

# ЛЕКАРСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ФОРМЕ «РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ» И ИНЪЕКЦИОННОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВ: ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

УДК 615.451.13: 615.038.032  
<https://doi.org/10.7816/RCF17279-84>

© А.Л. Ураков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Ижевск;

<sup>2</sup> Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН, Ижевск

Для цитирования: Ураков А.Л. Лекарства в фармацевтической форме «раствор для инъекций» и инъекционное введение лекарств: преимущества и ограничения. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 79–84. <https://doi.org/10.7816/RCF17279-84>

Поступила: 03.04.2019

Одобрена: 14.05.2019

Принята: 18.06.2019

Сегодня любое вещество, включая любое лекарственное средство, может находиться в таких агрегатных физических состояниях, как твердое вещество, жидкость, газ и плазма. В обзоре представлена классификация фармацевтических форм лекарств, из которой следует, что современные лекарственные средства производят в твердых, жидких, мягких и газообразных «лекарственных формах». Показано, что современные стандарты качества лекарств не гарантируют наличия единых агрегатных физических свойств у всех лекарств, произведенных в одних и тех же лекарственных формах. Установлено, что современные стандарты качества лекарств допускают производство лекарств в одинаковых лекарственных формах, но с разной концентрацией всех ингредиентов и с разными физико-химическими свойствами. Приведены диапазоны значений концентраций растворенных ингредиентов и показателей кислотной (основной) и осмотической активности качественных лекарств из различных фармакологических групп, произведенных разными фармацевтическими компаниями в лекарственной форме «растворы для инъекций». Из приведенных примеров следует, что в настоящее время кислотность качественных растворов для инъекций находится в диапазоне рН 2–12, а значение осмотической активности — в диапазоне 0–3900 мОсмоль/л воды. Кроме того показано, что у со-

временных лекарств, приготовленных в фармацевтической форме «растворы для инъекций» и считающихся качественными, значение концентрации растворенных ингредиентов составляет 0,01–100 %. Именно поэтому практически все современные медикаменты, произведенные в лекарственной форме «растворы для инъекций», обладают разными механическими, физическими, химическими и/или физико-химическими свойствами, что может изменить их фармакологическую активность. Приведены примеры, как разная концентрация ингредиентов и осмотическая активность определенных лекарств в лекарственной форме «растворы для инъекций» влияют на выраженность их локального действия на ткани в диапазоне от кратковременного воспаления тканей до их некроза. Доказано, что современные растворы для инъекций не гарантируют безопасность локального взаимодействия с жизнеспособными тканями. Перечислены технологии повышения безопасности инъекционного введения современных растворов для инъекций и технологии предотвращения некроза тканей при «неправильных» инъекциях лекарств (по случайности, незнанию, неведению, ошибке).

◆ **Ключевые слова:** инъекции; лекарства; физико-химические свойства; местное раздражающее действие; ятрогенная лекарственная болезнь.

## MEDICINES IN PHARMACEUTICAL FORM “SOLUTION FOR INJECTION” AND THE INJECTION OF DRUGS: ADVANTAGES AND LIMITATIONS

© A.L. Urakov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

<sup>2</sup> Udmurt Federal Research Center of the Ural branch of RAS, Izhevsk, Russia

For citation: Urakov A.L. Medicines in pharmaceutical form “solution for injection” and the injection of drugs: advantages and limitations. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):79-84. <https://doi.org/10.17816/RCF17279-84>

Received: 03.04.2019

Revised: 14.05.2019

Accepted: 18.06.2019

The literature review shows that today any substance, and hence any drug, can be in such physical states as solid, liquid, gas and plasma. The classification of pharmaceutical forms of drugs, from which it follows that presently the drugs are produced in solid, liquid, soft and gaseous “dosage forms”. It is shown that the modern quality standards of drugs do not guarantee the presence of a single aggregate physical

properties of all drugs produced in the same dosage forms. It is established that modern quality standards of drugs allow the production of drugs in the same pharmaceutical forms, but with different concentrations of all ingredients and with different physical and chemical properties. The ranges of concentration values of the dissolved ingredients and indicators of acid (alkaline) and osmotic activity of high-quality drugs

from different pharmacological groups produced by different pharmaceutical companies in the form of "Solutions for injection" are given. From the above examples, it follows that at present qualitative "Solutions for injections" have an acidity value in the range of pH 2-12 and an osmotic activity value in the range of 0-3900 mOsmol/l of water. In addition to this, it is shown that modern drugs prepared in the pharmaceutical form "Solutions for injection" and considered to be of high quality, have a concentration of dissolved ingredients in the range of 0.01-100 %. Therefore, almost all modern medicines produced in the dosage form "Solutions for injection" have different mechanical, physical, chemical and/or physico-chemical properties that can change their pharmacological activity. Examples are given of how different concentrations

Не секрет, что любое вещество может находиться в одном из четырех различных агрегатных состояний — в твердом, жидком, газообразном и плазменном [1]. При этом изменение агрегатного состояния превращает каждое вещество не просто в совершенно иной предмет, но придает ему иные физические, физико-химические свойства и неповторимую биологическую активность [2]. Из этого следует, что изменение физического состояния лекарственного средства является также способом изменения его физических, физико-химических свойств и, вероятно, фармакологической активности [3], поэтому любое лекарственное средство, введенное в организм пациента в твердом агрегатном состоянии, например в виде таблетки, оказывает на него иное действие, чем это же лекарственное средство, введенное в организм в жидком агрегатном состоянии, например в виде раствора для инъекций, поскольку изменение агрегатного состояния лекарства меняет его физико-химические свойства [4].

Рассмотрим, так ли обстоит дело на самом деле, на примере растворов, приготовленных для инъекций, а также как это учитывается в области фармации, медицинской фармакологии и в фармакотерапевтической практике.

Анализ информации убеждает, что в области фармации каждое лекарственное средство рассматривается прежде всего как твердый, жидкий, мягкий или газообразный предмет с определенными физико-химическими свойствами, присущими лекарственному средству только в одном из агрегатных состояний, поскольку в ином агрегатном состоянии (то есть в иной лекарственной форме) ему присущи совершенно иные физико-химические свойства (физико-химические показатели качества лекарства) [5]. И именно эти свойства лекарственных препаратов (показатели качества) лежат в основе контроля качества лекарств в области фармации.

Указанный физический подход к лекарственным формам наглядно демонстрируют общепринятые в области фармации стандарты контролируемых показателей качества лекарств в таблетках, растворах для инъекций, мазях и спреях, которые широко известны еще как отдельные фармакопейные статьи,

of ingredients and osmotic activity of certain drugs in the dosage form "Solutions for injections" affect the severity of their local action on tissues in the range from short-term inflammation of tissues to their necrosis. It is proved that modern "solutions for injections" do not guarantee the safety of local interaction with viable tissues of the human body. The technologies of improving the safety of injection of modern "Solutions for injection" and technology to prevent tissue necrosis with "wrong" injections of drugs (by accident, ignorance, ignorance, mistake) are listed.

◆ **Keywords:** injections; drugs; physical and chemical properties; local irritant effect; iatrogenic medicinal disease.

составляющие основу Государственных фармакопей [6].

При этом указанные выше представления о том, что свойства лекарств как физических предметов зависят от их агрегатных состояний, являются традиционными в таких областях фармации, как лекарствоведение и общая рецептура [5, 7]. В этом убеждает то, что в области фармации принята следующая классификация фармацевтических форм, в которых выпускают лекарственные препараты: «лекарственные средства производятся в твердых, жидких, мягких и газообразных лекарственных формах» [5, 7, 8]. К этому следует добавить, что в общей рецептуре правила выписывания рецептов на лекарства целиком опираются на их лекарственные формы [5]. Следовательно, данные представления являются базисными в области фармации.

В области медицинской фармакологии фундаментальные физические представления об агрегатных состояниях лекарств, определяющих все их свойства как предметов (а значит, и фармакологическую активность), часто игнорируют. Дело в том, что в медицине до сих пор отсутствует единое мнение об основах терапевтической эффективности лекарств. Так, одни исследователи считают, что в основе лекарственной терапии и лечебного действия лекарств лежит реактивность биологического объекта. В свою очередь, из них у одной части исследователей в роли биологического объекта выступает экспериментальное животное, а у другой — человек. Причем одна часть последних отводит ведущую роль особенностям физического здоровья людей, а другая — степени их духовного благополучия [3, 4, 10]. Другие исследователи придерживаются традиционных представлений и считают, что основное значение в эффективной лекарственной терапии имеет специфическая фармакологическая активность лекарственных средств, которая предопределена химическим строением их молекул [7, 11–13].

