

На правах рукописи

Христофорова Ольга Валерьевна

**СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВНУТРИСУСТАВНОГО
ВВЕДЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

14.00.24. - судебная медицина

14.00.25. - фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Москва
2006**

Работа выполнена на кафедре судебной медицины и кафедре общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО "Ижевская государственная медицинская академия"

- Научные руководители:** доктор медицинских наук,
профессор В.И. Витер
доктор медицинских наук,
профессор А.Л. Ураков
- Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук,
профессор Ю.Д. Гурочкин
член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор Н.Л. Шимановский
- Ведущая организация:** ГОУ ВПО «Московский
государственный медико-
стоматологический университет
Росздрава»

Защита состоится “___” _____ 2006 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.070.01 при Федеральном государственном учреждении «Российский центр судебно-медицинской экспертизы Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (123242, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 3, корп. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного учреждения «Российский центр судебно-медицинской экспертизы Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан “___” _____ 2006 года.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.м.н., доцент**

Панфиленко О.А.

Актуальность проблемы:

Оценка эффективности и безопасности применения лекарственных средств является одной из основных проблем современного Российского здравоохранения и всегда вызывает интерес у судебных медиков, клинических фармакологов и юристов (Пиголкин Ю.И., 2004; Акопов В.И. и соавт., 2003; Кукес В.Г., 1999; Чернобай В.В., 2003; Чертов А.М. и соавт., 2003; Тюренков С.В. и соавт., 2001). В последнее время отмечается тенденция к увеличению назначения судебно-медицинских экспертиз по "врачебным делам", которые по данным В.В.Томилина, Ю.И.Соседко, (2001), составляют 39,1% среди прочих комиссионных экспертиз.

При проведении судебно-медицинской экспертизы причин смерти и дефектов лечения живых лиц особое место занимает оценка качества лекарственных средств, которое определяется различными показателями. Однако, местное действие лекарственных средств более всего определяется их физико-химическими показателями качества (Государственная Фармакопея СССР, XI изд., 1987; Харкевич Д.А., 2000; Стрелков Н.С. и соавт., 2002; Витер В.И. и соавт., 2003; Ураков А.Л. и соавт., 2002; Краснюк И.И. и соавт., 1999; Панов В.П. и соавт., 2000).

Особенно важную роль местное действие играет в реализации клинической эффективности суспензий глюкокортикостероидов (ГКС), вводимых в полость сустава, так как она существенно отличается от других полостей организма по своей структуре, функции и конфигурации, а заполняющая ее синовиальная жидкость по своему составу от других жидкостей организма (Насонова В.А. и соавт., 2003).

В то же время, роль физико-химических показателей качества суспензий лекарственных средств, применяемых для внутрисуставного введения, в реализации клинической эффективности, а также развитии побочных эффектов и осложнений изучена недостаточно (Машковский М.Д., 1998). Кроме того, лекарственные средства различных заводов-изготовителей, различных серий у одного и того же изготовителя могут отличаться по физико-химическим показателям качества (Хабриев Р.У. и соавт., 2000).

Поэтому, современные условия диктуют в ряде случаев необходимость проведения комиссионной судебно-медицинской экс-

пертизы возможных дефектов, связанных с внутрисуставным введением суспензий лекарственных средств, с учетом роли некоторых их физико-химических показателей качества в реализации ими местного вида действия. Однако доступная нам литература не содержит каких-либо рекомендаций по методике проведения такой экспертизы, отсутствуют какие либо схемы и предложения по оптимизации решения данных проблем.

Целью исследования явилось повышение качества и определение путей оптимизации судебно-медицинской экспертизы лекарственной ятрогении, обусловленной внутрисуставным введением суспензий лекарственных средств.

В соответствии с указанной целью были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить характер неблагоприятных последствий, возникших при внутрисуставном введении суспензий ГКС, по данным медицинских карт стационарных больных и устного опроса пациентов.

2. Изучить диапазон показателей относительной плотности, осмотической активности, относительной вязкости синовиальной жидкости и лекарственных средств, наиболее широко применяемых в клинике для внутрисуставного введения.

3. Изучить влияние исследуемых физико-химических показателей качества суспензий лекарственных средств на процесс гравитационного перемещения, распределения лекарственных средств в суставной полости, заполненной синовиальной жидкостью.

4. Разработать способ выявления лекарственных препаратов в полостях организма и способ лечения артрита методом внутрисуставной инъекции суспензий лекарственных средств.

5. Установить перечень признаков возможных неблагоприятных последствий внутрисуставных инъекций суспензий ГКС и разработать рекомендации для проведения комиссионной судебно-медицинской экспертизы в случае их возникновения.

Научная новизна работы.

В результате проведенных исследований впервые определено значение роли таких физико-химических показателей качества суспензий лекарственных средств, как относительная плотность, вяз-

кость, осмотическая активность в реализации их местного действия для проведения комиссионной судебно-медицинской экспертизы в случае возникновения осложнений внутрисуставного введения.

Впервые выявлена закономерность гравитационного перемещения и распределения суспензий лекарственных средств в неподвижных коллоидных жидкостях, основанная на том, что лекарственные средства, имеющие относительную плотность больше относительной плотности коллоидной жидкости, перемещаются в самые нижние слои жидкости и остаются там при условии ее неподвижности. Учитывая эту закономерность и изменяя положение сустава в пространстве после введения в него суспензии лекарственного средства, можно добиться более равномерного распределения суспензии лекарственного средства внутри полости сустава.

В результате, с учетом выявленной закономерности гравитационного перемещения и распределения суспензий лекарственных средств в неподвижных коллоидных жидкостях, стало возможным более достоверно выявлять лекарственные препараты и их локализацию в различных полостях организма.

Практическая значимость работы заключается в разработке рекомендаций по проведению комиссионной судебно-медицинской экспертизы осложнений внутрисуставного введения суспензии лекарственных средств с учетом роли их физико-химических показателей качества, что позволит принять более объективное решение в случае возникновения неблагоприятных исходов в медицинской практике.

Предложен новый эффективный и безопасный способ лечения артрита на основе выявленной гравитационной закономерности перемещения, распределения суспензий лекарственных средств в суставной полости, позволяющий добиться равномерного распределения суспензии лекарственного средства внутри полости сустава, что важно в ревматологии для эффективного и безопасного купирования синовитов.

Разработан новый способ выявления лекарственных препаратов в полости организма, который может быть использован при прижизненной и постмортальной экспертизе наличия, определе-

ния концентрации и давности введения лекарственных препаратов в ту или иную полость организма.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При проведении комиссионной судебно-медицинской экспертизы в случаях неблагоприятных исходов внутрисуставного введения суспензий лекарственных средств следует учитывать роль физико-химических показателей качества суспензий лекарственных средств в реализации ими местного вида действия.

2. Суспензии лекарственных средств, имея относительную плотность, превышающую относительную плотность синовиальной жидкости, из верхних слоев синовиальной жидкости под действием гравитации перемещаются в нижние слои синовиальной жидкости при условии ее неподвижности, что требует коррекции лечебных мероприятий после их внутрисуставного введения.

Апробация работы.

Результаты работы и основные положения диссертации доложены на Пятом конгрессе молодых ученых и специалистов "Науки о человеке" (г.Томск, 2004), на V научной конференции молодых ученых "Региональная медицинская наука: тенденции и перспективы развития" (г.Самара, 2004), на международной научной конференции "Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере" (г.Сургут, 2004), на ежегодной итоговой научно-практической конференции Ижевской государственной медицинской академии (г.Ижевск, 2004)

Внедрение в практику.

Результаты исследования внедрены в процесс обучения студентов и врачей на кафедрах судебной медицины, общей и клинической фармакологии Ижевской государственной медицинской академии.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, получено 2 патента на изобретение.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы о материале

и методах исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 166 источника, в том числе 26 зарубежных. Работа содержит 9 таблиц, 11 рисунков.

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования.

Для решения поставленных задач нами проанализировано 200 медицинских карт стационарных больных и проведено устное анкетирование 200 больных, прошедших стационарное лечение в кардиоревматологическом отделении № 3 Республиканского клинико-диагностического центра МЗ Удмуртской Республики с целью выявления и изучения неблагоприятных исходов внутрисуставных инъекций, оценки комплексного исследования коленных суставов, а также определения перечня и особенностей клинического применения лекарственных средств, вводимых внутрисуставно.

Синовиальную жидкость получали путем аспирации при пункции коленных суставов пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями суставов, при добровольном согласии граждан РФ на медицинское вмешательство. Забор жидкости проводили в специально-оборудованном кабинете для внутрисуставных манипуляций с соблюдением правил асептики на базе Республиканского клинико-диагностического центра МЗ Удмуртской Республики.

Исследование относительной плотности синовиальной жидкости и лекарственных средств производили при помощи ареометра, градуированного от 1,000 до 1,050 кг/м³ на температуру 20°C.

Осмотическую активность синовиальной жидкости и лекарственных средств измеряли криоскопически с помощью осмометра OSMOMAT - 030 RS производства фирмы ANSELMA Industries (Австрия), который градуирован в единицах осмотической активности (в мОсм/л растворителя) и позволяет производить измерения в диапазоне 0-2000 мОсм/л с погрешностью измерения не более 1%.

Исследование относительной вязкости синовиальной жидкости и лекарственных средств производили на вискозиметре типа ВК-4 (Полтавский стекольный завод).

Для изучения процесса пассивного перемещения лекарственных средств в синовиальной жидкости использована прозрачная стеклянная модель суставной полости цилиндрической формы приблизительным объемом 60 см³, которая заполнялась синовиальной жидкостью.

В процессе работы выполнено 400 экспериментов. Произведено 460 измерений физико-химических показателей, из них 75 измерений относительной плотности, 260 измерений осмотической активности и 125 измерений относительной вязкости.

Результаты исследования обрабатывали с помощью программы BIOSSTAT, а также методом вариационной статистики с определением t- критериев Стьюдента на персональном компьютере с использованием программы "Microsoft Excel".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

По результатам анализа медицинских карт стационарных больных и устного анкетирования пациентов неблагоприятные последствия внутрисуставных инъекций суспензий ГКС возникли у 8 пациентов (2%) - у 3 по данным медицинских карт и 5 по данным устного анкетирования (табл. 1).

Во всех случаях пациенты отмечали боль после инъекции, у половины возникали "дискомфорт" и чувство "жара" в суставе. Из объективных признаков в 3 случаях усиление признаков воспаления и ограничение движений в суставе, в 2 - удлинение срока госпитализации. У 1 пациентки развился асептический некроз внутреннего мыщелка правой большеберцовой кости.

Анализ медицинских карт стационарных больных показал, что длина окружности коленных суставов взрослых пациентов существенно отличается друг от друга и варьирует у мужчин от 32,0 до 53,0 см (n=98), а у женщин от 31,5 см до 48,0 см (n=186), в связи с чем, мы условно разделили коленные суставы по их размеру. При этом, у мужчин и у женщин коленные суставы преимущественно средних размеров (36,0 - 42,9 см) - в 62 % случаев. В 21 % случаев

Таблица 1.

Неблагоприятные последствия внутрисуставных инъекций суспензий ГКС по данным медицинских карт и устного анкетирования пациентов

№ исследования	Объективные				Субъективные		
	Признаки воспаления	Ограничение движений	Асептический некроз кости	Удлинение срока госпитализации	Боль	Чувство "дискомфорта" в суставе	Чувство "жара" в суставе
1	+	+		+	+		+
2	+	+			+	+	
3	+			+	+		
4					+	+	+
5					+		+
6		+	+		+		
7					+	+	
8					+	+	+

коленные суставы небольших размеров (31,5 - 35,9 см). Процент крупных суставов (43,0 - 53,0 см) составил 17 (рис. 1).

Среднестатистический объем аспирированной синовиальной жидкости у 31 пациента составил $39,32 \pm 6,9$ мл ($P > 0,05$, $n=31$) и варьировал от 7 до 150 мл. У 41 пациента (20,5%) была взята си-

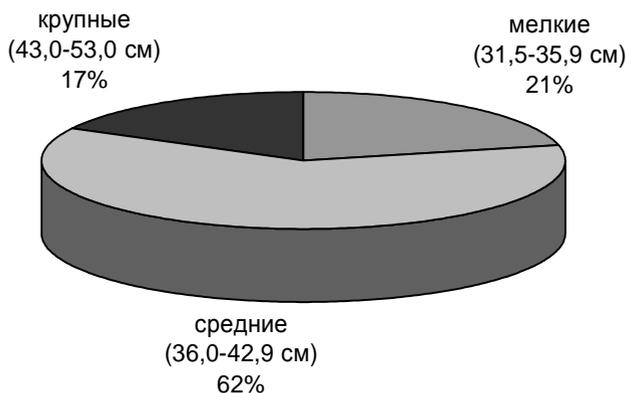


Рис. 1. Распределение коленных суставов по размерам в зависимости от их длины окружности у мужчин и женщин по данным медицинских карт

новиальная жидкость из коленных суставов на анализ, при этом вязкость измерялась рутинным методом с указанием показателя в см ($P < 0,05$, $n=21$), а в 5 анализах вязкость указана как "вязкая". Относительная плотность, осмотическая активность синовиальной жидкости не измерялись.

Далее мы определили перечень лекарственных средств, введенных внутрисуставно, и особенности их клинического применения. Как показал анализ медицинских карт стационарных больных, внутрисуставно вводились лекарственные препараты 14 наименований из различных фармакологических групп - гормоны, местные анестетики, хондропротекторы, цитостатики, антибиотики, ингибиторы протеолитических ферментов (табл. 2).

Всем пациентам вводились внутрисуставно суспензии ГКС. Наиболее часто - в 90% случаев - вводился Дипроспан (суспензия бетаметазона), в 8,5% случаев вводился Кеналог (суспензия триамцинолона ацетонида), в 1,5% случаев - Флостерон (суспензия бетаметазона).

На курс лечения применялось в среднем $1,4 \pm 0,059$ мл ($P < 0,05$, $n=175$) суспензии ГКС. Инъекции в сустав назначались на $9,57 \pm 0,55$ ($P < 0,05$, $n=175$) день пребывания больного в стационаре с интервалом $8,58 \pm 0,47$ ($P < 0,05$, $n=84$) дней и кратностью $1,68 \pm 0,062$ ($P < 0,05$, $n=175$).

Как показал анализ медицинской документации, внутрисуставно применялись лекарственные препараты, предназначенные, кроме того, для внутримышечного, внутривенного, подкожного и периартикулярного введения.

При этом, ни в одной медицинской карте не указывался производитель, серия, физико-химические показатели качества примененного лекарственного средства, ссылки на фармакопейные и формулярные статьи, а также мы не встретили указания на технологию или методику внутрисуставного введения.

В дальнейших исследованиях были изучены относительная плотность, осмотическая активность и относительная вязкость наиболее часто применяемых внутрисуставно лекарственных средств и синовиальной жидкости, полученной путем аспирации при пункции коленных суставов у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями суставов.

Таблица 2.

**Перечень лекарственных препаратов, введенных
внутриуставно, по данным медицинских карт
стационарных больных**

№ п/п	Лекарственный препарат	Производитель и серия	Физико-химические показатели качества			Количество пациентов	
			t°C	Осмолитичность	Отн. плотность	Абс.	%
1	Дипроспан	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	180	90
2	Кеналог	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	17	8,5
3	Флостерон	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	3	1,5
4	Новокаин	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	79	39,5
5	Лидокаин	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	21	10,5
6	Метотрексат	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	18	9
7	Циклофосфан	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	2	1
8	Гентамицин	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	13	6,5
9	Линкомицин	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	2	1
10	Контрикап	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	4	2
11	Алфлутоп	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	3	1,5
12	Хондролон	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	2	1
13	Миакальдик	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	1	0,5
14	Нолтрекс	Не указаны	Не указана	Не указана	Не указана	1	0,5

Таблица 3.

**Величина относительной плотности суспензий ГКС
при температуре 20°С**

Лекарственный препарат	Относительная плотность (кг/л)
Кеналог (сусп. триамцинолона ацетонида д/ин. (амп.), 40мг/мл, Bristol-Myers Squibb, Италия)	1,040 ± 0,0003*
Гидрокортизон-рихтер (микрористаллическая сусп. д/ин. (флак.), 125мг/25мг, 5 мл, Gedeon Richter Ltd., Венгрия)	1,025 ± 0,001*
Дипроспан (сусп. бетаметазона д/ин. (амп.), 2мг/5мл, 1 мл, Schering-Plough, Бельгия)	1,025 ± 0,0003*
Флостерон (сусп. бетаметазона д/ин. (амп.), 2мг/5мл, 1мл, KRKA, Словения)	1,024 ± 0,0003*

Примечание: *- достоверно при $P < 0,05$, $n = 15$

Оказалось, что относительная плотность всех исследуемых суспензий ГКС больше относительной плотности исследуемой синовиальной жидкости (табл. 3).

Так, среднестатистическая относительная плотность синовиальной жидкости составила $1,019 \pm 0,001$ кг/л ($P < 0,05$, $n = 15$), а суспензий ГКС - $1,028 \pm 0,001$ кг/л ($P < 0,05$, $n = 60$). При этом, наибольшей относительной плотностью обладал Кеналог (суспензия триамцинолона ацетонида) - $1,040 \pm 0,0003$ кг/л ($P < 0,05$, $n = 15$), а наименьшей - Флостерон (суспензия бетаметазона) - $1,024 \pm 0,0003$ кг/л ($P < 0,05$, $n = 15$).

Результаты дальнейших исследований показали, что среднестатистическая осмотическая активность синовиальной жидкости составила $304,9 \pm 0,58$ мОсм/л и варьировала от 301 до 309 мОсм/л ($P < 0,05$, $n = 15$).

Результаты исследования осмотической активности лекарственных средств представлены в табл. 4.

Исследования показали, что гипоосмотичным (т.е. с уровнем осмотичности ниже 280 мОсм/л) оказался 2% раствор новокаина для инъекций. Изоосмотичным (т.е. с уровнем осмотичности от 280 до 300 мОсм/л)- только 0,9% раствор натрия хлорида. Все другие исследуемые лекарственные средства вошли в группу гиперосмотичных (т.е. с уровнем осмотичности выше 300 мОсм/л)

Таблица 4.

Показатель осмотической активности суспензий ГКС и растворов местных анестетиков, наиболее часто применяемых внутрисуставно в ревматологической практике (мОсм/л)

Лекарственный препарат	Показатель осмотической активности
Кеналог (сусп. триамцинолона ацетонида д/ин. (амп.), 40мг/мл, Bristol-Myers Squibb, Италия)	344,4 ± 0,36*
Гидрокортизон-рихтер (микрrokристаллическая сусп. д/ин. (флак.), 125мг/25мг, 5 мл, Gedeon Richter Ltd., Венгрия)	1415 ± 0,28*
Дипроспан (сусп. бетаметазона д/ин. (амп.), 2мг/5мл, 1 мл, Schering-Plough, Бельгия)	345,6 ± 0,42*
Флостерон (сусп. бетаметазона д/ин. (амп.), 2мг/5мл, 1мл, KRKA, Словения)	346,9 ± 0,32*
Раствор натрия хлорида 0,9%-200мл (Аптека №165 г.Ижевска)	292,7 ± 0,42
Раствор новокаина д/ин 2%-2мл (ОАО "Дальхимфарм", г.Хабаровск, Россия)	210 ± 0,34*
Раствор лидокаина гидрохлорида д/ин 2%-2мл (ЗАО "Верофарм", г.Воронеж, Россия)	339,3 ± 0,33*

Примечание: * - достоверно при $P < 0,05$ по сравнению с показателем осмотической активности физиологического раствора натрия хлорида, $n=15$ - Кеналог, Гидрокортизон-рихтер, Дипроспан, Флостерон, 2% раствор лидокаина гидрохлорида. Самый высокий показатель осмотической активности оказался у Гидрокортизона-рихтер - ($P < 0,05$, $n=15$) и превышал осмотическую активность синовиальной жидкости примерно в 5 раз.

В следующей серии экспериментов мы исследовали изменение осмотической активности синовиальной жидкости при добавлении в нее порции суспензий ГКС и растворов местных анестетиков в соотношении 10:1 (табл. 5).

Исследования показали, что добавление к синовиальной жидкости с различными показателями осмотической активности (301, 306 и 308 мОсм/л) 2 % раствора новокаина во всех случаях приводило к снижению осмотической активности в среднем на $48,9 \pm 0,46$ мОсм/л ($P < 0,05$, $n=15$).

Таблица 5.

Показатель осмотической активности синовиальной жидкости при добавлении в нее различных лекарственных средств в соотношении 10:1 in vitro

Лекарственное средство		Синовиальная жидкость с осмотической активностью		
Название	Осмотическая активность, мОсм/л	301 мОсм/л	306 мОсм/л	308 мОсм/л
Кеналог (сусп. триамцинолона ацетонида д/ин. (амп.), 40мг/мл, Bristol-Myers Squibb, Италия, серия № 5A05481	345,1±0,5*	305,2±0,66*	309,8±0,49*	312,6±0,68*
Гидрокортизон - рихтер (микрористаллическая сусп. д/ин. (флак.), 125мг/25мг, 5 мл, Gedeon Richter Ltd., Венгрия, серия № A39016	1415±0,4*	427,2±0,97*	430,4±1,03*	436,2±1,24*
Дипроспан (сусп. бетаметазона д/ин. (амп.), 2мг/5мг, 1 мл, Schering-Plough, Бельгия, серия № 05A2407A	344,6±0,22*	311,6±0,51*	315,8±0,58*	319,0±0,45*
Флостерон (сусп. бетаметазона д/ин. (амп.), 2мг/5мг, 1мл, KRKA, Словения, серия № 7769	347,1±0,28*	312,8±0,73*	316,2±0,38*	320,8±0,58*
Раствор натрия хлорида 0,9%-200мл (Аптека №165 г.Ижевска)	292,7±0,2*	299,0±0,34*	301,4±0,06*	300,4±0,51*
Раствор новокаина д/ин 2%-2мл (ОАО "Дальхимфарм", г.Хабаровск, Россия), серия № 80605	211,2±0,23*	250,2±0,66*	257,6±0,51*	260,6±0,51*
Раствор лидокаина гидрохлорида д/ин 2%-2мл (ЗАО "Верофарм", г.Воронеж, Россия), серия № 1141203	339,4±0,25*	310,6±0,40*	315,6±0,50*	318,6±0,58*

Примечание: * - достоверно при $P < 0,05$ по сравнению с осмотической активностью синовиальной жидкости соответствующей группы, $n=5$

Добавление 2% раствора лидокаина гидрохлорида и всех суспензий ГКС к синовиальной жидкости с различными показателями осмотической активности (301, 306 и 308 мОсм/л) приводило к увеличению последних. Наибольшее увеличение осмотической активности синовиальной жидкости происходило при добавлении к ней Гидрокортизона-рихтер - в среднем на $126,3 \pm 0,92$ мОсм/л ($P < 0,05$, $n=15$), а наименьшее увеличение при добавлении Кеналога - в среднем на $4,2 \pm 0,39$ мОсм/л ($P < 0,05$, $n=15$).

В дальнейших исследованиях было выяснено, что суспензии ГКС и растворы местных анестетиков, вводимые внутрисустав-

Таблица 6.
Показатель относительной вязкости суспензий ГКС и растворов местных анестетиков при 24°С, наиболее часто применяемых внутрисуставно в ревматологической практике (отн.ед.)

Лекарственный препарат	Относительная вязкость
Кеналог (сусп. триамцинолона ацетонида д/ин. (амп.), 40мг/мл, Bristol-Myers Squibb, Италия, серия №F02334	9,2±0,25*
Гидрокортизон-рихтер (микrokристаллическая сусп. д/ин. (флак.), 125мг/25мл, 5 мл, Gedeon Richter Ltd., Венгрия, серия №A52124	1,3±0,05*
Дипроспан (сусп. Бетаметазона д/ин. (амп.), 2мг/5мл, 1 мл, Schering-Plough, Бельгия, серия № 03 2062A	2,2±0,13*
Флостерон (сусп. Бетаметазона д/ин. (амп.), 2мг/5мл, 1мл, KRKA, Словения, серия № 7769	2,0±0,1*
2% р-р новокаина д/ин., ОАО "Дальхимфарм", г.Хабаровск, Россия, серия № 80605	0,6±0,06*
2% р-р лидокаина гидрохлорида д/ин., госкоммедбиопротм ПХФП "Биостимулятор", Украина, серия № 610904	0,5±0,07*
Вода для инъекций в амп. по 2 мл, ОАО "Дальхимфарм", г.Хабаровск, Россия, серия № 240405	1,0±0,1

Примечание: *- достоверно при $P < 0,05$ по сравнению с относительной вязкостью воды для инъекций, $n=5$

но, могут иметь различную относительную вязкость и они менее вязкие, чем синовиальная жидкость (табл. 6).

Так, среднестатистическая относительная вязкость синовиальной жидкости при 24°С составила $15,9 \pm 0,28$ отн.ед ($P < 0,05$, $n=15$) и варьировала от 14,8 до 23 отн.ед. Относительная вязкость 2% раствора лидокаина гидрохлорида меньше относительной вязкости синовиальной жидкости в среднем в 28,6 раз, а относительная вязкость Кеналога - в 1,6 раз.

В следующей серии экспериментов мы исследовали изменение относительной вязкости синовиальной жидкости (с вязкостью 23 отн.ед) при добавлении в нее порции суспензий ГКС и растворов местных анестетиков в соотношении 10:1 (табл. 7).

Таблица 7.

Показатель относительной вязкости синовиальной жидкости с изначальной вязкостью 23 отн.ед. после добавления в нее порции лекарственного средства в соотношении 10:1 при 24°С in vitro

Лекарственное средство		Вязкость синовиальной жидкости после добавления лекарственного средства
Название	Вязкость (отн.ед)	
Кеналог (сусп. триамцинолона ацетонида д/ин. (амп.), 40мг/мл, Bristol-Myers Squibb, Италия, серия №5F02334	9,2 ± 0,25*	22,0 ± 0,68*
Гидрокортизон-рихтер (микрористаллическая сусп. д/ин. (флак.), 125мг/25мг, 5 мл, Gedeon Richter Ltd., Венгрия, серия №А52124	1,3 ± 0,05*	21,5 ± 0,42*
Дипроспан (сусп. Бетаметазона д/ин. (амп.), 2мг/5мг, 1 мл, Schering-Plough, Бельгия, серия № 03 2062А	2,2 ± 0,13*	21,2 ± 0,38*
Флостерон (сусп. Бетаметазона д/ин. (амп.), 2мг/5мг, 1мл, KRKA, Словения, серия № 7769	2,0 ± 0,1*	21,3 ± 0,45*
2% р-р новокаина д/ин., ОАО "Дальхимфарм", г.Хабаровск, Россия, серия № 80605	0,6 ± 0,06*	17,6 ± 0,28*
2% р-р лидокаина гидрохлорида д/ин., госкоммедбиопром ПХФП "Биостимулятор", Украина, серия № 610904	0,5 ± 0,07*	18,2 ± 0,21*

Примечание: * - достоверно при $P < 0,05$ по сравнению с относительной вязкостью синовиальной жидкости, $n=5$

В результате исследования добавление всех исследуемых лекарственных средств к синовиальной жидкости привело к снижению ее относительной вязкости. Наибольшее снижение относительной вязкости синовиальной жидкости произошло при добавлении к ней 2% раствора новокаина - с 23 отн.ед. до $17,6 \pm 0,28$ отн.ед. ($P < 0,05$, $n=5$), а наименьшее - при добавлении Кеналога (суспензия триамцинолона ацетонида) - с 23 отн.ед. до $22,0 \pm 0,68$ отн.ед. ($P < 0,05$, $n=5$).

В следующей серии экспериментов мы изучали особенности движения суспензий ГКС в синовиальной жидкости, предпола-

гая, что суспензии, имея относительную плотность больше относительной плотности синовиальной жидкости, будут погружаться в ней.

Для подтверждения данного предположения прозрачную стеклянную трубчатую модель суставной полости приблизительным объемом 60 см³ заполняли синовиальной жидкостью. После вертикального и неподвижного расположения модельной полости в пространстве в верхние слои синовиальной жидкости медленно вводили 1 мл суспензии ГКС.

В результате исследования установлено, что направленность пассивного перемещения порции введенной суспензии в первые секунды определялась направленностью иглы, из которой изливалось лекарственное средство, а затем двигалось по инерции. Затем суспензия постепенно перемещалась в нижние отделы модельной полости, занимая нижние слои синовиальной жидкости на дне модельной полости, и продолжала там находиться, не смешиваясь с жидкостью.

Затем мы вводили порцию суспензии ГКС в средние слои синовиальной жидкости. Получены аналогичные результаты - сначала суспензия двигалась по инерции в направлении, заданном иглой, а затем постепенно опускалась на дно модельной полости в нижние слои синовиальной жидкости. После введения суспензии в нижние слои жидкости на дно модельной полости, суспензия не перемещалась и оставалась находиться на месте введения. Во всех экспериментах мы измеряли продолжительность времени погружения суспензии лекарственного средства в синовиальной жидкости на дно модельной полости.

Изменяя положение модельной полости в пространстве в определенном направлении, мы управляли движением порции суспензии внутри модельной полости, так как суспензия ГКС, имея относительную плотность больше относительной плотности синовиальной жидкости, каждый раз опускалась в самые нижние отделы модельной полости, которые при определенном измененном положении в пространстве оказывались дном полости.

Результаты экспериментов позволили составить объективное представление о закономерности гравитационного перемещения и распределения лекарственных средств после введения их в по-

лости организма, заполненные коллоидными жидкостями, в зависимости от некоторых физико-химических показателей качества лекарственных средств.

ВЫВОДЫ

1. Неблагоприятные последствия после внутрисуставных инъекций суспензий ГКС по данным медицинских карт стационарных больных и устного анкетирования пациентов составляют по нашим данным 2 % и проявляются усилением болей в суставе, возникновением чувства "дискомфорта" и "жара" в суставе, усилением объективных признаков воспаления, удлинением срока госпитализации, развитием асептического некроза кости.

2. Суспензия триамцинолона ацетонида (Кеналог), суспензия гидрокортизона ацетата (Гидрокортизон-рихтер), суспензия бетаметазона (Дипроспан), суспензия бетаметазона (Флостерон) имеют показатель осмотической активности около 344, 1415, 346, 347 мОсм/л (соответственно), то есть являются гиперосмотическими и при добавлении их в синовиальную жидкость увеличивают ее осмотичность, что может увеличить объем внутрисуставной жидкости.

Раствор 2% лидокаина гидрохлорида имеет показатель осмотической активности около 339 мОсм/л, является гиперосмотическим и при добавлении его в синовиальную жидкость увеличивает ее осмотичность. Раствор 2% новокаина имеет показатель осмотической активности около 210 мОсм/л, является гипосмотическим и при добавлении его в синовиальную жидкость уменьшает ее осмотичность, что может привести к уменьшению объема внутрисуставной жидкости.

Диапазон относительной вязкости суспензии триамцинолона ацетонида, суспензии гидрокортизона ацетата, суспензий бетаметазона, растворов 2 % новокаина и 2 % лидокаина гидрохлорида меньше клинического диапазона относительной вязкости синовиальной жидкости, поэтому после введения их относительная вязкость синовиальной жидкости снижается тем более, чем меньше вязкость лекарственного средства и больший его объем вводится, что может затруднить функцию сустава.

3. После введения суспензий триамцинолона ацетонида, гидрокортизона ацетата, бетаметазона в неподвижную синовиальную жидкость они погружаются в ней, располагаясь в самых нижних слоях синовиальной жидкости, и находятся там, не смешиваясь друг с другом, так как относительная плотность суспензий триамцинолона ацетонида, гидрокортизона ацетата, бетаметазона выше клинического диапазона относительной плотности синовиальной жидкости.

4. Результаты выявленной закономерности гравитационного перемещения и распределения лекарственных средств в неподвижных коллоидных жидкостях позволили разработать новый способ лечения артрита методом внутрисуставной инъекции суспензии лекарственных средств (Патент РФ на изобретение) и способ выявления лекарственных препаратов в полости организма (Патент РФ на изобретение).

5. Предложены рекомендации для проведения комиссионной судебно-медицинской экспертизы в случае возникновения неблагоприятных последствий внутрисуставных инъекций лекарственных средств, что способствует объективизации оценки и унификации этапов экспертных действий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

Результаты работы позволили сформулировать для врачей клиницистов и судебно-медицинских экспертов рекомендации, заключающиеся в следующем:

1. При введении в полость сустава лекарственных средств необходимо учитывать их показатели относительной плотности, вязкости и осмотической активности.

2. Для равномерного распределения суспензии ГКС по всей полости сустава с целью повышения эффективности и безопасности лечения артрита следует сразу после введения суспензии ГКС в сустав периодически изменять положение сустава в пространстве с интервалом 20 - 30 минут посредством переворачиваний тела пациента вокруг своей оси на 180 градусов в лежачем положении со смещением оси сустава в каждом положении отно-

сительно горизонтальной плоскости на 45 градусов в противоположные стороны.

3. Для повышения достоверности результатов выявления лекарственных средств в полости организма следует предварительно инструментальными методами определить форму полости и ее наибольшую протяженность, в качестве фиксированного положения выбрать то, при котором наибольший размер полости совпадет с вертикальной плоскостью, затем через 1-2 минуты пунктировать самую нижнюю, самую верхнюю и среднюю части полости.

4. В случае возникновения неблагоприятных исходов внутрисуставных инъекций ГКС при проведении комиссионной судебно-медицинской экспертизы наряду с изучением материалов медицинской документации (медицинской карты стационарного больного или амбулаторной карты) с оценкой указания о введенном лекарственном препарате (производитель, серия, ссылки на формулярные и фармакопейные статьи, разовая и курсовая доза, кратность введения, путь введения) необходимо оценить методику внутрисуставного введения и физико-химические показатели качества введенного лекарственного средства такие, как относительная плотность, осмотическая активность и вязкость.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ураков А.А., Уракова Н.А., Соколова Н.В., Любимова Н.Е., Христофорова О.В., Уракова Т.В., Садилова П.Ю. Способ определения вероятной направленности движения порции лекарства, вводимого в неподвижную биологическую жидкость внутри той или иной полости организма // Проблемы экспертизы в медицине. - Ижевск: Экспертиза, 2004. - №1. - С. 42.

2. Логвиненко С.В., Христофорова О.В. Возможная роль физико-химической и гистаминоподобной активности веществ в реализации ими раздражающего и прижигающего местного действия на ткани // Сборник статей по материалам пятого конгресса молодых ученых и специалистов "Науки о человеке" (Томск, 20-21 мая 2004 г.). - Томск, 2004. - С. 354-355.

3. Христофорова О.В., Поздеев А.Р. Клинико-фармакологические аспекты судебно-медицинской экспертизы осложнений, возникших вследствие интраартикулярных инъекций // Сборник статей по материалам пятого конгресса молодых ученых и специалистов "Науки о человеке" (Томск, 20-21 мая 2004 г.). - Томск, 2004. - С. 368-369.

4. Любимова Н.Е., Христофорова О.В. Гравитационная и гидродинамическая зависимость процесса пассивного перемещения лекарств в биологических жидкостях // Труды Ижевской государственной медицинской академии, - Том XLII. - Ижевск: Экспертиза, 2004. - С. 47-48.

5. Христофорова О.В., Логвиненко С.В. Роль концентрации лекарственного средства, температурного режима и продолжительности взаимодействия в судебно-медицинской и клинико-фармакологической экспертизе // Труды Ижевской государственной медицинской академии, - том XLII. - Ижевск: Экспертиза, 2004. - С. 49-51.

6. Ураков А.Л., Гасников К.В., Христофорова О.В., Стрелкова Т.Н. Патологическая роль физико-химических факторов взаимодействия лекарств с соединительной тканью при инъекциях // Биохимия соединительной ткани (норма и патология): Сборник научных статей, посвященный 70-летию кафедры биохимии ГОУ ВПО ИГМА /Под ред. Е.Г.Бутолина, П.Н.Шараева, С.Е.Переведенцевой. - Ижевск, 2005. - С. 183-185.

7. Христофорова О.В. Критерии обоснованности врачебного риска при проведении внутрисуставных инъекций и их судебно-медицинская оценка // Региональная медицинская наука: тенденции и перспективы развития. Аспирантские чтения - 2004: Сборник материалов докладов V научной конференции молодых ученых. Самара, 14 октября 2004 г. - Самара: ООО "Офорт"; ГОУВПО "СамГМУ", 2004. - С. 106-108.

8. Христофорова О.В., Попова Н.А. Аспекты судебно-медицинской экспертизы осложнений внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов и местных анестетиков // Материалы Международной научной конференции "Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере". Сургут, Югра, Рос-

сия, 11-13 ноября 2004 года. - Сургут: Издательско-печатный дом "Дефис", 2004. - С. 349-350.

ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стрелков Н.С., Ураков А.Л., Витер В.И., Жаров В.В., Уракова Н.А., Христофорова О.В. Способ лечения артрита методом внутрисуставной инъекции суспензии лекарственных средств. Патент РФ на изобретение № 2262355 // Бюл. № 29. - 20.10.2005.

2. Стрелков Н.С., Стрелкова Т.Н., Ураков А.Л., Любимова Н.Е., Христофорова О.В., Уракова Н.А., Соколова Н.В., Жаров В.В., Иванов В.Г. Способ выявления лекарственных препаратов в полости организма. Патент РФ на изобретение № 2268638 // Бюл. № 3. - 27.01.2006.

Христофорова Ольга Валерьевна

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Издательство “Экспертиза”, ЛУ № 066
426009, г. Ижевск, ул. Ленина, 87-а, т. 75-24-93

24 стр., тираж 100 экз.

Подписано в печать: 28.04.06 г. Заказ № 723

Отпечатано в типографии АО «Буммаш»
426050, г. Ижевск, Воткинское шоссе, 170