
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ В РОЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ИХ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ТКАНИ ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

**Н.А. Уракова, А.Л. Ураков,
Н.В. Соколова, Л.А. Назарова**

Кафедра общей и клинической фармакологии
Кафедра акушерства и гинекологии
ФПП и ПК ГОУ ВПО «ИГМА»
ул. Коммунаров, 283, Ижевск, Россия, 426034
тел. +79114636467, эл. почта: somvoz@live.ru

Показано, что физический, химический и физико-химический принципы локального действия лекарств обусловлены показателями их качества и могут иметь самостоятельное значение для достижения лечебных и побочных эффектов в женских репродуктивных органах. Предложены способы и средства локальных медикаментозных воздействий, повышающие эффективность и безопасность лечения послеродовых маточных кровотечений и гнойно-воспалительных процессов в придатках матки.

Ключевые слова: органы репродукции, локальная фармакокинетика и фармакодинамика лекарств.

При затянувшихся послеродовых маточных кровотечениях, равно как и при гнойно-воспалительных процессах в женских репродуктивных органах, эффективность лечения пациенток может быть существенно повышена путем введения лекарств во влагалище, в шейку, тело, придатки или в полость матки [9, 10, 11, 12, 13, 17]. При этом для достижения выраженного местного действия предпочтение отдается препаратам, предназначенным для инъекционного введения. Показано, что местное лечебное и побочное действие лекарств на ткани, инфильтрированные ими при инъекциях, может быть вызвано как специфической, так и неспецифической активностью препаратов и во многом зависит от их качества [14, 16]. Причем неспецифическая активность лекарств тесно связана с их локальной токсичностью, а современные стандарты качества лекарств не исключают ее наличие для тканей женских репродуктивных органов [4, 17].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение особенностей местной фармакокинетики и фармакодинамики лекарств в женских репродуктивных органах с учетом физических, химических и физико-химических принципов взаимодействия на путях введения.

Материалы и методы. Анализ перечня препаратов, качества и технологий их применения при гинекологических кровотечениях и ограниченных гнойно-воспалительных процессах проведен с использованием формулярной системы, фармакопейных и типовых клинико-фармакологических статей [1, 2]. Динамика

размеров и форм маточной полости у родильниц после родов изучена ультразвуковым методом с использованием аппарата марки Aloca SSD-900. Особенности перемещения лекарств внутри полости, содержащей кровь, изучены *in vitro* визуально с использованием прозрачных пластиковых моделей. Качественные и количественные показатели состояния крови определены в порциях стандартной донорской крови, свежей трупной крови, крови, находящейся на раневой поверхности при ранении селезенки у беспородных кошек, а также крови, взятой из раны в подушечке пальца руки взрослых добровольцев-военнослужащих после нанесения повреждения стандартным скарификатором до, а также через 1 и 2 часа после введения в вену растворов лекарственных средств. Противомикробная активность антибиотиков изучена *in vitro* в чашках Петри по колониобразующей активности кишечной палочки и золотистого стафилококка. Контролируемые физико-химические показатели качества растворов лекарственных средств определены фармакопейными методами [1], осмотическая активность определена криоскопически с помощью осмометра марки OSMOMAT-030 RS фирмы ANSELMA Industries (Австрия).

Результаты и обсуждение. Проведенный нами ретроспективный анализ врачебных назначений показал, что при ограниченных гнойно-воспалительных процессах в придатках матки чаще всего применяются такие химиотерапевтические средства, как цефазолина натриевая соль, цефамизина натриевая соль, тиенам, ципробай, абактал и метрогил, которые вводятся инъекционно, а перед инъекцией разводятся раствором 0,25% новокаина в неопределенных соотношениях.

Нами проведено определение колониобразующей активности кишечной палочки и золотистого стафилококка *in vitro* в чашках Петри в присутствии растворов указанных химиопрепаратов в диапазоне бактериостатических концентраций (0,025—0,1 мг/л) при температуре среды взаимодействия в диапазоне от +10 до +42 °С. Показано, что повышение температуры и концентрации антибиотиков усиливает выраженность их местного противомикробного действия. При этом наиболее выраженное противомикробное действие оказывает цефазолина натриевая соль.

Показано, что цефазолина натриевая соль представлена на фармацевтическом рынке стерильными порошками массой по 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 или 4,0 г, которые в соответствии с инструкциями по применению следует разводить в 2—3 мл изотонического раствора натрия хлорида или воды для инъекции [2]. Нами проведено определение осмотической активности растворов, полученных при выполнении данной инструкции. Оказалось, что применение раствора 0,9% натрия хлорида всегда обеспечивает гипертонические свойства, а использование воды для инъекции или раствора 0,25% новокаина может придать раствору как гипо-, так и гиперосмотические свойства в зависимости от полученной концентрации антибиотика.