Важно подчеркнуть, что при описании фармакологической активности лекарств большинство ученых традиционно опирается на их резорбтивное действие. В свою очередь, абсолютное большинство фармакологов согласны с тем, что резорбтивное действие лекарств во многом обусловлено ролью их

химической структуры, позволяющей им вшиваться в системно-функциональный принцип самоуправления состоянием живого организма [7–9]. Однако при этом редко указываются лекарственная форма, путь введения лекарственного средства в организм и физико-химические свойства используемых лекарственных препаратов. Считается, что существует несколько путей введения лекарств в организм пациентов и инъекционное введение лекарств (инъекция лекарств) — это один из таких путей введения.

Однако еще в XVI в. от Рождества Христова Парацельс написал, что «все есть яд, ничто не лишено ядовитости, и все есть лекарство — одна только доза делает вещество ядом или лекарством». Но самое поразительное то, что еще в Священном Писании сказано: «И создал Бог твердь, и отделил Бог воду, которая под твердью, от воды, которая над твердью. И назвал Бог твердь небом». Кроме этого, в Священном Писании не указано, что Бог создал человека с «путями», предназначенными для введения в его тело лекарств, то есть ядов...

Следовательно, на Земле в естественных условиях даже обычная вода разная. И это действительно так. Ведь известно, что проба воды, взятая из любой ее порции, но в разные дни, будет разного качества, в частности, из-за изменения содержания в ней газов, которые проникают в воду из окружающего воздуха.

С другой стороны, все люди, живущие на Земле, и все их органы и ткани отличаются друг от друга. Однако морфологические исследования показывают, что все жизнеспособные биологические объекты обладают общим свойством — все они окружены надежными биологическими барьерами, препятствующими проникновению ядов. Ученым до сих пор неизвестен живой биологический объект с «воротами» и/или «путями», открытыми для введения ядов, а значит, и лекарств. Именно поэтому перед инъекционным введением лекарств в тело пациентов медицинским работникам приходится перфорировать кожу и другие ткани, нарушая их барьерную функцию. Только так можно создать «путь» для инъекционного введения в тело человека раствора для инъекций. Вполне закономерно, что при инъекциях лекарственных препаратов ткани повреждаются прежде всего и сильнее всего на «путях введения» лекарств [14–17]. Однако они остаются ядами и после всасывания. Вспомним, что задолго до открытия инъекционных шприцев и растворов для инъекций человечество открыло возможность отравлять животных путем перфорации их кожи и подкожных тканей с помощью прокола остро наконечными наконечниками стрел, смазанных ядами. В частности, широко известен факт искусственного создания яда кураре. Южноамериканские индейцы, проживающие в Гвинее и по берегам Амазонки, смазывали этим ядом наконечники стрел для обездвиживания животных. Они обнаружили, что достаточно яду попасть в маленькую ранку или в подкожную клетчатку, как яд быстро всасывался и животное умирало [7, 12].

Были проанализированы современные справочники лекарственных средств. Результаты анализа показали, что в настоящее время в этих источниках информация о механизмах действия лекарственных средств представлена только в виде их резорбтивного (общего) действия [4, 10]. Выяснено, что современные фармакологические справочники, как правило, не содержат информацию о психотерапевтическом, местном и рефлекторном действии лекарственных препаратов. Причем сегодня так принято во всем мире. И это не случайно. Подобное игнорирование законов физики можно объяснить тем, что это своего рода дань традиции или нежелание раскрывать таинство профессии врача. Ведь испокон веков известно, что медицина и врачевание людей — это и наука, и искусство, поэтому и медицинская фармакотерапия — это тоже и наука, и искусство.

