

обострением БА в III триместре, по поводу которого она лечилась в отделении реанимации, проявления аллергического дерматита выявлены в раннем адаптационном периоде. Первые элементы аллергического дерматита появились на 2-е сутки жизни в виде эритематозных пятен с локализацией на лице и с максимальной концентрацией на щеках. На фоне десенсибилизирующей терапии и коррекции диеты матери в течение 3-х дней проявления аллергического дерматита были купированы. Все вышеуказанное свидетельствует о нарушении процессов адаптации у новорожденных от матерей с БА.

По мнению некоторых авторов, степень снижения адаптации отражает транзиторную или хроническую дисфункцию коры головного мозга [1, 2]. В нашем исследовании клинические проявления дисфункции центральной нервной системы (ЦНС), возникли, вероятно, как следствие церебральной ишемии I-II степени, которые имели 67,20±2,0% новорожденных группы наблюдения и 17,60±1,3% детей группы сравнения ($p<0,001$). Такой высокий процент церебральных ишемий в группе наблюдения объясняется, по всей вероятности, неблагоприятными условиями внутриутробного развития на фоне хронического антенатального стресса и внутриутробной гипоксии. У 37,80% новорожденных отмечался синдром гипервозбудимости, характеризующийся повышением мышечного тонуса, появлением тремора подбородка и конечностей, оживлением сухожильных рефлексов, появлением спонтанного рефлекса Моро, беспокойным поведением и пронзительным криком ребенка. Судорожный синдром отмечался у 2-х детей (2,04%), при этом у одного ребенка имела место развернутая картина судорог. Синдром угнетения, сопровождающийся снижением мышечного тонуса, вялыми рефлексами, угнетением двигательной активности, отмечался у 19,60% новорожденных группы наблюдения. В группе сравнения синдром гипервозбудимости выявлен у 18,20% новорожденных, синдром угнетения у 9,30%, судорожного синдрома не отмечено ни у одного ребенка.

Признаки дезадаптации сердечно-сосудистой системы (ССС) в виде брадикардии, тахикардии, приглушенности сердечных тонов, появления шумов, периферического цианоза, кислородной зависимости имели 44,30% новорожденных от матерей с БА и 11,00% новорожденных группы сравнения ($p<0,001$). У детей обеих групп дезадап-

тация ССС отмечалась от женщин с угрозой прерывания беременности, фетопланцитарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией.

Синдром дыхательных расстройств (СДР) наблюдался у 24,30% новорожденных от матерей с БА, все они были недоношенными. СДР тяжелой степени был зарегистрирован у одного ребенка, ему потребовалось проведение искусственной вентиляции легких. В группе сравнения СДР был отмечен только у 5,30% новорожденных, все эти дети тоже были недоношенными. У этих детей был зафиксирован СДР легкой степени тяжести, клинические проявления которого были купированы на 2-3 сутки жизни.

Клинические проявления ВУИ отмечались у 41,20% новорожденных от матерей с БА и 14,20% новорожденных группы сравнения ($p<0,01$). У всех новорожденных группы сравнения были диагностированы легкие формы инфекции в виде ринита, конъюнктивита, омфалита. У детей группы наблюдения клинически ВУИ протекала более интенсивно и длительно, с присоединением пиодермии.

При анализе гемограмм у новорожденных от матерей с БА было выявлено достоверное снижение общего числа лейкоцитов. Снижение общего количества лейкоцитов на первый взгляд кажется несколько странным, учитывая тот факт, что риск ВУИ у новорожденных от матерей с БА выше, что вероятно объясняется угнетением белого ростка кроветворения на фоне хронического антенатального стресса. Кроме того, дебют инфекции, как правило сопровождается лейкопенией. Выявленная у 11,30% новорожденных эозинофилия в периферической крови (от 6% до 12%) наблюдалась у детей I подгруппы. В отличие от детей группы сравнения, у новорожденных от матерей с БА была выявлена ранняя неонатальная гипогликемия, требующая коррекции.

На второй этап выхаживания было переведено 41,00% новорожденных группы наблюдения и 4,30% новорожденных группы сравнения ($p<0,01$).

Таким образом, у матерей с БА, достоверно чаще отмечалось осложненное течение беременности (гестоз, угроза прерывания беременности, фетопланцитарная недостаточность) и родов (отслойка плаценты, оперативное родоразрешение). Все это способствовало возникновению хронической внутриутробной гипоксии плода и неблагоприятно сказывалось на состоянии ребенка при рождении и течении раннего неонатального периода.

