drugs // Journal of Infection Prevention. – 2013. V. 14. – P. 1–9.*
28. *Urakova N. A. Decrease of the temperature of the head of the fetus during birth as a symptom of Hypoxia // Thermology International. – 2013. 23 (2). – P. 74–75.*
29. *Urakov A.L., Kasatkin A.A., Urakova N.A., Ammer K. Infrared Thermographic Investigation of Fingers and Palms During and After Application of Cuff Occlusion Test In Patients With Hemorrhagic Shock // Thermology International. – 2014. 24 (1). – P. 5–10.*

© Н.А. Уракова, А.Л. Ураков, 2014
УДК 615.011:616-003.214-003.2-002.4:615.256.55

Н.А. Уракова, А.Л. Ураков

ЛОКАЛЬНЫЕ ПОСТИНЪЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИЛИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЯТРОГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ - ИНЪЕКЦИОННАЯ БОЛЕЗНЬ

Кафедра общей и клинической фармакологии (зав. кафедрой – проф. А.Л. Ураков)
ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Показано, что растворы для инъекции, в состав которых входят спирты, кетоны, альдегиды, кислоты и/или соли щелочных и тяжелых металлов в концентрациях, обеспечивающих местное денатурирующее действие, вызывают ожог тканей в месте инъекции. При этом лекарственные средства, содержащие спирты, кетоны, альдегиды и кислоты вызывают химическую денатурацию белков, а соли щелочных металлов обезвреживают клетки вплоть до их гибели. Причем, первая группа средств вызывает некротическое действие практически немедленно, а вторая - только через несколько минут локального взаимодействия. Описываются этиология, патогенез, варианты течения этих постинъекционных осложнений, которые предлагается объединить в новое заболевание – «инъекционная болезнь».

Ключевые слова: инъекции, инъекционная болезнь, постинъекционные осложнения, кровоподтеки, гематомы, инфильтраты, некрозы, абсцессы, флегмоны.

LOCAL AFTER INJECTION COMPLICATIONS OR INJECTION DISEASE

N.A. Urakova, A.L. Urakov

It is shown that the solutions for injections, which include alcohols, ketones, aldehydes, acid and/or salts of alkali and heavy metals concentrations in providing local anti-natural action, cause burn tissues in the place of injection. The medicines containing alcohols, ketones, aldehydes and acids cause chemical denaturation of proteins, salts of alkaline metals dehydrated cells until their death. Moreover, the first group of causes necrotic action almost immediately, and the second - only after a few minutes of local interaction. It is established local after injection tissue irritation can cause the blood that's shed abroad inside the tissue bleeding. Describes the etiology, pathogenesis, and variants of these possible complications, which proposed to merge into a new disease - «injection disease».

Key words: injection, injection disease, post-injection complications, bruising, hematoma, infiltration, necrosis, abscesses, cellulitis.

В каждой клинике мира сегодня практически каждый пациент ежедневно получает инъекции различных лекарственных средств [8, 9]. При этом в местах инъекций всегда появляются кровоизлияния, гематомы, кровоподтеки и воспалительные инфильтраты [7, 10]. Реже в этих местах появляются гнойные абсцессы, флегмоны и открытые гнойные раны [9], которые традиционно относят к осложнениям инъекций, возникающим из-за нарушений правил асептики и техники инъекций [1, 2]. Однако в последние годы было установлено, что некрозы и абсцессы при инъекциях возникают не из-за нарушений правил асептики и технологий прокалывания, а из-за физико-химической агрессивности лекарств, которые при инъекциях в кожу и в клетчаточные ткани могут оказывать прижигающее действие [3, 4, 5, 6, 8, 9, 11].

В связи с тем, что локальные постинъекционные повреждения мягких тканей все чаще требуют судебной фармакологической экспертизы, нами предложено относить их к медикаментозной ятрогенной болезни в виде нового самостоятельного заболевания – инъекционная болезнь [7, 9].

При исследовании пациентов нескольких клиник показано, что у них до госпитализации места предполагаемых инъекций в области ягодиц, бедер и рук здоровы практически в 99% случаев, а к концу госпитального лечения - выглядят больными у 100% пациентов. Причем, в последний день госпитального лечения кожа в области ягодиц и бедер у каждого из них имеет множественные локальные воспаления округлой формы, локализованные

вокруг мест проколов. Указанные воспаления имеют характер колото-инфильтративных повреждений различных степеней тяжести и сроков давности. Помимо этого, у каждого третьего пациента дополнительно к указанным повреждениям в местах инъекций имеются кровоподтеки.

Исследования на поросятах показали, что локальные повреждения мягких тканей в местах инъекций возникают как от их прокалываний инъекционными иглами, так и от медикаментозных инфильтраций. При этом самой уязвимой к инъекционной болезни является клетчаточная ткань.