Нами разработана рецептура, обеспечивающая локальную противомикробную, изоосмотическую, анестезирующую и противовоспалительную активность раствора. С этой целью 1,0 г цефазолина натриевой соли следует растворить в 100 мл раствора 0,25% новокаина 0,77% натрия хлорид [13].

Данный препарат получил название средства для локальной инъекционной химиоанестезии. Безопасность инъекционного введения указанного средства наиболее демонстративна у больных сахарным диабетом, а также во время внутривенного наркоза, поскольку применение изоосмотического препарата позволяет избежать усугубления гипо- или гиперосмотической комы [4, 5, 6, 8]. При этом процесс медикаментозного инфильтрирования мягких тканей, расположенных в глубине тела организма пациенток, может быть визуализирован с помощью УЗИ [10, 16].

В исследованиях, проведенных в родильном доме, показано, что при послеродовых маточных кровотечениях родильницам вводятся в вену такие плазмозамещающие средства, как раствор натрия хлорида 0,9% — 400 мл, раствор глюкозы 5% — 400 мл, раствор глюкозы 10% — 400 мл, раствор Рингера 400 мл, полиглюкин 400 мл, реополиглюкин 400 мл и желатиноль 450 мл, а в полость матки — такие кровоостанавливающие средства, как раствор этамзилата 12,5% — 2 мл, раствор кальция хлорида 10% — 10 мл и раствор окситоцина 1 мл (10 ЕД). Проведенные нами исследования показали, что в соответствии с фармакопейными требованиями все эти средства хранятся при температуре от 0 до +25 °С и лишь раствор 10% глюкозы во флаконах по 200 мл хранится при температуре до +30 °С. При этом оказалось, что во время введения в организм все лекарства имеют температуру в диапазоне от +20 до +26 °С, т.е. вводятся холодными [15, 16, 17].

Оказалось также, что современные фармакопейные статьи лишены требований по производству плазмозамещающих жидкостей с нейтральной кислотностью, а именно — с показателем рН около 7,0. Более того, в полном соответствии с современными фармакопейными требованиями абсолютное большинство растворов лекарственных средств, включая воду для инъекций и раствор 0,9% натрия хлорида, являются кислыми, т.е. имеют показатель рН ниже 7,0.

Поскольку кровь живого человека имеет рН 7,4, для характеристики качества инфузионных растворов взамен понятий «кислые» и «щелочные» нами предложены новые понятия: «закисляющие» и «защелачивающие», означающие способность растворов смещать рН в кислую и щелочную стороны от иного, чем 7,0 уровня, в частности от уровня 7,4 [6, 8]. На этом основании для эффективного и безопасного инфузионного введения растворов лекарственных средств следует определять, с одной стороны, показатели рН и буферной емкости крови, а с другой стороны, показатели кислотности растворов, из которых закисляющие с рН менее 7,4 следует вводить в случае развивающегося алкалоза, а защелачивающие с рН более 7,4 следует вводить в случае развивающегося ацидоза.

Нами проведен анализ перечня контролируемых показателей качества препаратов, предназначенных для инъекций. Оказалось, что осмотическая активность не относится к контролируемым показателям качества [3].

Проведенное нами определение осмотической активности препаратов показало, что большинство препаратов имеет гипер- или гипоосмотическую активность. В частности, ацесоль и дисоль являются гипоосмотическими, а желатиноль, инфезол 40, растворы 4% натрия гидрокарбоната, 10% глюкозы, 10% кальция хлорида, 12,5% дицинона (этамзилата) и 15% маннита — гиперосмотическими. Изо-

осмотическими являются такие инфузионные растворы, как хаес-стерил 6%-й раствор, раствор 0,9% натрия хлорида, раствор 5% глюкозы, раствор Рингера и полиглюкин [16].

Проведенные *in vitro* исследования динамической вязкости консервированной крови показали, что введение плазмозамещающих жидкостей в кровь повышает ее текучесть, понижает показатель вязкости крови при любом температурном режиме, но наиболее значительно — при ее охлаждении. Причем, наиболее значительно понижают вязкость крови растворы 0,9% натрия хлорида, 6,5% спирта этилового и 4% натрия гидрокарбоната [17].

Исследование продолжительности кровотечения и массы излившейся крови из раны в подушечке пальца руки добровольцев после нанесения повреждения стандартным скарификатором показало, что введение в вену 250 или 500 мл плазмозамещающих жидкостей уменьшает содержание красных и белых клеток в единице объема крови, увеличивает продолжительность кровотечения и массу теряемой крови на 3—26%, оказывая плазмо- и кроворазводящее действие. Эти изменения сохраняются в организме взрослого человека более часа после введения в вену 250 или 500 мл физиологического раствора натрия хлорида и исчезают полностью, не ранее чем через 2 часа.

