

УДК 616-002.36

Хасанов Ш.Н.

Магистр

Муминов Б.Э.

Старший преподаватель

кафедры Анестезиологии – реаниматологии,

детской анестезиологии – реаниматологии

Андижанский государственный медицинский институт

**ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЕМПЕРАТУРЫ, ОСМОТИЧЕСКОЙ И
КИСЛОТНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ ДЛЯ ИХ ЛОКАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ**

Аннотация: Многократные внутривенные инъекции и инфузии различных лекарственных препаратов, осуществляемые при проведении анестезиолого-реанимационного пособия и интенсивной терапии пациентам в условиях отделения анестезиологии-реанимации, требуют наличия адекватного внутрисосудистого доступа. Длительное нахождение катетеров внутри периферических вен нередко сопровождается появлением локальных постинъекционных осложнений, среди которых практически «привычными» остаются флебит и тромбоз вен, часто сочетающиеся с окклюзией внутрисосудистых катетеров. Мало изученным фактором закупорки катетеров и вен может являться механическое и физико-химическое агрессивное воздействие катетеров и инфузионных сред на венозную стенку, поскольку аналогичная агрессия инъекционных игл и лекарств в отношении клетчатки показана при подкожных инъекциях.

Ключевые слова: диапазона значений температуры, рН, осмотическая активность, флебит, тромбофлебит, окклюзия внутрисосудистых катетеров.

Khasanov Sh.N.

master

Muminov B.E.

Senior Lecturer

***Department of Anesthesiology - Reanimatology,
pediatric anesthesiology - resuscitation***

Andijan State Medical Institute

THE VALUE OF TEMPERATURE INDICATORS, OSMOTIC AND ACID ACTIVITY OF DRUG SOLUTIONS FOR THEIR LOCAL TOXICITY

Abstract: Multiple intravenous injections and infusions of various drugs, carried out during anesthesia and resuscitation care and intensive care for patients in an anesthesiology-resuscitation department, require adequate intravascular access. long-term presence of catheters inside peripheral veins is often accompanied by the appearance of local post-injection complications, among which phlebitis and venous thrombosis, often combined with occlusion of intravascular catheters, remain practically "habitual". A poorly studied factor of blockage of catheters and veins may be the mechanical and physicochemical aggressive effect of catheters and infusion media on the venous wall, since a similar aggression of injection needles and drugs against fiber is shown with subcutaneous injections.

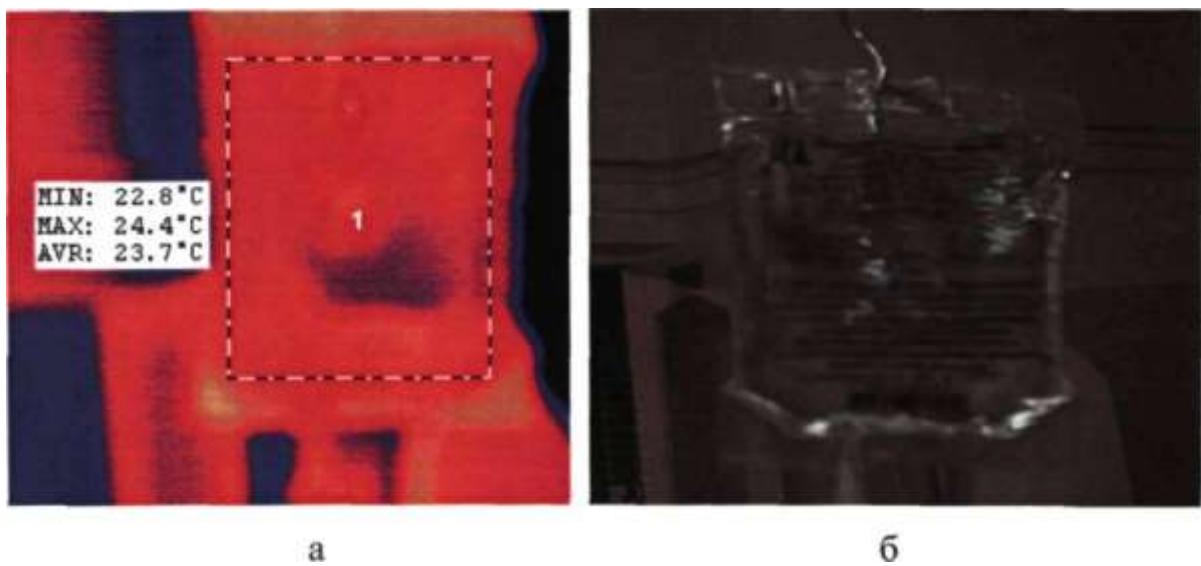
Key words: temperature range, pH, osmotic activity, phlebitis, thrombophlebitis, occlusion of intravascular catheters.

Определение диапазона значений температуры, рН, осмотической активности, а также перечня растворов лекарственных средств, вводимых внутривенно пациентам при анестезиолого-реанимационном пособии.

Ретроспективное изучение содержания 144 карт пациентов позволило конкретизировать перечень, сумму лекарственных средств и частоту инъекций в вену, при курсовом лечении, фабричную готовность препаратов для безопасного введения их в вену, в ПЖК, а также некоторые причины развития постинъекционных инфильтратов и флебитов.

Чаще всего лекарства назначались в виде внутривенных инъекций, внутримышечные инъекции назначались в 5 раз реже, а подкожные инъекции - в 10 раз реже, чем внутривенные. Перечень лекарственных препаратов, назначенных пациентам в виде внутривенных инъекций, составил 80 наименований. Следовательно, стационарное лечение взрослых пациентов в отделении анестезиологии-реанимации включало обязательное ежедневное инъекционное введение в кровь посредством венозного доступа нескольких лекарственных средств в лекарственных формах, готовых для инъекционного введения как одновременно по 2 - 3 - 4 раза в день, так и непрерывно на протяжении нескольких суток подряд практически без учета разницы в возрасте, массы тела.

