

Гипертоническая активность растворов для инъекций может являться причиной постинъекционных осложнений (обзор)

А. Л. Ураков^{1,2}✉, Н. А. Уракова², З. В. Шубина², Л. В. Ловцова³,
А. В. Самородов⁴, К. Г. Гуревич⁵, А. П. Столяренко², В. И. Корунас⁴,
Д. О. Липатов⁴, Д. Д. Муминов⁴

¹ ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук» (УдмФИЦ УрО РАН), 426067, Россия, г. Ижевск, ул. им. Татьяны Барамзиной, д. 34

² ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России), 426034, Россия, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (ПИМУ), 603005, Россия, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1

⁴ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), 450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России), 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉ Контактное лицо: Ураков Александр Ливиевич. E-mail: urakov@live.ru

ORCID: А. Л. Ураков – <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>; Н. А. Уракова – <https://orcid.org/0000-0002-4233-9550>;
З. В. Шубина – <https://orcid.org/0000-0002-0932-0399>; Л. В. Ловцова – <https://orcid.org/0000-0003-1480-183X>;
А. В. Самородов – <https://orcid.org/0000-0001-9302-499X>; К. Г. Гуревич – <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>;
А. П. Столяренко – <https://orcid.org/0000-0002-0439-6546>; В. И. Корунас – <https://orcid.org/0000-0001-6809-5892>;
Д. О. Липатов – <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; Д. Д. Муминов – <https://orcid.org/0000-0001-8585-8759>.

Статья поступила: 04.05.2022

Статья принята в печать: 10.04.2023

Статья опубликована: 25.05.2023

Резюме

Введение. Обзор научной литературы показал, что существующие стандарты оценки качества лекарств не включают оценку осмотической активности лекарственных растворов и их местное раздражающее действие на ткани в местах подкожных, внутримышечных и внутривенных инъекций. Поэтому в настоящее время растворы для инъекций, считающиеся качественными, могут не иметь изотоническую активность и высокую постинъекционную безопасность.

Текст. Изучение диапазона величины концентрации качественных лекарственных растворов, готовых для инъекции, показало, что допустимая величина концентрации основных ингредиентов находится в диапазоне 0,01 – 76 %. Проведенное прямое измерение с помощью осмометра величины осмотической активности лекарственных растворов для инъекций, считающихся сегодня качественными, показало, что растворы для инъекций могут иметь гипотоническую, изотоническую и гипертоническую активность, и их осмотическая активность может находиться в диапазоне 0 – 3900 мосмоль/л воды. Исследование кислотной активности лекарственных растворов показало, что в соответствии с фармакопейными требованиями качества лекарств современные качественные лекарственные растворы, готовые для инъекции, могут иметь кислую, нейтральную или щелочную активность. Установлено, что растворы, имеющие гипертоническую активность, обладают местным раздражающим действием. При этом увеличение гипертонической активности лекарственных растворов увеличивает их местное раздражающее действие. Обнаружено, что чрезмерно большая гипертоническая активность лекарственных растворов может являться причиной развития локального постинъекционного осложнения, известного под названием «синдром Николау», причина которого длительное время оставалась неизвестной. Синдром Николау включает локальный болевой синдром, асептическое воспаление, некроз и абсцесс.

Заключение. Авторы провели анализ литературы, результаты которого позволили сделать выводы и предположения. Растворы, содержащие лекарственные средства в концентрации более 10 %, могут иметь наиболее высокую гипертоническую активность, которая может стать причиной чрезмерно сильного обезвоживающего, местного раздражающего и прижигающего действия. Поэтому инъекции таких лекарств наиболее опасны развитием постинъекционных некрозов и абсцессов. Именно поэтому разведение концентрированных лекарственных растворов в 2–10 раз водой или раствором 0,25%-го новокаина повышает безопасность инъекций. Предлагается внести данную рекомендацию в инструкцию по медицинскому применению высококонцентрированных лекарственных растворов и включить оценку осмотической активности и местного раздражающего действия лекарственных растворов в стандарт контроля качества лекарств.

Ключевые слова: раствор для инъекции, осмотическая активность, местное раздражающее действие, постинъекционный абсцесс, синдром Николау

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. Л. Ураков, Н. А. Уракова, З. В. Шубина и Л. В. Ловцова придумали и разработали концепцию и методологию исследования. А. П. Столяренко, В. И. Корунас, Д. О. Липатов и Д. Д. Муминов занимались сбором и анализом литературных данных. А. В. Самородов, К. Г. Гуревич занимались обработкой данных. А. Л. Ураков и Л. Г. Гуревич руководили работой. Н. А. Уракова и Л. В. Ловцова участвовали в написании статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

© Ураков А. Л., Уракова Н. А., Шубина З. В., Ловцова Л. В., Самородов А. В., Гуревич К. Г., Столяренко А. П., Корунас В. И., Липатов Д. О., Муминов Д. Д., 2023
© Urakov A. L., Urakova N. A., Shubina Z. V., Lovtsova L. V., Samorodov A. V., Gurevich K. G., Stolyarenko A. P., Korunas V. I., Lipatov D. O., Muminov D. D., 2023

Для цитирования: Ураков А. Л., Уракова Н. А., Шубина З. В., Ловцова Л. В., Самородов А. В., Гуревич К. Г., Столяренко А. П., Корунас В. И., Липатов Д. О., Муминов Д. Д. Гипертоническая активность растворов для инъекций может являться причиной постинъекционных осложнений. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):164–173. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-164-173>

Hypertonic Activity of Injection Solutions Can Cause Post-injection Complications (Review)

Aleksandr L. Urakov^{1,2}✉, Natalya A. Urakova², Zinaida V. Shubina², Lubov V. Lovtsova³,
Aleksandr V. Samorodov⁴, Konstantin G. Gurevich⁵, Anastasia P. Stolyarenko²,
Vladislav I. Korunas⁴, Danila O. Lipatov⁴, Dior D. Muminov⁴

¹ Federal State Budgetary Institution of Science "Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences", 34, them. Tatyana Baramzina str., Izhevsk, 426067, Russia

² Izhevsk State Medical Academy, 281, Kommunarov str., Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russia