С другой стороны, результаты анализа информации в области медицинской фармакотерапии показывают, что в этой области фундаментальные физические представления об агрегатных состояниях лекарств не забыты. Врачи помнят о них со студенческой скамьи, поскольку эта информация помогает им усилить гипнотическую (психотерапевтическую) составляющую процесса лекарственной терапии. Пациенты считают, что таблетки действуют слабее и хуже, чем растворы для инъекций, поэтому среди больных бытует мнение, что капельница, инъекционный шприц и растворы для инъекций оказывают более сильное действие, чем порошки, таблетки, мази и припарки. В связи с этим врачи вынуждены поддерживать это мнение и при этом сами начинают в это верить. Однако врачи не смеют перечить фармакологическим справочникам, поэтому в итоге они все равно вынуждены объяснять действие лекарств так, как оно описано в книге. В справочниках механизм действия лекарственных препаратов объясняется специфической фармакологической активностью основных действующих ингредиентов [3, 4, 10].

В то же время никто не отрицает, что лекарства могут оказывать не только общее, но и местное действие. В последние десятилетия установлено, что инъекционное введение лекарственных препаратов в лекарственной форме «раствор для инъекций» нередко способно оказывать выраженные местные эффекты, которые в равной мере могут зависеть как от специфической, так и от неспецифической фармакологической активности [18, 19]. В свою очередь, неспецифическая фармакологическая активность может определяться всеми ингредиентами, входящими в состав лекарства (*remedium basis, conjugans, constituens, corrigens*), а также некоторыми иными факторами взаимодействия [20, 21].

Помимо этого показано, что неспецифическая фармакологическая активность лекарств в лекарственной форме «раствор для инъекций» может иметь очень большое значение для проявления их местных раздражающих свойств [14–19]. Установлено, что наиболее существенно увеличивают физико-химическую агрессивность лекарств при инъекциях

высокая концентрация ингредиентов, растворенных в растворе лекарственного средства, чрезмерно высокая кислотная (основная) и осмотическая активность [23–25]. При этом значения концентраций растворенных ингредиентов и показатели кислотной (основная) активности растворов для инъекций включены в перечень контролируемых показателей качества лекарств, а значения осмотической активности не включены в современный стандарт качества лекарств ни в одной стране мира [26].

В результате исследований на сегодняшний день установлено, что все растворимые ингредиенты лекарственных препаратов обладают осмотической активностью. Выяснено, что величину осмотической активности лекарств более всего определяет величина концентрации ингредиентов. При этом показано, что значения концентрации растворенных ингредиентов современных лекарств, произведенных в лекарственных формах «растворы для инъекций» и считающихся качественными, находятся в диапазоне 0,01–100 %. В частности, самое меньшее значение концентрации у 0,01 % раствора клофеллина для инъекций, а наибольшее — у воды для инъекций (100 %).

Следовательно, современные лекарства, произведенные в лекарственной форме «раствор для инъекций», могут отличаться друг от друга по величине концентрации ингредиентов в 10 000 раз!

Помимо этого, была исследована осмотическая активность 40 готовых лекарственных средств, произведенных в лекарственной форме «раствор для инъекций», а в опытах на бодрствующих поросятах было изучено их местное раздражающее действие при подкожных инъекциях и/или при закапывании в полость конъюнктивы. Оказалось, что все исследованные растворы для инъекций имеют разную осмотическую активность, отличаются величиной концентрации основных действующих веществ и/или величиной суммарной концентрации растворенных ингредиентов, поэтому практически все исследованные растворы не являются изотоническими [14–16].

Установлено, что именно отсутствие изотонической активности у современных растворов для инъекций, а также неизвестность их истинной осмотической активности лежит в основе непредсказуемости местного раздражающего и прижигающего действия лекарств. Отсутствие понимания природы возникновения осложнений до сих пор пугает медицинских работников и пациентов вероятностью развития постинъекционных воспалений, некрозов и абсцессов [19, 24, 25].

Однако в последние десятилетия природа развития постинъекционных осложнений установлена. И произошло это в России. Кроме этого, было показано, что величина концентрации основных действующих веществ является контролируемым показателем качества лекарств. Среднее значение концентрации ингредиентов указано на этикетках, маркировках и упаковках растворов для инъекций, поэтому величина концентрации лекарственных средств может служить косвенным показателем их осмотической

активности. Однако сложившаяся практика инъекционного введения лекарств такова, что при выполнении внутривенных, внутримышечных и подкожных инъекций суммарную величину концентрации ингредиентов сегодня не учитывают [3, 4].