Выяснено, что характер инъекционной болезни зависит от лекарственных средств. По локальной агрессивности все препараты можно разделить на 3 группы: сильные, умеренные и слабые.

В группу сильных агрессоров, способных вызвать не только выраженное воспаление, но и некроз, а также абсцесс, входят спирты, кетоны, альдегиды, кислоты, щелочи, кальция хлорид и натрия хлорид. Установлено, что инъекции в кожу или под кожу этилового спирта, ацетона, уксусной кислоты, нашатырного спирта, скипидара или керосина, либо насыщенных растворов кальция хлорида или натрия хлорида тут же вызывают физико-химический ожог кожи и подкожно-жировой клетчатки. Данное локальное повреждение сопровождается формированием очага выраженной гиперемии, гипертермии, болезненности и отека, а кожа в нем через несколько минут приобретает темно-вишневую окраску. Через сутки в этом очаге возникает некроз тканей, а затем - абсцесс и/или открытая гнойная рана. Важно подчеркнуть, что эти некрозы

и гнойные абсцессы вызывают, прежде всего, именно анти-септики, дезинфицирующие и прижигающие средства.

В группу умеренных аггессоров, вызывающих умеренное местное раздражение тканей и локальное воспаленных инфильтратов, входят ненасыщенные водные растворы солей щелочных и тяжелых металлов. Эту группу представляют гипертонические растворы солей натрия, калия, кальция, магния, железа и других металлов. Растворы этих веществ в концентрации более 10% оказывают раздражающее и денатурирующее действие. Но оно возникает не вмиг, а только через несколько минут после непрерывного взаимодействия с тканями. Причем, повышение их концентрации в растворах выше указанного уровня повышает их местное раздражающее действие, которое при определенных условиях взаимодействия может трансформироваться в прижигающее действие, напоминающее собой некротическое действие препаратов первой группы.

Дело в том, что повышение концентрации солей в растворах повышает их гиперосмотическую активность, которая у большинства веществ при достижении ими концентрации более 10% способна стать причиной денатурирующего действия и физико-химического ожога. В связи с этим гиперосмотические (гипертонические) растворы 20% пирасетама, 20% натрия оксидутирата, 24% кордиамин, 25% сернокислой магнезии, 50% метамизола натрия (анальгин), 60 и 76% урографина и других растворов лекарственных средств с аналогичной концентрацией вызывают обезвоживание клеток, поэтому через несколько минут взаимодействия с ними могут погубить их.

Установлено, что из всех растворов для инъекций, имеющих показатель концентрации 10%, самыми гиперосмотическими являются растворы солей натрия и кальция. Так, растворы натрия оксидутирата, натрия тиопентала, натрия гексобарбитала, натрия метамизола, натрия тиосульфата, натрия кофеина-бензоата, натрия сульфацила, натрия гидрокарбоната, натрия цитрата, натрия бензилпенициллина и натрия цефазолина в концентрации 10% имеют осмотическую активность соответственно 1650 ± 10 , 1700 ± 11 , 1300 ± 9 , 800 ± 5 , 930 ± 5 , 840 ± 5 , 810 ± 5 , 1900 ± 10 , 900 ± 5 , 570 ± 5 , 540 ± 5 ($P \geq 95$, $n=5$) мОсмоль/л воды, а растворы кальция хлорида, кальция глюконата, магния сульфата, глюкозы, маннита, эуфиллина, урографина, пирасетама и лидокаина гидрохлорида в концентрации 10% имеют осмотическую активность соответственно 1300 ± 7 , 1200 ± 8 , 580 ± 5 , 600 ± 3 , 720 ± 5 , 620 ± 5 , 540 ± 5 , 670 ± 6 ($P \geq 95$, $n=5$) мОсмоль/л воды.

Показано, что подкожные инъекции водных растворов 10% кальция хлорид, 10% кальция глюконата, 10% натрия хлорида или 10% натрия оксидутирата, либо растворов 20% натрия сульфацила, 20% натрия оксидутирата, 20% глюкозы, 20% пирасетама, либо растворов 25% магния сернокислого, 50% натрия метамизола, 60 или 76% урографина приводят к образованию медикаментозных инфильтратов, которые не рассасываются и не уменьшаются в первые минуты после инъекции, а увеличиваются в размерах. При этом в коже на месте инъекции уже через несколько секунд развивается очаг гиперемии, гипертермии, болезненности и отека. Через 5-10 минут кожа над ним становится ярко-красной, после этого еще через $2,5 \pm 0,5$ минуты кожа в этом участке становится темно-синюшно-багровой, а сам участок кожи приобретает форму круга с четкими границами и узкой ярко красной каемкой по наружной окружности. На следующие сутки в рамках этого синюшно-багрового участка кожи развивается некроз.