³ Privolzhskiy Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

⁴ Bashkir State Medical University (BSMU), 3, Lenina str., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yevdokimov A. I. Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

✉ **Corresponding author:** Aleksandr L. Urakov. E-mail: urakoval@live.ru

ORCID: Aleksandr L. Urakov – <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>; Natalya A. Urakova – <https://orcid.org/0000-0002-4233-9550>;

Zinaida V. Shubina – <https://orcid.org/0000-0002-0932-0399>; Lubov V. Lovtsova – <https://orcid.org/0000-0003-1480-183X>;

Aleksandr V. Samorodov – <https://orcid.org/0000-0001-9302-499X>; Konstantin G. Gurevich – <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>;

Anastasia P. Stolyarenko – <https://orcid.org/0000-0002-0439-6546>; Vladislav I. Korunas – <https://orcid.org/0000-0001-6809-5892>;

Danila O. Lipatov – <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; Dior D. Muminov – <https://orcid.org/0000-0001-8585-8759>.

Received: 04.05.2022

Revised: 10.04.2023

Published: 25.05.2023

Abstract

Introduction. A review of the scientific literature showed that the current standards for assessing the quality of drugs does not include an assessment of the osmotic activity of drug solutions and their local irritant effect on tissues at the sites of subcutaneous, intramuscular and intravenous injections. Therefore, currently injectable solutions considered to be of high quality may not have isotonic activity and high postinjection safety.

Text. A study of the concentration range of quality drug solutions ready for injection showed that the acceptable concentration value of the main ingredients is in the range of 0.01 to 76 %. Direct measurement with an osmometer of the osmotic activity of injection solutions, considered qualitative today, has shown that injection solutions can have hypotonic, isotonic and hypertonic activity and their osmotic activity can be in the range of 0 – 3900 mosmol/l water. Study of acidic activity of drug solutions showed that in accordance with pharmacopoeial requirements of drug quality modern quality drug solutions ready for injection can have acidic, neutral or alkaline activity. Solutions with hypertonic activity have been found to have a local irritant effect. Moreover, an increase in hypertonic activity of drug solutions increases their local irritant effect. It has been found that excessively high hypertonic activity of drug solutions may be the cause of the development of a local postinjection complication known as "Nicolaou syndrome", the cause of which has remained unknown for a long time. Nicolaou syndrome includes local pain syndrome, aseptic inflammation, necrosis, and abscess.

Conclusion. The authors conducted a literature review, the results of which led to conclusions and assumptions. Solutions containing drugs in concentrations greater than 10 % may have the highest hypertonic activity, which can cause excessive dehydrating, local irritating and cauterizing effects. Therefore, injections of such drugs are most dangerous with the development of post-injection necroses and abscesses. That is why timely dilution of concentrated drug solutions with water by 2–10 times increases injection safety. It is proposed to include the assessment of osmotic activity and local irritant effect of drug solutions in the standard of drug quality control.

Keywords: solution for injection, osmotic activity, local irritant effect, post-injection abscess, Nicolaou's syndrome

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Aleksandr L. Urakov, Natalya A. Urakova, Zinaida V. Shubina and Lubov V. Lovtsova invented and developed the research concept and methodology. Anastasia P. Stolyarenko, Vladislav I. Korunas, Danila O. Lipatov and Dior D. Muminov collected and analyzed literary data. Aleksandr V. Samorodov and Konstantin G. Gurevich were engaged in data processing. Aleksandr L. Urakov and Konstantin G. Gurevich supervised the work. Natalya A. Urakova and Lubov V. Lovtsova were involved in writing the article. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Urakov A. L., Urakova N. A., Shubina Z. V., Lovtsova L. V., Samorodov A. V., Gurevich K. G., Stolyarenko A. P., Korunas V. I., Lipatov D. O., Muminov D. D. Hypertonic activity of injection solutions can cause post-injection complications. *Drug development & registration*. 2023;12(2):164–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-164-173>

ВВЕДЕНИЕ

Специфическая фармакологическая активность основных ингредиентов, связанная с химическим строением их молекул, традиционно лежит в основе объяснения механизма действия лекарств [1–4]. При этом специфическое фармакологическое дейст-

вие лекарственных средств принято рассматривать при резорбтивном их действии без конкретизации лекарственных форм, показателей качества и физико-химических свойств, которые могут отличать их друг от друга в разных сериях у одного производителя и у разных производителей (фармацевтических компаний) [5, 6]. К тому же при описании механизма

действия лекарств обычно не конкретизируется особенность фармакодинамики и фармакокинетики лекарств при местном применении, а также при изменении концентрации ингредиентов, других показателей качества лекарств и физико-химических факторов локального взаимодействия [1–4].

Стандартная информация о специфической фармакологической активности лекарств в большинстве случаев достаточна для традиционной фармакотерапии, основанной на резорбтивном действии лекарств. В то же время эта информация не всегда позволяет полностью объяснить все фармакологические эффекты, развивающиеся, в частности, при местном применении лекарств, включая развитие побочных эффектов и осложнений, развивающихся на путях их введения. На наш взгляд, игнорирование роли физико-химической активности лекарств длительное время не позволяет окончательно установить все причины развития редкого, но опасного ятрогенного заболевания, известного как синдром Николау [7–10].

Синдром Николау был описан в начале 1920-х годов как локальное постинъекционное осложнение, возникающее после внутримышечных инъекций солей висмута при лечении сифилиса [11]. Синдром Николау проявляется локальной болезненностью, асептическим воспалением, инфильтрацией, некрозом тканей и геморрагическим пятном в коже в месте инъекции. Через 2–3 дня в этом месте развивается постинъекционный абсцесс, а затем рубец [12–14]. С тех пор в литературе появилось много сообщений об этом заболевании. Установлено, что оно возникает после внутримышечных, внутрисуставных, внутривенных, подкожных и других инъекций растворов различных лекарственных средств из многих фармакологических групп [15–18].