С помощью тепловизора нами выяснен диапазон температур растворов лекарственных средств, вводимых в вену (фото 1). Показано, что температура в палате реанимации в разных ее местах изменяется в пределах от $(23,30 \pm 0,07)$ °C до $(25,10 \pm 0,07)$ °C, а средняя температура всех внутривенно вводимых растворов составляет $(24,2 \pm 0,07)$ °C, $n=5$ при $P=0,95$.



а

б

Фото 1. Снимок в инфракрасном (а) и видимом (б) диапазоне спектра излучения контейнера с раствором 0,9% натрия хлорида объемом 250 мл, подготовленного для внутривенного введения.

Помимо температуры проведены исследования осмотической и кислотной активности вводимых в вену препаратов. Результаты отражены в таблице 1.

Так, диапазон выявленных значений pH готовых растворов для внутривенных инъекций оказался между pH $4,00 \pm 0,09$ и $8,80 \pm 0,08$, а диапазон величин осмолярности оказался между $17,4 \pm 0,5$ и $3450 \pm 12,7$. Иными словами, современные качественные растворы, предназначенные для внутривенных инъекций, могут не иметь pH 7,4 и осмолярность 280 мОsmоль/л, то есть вводимые в кровь растворы являются гипо-, нормо- и гиперосмотичными, а также кислыми и щелочными, так как не имеют pH 7,0.

Дополнительно на примере цефоперазона натрия нами была определена осмотическая активность растворов, приготовленных путем растворения 1г сухого порошка данного антибиотика различными объемами таких растворителей, как вода для инъекции, раствор 0,9% натрия хлорида, 5% и 10% растворами глюкозы.

Таблица 1

**Показатели осмотичности и кислотности готовых растворов
лекарственных средств**

№	Раствор лекарственного средства	Осмолярность (мОsm/л)	pH
1	Раствор 0,9% натрия хлорида 500 мл	308±1,5	5,20±0,09
2	Раствор 5% глюкозы 500 мл	280±1,5	4,10±0,09
3	Реамберин	345±1,5	6,00±0,09
4	Аминоплазмаль Е 10% 500 мл	1030±2	5,00±0,09
5	Раствор 4% натрия гидрокарбоната 300 мл	-	8,20±0,09
6	Раствор 50% метамизола натрия 2 мл	3450 ± 12,7*	6,10±0,09
7	Раствор 0,5% дофамина 5 мл	-	4,00±0,09
8	Раствор 2,4% эуфиллина 10 мл	-	8,80±0,08
9	Раствор 25%о магния сульфата 5 мл	1164 ±10,4*	5,20±0,09
10	Новокаин 0,25%) 50 мл	17,4±0,5	4,35±0,08

Примечание: *-достоверно при $p<0,05$ ($n=5$) по сравнению с осмотической активностью разведенного раствора соответствующего лекарственного средства.

Показано, что растворение одной и той же дозы антибиотика различными растворителями и/или различными объемами одного и того же растворителя приводит к получению растворов с различной осмотической активностью. При этом, величина осмотической активности растворов растет по мере возрастания суммарной концентрации веществ в растворе. Показано, что растворение одной и той же дозы антибиотика различными растворителями и/или различными объемами одного и того же растворителя

приводит к получению растворов с различной осмотической активностью. При этом, величина осмотической активности растворов растет по мере возрастания суммарной концентрации веществ в растворе.

Таблица 2

Осмотическая активность (мОсм/л воды) растворов, содержащих разную концентрацию цефоперазона натрия

№ п/п	Название лекарственного средства	Осмотическая активность (мОсм/л)
1	Раствор 1г цефоперазона натрия и 100 мл воды для инъекции (1% раствор)	$36,0 \pm 0,6$
2	Раствор 1г цефоперазона натрия и 100 мл 0,9% натрия хлорида (1% раствор)	$330,0 \pm 7,2^*$
3	Раствор 1г цефоперазона натрия и 100 мл 0,5% глюкозы (1% раствор)	$230,0 + 6,3^*$
4	Раствор 1г цефоперазона натрия и 100 мл 10% глюкозы (1% раствор)	$630,0 \pm 10,1^*$
5	Раствор 1г цефоперазона натрия и 10 мл воды для инъекции (10% раствор)	$495,0 \pm 8,1^*$
6	Раствор 1г цефоперазона натрия и 10 мл 0,9% натрия хлорида (10% раствор)	$805,0 + 9,5^*$
7	Раствор 1г цефоперазона натрия и 10 мл 0,5% глюкозы	$535,0 \pm 7,2^*$
8	Раствор 1г цефоперазона и 10 мл 10% глюкозы (10% раствор)	$1200,0 + 12,0^*$

Примечание: *-достоверно при $p<0,05$ ($n=5$) по сравнению с осмотической активностью раствора 1% цефазолина натрия на воде для инъекции.

Так раствор 1% цефоперазона натрия, полученный растворением 1 г сухого порошка в 1000 мл воды для инъекции, либо в 1000 мл раствора 0,5% глюкозы, гипоосмотичен, тогда как раствор 1% беталактамного антибиотика, полученный растворением 1 г порошка антибиотика в 1000 мл

раствора 0,9% натрия хлорида или 10% глюкозы гиперосмотичен. Так и повышение концентрации цефоперазона натрия с 1 до 1-0% за счет уменьшения объема растворителя с 100 до 10 мл сопровождается повышением осмотической активности растворов до 1200 мОsm/л воды.

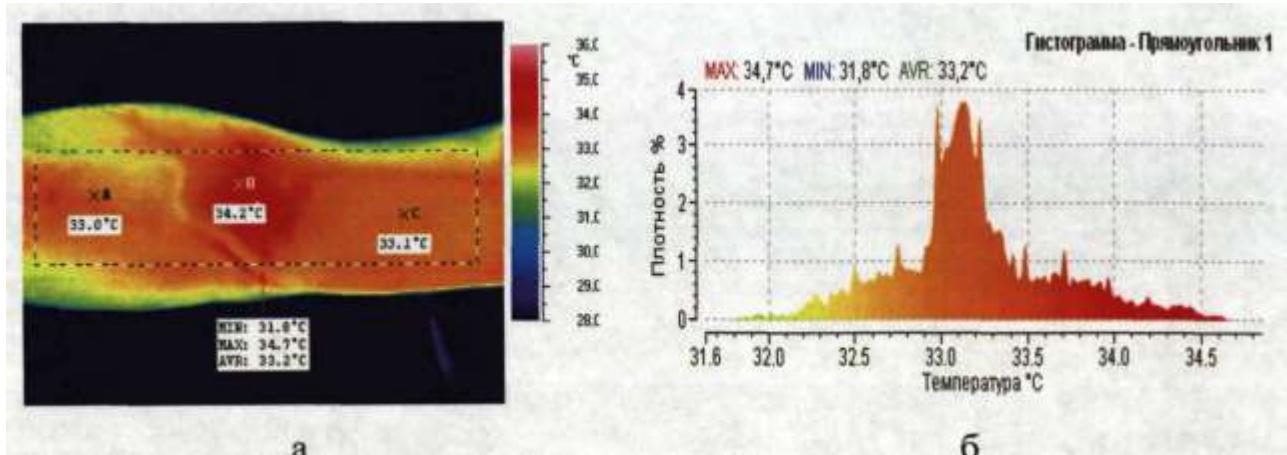
Таким образом, показано, что в отделении анестезиологии-реанимации многократно внутривенно вводятся растворы лекарственных средств в больших объемах (более 500 мл) с существенным диапазоном значений pH и осмотичности. Причем pH и осмотичность во многих случаях, не отражены на этикетках, упаковках и в инструкциях по медицинскому применению препаратов. К тому же, разведение лекарственных препаратов само по себе изменяет их осмотическую активность, а итог разведения зависит от растворителя.

Динамика теплоизлучения верхних конечностей пациентов до, во время и после внутривенного введения растворов лекарственных средств с различными значениями кислотности, осмотичности и температуры

При исследовании температуры конечностей пациентов травмой нами был использован тепловизор марки NEC TH91XX (Япония), позволяющий в реальном режиме времени зафиксировать динамику изменения температуры выбранного участка тела пациента одновременно в нескольких точках (фото 2). Показано, что интактная область предполагаемого места введения растворов лекарственных средств в подкожные вены конечностей пациента характеризуется неоднородностью температурных показателей с разницей средних температур, составляющей $(1,90 \pm 0,07)^\circ\text{C}$ ($P < 0,05$, $n=5$).

Причем более высокая температура характерна преимущественно для сгибательных и внутренних, а более низкая для дистальных и наружных поверхностей конечности. Следует также отметить, что более высокая температура определяется в области прохождения

поверхностных кровеносных сосудов, например подкожных вен (фото 3)



3.3.1. Фотография интактной правой руки в области локтевой ямки **Фото 2.** Пациента Д. 28 лет в инфракрасном диапазоне спектра излучения (а) и диаграмма, отражающая распределение температур в выбранном участки руки (б).

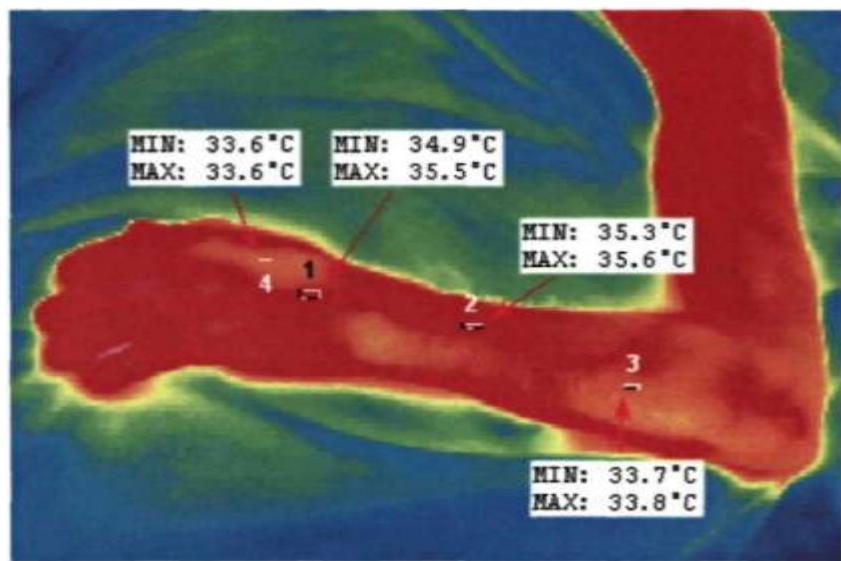


Фото 3. Фотография левой руки пациентки И. в возрасте 59 лет в инфракрасном диапазоне с указанием диапазона температур в областях прохождения подкожной вены (точки 1 и 2) и областях без вен (3 и 4).