Кроме этого выяснено, что растворы 10% кальция хлорида и 10% кальция глюконата оказывают в местах

инъекций денатурирующее действие на кожу и клетчатку не только за счет гиперосмотической активности и дегидратирующего действия, но и за счет специфического необратимого повреждения митохондрий и разобщения в них дыхания и окислительного фосфорилирования, при котором энергия окисления субстратов цикла Кребса выделяется в виде тепла.

Установлено, что чрезмерно выраженная местная физиологическая активность катионов калия также способна вызывать некроз кожи и клетчатки в местах инъекций. В частности, раствор 4% калия хлорида и растворы иных солей калия аналогичной концентрации модулирует потенциал действия для клеток гладкомышечных образований сосудистых стенок и вызывает спазм кровеносных сосудов. Более того, в гладких мышцах стенок кровеносных сосудов развивается гиперкалиевая контрактура, которая полностью перекрывает их внутренний просвет и прекращает движение крови в них. Это вызывает ишемию, а затем некроз подкожно-жировой клетчатки в местах инъекций раствора 4% калия хлорида, а также иных солей калия (в частности, калия бензилпенициллина).

В группу слабых местно раздражающих средств, подкожные инъекции которых вызывают формирование обратимых локальных воспалений мягких тканей в местах инъекций, входят водные растворы всех остальных лекарственных средств. Дело в том, что даже вода для инъекций и изотонические растворы 0,9% натрия хлорида вызывают при инъекциях локальное постинъекционное воспаление, которое чаще всего носит кратковременный и обратимый характер. Кроме этого, болезнь кожи, подкожно-жировой клетчатки и других проколотых тканей в месте инъекции любого лекарства вызывает их прокалывание инъекционными иглами, кровоизлияние и кровавое имбибирование.

Установлено, что независимо от денатурирующего действия лекарств многократные проколы кожи, подкожно-жировой клетчатки, скелетной мышцы и/или вены ведут к появлению множества изолированных локальных воспалений кожи, каждое из которых на протяжении 3-4-х дней после инъекции имеет розовато-красный цвет, а в последующие дни последовательно меняет свою окраску подобно изменению цвета кровоподтеку кожи, который при аналогичной давности превращается в синяк, и начинает «цвести». Поэтому в первые 4-5 дней ежедневных многократных инъекций кожа в выбранном месте инъекций имеет пятна одной окраски (розово-красного цвета), а в последующие дни – разной окраски (помимо пятен розовато-красного цвета, появляются пятна синего и желто-зеленого цветов). Иными словами, через несколько дней ежедневных инъекций кожа в местах инъекций приобретает разноцветную пятнистость. Указанная разноцветная пятнистость кожи сохраняется в последующем не менее недели.

Показано, что при высокой безопасности введенных лекарств и при соблюдении техники инъекций инъекционная болезнь проявляется локальным асептическим мини-воспалением кожи и подкожно-жировой клетчатки, развивающимся вокруг мест их проколов. При этой легкой форме течения болезни воспаление имеет легкое течение и обратимый характер, поэтому проходит самостоятельно в среднем за неделю и параллельно с этим завершается рубцеванием ранок.

Следовательно, любая инъекция любого лекарственного средства вызывает характерное колото-инфильтративное повреждение кожи и подкожно-жировой клетчатки в месте прокола и медикаментозной инфильтрации тканей, которые «заболевают» как от проколов их инъек-

торами, так и от инфильтраций растворами лекарственных средств. Поскольку заболевание вызывают инъекции, оно было названо «Инъекционной болезнью».

Результаты наших клинических исследований показывают, что при низкой безопасности введенных лекарств и выполненных инъекций инъекционная болезнь развивается бурно, сохраняет локальный характер и протекает в двух вариантах: в виде кровяного либо в виде медикаментозного повреждения тканей.

При кровяном варианте болезнь проявляется массивным и ярким окрашиванием кожи вследствие ее кровяного имbibирования, а при медикаментозном варианте болезнь проявляется локальным воспалением клетчаточных и/или мышечных тканей вследствие их внутритканевого химического ожога. Причем, кровяной вариант болезни протекает без некроза и абсцессов, а медикаментозный вариант течет с некрозом тканей, нередко осложняется их инфицированием, нагноением и формированием гнойного абсцесса, появление которого требует госпитализации пациентки в гнойное отделение для хирургического лечения. Профилактика кровяной формы инъекционной болезни сводится к предотвращению внутритканевого кровотечения в раневом канале. Остановить кровотечение позволяет, например, гипертермическая «сварка» крови.