В частности, показано, что синдром Николау развивается после инъекции таких лекарств, как нестероидные противовоспалительные средства (например, диклофенак натрия), стероидные противовоспалительные средства (например, триамцинолона ацетонид), антибиотики (например, бензилпенициллина натриевая соль), местные анестетики, антигистаминные препараты, вакцины, витамины (например, витамин К), противоэпилептические средства, полидоканол и пегилированный альфа-интерферон и другие лекарственные средства из многих фармакологических групп [12–23]. Тем не менее причина развития синдрома Николау остается не выясненной окончательно, а постинъекционная безопасность лекарств до сих пор остается малоизученной областью экспериментальной и клинической фармакологии [8, 24–26].

Сущность проблемы

Длительное время считалось, что готовые для инъекций растворы лекарственных средств имеют безупречное качество. Поэтому разница показателей качества лекарств, отличающая их друг от друга в разных номерах серий и у разных производителей,

не рассматривалась как одна из возможных причин развития постинъекционных абсцессов и синдрома Николау. В частности, первоначально наиболее распространенным было мнение о том, что постинъекционные абсцессы возникают по вине медсестер, которые иногда ошибочно нарушают правила асептики и антисептики во время инъекций и вносят инфекцию в колотую рану [27–32]. Однако проведенные в последующем исследования и анализ полученных результатов не подтвердили роль инфицирования мест инъекций, как единственной причины развития этой ятрогенной болезни, и поставили под сомнение инфекционную теорию возникновения постинъекционных абсцессов [33]. Оказалось, что постинъекционные воспаления могут развиваться очень быстро и быть асептическими. Кроме этого, постинъекционные некрозы и абсцессы могут возникать в местах инъекций противомикробных средств (антибиотиков, антисептиков и дезинфицирующих средств) растворов, содержащих 10%-й натрия хлорида либо кальция хлорида, а также в местах инъекций прижигающих средств, которые препятствуют инфицированию колотых ран [21, 23, 25, 34].

Другой причиной развития синдрома Николау считалось использование коротких инъекционных игл, которые не обеспечивали инъекционное введение лекарственного раствора в скелетную мышцу [35, 36]. Поэтому для повышения безопасности инъекций предлагается использовать длинную инъекционную иглу. Кроме этого, сообщается, что для профилактики постинъекционного некроза и абсцесса следует сначала сделать инъекцию местного анестетика, а потом ввести стероид, антибиотик или иное лекарство [36].

Распространенной причиной синдрома Николау и его аналога – синдрома Ташона, – считалось развитие острого тромбоза (или спазма) артерий и вен, возникающих из-за случайного внутрисосудистого введения нерастворимого лекарственного средства (в частности, суспензии) [37, 38]. Поэтому для профилактики постинъекционных осложнений пытались применять спазмолитики и гепарин. Однако использование гепарина и спазмолитиков не предотвращало постинъекционный некроз и абсцесс [35, 36]. Кроме этого, не предотвращали развитие постинъекционного воспаления, некроза и абсцесса использование НПВС и стероидов [35]. Более того, инъекции растворов НПВС и глюкокортикоидов нередко сами вызывали развитие синдрома Николау и синдрома Ташона [12–14, 17–19, 37, 38].

В связи с этим в последние десятилетия лекарственные средства привлекли внимание исследователей как возможные виновники развития постинъекционных некрозов и абсцессов. Особенно пристальное внимание было обращено на лекарственные растворы, поскольку все лекарства вводились в организм в виде раствора для инъекций. Этому способствовали сообщения об особенностях местного

раздражающего действия некоторых лекарств при их местном применении в определенных лекарственных формах. Сообщалось, что местное раздражающее действие лекарств возникало не только за счет специфической фармакологической активности основных ингредиентов, но и за счет биологической активности, придаваемой лекарствам лекарственными формами. На примере таблеток и растворов для инъекций было убедительно показано, что лекарственные формы могут обладать биологической активностью, которая при местном применении лекарств может определять их механизм действия [39].

Дополнительно к этому появились сообщения о том, что местное действие растворов лекарственных средств определяется всеми ингредиентами, входящими в их состав, а также температурой, кислотной и осмотической активностью растворов [40]. Кроме этого, сообщалось, что постинъекционные осложнения возникают чаще при использовании комбинированных лекарств [41]. Также сообщалось о том, что лекарства с высокой концентрацией ингредиентов, гипертонической активностью и малыми значениями pH могут являться причиной их местного раздражающего действия и физико-химической агрессивности при местном применении [42–44].

Накопленные сведения привели к тому, что в начале XXI века исследователи обратили внимание на фармакопейные требования к контролю качества лекарств в лекарственной форме «раствор для инъекции», которые включают контроль рецептуры, концентрации каждого ингредиента и величины pH, но не включают контроль осмотической активности и местного раздражающего действия раствора на ткани при инъекциях [5]. Выяснено, что современные стандарты производства и контроля качества лекарств в лекарственной форме «раствор для инъекций» не обеспечивают лекарственным растворам щелочную активность с величиной pH 7,4 во всех номерах серий у всех производителей лекарств [6]. Дело в том, что длительное время общепринятое представление о кислотности лекарственных растворов было построено на делении лекарств на кислые и щелочные с отчетом от величины pH 7,0, опираясь на традиции неорганической химии. Только недавно было предложено деление лекарств, основанное на отличии кислотности лекарств от pH 7,35–7,55, то есть опираясь на основные показатели физиологии человека, так как значительная часть тканей организма человека имеет pH 7,4. Сообщается, что такое деление лекарств позволяет делить их на закисляющие, нормальные и ощелачивающие (RU Patent No. 2219958. 27.12.2003).

Параллельно появилось сообщение о кислотной и осмотической активности 200 лекарственных растворов, относящихся к разным фармакологическим группам, готовых для инъекций и считающихся качественными. Значения осмотической активности были определены с помощью осмометра, а величина

pH – с помощью потенциометра (pH-метра). Результаты показали, что изученные растворы для инъекций не являются изотоническими и не имеют щелочную активность при pH 7,4 [45]. Все лекарства имели разную величину pH и очень многие растворы были кислыми. В свою очередь, одна часть лекарств имела гипотоническую активность, а другая часть – гипертоническую активность. Полученные результаты позволили заключить, что существующий стандарт контроля качества лекарств и законный перечень контролируемых показателей качества лекарств не обеспечивает всем «растворам для инъекции» изотоническую и изошелочную активность.