Литература:

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. — М.: Триада-с, 2001.
2. Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения // Педиатрия. — 2004. — №5.
3. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М., 1999.
4. Warner L. Jones A., Miles E., Cozwell B. // Российский вестник перинатологии. — 1999. — № 2.

© А.Л. Ураков, 2006
УДК 615.032.06

А.Л.Ураков, Н.С.Стрелков, П.Ю.Садилова, Н.А.Уракова, К.В.Гасников

СПОСОБ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ПОСТИНЪЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Кафедра общей и клинической фармакологии (зав. — проф. А.Л.Ураков)

Ижевской государственной медицинской академии

Кафедра хирургических болезней детского возраста (зав. — проф. Н.С.Стрелков)

Ижевской государственной медицинской академии

Предложен способ оценки степени безопасности лекарств для инъекций, заключающийся в том, что их вводят в виде однократной инъекции под кожу живота поросенка в объеме, достаточном для создания эффекта «лимонной корочки», засекают время, определяют динамику постинъекционного воспаления кожи и подкожно-жировой клетчатки и при приобретении им необратимого характера и возникновении некротических изменений судят о низкой безопасности препаратов и о возможности провоцирования ими постинъекционного некроза.

Ключевые слова: лекарственные средства, инъекции, некроз.

BIOLOGICAL ESTIMATION OF POST-INJECTION DRUG SAFETY*A.L. Urakov, N.S. Strelkov, P.Ju. Sadilova, N.A. Urakova, K.V. Gasnikov*

Suggested method consists in once subcutaneous injection, made in abdomen of pigs. Then the authors note the time and define dynamics of post-injection inflammatory process in derma and hypoderma. Consequently drug safety and its post-injection necrotic power can be estimated.

Key words: *drug, injection, necrotic.*

Оценка эффективности и безопасности лекарственных средств, предназначенных для инъекций и выпущенных в соответствующих лекарственных формах (чаще всего в растворах для инъекций), производится сегодня посредством экспертизы соответствия их качества требованиям фармакопейных статей [1]. Однако нередки случаи, когда постинъекционные воспаления и некрозы тканей возникают после инъекций лекарственных средств, показатели качественного состояния которых полностью отвечают требованиям фармакопейных статей [5]. По нашему мнению подобная возможность сегодня весьма вероятна из-за того, что информация о постинъекционной безопасности лекарственных средств не включена в перечень контролируемых показателей качества.

В связи с этим при инъекционном введении лекарственных средств в различные ткани нашего организма некротическая активность препаратов не учитывается и не оценивается. При этом у ряда лекарственных средств она может отсутствовать в силу наличия у них консервирующей активности, либо иметь место в виде умеренно или чрезмерно выраженной некротической активности, приводя к неспецифическому некротическому повреждению клеток и тканей посредством их физико-химической денатурации.

Кроме этого, в соответствии с общепринятыми способами оценки качества каждое лекарственное средство, предназначенное для инъекций, производится только с одним стандартом качества, принятым для растворов для инъекций, независимо от перечня тканей нашего организма, в которые рекомендуется или возможно (по незнанию, по неопытности) инъекционное введение препарата. В то же время, физико-химические, биохимические, биофизические, системно-функциональные показатели качественного состояния различных тканей различны. Особенно велик их диапазон при наличии патологических процессов, поэтому после инъекционного введения в них одного и того же препарата, имеющего одно и то же качество, в разных тканях возникают разные постинъекционные последствия [2, 3, 4]. При этом какие-то ткани способны полностью сохранить свою жизнеспособность, поскольку возникшие изменения их состояния носят несущественный, очень кратковременный и вполне обратимый характер, какие-то ткани значительно воспаляются, но воспаление также может носить обратимый и условно безопасный характер, а какие-то ткани могут получить чрезмерные «фармацевтические» изменения, ведущие к частичной или полной утрате жизнеспособности [6].