Из приведенных данных следует, что при нормальной температуре тела ($36,60 \pm 0,2$)°С и окружающей среды ($24,00 \pm 0,07$)°С, верхние значения средних температур области предполагаемого внутривенного введения растворов лекарственных средств не превышает ($34,50 \pm 0,2$)°С (п=5 при Р =0,95).

На следующем этапе исследований нами проведены измерения локальной температуры в области инъекции локтевой вены до-, во время и после внутривенного введения растворов лекарственных средств, которые показали, что введение растворов лекарственных средств «комнатной температуры» ($23,00\pm0,2$)°С в вену, всегда вызывает понижение температурного статуса тканей, причем тем выражение, чем выше скорость вливания (фото 4, 5 и табл. 2).

Из представленных материалов следует, что охлаждение области катетеризации подкожной вены конечности при инфузии раствора лекарственного средства «комнатной температуры» зависит, прежде всего, от скорости его введения.

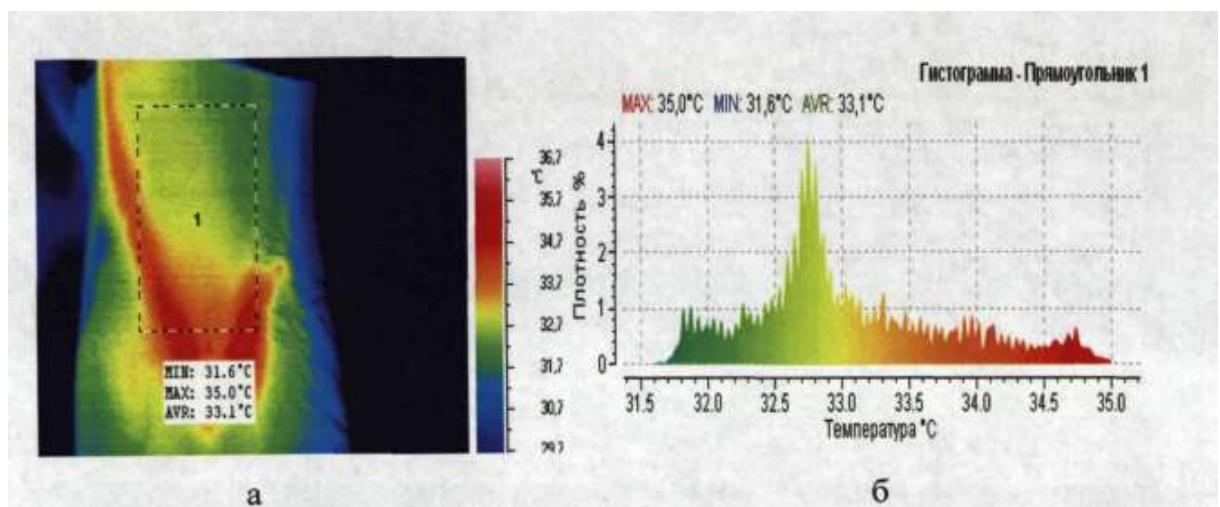


Фото 4. Снимок правого предплечья пациента С. 33 лет в инфракрасном диапазоне спектра излучения до начала инфузии раствора 0,9% натрия хлорида «комнатной температуры» в локтевую вену (а) с диаграммой распределения температур (б).

Так например, охлаждение исследуемой области до 30°C происходит при скорости введения 0,9% раствора натрия хлорида 2 мл в минуту через 7 минут, а увеличение скорости введения раствора до 10 мл в минуту охлаждает данную зону уже через 2 минуты. В то же самое время, внутривенная инфузия со скоростью 1 мл в минуту даже через 7 минут наблюдения не приводит к охлаждению до 30°C.

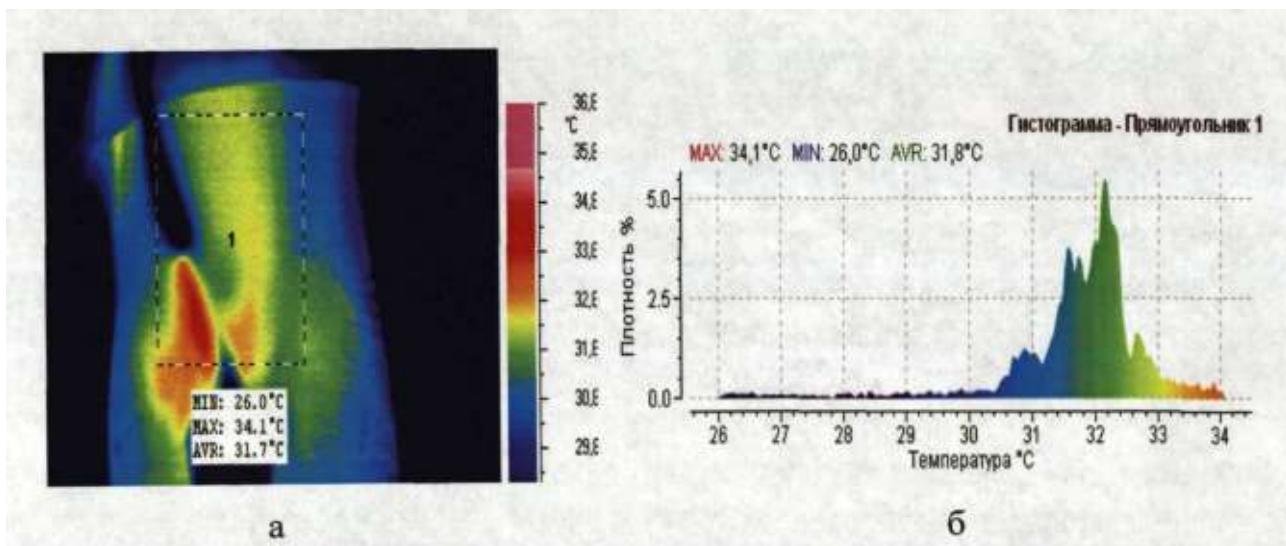


Фото 5. Снимок правого предплечья пациента С. 33 лет в инфракрасном диапазоне спектра излучения через 4 минуты после начала инфузии раствора со скоростью 3 мл в минуту (а) с диаграммой распределения температур выбранной области (б).

Для определения причины охлаждения области катетеризации нами выяснен диапазон температур используемых растворов для внутривенного введения и периферических сосудистых катетеров. Определено, что температурные характеристики растворов и катетеров зависят от температурных условий их хранения. Выявлено, что температура в палате реанимации в разных ее местах изменяется в пределах от $23,30 \pm 0,07$ °С до $25,10 \pm 0,07$ °С. Таким образом, средняя температура всех внутривенно вводимых растворов «комнатной температуры» составляет $(24,2 \pm 0,07)$ °С, $n=5$ при $P<0,05$ (фото 5).

Для предотвращения охлаждения области катетеризации при проведении инфузционной терапии на следующий день нами было проведено предварительное нагревание раствора до 38°С (фото 6 и табл. 3).

Результаты данного наблюдения показывают, что даже согревание перед внутривенным введением раствора лекарственного средства не приводит к повышению температуры в области катетеризации подкожной вены при

невысокой скорости введения раствора.

Таблица 3

Изменение средней температуры области инъекции подкожной вены верхней 1/3 предплечья под влиянием внутривенно вводимого раствора 0,9% натрия хлорида «комнатной температуры» в объеме 200 мл с различной скоростью

Скорость инфузии (мл/мин)	Изменение средней температуры области катетеризации при внутривенной инфузии (°C)			
	до инфузии	через 2 минуты	через 4 минуты	через 7 минуты
1	33,2±0,2	31,9±0,3*	31,3±0,2	31,1±0,1
2	33,2±0,2	31,1±0,2	30,9±0,1*	30,2±0,2
3	33,2±0,2	30,6±0,2	30,1±0,2	. 29,7±0,2
6	33,2±0,2	30,0±0,1	29,3±0,2	27,9±0,2
10	33,2±0,2	29,1±0,1	27,5±0,3*	26,8±0,1

Примечание: * - достоверно при $n=5$, $P<0,05$

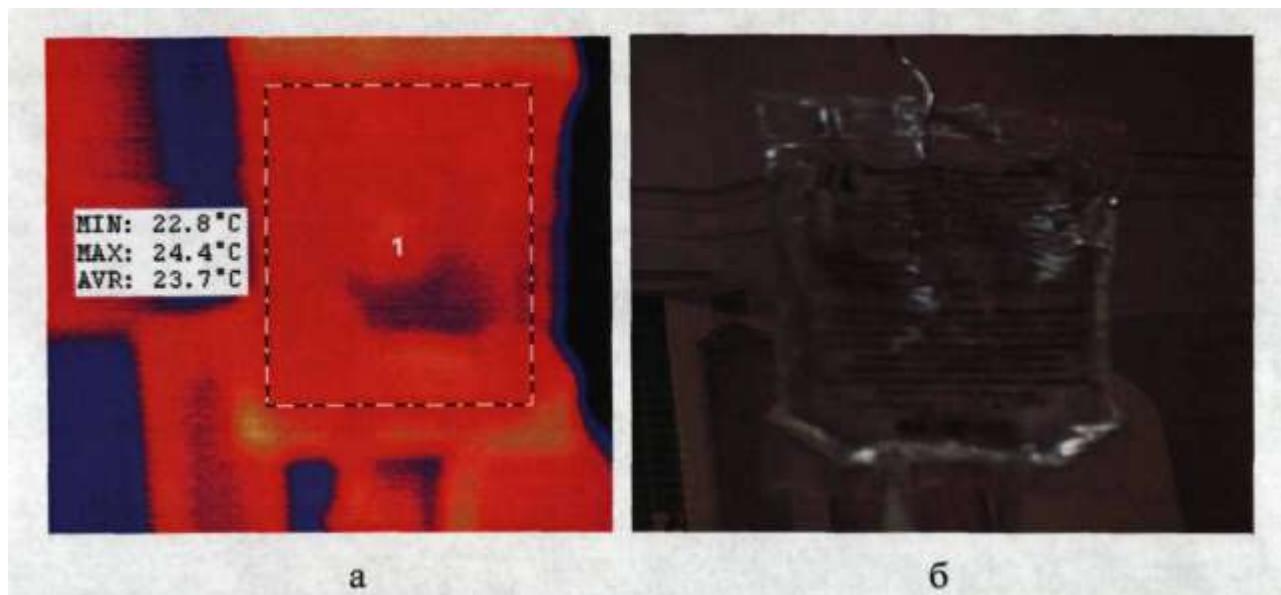


Фото 6. Снимок в инфракрасном (а) и видимом (б) диапазоне спектра излучения контейнера с раствором 0,9% натрия хлорида объемом 250 мл, подготовленного для внутривенного введения.

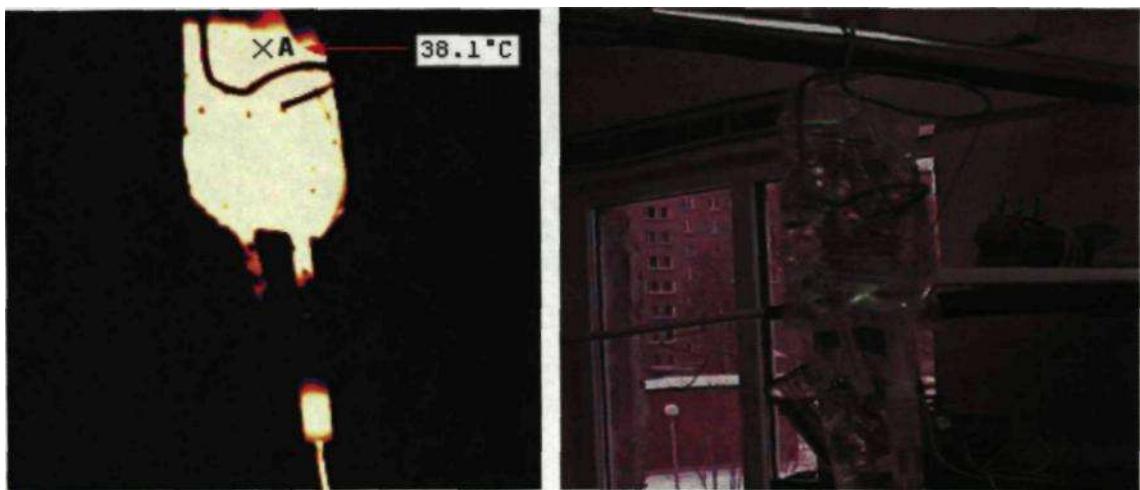


Фото 7. Снимок в инфракрасном (а) и видимом (б) диапазоне спектра излучения контейнера с раствором 0,9% натрия хлорида объемом 250 мл, предварительно подогретого до 38°C.

Только струйное введение со скоростью более 10 мл в минуту повышает среднюю температуру области катетеризации подкожной вены на $(0,6 \pm 0,2)$ °C, $n=5$ при $P<0,05$.

Известно, что некоторые готовые лекарственные препараты для внутривенных инъекций вызывают у пациентов при введении в кровь чувство жжения, появляющееся через несколько секунд после начала введения и проходящее через 1-1,5-3 минуты после окончания введения препарата. Одним из таких готовых препаратов является раствор преднизолона 30 мг/мл. Нами проведено тепловизорное наблюдение за областью катетеризации подкожной вены предплечья 5 пациентов при струйном введении 2 мл раствора преднизолона, предварительно разведенного в 5 мл раствора 0,9% натрия хлорида при температуре +25°C (фото 7)

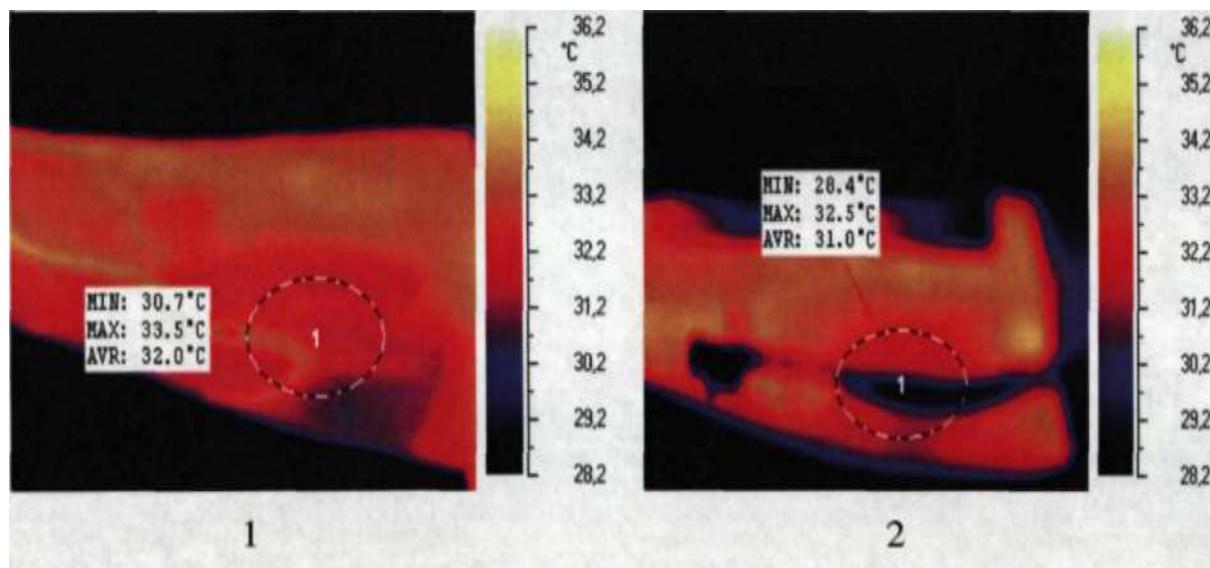
Обнаружено, что внутривенное введение раствора «комнатной температуры», а именно +25°C, приводило к кратковременному снижению средней температуры кожи по ходу вены, а через 5 минут - к ее повышению на $(0,7 \pm 0,2)$ °C от первоначальных значений, $n=5$ при $P=0,95$. Возвращение показателей средней температуры к исходным значениям происходило спустя 20-25 минут после прекращения введения раствора.

Таблица 4

Изменение средней температуры в области инъекции подкожной вены верхней 1/3 предплечья под влиянием внутривенно вводимого раствора 0,9% натрия хлорида температурой 38°C в объеме 200 мл с различной скоростью

Скорость инфузии (мл/мин)	Изменение средней температуры области катетеризации при внутривенной инфузии (°C)			
	до инфузии	через 2 минуты	через 4 минуты	через 7 минуты
1	33,6±0,2	33,0±0,2	32,7±0,2	31,9±0,1
2	33,6±0,2	33,3±0,1	32,9±0,2	32,5±0,3*
3	33,6±0,2	33,4±0,3*	33,1±0,1	32,8±0,2
6	33,6±0,2	33,5±0,2	33,3±0,1*	33,4±0,2
10	33,6±0,2	34,2±0,2	34,1±0,2	33,8±0,2

Примечание: * - достоверно при $n=5$, $P<0,05$.



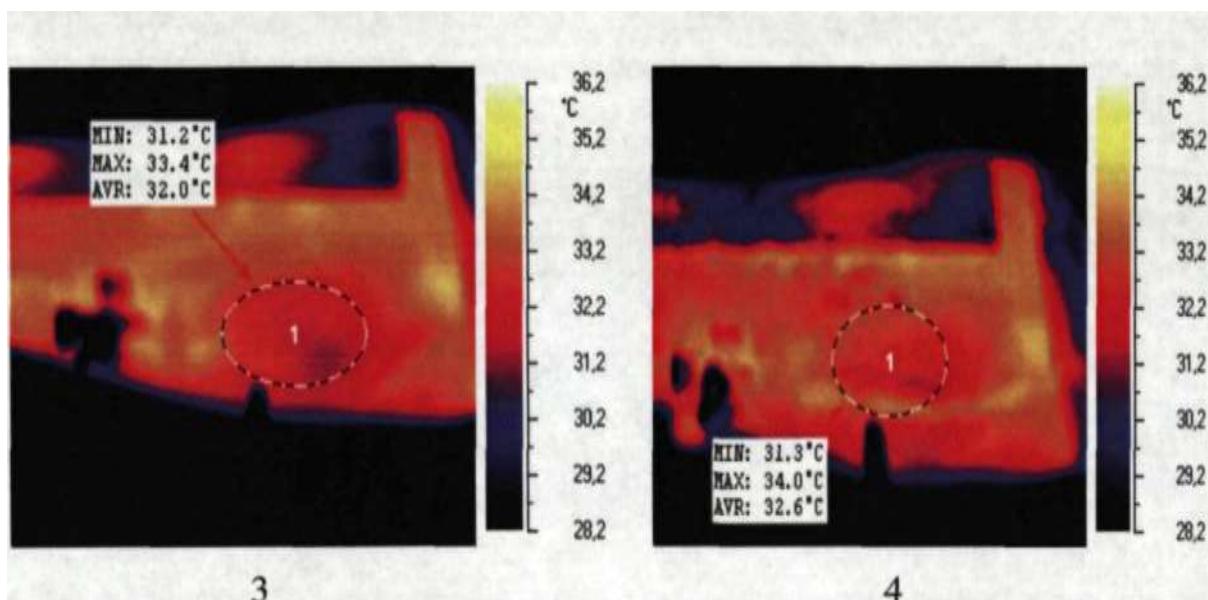


Фото 8. Снимки правого предплечья пациента С. 37 лет в инфракрасном диапазоне спектра излучения до установки катетера в подкожную вену (1), через 30 секунд (2), через 2 минуты (3) и через 5 минут (4) после внутривенного введения раствора преднизолона посредством ранее установленного катетера.

В связи с этим нами был проанализирован паспорт данного раствора для определения его побочного действия в отношении сосудистой стенки, указанного производителем раствора. Согласно инструкции по применению препарата преднизолон (производитель «Индус Фарма Пвт. Лтд», Индия), внутривенное введение может сопровождаться жжением, онемением, болью, покалыванием в месте инъекции, некрозом и рубцовыми изменениями окружающих тканей. При этом в инструкции не указаны причины появления этих осложнений, а также меры их профилактики. При исследовании физико-химических характеристик препарата преднизолон (производитель «Индус Фарма Пвт. Лтд», Индия) выявлены следующие показатели: осмотическая активность 1220 ± 2 мОsm/l воды, pH $5,20 \pm 0,08$. Таким образом, данный препарат характеризуется выраженным отклонениями указанных показателей от показателей осмотичности (270-280 мОsm/l) и кислотности (pH 7,35-7,45) плазмы и форменных элементов крови.

В связи с этим нами были проведены наблюдения за температурным режимом области инъекции у пациентов при внутривенном струйном медленном введении в интактную локтевую вену раствора 10% цефоперазона натрия («Цефобид» 1,0 фирмы «Pfizer Inc.») температурой 24°C с различными показателями осмотической активности, обусловленными применением различных разрешенных производителем растворителей (согласно инструкции по применению препарата). Полученные результаты отражены в таблице 4.

Из приведенных данных следует, что внутривенное введение растворов лекарственных средств с осмотической активностью более 500 мОsm/l воды (раствор 1г цефоперазона натрия и 10 мл 0,9%о натрия хлорида, раствор 1г цефоперазона и 10 мл 10% глюкозы) сопровождается обратимой гипертермией, длительность сохранения которой в зоне инъекции тем дольше, чем выше показатели осмотической активности растворов.