В то же время при оценке качества лекарств величина концентрации ингредиентов контролируется [5, 6]. В связи с этим было высказано предложение о том, что косвенным указанием уровня осмотической активности лекарственного раствора может служить величина их концентрации. Однако сложившаяся практика внутривенных, внутримышечных и подкожных инъекций не учитывает осмотическую активность растворов и величину концентрации лекарственных средств в них [46].

Следовательно, сложившаяся практика оценки качества лекарств не обеспечивает всем лекарственным растворам изотоническую и изошелочную активность. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что любое лекарство в той или иной серии (или партии) у того или иного производителя рано или поздно может иметь чрезмерно большую гипертоническую и/или кислотную активность, которая, в свою очередь, может стать причиной сильного местного раздражающего действия на ткани на путях введения лекарства или при его местном применении [42–44]. Поэтому тщательное изучение участия местного раздражающего действия лекарств в патогенезе постинъекционных осложнений является вполне обоснованным.

Связь между осмотической активностью и местным раздражающим действием лекарственных растворов

Первое сообщение о том, что причиной постинъекционных некрозов и абсцессов может быть чрезмерно высокая гипертоническая активность лекарственных растворов, которая оказывает сильное местное обезвоживающее действие на клетки тканей, что внешне проявляется местным раздражающим действием лекарств, появилось в 2002 году [45]. Исследования с использованием поросят показали, что химические и физико-химические свойства некоторых лекарственных растворов сильно отличаются от аналогичных свойств живых тканей, благодаря чему инъекции лекарств ведут к сильному местному раздражающему действию, асептическому воспалению, некрозу и абсцессу. На примере нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) было показано, что одна часть этих лекарств обладает местным раз-

дражающим действием из-за высокой концентрации ингредиентов и гипертонической активности, другая часть – из-за раздражающего и прижигающего действия вспомогательных ингредиентов, которые могут добавляться к НПВС некоторыми фармацевтическими компаниями. В лабораторных условиях с помощью осмометра было установлено, что раствор 50%-го метамизола натрия имеет осмотическую активность $4638 \pm 12,5$ мосмоль/л воды, то есть является гипертоническим раствором. В экспериментальных и клинических условиях было показано, что внутримышечные и подкожные инъекции раствора 50%-го метамизола натрия вызывали асептическое воспаление, некроз и абсцесс. Однако предварительное разведение раствора 50%-го метамизола натрия водой в 10 раз полностью предотвращало развитие постинъекционных некроза и абсцесса при подкожных и внутримышечных инъекциях [33]. При этом эффективность протекторного действия воды была объяснена ее физико-химической ролью в уменьшении концентрации ингредиентов и гипертонической активности разведенного раствора метамизола натрия.

Эти же исследователи получили несколько иные данные при изучении постинъекционной безопасности других НПВС. В частности, оказалось, что раствор 5%-го кетопрофена для инъекций (ОАО «Синтез», Россия) и раствор 3%-го кеторола для инъекций (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия) вызывали острое постинъекционное воспаление и некроз несмотря на низкую концентрацию основных ингредиентов и отсутствие чрезмерно высокой гипертонической активности. Исследование рецептур этих НПВС показало, что они являются растворами не только основного действующего вещества, но также и 40%-го пропиленгликоля. Поэтому именно наличие спирта пропиленгликоля в этой концентрации может являться причиной местного раздражающего и прижигающего действия растворов указанных НПВС при инъекциях.

Затем опыты на поросятах были продолжены, а полученные результаты позволили обнаружить противоядие пропиленгликоля и разработать способ предотвращения постинъекционного абсцесса при инъекции раствора 5%-го кетопрофена для инъекций (ОАО «Синтез», Россия) и раствора 3%-го кеторола для инъекций (Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия) и других аналогов диклофенака, содержащих пропиленгликоль. Сообщалось, что в роли такого антидота можно применять качественное лекарство – раствор 10%-го глюконата кальция, так как использование глюконата кальция обеспечивает его безопасное взаимодействие с пропиленгликолем и диклофенаком натрия в тканях пациента. При этом в случае неполного химического взаимодействия глюконата кальция остатки его дозы не вызывают постинъекционный некроз и абсцесс тканей. Сообщается, что в результате взаимодействия глюконата кальция с пропиленгли-

колем образуется соль пропиленгликолята кальция. В итоге концентрация спирта пропиленгликоля уменьшается до нуля, поэтому прижигающее действие спирта исчезает. Одновременно с этим глюконат кальция взаимодействует с диклофенаком натрия, в результате чего образуется нерастворимая соль диклофенака кальция, что также инактивирует этот ингредиент.

В частности, для предотвращения постинъекционного воспаления, некроза и абсцесса (синдрома Николау) при инъекциях указанных НПВС было предложено немедленно разбавлять раствор НПВС в тканях путем инъекций раствора 10%-го глюконата кальция в область лекарственного инфильтрата. Была установлена оптимальная доза антидота: объем вводимого раствора 10%-го глюконата кальция должен составлять 1/3 объема раствора НПВС. Также было показано, что для предотвращения некроза необходимо очень быстро инактивировать пропиленгликоль. Поэтому инъекция антидота должна быть осуществлена не позднее чем через 6 минут после инъекции НПВС (RU Patent No. 2326662, 20.06.2008).

Имеются сообщения о том, что растворы различных лекарственных средств с общей концентрацией ингредиентов менее 1 %, как правило, имеют осмотическую активность менее 280 мосмоль/л воды, то есть имеют гипотоническую активность. Такие лекарственные растворы при подкожных инъекциях и при инстилляциях в конъюнктивальную полость не вызывают воспаление необратимого характера и некроз тканей. С другой стороны, растворы, содержащие лекарственные средства в концентрации, превышающей 10 %, имели гипертоническую активность. Подкожные инъекции и инстилляций в конъюнктивальную полость таких лекарственных растворов вызывают чрезмерно сильное асептическое воспаление и некроз тканей. В частности, эти растворы при подкожных инъекциях вызывают постинъекционные абсцессы, а при закапывании в глаз – сильный блефароспазм и сильное и длительное слезотечение [33].