Выяснено, что для орошения полости матки при поздней ее субинволюции и затянувшемся маточном кровотечении используются растворы фурациллина и диоксидина. Для этого женщин помещают в гинекологическое кресло, сквозь отверстие в шейке матки в полость матки вводят урологический или подключичный катетер, с помощью которого в полость вводят раствор фурациллина в концентрации 1 : 5000 или раствор 5% аминокaproновой кислоты в объеме 200 мл, затем — 5 мл раствора 0,5% диоксидина, после чего на низ живота помещают пузырь с тающим льдом. Показано, что раствор фурациллина 1 : 5000 во флаконах по 200 мл и раствор 0,5% диоксидина в ампулах по 5 и 10 мл имеют величину рН ниже 7,0, т.е. являются кислыми, а раствор 5% аминокaproновой кислоты для инъекций по 100 мл имеет величину рН около 7,5, т.е. является щелочным. При этом осмотическая активность раствора фурациллина находится в пределах 280 мОсмоль/л воды, осмотическая активность раствора диоксидина — в пределах 20 мОсмоль/л воды, а осмотическая активность раствора аминокaproновой кислоты — в пределах 700 мОсмоль/л воды [15].

Изучение физико-химического состояния крови, истекающей из матки женщин при затянувшемся послеродовом маточном кровотечении, показало, что кровь имеет красно-алый цвет, величину рН $7,33 \pm 0,06$ ($P < 0,05$, $n = 5$), величину осмотичности 355 ± 17 мОсм/л воды ($P < 0,05$, $n = 5$), величину относительной вязкости $7,39 \pm 0,13$ ($P < 0,05$, $n = 5$), величину удельного веса $1,052 \pm 0,005$ г/мл ($P < 0,05$, $n = 5$).

Определение аналогичных показателей качества растворов лекарственных средств, вводимых в полость матки при маточных кровотечениях, показало, что вязкость их не превышает 4,0 относительных единицы, а удельный вес не превы-

шает 1,010 г/мл. Иными словами, все они являются менее вязкими и более легкими, чем кровь, истекающая из матки.

Ультразвуковое исследование родильниц позволило определить, что после родов маточная полость представляет продолговатую округлую емкость, объем которой уменьшается в контрольной группе за 5 дней в среднем с 27 до 1,74 см³, а при субинволюции матки уменьшается за 7 дней в среднем с 40 до 1,8 см³. Выяснено, что введение в полость с помощью урологического катетера 2—10 мл раствора фурациллина в концентрации 1:5000, раствора 5% аминокaproновой кислоты, раствора 0,5% диоксида, ацесоля, трисоля, полиглюкина, реополиглюкина, раствора Рингера или раствора 0,9% натрия хлорида не обеспечивает равномерное смешивание их с кровью. Растворы указанных лекарств не смешиваются с кровью, а располагаются над ней с формированием границы разделения сред. При этом вводимый раствор всплывает над кровью и вытекает наружу, приобретая слабо-красный цвет за счет незначительного смешивания с кровью, происходящего только на границе разделения сред. Поэтому такое введение раствора в полость не способствует эффективному ее промыванию и удалению из нее крови.

В модельных условиях показано, что нагревание растворов до +42 — +45 °С и интенсивное перемешивание их с кровью внутри полости способно повысить в 2—3 раза эффективность промывания полости от крови, но не способствуют, а препятствуют эффективному свертыванию крови.

В поиске средств, пригодных для остановки послеродового маточного кровотечения, мы отдали предпочтение антисептикам, позволяющим моментально уничтожать возбудителей инфекций и уплотнять кровь за счет денатурирующего воздействия. Первоначально в опытах с острым селезеночным кровотечением на кошках нами был разработан способ остановки паренхиматозного кровотечения, сущностью которого является создание острой кратковременной ишемии кровоточащей поверхности при одновременном нагревании ее до +42 — +45 °С и орошении денатурирующим средством, например этиловым спиртом 96°, вплоть до уплотнения крови в ране [7]. Затем в опытах с моделью маточной полости, заполненной трупной кровью, нами был разработан способ остановки маточного кровотечения.

Сущность его заключается в том, что предварительно инструментальными методами определяют форму маточной полости, ее объем и наибольшую протяженность от шейки, фиксируют тело родильницы в положении, при котором верхний край дна маточной полости оказывается ниже нижнего края отверстия в шейке матки до момента полного заполнения маточной полости кровью, а лекарственный препарат вводят в полость матки подогретым до +42 — +45 °С через отверстие в шейке матки в область дна полости в объеме, превышающем половину объема полости. При этом в качестве лекарственного препарата используют обезвоженный силиконовый гель, пропитанный равным объемом раствора 3% перекиси водорода, и образующий при взаимодействии с кровью затвердевающую кровавую пену, которая получила название «пеногелетромб» [11].