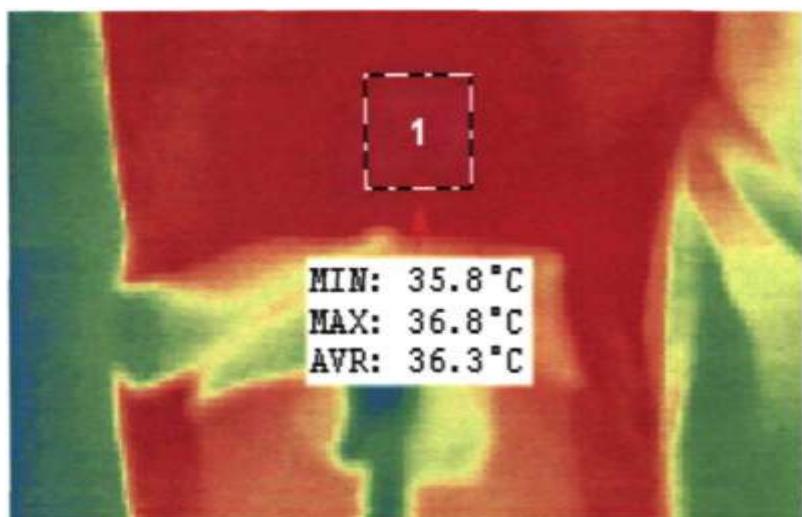


Фото 9. Фотография правой руки пациентка В. в возрасте 42 лет в инфракрасном диапазоне спектра излучения, выполненная через 72 часа после катетеризации вены и начала проведения многократной инфузационной терапии.

Дальнейшие наблюдения нами были проведены у пациентов с уже имеющимися клиническими проявлениями постинъекционных осложнений

такими как гиперемия, отек, болезненность в месте инъекции или «по ходу вены». Выявлено, что средняя температура кожи в зоне постинъекционного воспаления увеличивается до $36,4 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ ($n=5$, $P<0,05$). Причем гипертермия носит устойчивый характер (фото 9).

Таблица 5

**Изменение средней температуры области инъекции локтевой вены
после внутривенного введения 10 мл раствора 10% цефоперазона
натрия температурой 24°С, с различной осмотической активностью**

Раствор	Изменение средней температуры области инъекции ($^{\circ}\text{C}$)				
	до введения	через 30 с минуту	через 1 минуту	через 5 минут	через 7 минут
Раствор 1г цефоперазона натрия и 10 мл воды для инъекции	33,5±0,2	32,7±0,3	31,3±0,2	33,6±0,1	33,5±0,2
Раствор 1г цефоперазона натрия и 10 мл 0,9% натрия	33,5±0,2	32,5±0,2	32,7±0,1	33,9±0,2	33,5±0,2
Раствор 1г цефоперазона натрия и 10 мл 0,5% глюкозы	33,6±0,2	32,4±0,2	32,8±0,2	33,7±0,2	33,4±0,2
Раствор 1г цефоперазона и 10 мл - 10% глюкозы	33,4±0,2	32,6±0,1	33,1±0,2	34,0±0,2	33,6±0,2

Примечание: $n=5$, $P<0,05$

Выводы. Таким образом, нами определен клинически значимый индикатор наступления стадии необратимого повреждения венозной стенки при многократных внутривенных введениях растворов гиперосмотических лекарственных средств, который проявляется устойчивой гипертермией в зоне инъекции «по ходу вены», даже несмотря на внутривенное введение холодных растворов лекарственных средств (растворов комнатной температуры, а именно - при температуре +24-+26 °C), которые в процессе инфузионного введения первоначально охлаждают вены, окружающую их подкожно-жировую клетчатку и расположенную над ними кожу.

Литература

1. Долина О.А. Анестезиология и реаниматология: Учеб. пособие / М.: Медицина, 1998. - 544 с.
2. Евстратова К.И. Физическая и коллоидная химия: Учеб. для фарм. вузов и факультетов / К. И. Евстратова, Н. А. Купина, Е. Е. Малахова. // М.: Высш. шк., 1990 г. - 487 с.
3. Евтушенко Н. С. Экспертная оценка лекарственных средств по результатам государственного контроля / Н. С. Евтушенко, А. И. Лутцева, Н. В. Триус // Человек и лекарство: IX Российский национальный конгресс. - М.- 2002.-С. 832
4. Зильбер А. П. Медицина критических состояний. - Петрозаводск, 1995.-360 с.
5. Иваницкий Г.Р. Современное матричное тепловидение в биомедицине // УФН. - 2006. - 176. - 1293-1320.
6. Иванова, Л.Б. Влияние величины объема, осмотической активности и температуры растворов лекарственных средств на их постинъекционную локальную токсичность для подкожно-жировой клетчатки: автореф. дис. канд.

мед. наук. - Уфа, 2009. - 21 с.

7. Карамзин, С.С. Исследование биофизических аспектов пространственной динамики роста фибринового сгустка *in-vitro*: автореф. дис. канд. биол. наук. -М., 2010. - 22 с.
8. Касаткин А.А., Бендерская Е.Ю., Сюткина Ю.С. Кинофотосъемка в инфракрасном спектре излучения области инъекции как способ оценки локальной фармакокинетики и фармакодинамики лекарств. // Материалы конференции «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург, 17 февраля 2009 г.). Секция: Фармакотерапия. Ред. проф. Л.П. Ларионов. Екатеринбург. С. 120-121.
9. Касаткин А.А., Уракова Н.А., Соколова Н.В., Пономарев СВ., Таджиев Р.И., Сюткина Ю.С. Искусственное термоконтрастирование тканей
10. для визуализации их в инфракрасном диапазоне спектра излучения. // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2009. - №2. - С. 323-324.
11. Каркищенко Н. Н. Фармакокинетика /Н.Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко// Ростов н/Д.: Феникс, 2001 - 384 с.
12. Катсунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х томах. - Пер. с англ.-М.-СПб: Бином-Невский Диалект, 1998.-Т.1 - 612 с; Т.2.-670 с.