Таким образом, в лабораторных условиях российскими исследователями были изучены значения концентрации растворенных ингредиентов, осмотической и кислотной активности нескольких десятков готовых лекарственных растворов из разных фармакологических групп. В целом результаты показали, что в настоящее время готовые для инъекций лекарственные растворы имеют концентрацию растворенных ингредиентов в диапазоне от 0,01 до 76 %. Было показано, что самое меньшее значение концентрации имел раствор 0,01%-го клофелина для инъекций, а самое большое значение концентрации имел раствор 76%-го урографина. При этом осмотическая активность растворов находилась в диапазоне 0–3900 мосмоль/л воды [33].

В это же время было выяснено, что все лекарственные средства имеют разную осмотическую активность, но лидером по осмотической активности яв-

ляется группа лекарственных растворов, представляющих собой соли натрия. Было показано, что разные лекарственные растворы, представляющие собой соли натрия, обладают разной осмотической активностью при одинаковой концентрации. Так, 10%-е растворы натрия хлорида, натрия оксидбутирата, урографина и маннита имеют осмотическую активность в пределах 2900 ± 10 , 1650 ± 10 , 620 ± 5 и 580 ± 5 мосмоль/л воды (соответственно) [33]. Указанные результаты позволили авторам сделать предположение о том, что качественные растворы солей у разных производителей и/или в разных номерах серий у одного производителя могут иметь отличия в значениях концентрации ингредиентов из-за допустимых пределов (в пределах сохранения качества). Именно поэтому даже изотонический раствор 0,9%-го натрия хлорида может иметь разную осмотическую активность в разных номерах серий одного производителя и/или у разных производителей [46].

Также было показано, что растворы, содержащие лекарственные средства из разных фармакологических групп в концентрации 10 %, оказывают разное местное раздражающее действие на ткани в местах инъекций [33]. Сообщалось, что наиболее сильное местное раздражающее действие оказывают инъекции растворов, содержащих по 10 % натрия хлорида, калия хлорида или кальция хлорида. Подкожные инъекции этих растворов, как правило, вызывают постинъекционные асептические воспаления, некрозы и абсцессы. Параллельно было показано, что растворы, имеющие суммарную концентрацию ингредиентов более 10 %, вызывают сильный и длительный блефароспазм, асептический конъюнктивит и повреждение эпителиоцитов конъюнктивы при закапывании в нее 1–2 капель. Было показано, что местное раздражающее действие развивается из-за чрезмерно большой гипертонической активности и обезвоживающего действия растворов. Сообщалось, что эти же лекарственные растворы при локальном взаимодействии с кровью вызвали повреждение эритроцитов (их сморщивание), а при подкожных инъекциях вызвали асептическое воспаление, некроз и абсцесс из-за чрезмерно сильного обезвоживающего действия на клетки тканей [33, 45]. Дело в том, что наружная мембрана эритроцитов, эпителиоцитов и других клеток имеет свойства полупроницаемой мембраны. Поэтому при появлении вокруг таких клеток гипертонических растворов лекарственных средств (растворов с высокой концентрацией ингредиентов) и увеличении осмотической активности внеклеточной жидкости внешние мембраны клеток экскретируют внутриклеточную воду наружу. Это ведет к обезвоживанию клеток, степень которого тем сильнее, чем выше гипертоническая активность внеклеточной жидкости.

Помимо этого, полученные авторами результаты свидетельствуют о том, что самую высокую гипертоническую активность (1620 – 3900 мосмоль/л во-

ды) имели растворы, концентрация лекарственных средств в которых находилась в диапазоне 20–76 %. Причем разведение их водой в 2–20 раз уменьшало осмотическую активность также в 2–20 раз, а также уменьшало местное раздражающее, обезвоживающее и денатурирующее действие при их локальном применении путем инъекций и инстилляций в конъюнктивальную полость [33, 45]. К этому можно добавить следующее: в 2021 году появилось сообщение о том, что раствор 0,9%-го хлорида натрия для инъекций разных фармацевтических компаний и/или номеров серий (партий) имеет разную осмотическую активность [46].

Приведенные сообщения убеждают, что одной из причин острого постинъекционного локального осложнения, которое проявляется асептическим воспалением, некрозом и абсцессом тканей в местах инъекций лекарств, может быть чрезмерно сильное обезвоживающее действие лекарств на клетки тканей. Обезвоживающее действие оказывает чрезмерно большая гипертоническая активность (гипертоническая активность) лекарств, которую создает большая концентрация растворенных ингредиентов. Дополнительной причиной может быть наличие в лекарственном растворе вспомогательных веществ с раздражающим и/или прижигающим действием. Обнаружено, что лекарственные растворы, содержащие ингредиенты в концентрации менее 1 %, являются гипотоническими растворами. Такие растворы лекарственных средств имеют высокую постинъекционную безопасность и не вызывают постинъекционные некрозы и абсцессы. Лекарственные растворы, содержащие ингредиенты в диапазоне 1–10 %, являются изотоническими либо слабыми гипотоническими или слабыми гипертоническими растворами. Такие растворы имеют умеренную постинъекционную безопасность. Растворы лекарственных средств, содержащие ингредиенты в диапазоне 10–76 %, являются сильными гипертоническими растворами и оказывают чрезмерно сильное обезвоживающее действие на клетки при локальном взаимодействии. В связи с этим растворы с суммарной концентрацией ингредиентов более 10 % являются чрезмерно гипертоническими и имеют чрезмерно низкую постинъекционную безопасность, так как их инъекции вызывают чрезмерно сильное обезвоживание клеток, некроз и абсцесс [33, 45].

Следовательно, некоторые растворы лекарственных средств, которые сегодня считаются высококачественными, могут обладать чрезмерно высокой гипертонической и/или гиперкислотной активностью, которая может являться причиной местного раздражающего действия. Чрезмерно сильное и/или длительное местное раздражающее действие может являться причиной воспаления необратимого характера, некроза и абсцесса. В связи с этим игнорирование фактических значений осмотической и кислотной активности лекарств в лекарственной форме

«раствор для инъекций» при инъекциях уменьшает постинъекционную безопасность лекарств. Поэтому для повышения постинъекционной безопасности лекарственных средств предлагается контролировать осмотическую и кислотную активность и местное раздражающее действие лекарств на ткани в местах инъекций.

Способы предотвращения постинъекционных некрозов и абсцессов

Обзор научной литературы убеждает, что современные качественные лекарственные растворы для инъекции не всегда имеют изотоническую активность, слабую щелочную активность и высокую постинъекционную безопасность. Показано, что недостаточную безопасность и одновременно высокую физико-химическую агрессивность имеют гипертонические растворы, обусловленные содержанием ингредиентов в концентрации более 10 %, либо лекарства, содержащие в своем составе прижигающие средства. На примере НПВС было показано, что некоторые фармацевтические компании могут вводить в состав лекарственных растворов спирты, альдегиды, сильные кислоты и/или некоторые другие денатурирующие ингредиенты [33, 45]. В связи с этим инъекции таких растворов нарушают гомеостаз тканей до степени, несовместимой с их жизнедеятельностью. Именно поэтому после инъекций некоторых лекарственных средств, считающихся в настоящее время качественными, иногда развивается асептическое воспаление, сходное по всем признакам с воспалением, возникающим при введении гипертонического раствора 10%-го хлорида натрия, дезинфицирующего раствора формальдегида или раствора 96%-го этилового спирта [34, 47, 48].

Не исключено, что физико-химические свойства лекарственных растворов могут лежать в основе местного раздражающего действия лекарств при инъекциях и быть причиной развития таких локальных постинъекционных осложнений, как асептическое воспаление, некроз и абсцесс, а также являться причиной развития синдрома Николау. Гипотеза причинности развития постинъекционных осложнений от физико-химической агрессивности лекарств подтверждается не только исследованием концентрации и состава ингредиентов, осмотической активности лекарств и развитием постинъекционных некрозов и абсцессов на бодрствующих поросятах, но и результатами многолетней ветеринарной химической кастрации самцов различных животных, достигаемой денатурирующим действием на их яички с помощью инъекций прижигающих средств. Сообщается, что в ветеринарии с этой целью используется раствор 5-, 10- или 20%-го хлорида кальция, раствор 3,5%-го формалина в фосфатно-солевом буфере, раствор 50%-го диметилсульфоксида, раствор 100%-го этанола и многие другие прижигающие средства [34, 47, 48]. Иногда их комбинируют с местны-

ми анестетиками, которые уменьшают болевой синдром, но не устраняют постинъекционный некроз (прижигающее действие).

Другое мнение о причинности обширного некроза тканей, особенно в ягодицах, сводится к убеждению в том, что причиной абсцесса является короткая инъекционная игла, конец которой не достигает мускулатуры и поэтому вводимый лекарственный раствор не проникает в мышцу. Поэтому для повышения безопасности инъекций предлагается использовать длинную инъекционную иглу. Однако медицинская практика показывает, что длинные инъекционные иглы не предотвращают полностью постинъекционные некрозы и абсцессы [36, 40].

В то же время было показано, что инфракрасная термография кожи в месте инъекции позволяет своевременно диагностировать начало развития локальных постинъекционных осложнений. Дело в том, что формирование очага асептического воспаления, инфильтрата и некроза сопровождается повышением локальной температуры. В связи с этим инфракрасный мониторинг температуры кожи в месте инъекции был предложен для оценки постинъекционной безопасности лекарственных растворов (RU Patent No. 2304769, 20.08.2007; RU Patent No. 2396562, 10.08.2010).

В описании указанных изобретений сообщалось, что дополнение процесса инъекции лекарства инфракрасной термографией дает возможность не только выявлять локальную гипертермию и процесс постинъекционного воспаления, но и своевременно предотвращать развитие постинъекционного некроза и абсцесса. Сообщается, что для этого при появлении локальной гипертермии после инъекции необходимо срочно (в течение 5 минут после инъекции) обколоть лекарственный инфильтрат раствором 0,25%-го новокаина либо водой для инъекции (RU Patent No. 2333001, 10.09.2008). Показано, что такой способ обеспечивает своевременную нормализацию осмотической и кислотной активности лекарственного раствора внутри тканей, поэтому сохраняет обратимый характер асептического воспаления и предотвращает развитие некроза. Указывается и на то, что увеличение периода времени между инъекцией и обкалыванием лекарственного инфильтрата гипотоническим раствором новокаина более 5 минут уменьшает эффективность способа (RU Patent No. 2328318, 10.07.2008). Кроме этого, предлагается срочно охлаждать ткани в месте инъекции (RU Patent No. 2340361, 10.12.2008).

В то же время сообщается, что постинъекционный некроз и абсцесс в месте подкожной инъекции гипертонического раствора практически любого лекарственного средства можно предотвратить с помощью немедленной инъекции в медикаментозный инфильтрат воды для инъекции (не позднее 5–6 минут после инъекции). При этом было показано, что постинъекционная безопасность растворов 10%-го

кальция хлорида и 10%-го кальция глюконата может быть более надежно повышена с помощью стандартных растворов натрия цитрата и динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) (RU Patent No. 2277415, 10.06.2006; RU Patent No. 2326662, 20.06.2008). Дело в том, что растворы натрия цитрата и ЭДТА не только разбавляют растворы кальция за счет своего растворителя (воды), но и полностью инактивируют катионы кальция (Ca^{2+}) за счет превращения в нерастворимую соль цитрат кальция (в первом случае) и за счет образования хелатного соединения этилендиаминтетраацетата кальция (во втором случае).

Кроме этого, постинъекционный некроз и абсцесс можно предотвратить с помощью предварительного разведения высококонцентрированного и гипертонического лекарственного раствора вплоть до придания ему изотонической активности (RU Patent No. 2625735, 18.07.2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторы провели анализ литературы, результаты анализа позволили сделать некоторые выводы и предположения. Обзор литературы показал, что одной из причин развития постинъекционных воспалений, некрозов и абсцессов может являться чрезмерно высокая гипертоническая и/или кислотная активность качественных лекарств в лекарственной форме «раствор для инъекции». Сообщается, что растворы, содержащие ингредиенты в концентрации более 10 %, могут иметь чрезмерно высокую гипертоническую активность, которая может стать причиной постинъекционных некрозов и абсцессов. Показано, что устранение гипертонической активности высококонцентрированных лекарственных растворов путем их разведения в 2–10 раз водой или раствором 0,25%-го новокаина исключает развитие постинъекционных некрозов и абсцессов. Поэтому имеются основания для внесения данной рекомендации в инструкцию по медицинскому применению высококонцентрированных лекарственных растворов.

ЛИТЕРАТУРА

- Харкевич Д. А. Основы фармакологии: учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 720 с.
- Кукес В. Г., Сычев Д. А. Клиническая фармакология. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1024 с.
- Аляутдин Р. Н., Преферанская Н. Г., Преферанский Н. Г. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 704 с.
- Katzung B., Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology. 15th ed. NY: McGraw Hill / Medical; 2020. 1328 p.
- Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia 2013: USP 36; The National Formulary: NF 31. Rockville: Pharmacopeial Convention; 2013.
- Лекарственные средства синтетического и минерального происхождения. Государственная фармакопея Российской Федерации. Том 3. XIV издание. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2018. 1927 с.
- Senel E., Ada S., Güleç A. T., Çağlar B. Nicolau syndrome aggravated by cold application after i.m. diclofenac. *The Journal of Dermatology*. 2008;35(1):18–20. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2007.00404.x.
- Adil M., Amin S. S., Arif T. Nicolau's syndrome: A rare but preventable iatrogenic disease. *Acta Dermatovenereologica Croatica: ADC*. 2017;25(3):251–253.
- Sasmal P. K., Sahoo A., Singh P. K., Vs V. Nicolau Syndrome: An Unforeseen Yet Evadable Consequence of Intramuscular Injection. *The Surgery Journal*. 2021;7(2):e62–e65. DOI: 10.1055/s-0041-1728652.
- Седов В. М., Андреев Д. Ю., Парамонов Б. А., Мухтарова А. М., Ключник А. Ю. Синдром Николау как осложнение склеротерапии вен нижних конечностей. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2010;6:92–94.
- Nicolau S. Dermite livédoïde et gangréneuse de la fesse, consécutive aux injections intra-musculaires, dans la syphilis: à propos d'un cas d'embolie artérielle bismuthique. *Ann Mal Vener*. 1925;11:321–339.
- Mojarrad P., Barikbin B., Oghazian M. B. Can betamethasone prevent Nicolau syndrome when coadministered with penicillin? A case report. *Clinical Case Reports*. 2021;9(12):e05187. DOI: 10.1002/ccr3.5187.
- Kılıç İ., Kaya F., Özdemir A. T., Demirel T., Çelik İ. Nicolau syndrome due to diclofenac sodium (Voltaren®) injection: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2014;8:404. DOI: 10.1186/1752-1947-8-404.
- Lardelli P. F., Jermini L., Milani G. P., Peeters G., Ramelli G. P., Zraggen L., Terrani I., Bianchetti M. G., Vanoni F., Faré P. B., Lava S. Nicolau syndrome caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic literature review. *International Journal of Clinical Practice*. 2020;74(10):e13567. DOI: 10.1111/ijcp.13567.
- Luton K., Garcia C., Poletti E., Koester G. Nicolau Syndrome: three cases and review. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(11):1326–1328. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02674.x.
- Okan G., Canter H. I. Nicolau syndrome and perforator vessels: a new viewpoint for an old problem. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2010;29(1):70–72. DOI: 10.3109/15569520903496753.
- Pruksakorn D., Lorsomradee S., Phanphaisarn A., et al. Safety and efficacy of intralesional steroid injection for aggressive fibromatosis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15(1):195. DOI: 10.1186/s12957-017-1262-9.
- Sinniah A., Yazid S., Flower R. J. From NSAIDs to glucocorticoids and beyond. *Cells*. 2021;10(12):3524. DOI: 10.3390/cells10123524.
- Dasari C. S., Jegadeesan R., Patel H. K., Desai M., Aziz M., Thoguluvachandrasekar V., Duvvuri A., Kohli D. R., Repici A., Siersema P. D., Sharma P. Intralesional steroids and endoscopic dilation for anastomotic strictures after esophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2020;52(9):721–726. DOI: 10.1055/a-1172-5975.
- Van Hal A. R. L., Pulvirenti R., den Hartog F. P. J., Vlot J. The Safety of Intralesional Steroid Injections in Young Children and Their Effectiveness in Anastomotic Esophageal Strictures – A Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;9. DOI: 10.3389/fped.2021.825030.
- Bozkaya T. A., Demirel G., Ormeci T., Al S., Çakar E., Tastekin A., Turkoglu H. Anticoagulant and vasodilator therapy for Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin injection in a 4 year old boy. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2016;114(3):e184–e186. DOI: 10.5546/aap.2016.eng.e184.
- Arif T., Dorjay K. Extensive Nicolau Syndrome Following Intramuscular Injection of Paracetamol in a Patient Who Is HIV Positive. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2018;11(3):136–139. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_53_18.
- Phiri W., Musonda M. S., Kyakikila K., Miyoba M. H., Malumani M. Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin injection: a case report. *Pan African Medical Journal*. 2020;37:276. DOI: 10.11604/pamj.2020.37.276.21850.
- Raju B., Ashraf O., Jumrah F., Appaji Gowda N. M., Gupta G., Sun H., Nanda A. Nicolau syndrome, masquerader of postinjection sciatic nerve injury: Case report and review of literature. *World Neurosurgery*. 2020;143:51–55. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.07.029.
- Tougouma S. J.-B., Soulama M., Konate I., Tapsoba E., Yameogo N. V., Dakoure P. Ischémie aiguë de membre sévère sanctionnée par désarticulation de sauvetage dans un contexte de syndrome de Nicolau suite à une injection intramusculaire de pénicilline: à propos d'un cas. *Pan African Medical Journal*. 2020;37:378. (In French.) DOI: 10.11604/pamj.2020.37.378.21384.