Затем с помощью УЗИ визуализируют положение плотных объектов и катетера в полости, после чего последовательно подводят катетер до соприкосновения с каждым плотным объектом в месте его прикрепления к стенке матки и возобновляют введение раствора. В момент соприкосновения конца катетера с очередным неподвижным объектом катетеру придают продольные возвратно-поступательные движения с поперечными колебаниями вплоть до отрыва объекта от стенки. Указанные действия повторяют до полного удаления всех плотных объектов [9].

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа. — М.: Медицина, 1987.
- [2] *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. 15-е изд. — М.: риа «Новая волна»; Издатель Умеренков, 2007. — 1206 с.
- [3] Практическое руководство по регистрации лекарственных средств. — М.: Информ.-издат. агентство «Ремедиум», 2001.
- [4] Способ выявления лекарственной ятрогении растворов при госпитальной смерти [Текст]: пат. 2204324 Рос. Федерация: МПК⁷ А 61 В 5/117 / Н.А. Уракова, А.Л. Ураков; заявитель и патентообладатель Уракова Наталья Александровна. — № 2001113961/14; заявл. 21.05.03; опубл. 20.05.03, Бюл. № 14. — 4 с.
- [5] Способ инфузионного введения лекарственных средств больным сахарным диабетом [Текст]: пат. 2201251 Рос. Федерация: МПК⁷ А 61 К 38/28, 9/08, А 61 Р 3/10 / Н.С. Стрелков, А.Л. Ураков, А.П. Коровяков и др.; заявитель и патентообладатель Уракова Наталья Александровна. — № 2001102246/14; заявл. 24.01.01; опубл. 27.03.03, Бюл. № 9. — 3 с.
- [6] Способ инфузионного введения растворов лекарственных средств при кровопотерях [Текст]: пат. 2219958 Рос. Федерация: МПК⁷ А 61 М 5/00, / Н.С. Стрелков, К.Г. Серебренникова, Н.А. Уракова и др.; заявитель и патентообладатель Уракова Наталья Александровна. № 2002111295/14; заявл. 25.04.02; опубл. 27.12.03, Бюл. № 36. — 4 с.
- [7] Способ остановки паренхиматозных кровотечений [Текст]: пат. 2139686 Рос. Федерация: МПК⁷ А 61 В 17/12, / А.Л. Ураков, А.Р. Поздеев, Н.А. Уракова; заявитель и патентообладатель Уракова Наталья Александровна. — № 96116875/14; заявл. 09.08.96; опубл. 20.10.99, Бюл. № 29. — 3 с.
- [8] Способ оценки степени безопасности введенных в кровь лекарственных средств [Текст]: пат. 2221248 Рос. Федерация: МПК⁷ G 01 N 33/49, А 61 В 5/117, / Н.С. Стрелков, К.Г. Серебренникова, Н.А. Уракова и др.; заявитель и патентообладатель Уракова Наталья Александровна. — № 2002111294/15; заявл. 25.04.02; опубл. 10.01.04, Бюл. № 1. — 4 с.
- [9] Способ маточного лаважа [Текст]: пат 2327471 Рос. Федерация: МПК⁷ А61К31/80, А61К 33/40, А61К 33/14 / Н.А. Михайлова, Н.А. Уракова, А.Л. Ураков и др. заявитель и патентообладатель Институт прикладной механики УрО РАН. — № 2006147056/14 (051405); заявл. 27.12.2006; опубл. 27.06.2008. Бюл. № 18. — 4 с.
- [10] Способ перитонеального диализа газированным раствором [Текст]: пат. 2336833 Рос. Федерация: МПК⁷ А61В 17/00, А61М 25/01 / В.А. Черешнев, Н.С. Стрелков, А.Л. Ураков и др. заявитель и патентообладатель Уракова Наталья Александровна. — № 2006145008/14; заявл. 18.12.2006; опубл. 27.10.2008 Бюл. № 30. — 6 с.

**USE OF PHYSICAL AND CHEMICAL QUALITY
OF DRUGS IN THE ROLE NONSPECIFIC FACTORS
OF THEIR LOCAL ACTION OF A TISSUES
OF FEMALE REPRODUCTIVE ORGANS**

**N.A. Urakova, A.L. Urakov,
N.V. Sokolova, L.A. Nazarova**

Department of general and clinical pharmacology
Department of obstetrics and gynecology
GOU VPO «IGMA»

*Communards str., 283, Izhevsk, Russia, 426054
tel. +79114636467, email: somvoz@live.ru*

We show that the physical, chemical and physico-chemical principles of local action of drugs due to performance quality and may have independent significance for the achievement of therapeutic and side effects in female reproductive organs. Suggest ways and means of local medication influences that improve the effectiveness and safety of treatment of postpartum uterine bleeding and purulent-inflammatory processes in the female reproductive organs.

Key words: female reproductive organs, local pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs.