

УДК 615.014.472.2.26: 616-073.75

ОСМОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И КЛЕТОЧНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ УРОГРАФИНА

^{1,2}Ураков А.Л., ²Лукоянов И.А.

¹Министерство образования и науки Российской Федерации, Москва, e-mail: urakoval@live.ru;

²ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Ижевск

В исследованиях *in vitro* показано, что современные качественные растворы 26%, 38%, 67% и 76% урографина не обладают изотонической активностью. Более того, они имеют гиперосмотическую активность, поэтому при введении в кровь повышают осмотическую активность плазмы, обезвоживают эритроциты и сморщивают их. В частности, раствор 76% урографина имеет осмотическую активность в пределах 2150 мОсмоль/л воды. Показано, что через 3 минуты взаимодействия этого препарата с кровью в равных объемах при температуре 25°C эритроциты уменьшаются в диаметре, теряют шаровидную форму и приобретают форму смятого полупустого пакета. Этот же раствор урографина после разведения в 5 раз водой для инъекций имеет осмотическую активность менее 430 мОсмоль/л воды, поэтому при введении в кровь оказывает очень слабое дегидратирующее действие, практически не уменьшает размер эритроцитов и не лишает их шаровидной формы. Выявленная нами чрезмерно высокая гиперосмотическая активность растворов 26 – 76% урографина объясняет их клиническую токсичность, которая может быть снижена разведением лекарств в 5 раз водой для инъекций.

Ключевые слова: рентгеноконтрастные средства, инъекции в кровь, гиперосмотическая кома, сахарный диабет

OSMOTIC ACTIVITY AND CELLULAR TOXICITY OF UROGRAFIN

^{1,2}Urakov A.L., ²Lukoyanov I.A.

¹The Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, e-mail: urakoval@live.ru;

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

In vitro studies showed that modern high-quality solutions 26%, 38%, 67% and 76% of urografin not have isotonic activity. Moreover, they have hyperosmotic activity, so when injected into the blood increases the osmotic activity of plasma, dehydrate erythrocytes and wrinkle them. In particular, the solution 76% of urografin has osmotic activity within 2150, mosmol/l of water. It is shown that after 3 minutes the interaction of the drug with blood in equal volumes at a temperature of 25° C red blood cells are reduced in diameter, lose a spherical shape and take the form of crumpled half-empty package. The same solution of urografin after dilution in 5 times by water for injection has osmotic activity less 430 mosmol/l of water, so when injected into the blood has a very weak dehydrating effect, practically does not reduce the size of red blood cells and not deprive them of the spherical form. We have identified excessive hyperosmotic activity of the solutions 26 – 76% of urografin explains their clinical toxicity, which may be reduced by the cultivation of drugs in 5 times by water for injection

Keywords: radiopaque contrast agent, intravenous injection, hyperosmotic coma, diabetes mellitus

Растворы рентгеноконтрастных средств давно известны высокой вероятностью развития острых постинъекционных осложнений: при внутривенных инъекциях они способны вызывать коллаптоидные состояния, анафилактические и анафилактоидные реакции, аритмии, флебиты и нефропатии [2,7], которые могут завершиться смертью пациентов [10]. В связи с этим проблема повышения безопасности рентгеноконтрастных средств остается актуальной и поиск новых более безопасных рентгеноконтрастных средств продолжается. Изменены протоколы и стандарты их применения. Но опасность развития побочных эффектов и осложнений сохраняется [9].

Для повышения безопасности рентгеноконтрастных средств предлагалось сочетать их с антиоксидантами, аскорбиновой кислотой, статинами, аминофиллином и рядом других лекарственных средств. Однако эти попытки не увенчались успехом [9,10,11].

Новым направлением в повышении локальной безопасности лекарств является из-

менение их физико-химических свойств [1, 3, 4, 13, 15]. Показано, что осмотическая активность, кислотность (щелочность), температура и ряд других физико-химических факторов оказывают существенное влияние на состояние тканей на путях введения антисептических, нестероидных противовоспалительных, химиотерапевтических и противогистаминных средств при их подкожных, внутримышечных и внутривенных инъекциях [8,12,14]. В частности, выявлено, что физико-химическая агрессивность многих современных растворов для инъекций может быть причиной таких локальных повреждений, как сворачивание крови, тромболизис, флебиты, тромбозы вен, кровоподтеки, воспалительные инфильтраты, некрозы, абсцессы в местах инъекций, а также гемолиз и сморщивание эритроцитов при введении в кровь [3, 4, 5, 6, 8].

Самые опасные растворы рентгеноконтрастных средств не являются изотоническими. Более того, некоторые из них имеют чрезмерно высокую гиперосмотическую

активность, по величине которой уподобляются гипертоническому раствору натрия хлорида. Поэтому не случайно, что рентгеноконтрастные средства разделяют по осмотической активности на следующие группы: на высокоосмолярные (~ 2000 мОсм / кг воды), низкоосмолярные (600 до 800 мОсм / кг воды) и изоосмолярные (290 мОсм / кг воды) [11,12].

В связи с этим, изменения размеров и форм эритроцитов, происходящие при взаимодействии крови с растворами рентгеноконтрастных средств при различной их осмотической активности, могли бы пролить свет на данную проблему. Тем не менее, до сих пор отсутствуют убедительные данные о контраст-индуцированных изменениях в клетках крови при взаимодействии их с рентгеноконтрастными средствами [2,9].

Цель исследования – изучение основ осмотической токсичности рентгеноконтрастных средств.

Материалы и методы исследования

Осмотическая активность растворов рентгеноконтрастных средств определена криоскопическим методом с помощью осмометра марки VAPRO 5600 (USA). В работе использован раствор для инъекций урографин, произведенный в Германии – Bayer Schering Pharma AG (Серия MA00IT8) до и после разведения водой для инъекции в 2, 3, 4 и 5 раз.

Мазки крови готовили по стандартной методике и окрашивали азур-эозином по Романовскому-Гимзе. Морфологическое состояние эритроцитов изучено при 1000-кратном иммерсионном увеличении с помощью микроскопа «Leica DM 2500» в мазках крови, приготовленных до и после смешивания и инкубирования *in vitro* на протяжении 3 минут при температуре 24 – 25 °С порции венозной крови здоровых добровольцев (n=5) с порцией раствора рентгеноконтрастного средства в равных объемах. В качестве контроля использован раствор 0,9% натрия хлорида с осмотической активностью $306,6 \pm 4,5$ мОсмоль/л воды. Снимки выполнены с помощью камеры Leica DFC 450. Диаметр эритроцитов измерялся с помощью микрометра МОВ-1-15х на микроскопе БИОЛАМ-ЛОМО при увеличении 40 нм. Кровь для исследования была взята из подкожных вен верхних конечностей взрослых здоровых добровольцев.

С помощью статистической программы BIOSTAT на персональном компьютере Samsung NC 110 (China) вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), коэффициент достоверности (\pm). Степень различий показателей определяли в каждой серии по отношению к исходным показателям в контрольной серии. Разницу значений считали достоверной при $P \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований осмотической активности показали, что качественный раствор 74% урографина обладает осмо-

тической активностью в пределах $2150,5 \pm 12,6$ мОсм/л воды ($P < 0,05$, $n = 5$). После его разведения водой для инъекции в 2, в 3, в 4 и в 5 раз осмотическая активность составила соответственно $1080 \pm 9,5$, $755,0 \pm 8,2$, $560,0 \pm 7,5$ и $430 \pm 5,5$ мОсмоль/л воды.

Исследование мазков крови до и после взаимодействия ее с растворами лекарств показало, что в норме эритроциты здоровых людей имеют симметричную дисковидную форму с диаметром $7,40 \pm 1,3$ мк ($P < 0,05$, $n=5$). При этом большинство эритроцитов имеет равномерную окраску с небольшим просветлением в центре и (рис. 1).

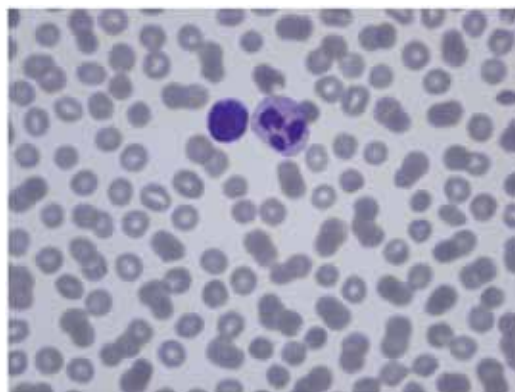


Рис. 1. Микропрепарат венозной крови здорового добровольца (контроль)

Через 3 минуты после начала взаимодействия крови с раствором 0,9% натрия хлорида *in vitro* в равных объемах мазок крови демонстрировал ее разведение. При этом диаметр эритроцитов составил $7,48 \pm 1,4$ мк ($P < 0,05$, $n = 5$) и большинство эритроцитов имело правильную дисковидную форму и размер (рис. 2).

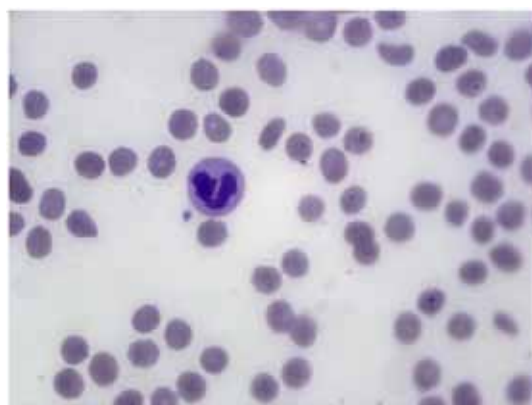


Рис. 2. Микропрепарат венозной крови здорового добровольца через 3 минуты после начала взаимодействия крови с раствором 0,9% натрия хлорида в равных объемах *in vitro* при температуре 24 – 25°С.

Другие результаты получены после взаимодействия крови с рентгеноконтрастным средством. Показано, что рентгеноконтрастные средства, имеющие высокую осмотическую активность, изменяют размер и форму эритроцитов. Причем, степень морфологических изменений эритроцитов зависела от осмотической активности растворов и была тем выше, чем более высокой была гиперосмотическая активность лекарства.

Наиболее значительные изменения в размерах и формах эритроцитов наступали под действием раствора 76% урографина, имеющего самую высокую осмотическую активность, а именно – 2150 мОсмоль/л воды. (рис. 3).

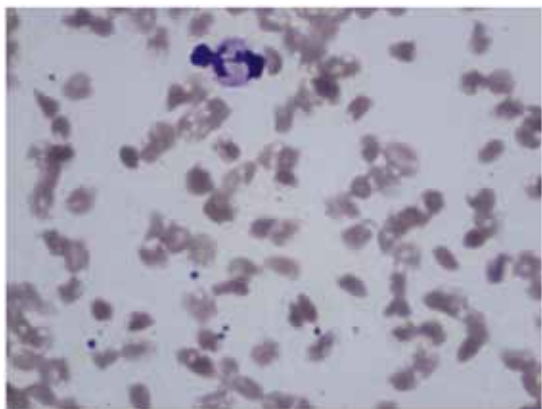


Рис. 3. Микропрепарат венозной крови здорового добровольца через 3 минуты после взаимодействия ее с раствором 76% урографина при осмотической активности 2150 мОсмоль/л воды

При этом эритроциты теряли симметричную дисковидную форму, уменьшались в размерах, выглядели сморщенными, в них появлялись вакуоли, занимающие до 3/4 площади цитоплазмы. Причем, форма значительной части эритроцитов в мазках напоминала собой шестеренки, а диаметр эритроцитов уменьшился до $7,0 \pm 1,6$ мк ($P < 0,05$, $n = 5$).

Этот же раствор урографина после его разведения водой в 3 раза приобретал осмотическую активность, равную 755 мОсмоль/л воды. Через 3 минуты взаимодействия крови с таким раствором препарата диаметр эритроцитов составил в среднем $7,2 \pm 1,5$ мк ($P < 0,05$, $n = 5$). При этом в эритроцитах происходило исчезновение центрального просветления, все кровяные клетки приобрели форму шестеренок и имели зазубренные контуры и «шипики» (рис. 4).

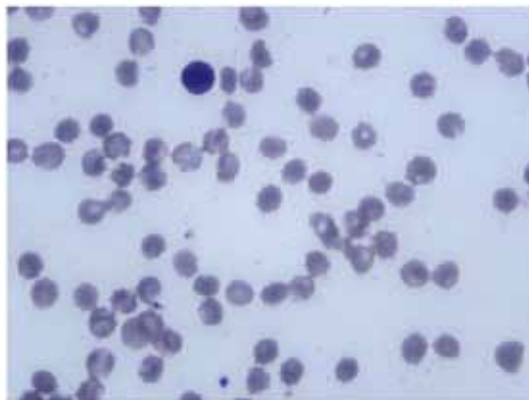


Рис. 4. Микропрепарат венозной крови здорового добровольца через 3 минуты после взаимодействия с раствором урографина, разведенного водой в 3 раза до осмотической активности 755 мОсм/л воды

Более значительное разведение урографина практически полностью лишало его острой клеточной токсичности. Так, при разведении раствора 76% урографина водой в 5 раз препарат переставал изменять форму и размер эритроцитов. Результаты показали, что через 3 минуты после начала взаимодействия порции крови здорового добровольца с равным объемом раствора 15% урографина, имеющего осмотическую активность 430,0 мОсмоль/л воды, эритроциты имели диаметр $7,3 \pm 1,2$ мк ($P < 0,05$, $n = 5$), а их форма не имела отличия от эритроцитов крови после взаимодействия ее с раствором 0,9% натрия хлорида в аналогичных условиях (рис. 5).

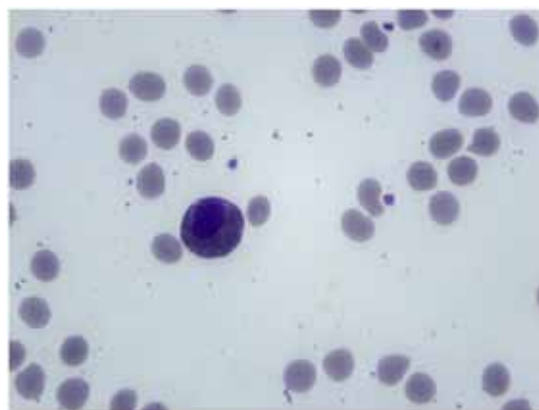


Рис. 5. Микропрепарат венозной крови здорового добровольца через 3 минуты после взаимодействия с раствором урографина, разведенного в 5 раз водой для инъекции до придания осмотической активности 430 мОсмоль/л воды

Следовательно, растворы урографина, обладающие чрезмерно высокой осмотической активностью, способны изменять форму и размер эритроцитов крови чело-

века при физическом взаимодействии друг с другом в равных соотношениях. Происходящие в эритроцитах изменения могут быть охарактеризованы таким термином, как сморщивание. Можно предположить, что это происходит, из-за обезвоживания красных клеток крови, возникающего под влиянием гиперосмотической активности растворов урографина.

Следовательно, полученные нами данные подтвердили результаты предыдущих исследований, показавших увеличение степени повреждающего действия растворов нестероидных противовоспалительных, химиотерапевтических и анестезирующих лекарственных средств с увеличением их концентрации, осмотической активности и длительности взаимодействия [17].

Таким образом, введение в кровь растворов урографина, имеющих чрезмерно высокую гиперосмотическую активность, способно привести к контраст-индуцированным изменениям в крови человека, степень которых прямо пропорциональна их осмотической активности. Более того, повреждение эритроцитов имеет не столько контраст-индуцированную, сколько дегидратирующую природу возникновения.

Полученные данные указывают на то, что современные фармакопейные требования, предъявляемые к качеству лекарств, допускают законный дефект фармацевтического производства лекарств, который проявляется производством растворов для инъекций с суммарной концентрацией ингредиентов более 10%. Наличие такой высокой концентрации ингредиентов придает всем растворам лекарственных средств чрезмерно высокую гиперосмотическую активность и локальную токсичность. Поэтому растворы 67% и 76% урографина являются **ГИПЕРТОНИЧЕСКИМИ**, а точнее – **ГИПЕРОСМОТИЧЕСКИМИ**. В связи с этим внутривенные инъекции этих препаратов могут вызвать дегидратацию клеток крови, эндотелия кровеносных сосудов, а также многих других клеток организма, включая клетки коры головного мозга. В последнем случае возможно развитие гиперосмотической комы. Особенно велика такая опасность у больных с сахарным диабетом или с иными болезнями и состояниями, повышающими осмотическую активность плазмы крови.

В связи с этим, разведение растворов 76% урографина в 5 раз водой для инъекций нормализует осмотическую активность лекарства (уменьшает ее слабого гиперосмотического уровня, равного 430 мОсмоль/л воды) и устраняет его клеточную токсичность. Поэтому разведение раствора 76% урографина и других рентге-

ноконтрастных средств водой для инъекции вплоть до придания им изоосмотической активности может рассматриваться в роли универсального способа их фармацевтической коррекции (фармдезинтоксикации), поскольку устраняет дефект фармацевтического производства, повышает качество лекарства, устраняет его неспецифическую фармакологическую активность, лежащую в основе клеточной токсичности.

Поэтому перед введением в кровь разведению раствора 76% урографина в 5 раз водой для инъекций нет альтернативы.

Список литературы

1. Дементьев В.Б., Ураков А.Л., Уракова Н.А., Михайлова Н.А., Соколова Н.В., Толстолицкий А.Ю., Щинов Ю.Н., Назарова Н.А., Кашковский М.Л., Сюткина Ю.С. Особенности эрозии патологического биологического агента при его вспенивании, нагревании и зашелачивании // Химическая физика и мезоскопия. – 2009. – Т. 11. – № 2. – С. 229 – 234.
2. Барышев П.М., Наполов Ю.К., Коробкова И.З., Шимановский Н.Л. Профилактика контраст-индуцированной нефропатии с позиций доказательной медицины // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 4. – С. 051 – 062.
3. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Козлова Т.С. Локальная токсичность лекарств как показатель их вероятной агрессивности при местном применении // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 1(33). – С. 105-108.
4. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Постинъекционные кровоподтеки, инфильтраты, некрозы и абсцессы могут вызывать лекарства из-за отсутствия контроля их физико-химической агрессивности // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. С. 5 – 8
5. Ураков А.Л. Кровь как объект экспертизы внутривенного применения лекарств // Проблемы экспертизы в медицине. – 2013. – Т.13. – № 3(51). – С. 22 – 26.
6. Уракова Н.А., Ураков А.Л. Инъекционная болезнь кожи // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. С. 19 – 23; URL: <http://www.science-education.ru/107-8171> (дата обращения: 22.01.2013).
7. Ураков А.Л., Уракова Т.В. Локальная токсичность рентгеноконтрастных средств обусловлена их гиперосмотической активностью // Фармация и общественное здоровье: Матер. конф. – Екатеринбург. 2009. С. 75 – 77.
8. Ураков А.Л. Внутривенное введение высококачественных «растворов для инъекций» вызывает инъекционную болезнь крови // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 11(2). – С. 59 – 65.
9. Шимановский Н.Л., Наполов Ю.К., Коробкова И.З. К вопросу о возможности развития анафилактических/анафилактоидных реакций при использовании йодированных рентгеноконтрастных средств // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. № 5. С. 52 – 59.
10. Mrowietz C., Hiebl B., Franke R.P. et al. Reversibility of echinocyte formation after contact of erythrocytes with various radiographic contrast media // Clin Hemorheol Microcirc. – 2008. – V.39(1-4). P. 281 – 286.
11. Losco P., Nash G., Stone P., Ventre J. Comparison of the effects of radiographic contrast media on dehydration and filterability of red blood cells from donors homozygous for hemoglobin A or hemoglobin S // Am J Hematol. – 2001. – Nov. V. 68(3). – P. 149 – 158.
12. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A. Safe injections of antimicrobial drugs // Journal of Infection Prevention. – 2013. – V. 14, N. S1. - P. S9.
13. Urakov A., Urakova N., Chernova L. Possibility of Dissolution and Removal of Thick Pus due to the Physical-Chemical Characteristics of the Medicines. Journal of Materials Science and Engineering B // – 2013. – V. 3. N 11. – P. 714 – 720.
14. Urakov A.L., Urakova N.A. Thermography of the skin as a method of increasing local injection safety // Thermology international. – 2013. – V. 23(2). – P. 70.
15. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A., Chernova L. Physical-Chemical Aggressiveness of Solutions of Medicines as a Factor in the Rheology of the Blood inside Veins and Catheters // J. Chem. Chem. Eng. – 2014. – № 8. – P. 61 – 65.