Вследствие этого целесообразно еще раз напомнить об основных результатах исследований. В частности, было показано, что растворы для инъекций, имеющие суммарную концентрацию ингредиентов выше 10 %, проявляют гиперосмотическую активность и оказывают обезвоживающий эффект при местном действии на эпителиоциты конъюнктивы, эритроциты крови и клетки подкожно-жировой клетчатки вплоть до необратимого повреждения их структуры. При этом локальное действие растворов проявляется всеми симптомами воспаления, которое в первые минуты может носить обратимый характер, через 6–10 мин после инъекции может начать уменьшаться, но иногда локальное воспаление может усилиться и приобрести необратимый характер, поэтому иногда локальное воспаление тканей в местах инъекций сохраняется несколько дней и даже может трансформироваться в некроз.

Было установлено, что у растворов для инъекций с суммарной концентрацией 20–76 % лекарственных средств осмотическая активность находится в диапазоне 1620–3900 мОсмоль/л воды. Разведение таких гипертонических растворов водой соответственно в 2–20 раз уменьшает их осмотическую активность также в 2–20 раз. При разведении таких растворов для инъекций водой нейтрализуется их локальное обезвоживающее и денатурирующее действие на эпителиоциты конъюнктивы при закапывании в конъюнктивальную полость и некротическое действие на кожу и подкожно-жировую клетчатку при подкожных инъекциях [16, 27].

Кроме этого, было показано, что различные лекарственные средства, находящиеся в растворах в одинаковой концентрации, проявляют разную осмотическую активность. Самой высокой осмотической активностью обладают растворы натрия хлорида. Так, осмотическая активность 10 % раствора натрия хлорида и 10 % раствора натрия оксибутирата составляет  $2900 \pm 10$  и  $1650 \pm 10$  мОсмоль/л воды соответственно, тогда как 10 % раствора маннита и 10 % раствора урографина —  $580 \pm 5$  и  $620 \pm 5$  мОсмоль/л воды соответственно ( $p \leq 0,05$ ,  $n = 5$ ).

Обнаружено, что постинъекционный некроз в месте подкожной инъекции раствора, обладающего гиперосмотической активностью, можно предотвратить, если очаг возникшего локального воспаления немедленно (в срок до 6 мин после инъекции) обколоть водой для инъекций. Обкалывание такого инфильтрата водой позже 10 мин после инъекции не предотвращает некроз. Кроме этого, вода не является эффективным антидотом при подкожных инъекциях растворов 10 % кальция хлорида и 10 % кальция глюконата. В этих случаях для предотвращения некроза необходимо немедленно обколоть медикаментозный инфильтрат раствором 5 % натрия

цитрата или раствором 5 % динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Результаты экспериментов показали, что эти растворы служат эффективными антидотами для солей кальция, при этом способны предотвратить некротическое действие солей кальция только при немедленном обкальвании ими очага воспаления, а именно не позднее 5 мин после инъекции растворов солей кальция.

Таким образом, лекарственные средства, производимые сегодня в лекарственной форме «растворы для инъекций», являются, как правило, солеными и/или кислыми жидкостями. Именно поэтому при инъекционном введении многие лекарства оказывают местное раздражающее действие на ткани на путях введения лекарств. Установлено, что растворы с суммарной концентрацией растворенных ингредиентов более 10 % обладают чрезмерно высокой гиперосмотической активностью, которая придает им выраженные местные раздражающие и прижигающие свойства. Местное раздражающее действие растворов для инъекций зависит не столько от дозы лекарственного средства, сколько от его концентрации, которая, в свою очередь, определяет величину их осмотической активности. Установлена основная фармакодинамическая закономерность местного действия лекарств, а именно: чем больше величина концентрации ингредиентов, растворенных в растворе, тем более выражен локальный физико-химический агрессивный эффект на ткани. По этой причине инъекции высококонцентрированных растворов лекарственных средств опасны физико-химическим раздражением и денатурацией тканей, что может привести к некрозу тканей на путях введения лекарств и развитию абсцесса. В этих условиях универсальным защитником тканей от инъекционного агрессивного действия жидких лекарственных средств является вода для инъекций: разведение многих современных растворов для инъекций водой в 10 раз, осуществляемое до, во время и/или сразу после инъекции (но не позже 5 мин после инъекции), повышает безопасность инъекций и защищает жизнеспособность тканей на путях введения лекарств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sheu SY, Mou CY, Lovett R. How a solid can be turned into a gas without passing through a first-order phase transformation. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*. 1995;51(5):R3795-R3798. <https://doi.org/10.1103/physreve.51.r3795>.
2. Ho-Kwang Mao, Xiao-Jia Chen, Yang Ding, et al. Solids, liquids, and gases under high pressure. *Rev Mod Phys*. 2018;90(1):015007. <https://doi.org/10.1103/revmodphys.90.015007>.
3. Ураков А.Л. Основы клинической фармакологии. – Ижевск: Ижевский полиграфкомбинат, 1997. – 163 с. [Urakov AL. Osnovi klinicheskoi farmakologii. Izhevsk: Izhevskiy poligraphkombinat; 1997. 163 p. (In Russ.)]
4. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Липанов А.М., и др. Бином Ньютона как «формула» развития медицинской фармакологии. – Ижевск: Изд-во Института прикладной механики Уральского отделения РАН, 2007. – 191 с. [Urakov AL, Strelkov NS, Lipanov AM, et al. Binom N'yutona kak "formula" razvitiya meditsinskoj farmakologii. Izhevsk: Izd-vo Instituta prikladnoj mekhaniki Ural'skogo otdeleniya RAN; 2007. 191 p. (In Russ.)]
5. Аляутдин Р.Н., Преферанская Н.Г., Преферанский Н.Г., и др. Лекарствоведение: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1055 с. [Alyautdin RN, Preferanskaya NG, Preferanskii NG, et al. Lekarstvovedenie: uchebnik. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1055 p. (In Russ.)]
6. United States Pharmacopeia, "Clindamycin Palmitate Hydrochloride", United States Pharmacopeia (36) and National Formulary (31). In: Wu GK, Gupta A, Khan MA, Faustino PJ. Development and application of a validated HPLC method for the determination of clindamycin palmitate hydrochloride in marketed drug products: an optimization of the current USP methodology for assay. *J Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*. 2013. P. 3028-3029. Available from: <https://www.oalib.com/references/7749869>.
7. Харкевич Д.А. Основы фармакологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 717 с. [Osnovy farmakologii: uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 717 p. (In Russ.)]
8. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб: Изд-во Н-Л, 2008. – 383 с. [Shabanov PD. Psikhofarmakologiya. Saint Petersburg: Izd-vo N-L; 2008. 383 p. (In Russ.)]
9. Клиническая фармакология. Учебник / Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. – 5-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с. [Klinicheskaya farmakologiya. Uchebnik. Ed. by V.G. Kukes, D.A. Sychev. 5<sup>th</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1024 p. (In Russ.)]
10. Ураков А.Л. Как действуют лекарства внутри нас: самоучитель по фармакологии. – Ижевск: Удмуртия, 1993. – 429 с. [Urakov AL. Kak deistvuiut lekarstva vnutri nas: samouchitel' po farmakologii. Izhevsk: Udmurtiya; 1993. 429 p. (In Russ.)]
11. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г., и др. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов — 50 лет поисков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – № 4. – С. 3–43. [Studentov YeP, Ramsh SM, Kazurova NG, et al. Adaptogens and related groups of drugs — 50 years of searching. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;11(4):3-43. (In Russ.)]
12. Харкевич Д.А. Фармакология курареподобных средств. – М.: Медицина, 1969. – 318 с. [Harkevich DA. Farmakologiiiia kurarepodobnih sredstv. Moscow: Meditsina; 1969. 318 p. (In Russ.)]
13. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Н-Л, 2004. – 361 с. [Zarubina IV, Shabanov PD. Molekuliarnaya farmakologiya antigipoksanov. Saint Petersburg: N-L; 2004. 361 p. (In Russ.)]
14. Urakov A.L. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for

- the creation of materials with new properties. *Epitoanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2015;67(1):2-6. <https://doi.org/10.14382/epitoanyag-jsbcm.2015.1>.
15. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Уракова Н.А., Бендерская Е.Ю. Физико-химические и биофизические факторы постинъекционной агрессивности растворов лекарственных средств в инфильтрированных тканях и способы предотвращения некрозов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 1. – С. 20–24. [Urakov AL, Strelkov NS, Urakova NA, Benderskaya EYu. Physico-chemical and biophysical factors of post-injection aggression of the drug solutions in infiltrated tissues and methods of necrosis prevention. *Pat Fiziol Eksp Ter*. 2010;(1):20-24. (In Russ.)]
  16. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Витер В.И., Козлова Т.С. Причины возникновения, особенности развития и возможности предотвращения постинъекционных кровоподтеков // Медицинская экспертиза и право. – 2010. – № 6. – С. 34–36. [Urakov AL, Urakova NA, Viter VI, Kozlova TS. Prichiny vzniknoveniya, osobennosti razvitiya i vozmozhnosti predotvrashcheniya postin»eksionnykh krvopodtekov. *Meditsinskaya ekspertiza i pravo*. 2010;(6):34-36. (In Russ.)]
  17. Ураков А.Л., Никитюк Д.Б., Уракова Н.А., и др. Виды и динамика локальных повреждений кожи пациентов в местах, в которые производятся инъекции лекарств // Врач. – 2014. – № 7. – С. 56–60. [Urakov AL, Nikitiuk DB, Urakova NA, et al. Types and dynamics of local skin injuries to patients in places, which are produced injections of medicines *Vrach*. 2014;(7):56-60. (In Russ.)]
  18. Kasatkin A, Urakov A. Why the drug solutions may cause inflammation at the injection site. Proceedings of 6<sup>th</sup> World Congress on medicinal chemistry and drug design, June 07-08, 2017 Milan, Italy. *Med Chem (Los Angeles)*. 2017;(7):4(Suppl). <https://doi.org/10.4172/2161-0444-C1-031>.
  19. 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 Engineering*. 2014;8(01):61-65.
  20. Urakov AL, Urakova NA, Gadelshina AA. New medicines: the bleachers of bruises, blue nails, hematomas, blood stains and bloody crusts. *Australasian Med J*. 2017;10(11):942-943.
  21. Дементьев В.Б., Ураков А.Л., Уракова Н.А. Тело человека как источник физико-химических факторов локального взаимодействия и основа создания материалов с новыми свойствами // Морфологические ведомости. – 2016. – Т. 24. – № 2. – С. 24–29. [Dementiev VB, Urakov AL, Urakova NA. The human body as a source of physico-chemical factors of local interaction and the basis for the creation of materials with new properties. *Morphologicheskie vedomosti*. 2016;24(2):24-29. (In Russ.)]
  22. Kasatkin AA, Urakov AL, Lukoyanov IA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs causing local inflammation of tissue at the site of injection. *J Pharmacology Pharmacotherapeutics*. 2016;7(1):26-28. <https://doi.org/10.4103/0976-500x.179359>.
  23. Urakov AL, Urakova NA. Thermography of the skin as a method of increasing local injection safety. *Thermology Int*. 2013;23(2):70-72.
  24. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Ловцова Л.В., и др. Осмотическая активность и безопасность инъекционных форм нестероидных противовоспалительных препаратов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81. – № 10. – С. 15–19. [Urakov AL, Urakova NA, Lovtsova LV, et al. Osmotic activity and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in injection medicinal forms. *Ekspperimental'naia i klinicheskaya farmakologiya*. 2018;81(10):15-19. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-10-15-19>.
  25. Urakov AL, Urakova NA. Temperature of the site of injection in subjects with suspected injection's disease. *Thermology Int*. 2014;(2):63-64.
  26. Краснюк И.И. Осмолярность — новый показатель оценки качества инфузионных растворов // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 37. [Krasnyuk II. Osmolarity a new parameter in the quality evaluation of transfusion solutions. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2005;(1):37. (In Russ.)]
  27. 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. – С. 105–108. [Urakov AL, Urakova NA, Kozlova TS. Local toxicity of medicines as the indicator of their probable aggression at local application. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2011;(1):105-108. (In Russ.)]

♦ Информация об авторе

Александр Ливиевич Ураков — д-р мед. наук, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск; старший научный сотрудник отдела моделирования и синтеза технологических процессов, Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН. E-mail: urakoval@live.ru.

♦ Information about the author

Alexander L. Urakov — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; Senior Researcher of the Department of Modeling and Synthesis of Technological Processes of the Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of RAS, Izhevsk, Russia. E-mail: urakoval@live.ru.