Так, в соответствии с указанными стандартами качества многие растворы для инъекций являются кислыми и имеют величину рН ниже 5, а порой и ниже 3 независимо от объема раствора, находящегося в лекарственной форме для инъекций. Поэтому после инъекционного введения небольших объемов в большие объемы жидких коллоидных сред (такие, как кровь, синовиальная, перитонеальная, плевральная жидкости), обладающих значительной текучестью и буферностью, эти ткани могут полностью сохранить свою жизнеспособность за счет сохранения своего гомеостаза вследствие интенсивно и эффективно происходящих процессов диффузии и реакций нейтрализации в них. В то же время, после инъекционного введения этих же препаратов в биологические жидкости в объемах, соизмеримых или превышающих их объем, как это может

произойти в случаях размещения конца инъекционной иглы в небольших замкнутых пространствах с незначительным содержанием в них жидких коллоидных сред (в таких, как субневральное, субфасциальное пространства, невоспаленная кожа, подкожно-жировая клетчатка), эти ткани и расположенные в них иные биологические объекты могут полностью утратить свою жизнеспособность вследствие немедленно возникающего и длительно сохраняющегося существенного «фармацевтического» изменения их гомеостаза из-за чрезмерного преобладания и длительного нахождения препарата в тканях.

Для повышения вероятности выявления лекарственной ятрогении за счет расширения информации о качестве лекарственных средств нами разработан способ биологической оценки степени постинъекционной безопасности, который может быть введен в ранг контролируемых показателей качества лекарственных средств для инъекций. Сущность способа заключается в том, что исследуемый препарат вводят инъекционно под кожу живота поросенка в объеме, достаточном для создания эффекта «лимонной корочки», засекают время, определяют динамику постинъекционного воспаления кожи и подкожно-жировой клетчатки и при приобретении им необратимого характера и возникновении некротических изменений судят о низкой безопасности препаратов и возможности провоцирования ими постинъекционного некроза.

Инъекционное введение исследуемых препаратов под кожу позволяет эффективно выявлять потенциальную некротическую активность растворов лекарственных средств для инъекций, поскольку кожа и подкожно-жировая клетчатка являются обязательными тканями, через которые инъекционная игла с лекарством проходит в любом случае при инъекционном введении в любые ткани нашего организма, поскольку эти ткани являются первыми на пути продвижения инъекционной иглы вглубь нашего организма при всех инъекциях. Поэтому именно кожа с подкожно-жировой клетчаткой чаще других тканей оказываются подвергнутыми воздействию лекарств, изливающихся из инъекционной иглы при инъекциях в скелетные мышцы, кровеносные сосуды, полости организма. Кроме этого, подкожно-жировая клетчатка более уязвима при инъекционном введении препаратов, обладающих потенциальной некротической активностью, чем скелетные мышцы, кровь или паренхиматозные органы, поскольку является менее кровоснабжаемой тканью. К тому же, кожа и подкожно-жировая ткань являются легко доступными для лекарственного воздействия и визуализации постинъекционных процессов в эксперименте, а подкожное введение препаратов и исследование динамики постинъекционного воспаления кожи и подкожно-жировой клетчатки не требуют участия специально обученного персонала, проводящего экспертизу, и могут быть произведены без использования специального оборудования.

Использование в качестве биологического объекта свиней позволяет повысить точность проводимой экспериментальной экспертизы качества лекарств в связи с тем, что физиологические и биохимические процессы, присущие организму свиньи, являются наиболее близкими к процессам, происходящим в организме приматов и человека в частности. Поэтому и фармакологические

эффекты препаратов, выявленные в экспериментах на свиньях, более идентичны человеческим, чем выявленные в экспериментах на иных животных. Кроме этого, особенности морфо-функционального состояния кожи и подкожно-жировой клетчатки свиней наиболее идентичны коже и подкожно-жировой клетчатке человека, поэтому использование свиней оптимизирует качественное, нативное экспериментальное исследование вероятной некротической активности препаратов.

При этом кожа и подкожно-жировая клетчатка поросят обладают большей чувствительностью к фармацевтическим воздействиям, чем аналогичные ткани взрослых особей в силу закономерностей общей фармакологии (возрастной фармакологии). К тому же, инъекционное введение препаратов в организм поросенка позволяет моделировать условия взаимодействия лекарств с детским организмом, что также повышает точность проводимой экспертизы, поскольку показания для инъекции произведенных растворов не имеют возрастных ограничений и препараты могут быть введены как в организм взрослого человека, так и в организм ребенка, который отличается большей чувствительностью к лекарствам.

Инъекционное введение исследуемого препарата в объеме, достаточном для создания эффекта «лимонной корочки», стандартизирует экспертизу и позволяет максимально оценить степень безопасности препаратов, поскольку степень местного физико-химического действия их на ткани прямо пропорциональна величине объема введенного раствора.