При медикаментозном варианте течения инъекционной болезни кожа на месте «плохой» внутривенной инъекции, выполненной в области локтевой ямки, «плохой» внутримышечной инъекции, выполненной в области верхнего наружного квадранта ягодичной мышцы при введении растворов анальгетических, спазмолитических, анестезирующих, антигистаминных и химиотерапевтических средств, а также на месте «плохой» подкожной инъекции, выполненной в области верхней наружной поверхности плеча при введении витаминных и противовирусных препаратов, имеет следы выраженного воспаления. Воспаленный участок кожи имеет существенные размеры: как правило от 3 до 7 см в диаметре.

При этом само медикаментозное воспаление инфильтрированных тканей находится под кожей, носит необратимый и деструктивный характер, развивается очень интенсивно и бурно, как нарыв, поэтому проявляется отеком, локальной гиперемией, гипертермией и

болезненностью. Деструктивное медикаментозно-воспалительное повреждение тканей чаще всего вызывает их некроз, который нередко инфицируется и трансформируется в абсцесс. Указанный вариант течения инъекционной болезни требует локального лечения аналогично лечению банального карбункула или травматического абсцесса. Как правило, необходимо хирургическое лечение. Завершается процесс воспаления рубцеванием.

Профилактика медикаментозной формы инъекционной болезни сводится к предотвращению внутритканевого физико-химического ожога. Исключить ожог позволяет, например, разведение растворов лекарственных средств водой для инъекции или раствором 0,25% новокаина до уровня их изотонической активности.

Таким образом, инъекции лекарств вызывают инъекционно-медикаментозное ятрогенное заболевание кожи и других тканей, которое имеет характер локального воспаления. Оно может быть обратимым и необратимым, а также кровяным и бескровным. Диагностическим симптомом инъекционно-медикаментозной болезни является характерная цветная пятнистость кожи. При легком течении болезни кожа имеет мелкую пятнистость. Причем, по мере увеличения срока давности произведенных инъекций цветная пятнистость меняет свою окраску и размерность подобно «цветению» банального кровоподтека или синяка. При умеренном течении «кровяной» формы болезни кожа имеет 1-2 крупных «цветных» пятна, то есть имеет крупную пятнистость. При тяжелом течении медикаментозной формы инъекционной болезни кожа над местом инъекции приобретает темно-вишневое окрашивание уже через 5-10 минут после инъекции.

Причиной «инъекционной болезни» кожи и подкожно-жировой клетчатки является одно- или многократное колото-инфильтративное специфическое и стандартизированное, но неведомое врачам колото-инфильтративное травмирование кожи, подкожно-жировой клетчатки и других тканей, вызванное, с одной стороны, специфической механической агрессивностью стандартных инъекторов, обусловленное их особыми размерами и формами, а, с другой стороны, чрезмерно высокой фармацевтической агрессивностью качественных растворов лекарственных средств, способных оказывать местное раздражающее и прижигающее действие.

Литература:

1. Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. Руководство по гнойной хирургии. - М.: Медицина. - 1984. - 512 с.
2. Ураков А.Л., Стрелкова Т.Н., Корепанова М.В., Уракова Н.А. Возможная роль качества лекарств в клинико-фармацевтической оценке степени безопасности инфузионной терапии. // Нижегородский медицинский журнал. - 2004. - № 1. - С. 42 - 44.
3. 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. - С. 95 - 97.
4. Ураков А.Л., Уракова Т.В., Уракова Т.В., Касаткин А.А. Мониторинг инфракрасного излучения в области инъекции как способ оценки степени локальной агрессивности лекарств и инъекторов. // Медицинский альманах. - 2009. - № 3. - С. 133 - 136.
5. 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. - С. 27- 29.
6. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Козлова Т.С. Локальная токсичность лекарств как показатель их вероятной агрессивности при местном применении. // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2011. - № 1 (33). - С. 105 - 108.
7. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Постинъекционные кровоподтеки, инфильтраты, некрозы и абсцессы могут вызывать лекарства из-за отсутствия контроля их физико-химической агрессивности. // Современные проблемы науки и образования. [Электронный ресурс] - 2012. - № 5; - С. 5 - ; URL: www.science-education.ru/105-6812. (дата обращения; 17.05.2012).
8. Ураков А.Л. Кровь как объект экспертизы внутривенного введения лекарств. // Проблемы экспертизы в медицине. - 2013. - № 3. - С. 22 - 26.
9. Уракова Н.А., Ураков А.Л. Инъекционная болезнь кожи // Современные проблемы науки и образования. [Электронный ресурс] - 2013. - № 1. - С. 19 - 23; URL: <http://www.science-education.ru/107-8171> (дата обращения; 22.01.2013).
10. Uraikov A.L., Uraikova N.A. Thermography of the skin as a method of increasing local injection safety. // Thermology International. - 2013. - V. 23. - N 2. - P. 70 - 72.
11. Uraikov A., Uraikova N., Kasatkin A., Chernova L. 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. - V. 8, N.01. - P. 61 - 65.