Определение времени инъекционного введения препарата и динамики постинъекционного воспаления кожи и подкожно-жировой клетчатки в ближайший период времени обеспечивают точность проведения экспертизы и позволяют оценить наличие, либо отсутствие некротической активности препарата, а также позволяют отличить некротическое действие от аллергического влияния, которое может возникнуть за счет наличия гистаминаподобных веществ в препарате. При этом возникновение некротического эффекта через несколько минут после инъекционного введения препарата позволяет заключить о наличии чрезмерно выраженного денатурирующего фармацевтического влияния, а бесследное исчезновение постинъекционного инфильтрата через несколько минут после инъекционного введения препарата позволяет судить об отсутствии некротической активности и о высокой безопасности препарата.

Пример: Пациентке К., 29 лет, поступившей в неврологическое отделение в связи с обострением болезни

Бехтерева и хронической правосторонней пневмонии, были назначены внутримышечные инъекции по 3 мл раствора 2,5% ортофена (75 мг) 1 раз в день и по 2,5 мл водного раствора 10% цефазолина натриевой соли (250 мг) 3 раза в день. На четвертый день после начала курсового лечения данными препаратами в глубине левой ягодичной области сформировался тугий, болезненный инфильтрат, который затем через 2 дня трансформировался в постинъекционный абсцесс.

При судебно-медицинской и клинико-фармакологической экспертизе причин постинъекционного некроза было установлено, что в лечении пациентки были использованы следующие лекарственные средства: цефазолин-акос 1,0 г (ОАО «Синтез», Курган, серия № 291004), раствор ортофена 2,5% для инъекций в ампулах по 3 мл (ОАО «Биохимик», Саранск, серия № 80405). Анализ нормативно-технических документов, характеризующих их качество, показал, что качество примененных в клинике препаратов полностью соответствует требованиям фармакопейных статей. Однако, при дополнительной экспериментальной экспертизе качества этих препаратов указанных производителей и серий, проведенной на 2-х месячных поросятах, было установлено, что после инъекционного введения под кожу живота водного раствора 10% цефазолина-акос и раствора 2,5% ортофена в объеме, достаточном для создания «лимонной корочки», фиксации времени производства инъекции и определения динамики постинъекционного воспаления кожи и подкожно-жировой клетчатки, постинъекционное воспаление кожи и подкожно-жировой клетчатки имело разную направленность. После инъекции раствора цефазолина-акос воспаление имело обратимый характер и «бесследно» исчезло через 27 минут, а после инъекции раствора ортофена возникшее постинъекционное воспаление кожи и подкожно-жировой клетчатки приобрело необратимый характер, завершившийся их некрозом и формированием абсцесса. В связи с этим сделано заключение о высокой безопасности цефазолина-акос и о низкой безопасности раствора 2,5% ортофена в связи с наличием у этого препарата некротической активности и возможности провоцирования им постинъекционного некроза. Анализ состава ортофена выявил наличие в нем 20% пропиленгликоля и 4% спирта бензилового, то есть 24% спиртов, что и могло явиться причиной некротического действия препарата.

Таким образом, предложенный способ расширяет возможности выявления лекарственной ятрогении за счет расширения информации о качестве лекарственных средств в виде наличия или отсутствия некротического действия.

Литература:

1. *Практическое руководство по регистрации лекарственных средств*. — М.: Информационно-издательское агентство «Ремедиум», 2001. — С. 73-76, 161-192.
2. **Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Садилова П.Ю., Иванов С.В., Алхозова Р.Т., Уракова Н.А., Тихомирова М.Ю.** Цитологические возможности постмортальной экспертизы прижизненного внутривенного или инстилляционного применения некоторых лекарственных средств // *Проблемы экспертизы в медицине*. — 2003. — № 3. — С. 29-30.
3. **Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Холманских Н.В., Тихомирова М.Ю., Уракова Н.А., Стрелкова Т.Н., Пескова М.В.** Использование физико-химических показателей качества лекарств в клинико-экспертной оценке степени безопасности инфузионной терапии // *Проблемы экспертизы в медицине*. — 2003. — № 4. — С. 17-19.
4. **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.
5. **Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Любимова Н.Е., Садилова П.Ю., Ватулин В.В., Уракова Н.А.** Экспертиза причин развития постинъекционного некроза тканей на примере инъекционного введения раствора диклофенака натрия // *Проблемы экспертизы в медицине*. — 2005. — № 3. — С.34-36.
6. **Ураков А.Л.** *Основы клинической фармакологии*. Ижевск: Ижевский полиграфкомбинат, 1997. — 164 с.