26. Esme P., Gahramanov I., Akincioglu E., Akoglu G. Nicolau syndrome following subcutaneous glatiramer acetate injection: A case report and review of the literature. *Indian Journal of Pharmacology*. 2021;53(6):489–492. DOI: 10.4103/ijp.166_21.
27. Gremillion D. H., Mursch S. B., Lerner C. J. Injection site abscesses caused by *Mycobacterium chelonae*. *Infection control: IC*. 1983; 4(1):25–28. DOI: 10.1017/s019594170005760x.
28. Olson R. K., Voorhees R. E., Eitzen H. E., Rolka H., Sewell C. M. Cluster of postinjection abscesses related to corticosteroid injections and use of benzalkonium chloride. *The Western Journal of Medicine*. 1999;170(3):143–147.
29. Alvi A. R., Ur Rehman Z., Nabi Z. U. Pyogenic psoas abscess: case series and literature review. *Tropical Doctor*. 2010;40(1):56–58. DOI: 10.1258/td.2009.090212.
30. Baxi S. M., Gandhi M. An incidental abscess in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Infectious diseases in clinical practice*. 2012;20(6):407. DOI: 10.1097/IPC.0b013e318264132a.
31. Routier E., Bularca S., Sbidian E., Roujeau J.-C., Bagot M. Abscès du psoas à streptocoques bêta-hémolytique du groupe A à point de départ cutané: deux cas. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2010;137(5):369–372. (In French.) DOI: 10.1016/j.annder.2010.02.020.
32. Joshi B., Ghotra M. K., Gorsi U., Saha S. C., Sikka P. Post Caesarean section deep pelvic abscess: CT guided transgluteal drainage. *Cureus*. 2022;14(1):e21156. DOI: 10.7759/cureus.21156.
33. Ураков А. Л., Уракова Н. А., Козлова Т. С. Локальная токсичность лекарств как индикатор их вероятной агрессивности при местном применении. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011;(1):105–108.
34. Jana K., Samanta P. K. Clinical evaluation of non-surgical sterilization of male cats with single intra-testicular injection of calcium chloride. *BMC Veterinary Research*. 2011;7:39. DOI: 10.1186/1746-6148-7-39.
35. Терешкина Н. В., Снегирева И. И., Дармостукова М. А. Возможные причины и меры по минимизации рисков развития абсцессов после прививки АКДС-вакциной. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):3–14. DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-3-14.
36. Holland C., Jaeger L., Smentkowski U., Weber B., Otto C. Septic and aseptic complications of corticosteroid injections: an assessment of 278 cases reviewed by expert commissions and mediation boards from 2005 to 2009. *Deutsches Arzteblatt International*. 2012;109(24):425–430. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0425.
37. Berthelot J.-M., Tortellier L., Guillot P., Prost A., Caumon J.-P., Glemarec J., Maugars Y. Tachon's syndrome (suracute back and/or thoracic pain following local injections of corticosteroids). A report of 318 French cases. *Joint Bone Spine*. 2005;72(1):66–68. DOI: 10.1016/j.jbspin.2004.01.005.
38. Reik S., Boussaid S., Abila H. B., Cheour I., Ben Amor M., Elleuch M. Tachon Syndrome: Rare Side Effect of Articular Injections of Corticosteroids. A Report of Two Cases. *Drug Safety – Case Reports*. 2017;4(1):20. DOI: 10.1007/s40800-017-0062-z.
39. Kasatkin A. A., Urakov A. L., Lukoyanov I. A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs causing local inflammation of tissue at the site of injection. *J Pharmacology Pharmacotherapeutics*. 2016;7(1):26–28. DOI: 10.4103/0976-500x.179359.
40. Anesthesia Secrets. James Duke editor. Fourth Edition. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2011. 592 p.
41. Карева Е. Н., Олейникова О. М., Сереброва С. Ю., Кононова И. Н., Булгакова В. А., Шипилова С. Ю., Бондарчук Н. Г., Борлакова М. С., Яровой С. К. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств и пути их профилактики. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(3): 33–44. DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-3-33-44.
42. Ceilley R. I. Advances in topical delivery systems in acne: new solutions to address concentration dependent irritation and dryness. *Skinmed*. 2011;9(1):15–21.
43. Bucks D., Sarpotdar P., Yu K., Angel A., Del Rosso J. The development and optimization of a fixed combination of clindamycin and benzoyl peroxide aqueous gel. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2009;8(7):634–638.
44. Gonzalez P., Vila R., Cirigliano M. The tolerability profile of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel vs. adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for facial acne: results of a randomized, single-blind, split-face study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2012;11(4):251–260. DOI: 10.1111/jocd.12013.
45. Корепанова М. В., Коровяков А. П., Уракова Н. А., Ураков А. Л. Осмотическая активность готовых растворов лекарственных средств как показатель их качества. *Успехи современного естествознания*. 2002;2:95–95.
46. Mertzlufft F., Brettner F., Crystal G. J., Hollmann M. W., Kasatkin A., Lönnqvist P. A., Singer D., Sümpelmann R., Wenzel V., Zander R., Ziegenfuß T. Intravenous fluids: issues warranting concern. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2021;38:1–3. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001568.
47. Kutzler M. A. Intratesticular and intraepididymal injections to sterilize male cats: From calcium chloride to zinc gluconate and beyond. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2015;17(9):772–776. DOI: 10.1177/1098612X15594991.
48. Ibrahim A., Ali M. M., Abou-Khalil N. S., Ali M. F. Evaluation of chemical castration with calcium chloride versus surgical castration in donkeys: testosterone as an endpoint marker. *BMC Veterinary Research*. 2016;12:46. DOI: 10.1186/s12917-016-0670-3.

REFERENCES

1. Harkevich D. A. Fundamentals of pharmacology: textbook. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 720 p. (In Russ.)
2. Kukes V. G., Sychev D. A. Clinical pharmacology. 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1024 p. (In Russ.)
3. Aljautdin R. N., Preferanskaja N. G., Preferanskij N. G. Pharmacology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 704 p. (In Russ.)
4. Katzung B., Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology. 15th ed. NY: McGraw Hill / Medical; 2020. 1328 p.
5. Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia 2013: USP 36; The National Formulary: NF 31. Rockville: Pharmacopeial Convention; 2013.
6. Medicinal products of synthetic and mineral origin. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Volume 3. XV edition. Moscow: Scientific Center for the Examination of Medical Products; 2018. 1927 p. (In Russ.)
7. Senel E., Ada S., Güleç A. T., Çağlar B. Nicolau syndrome aggravated by cold application after i.m. diclofenac. *The Journal of Dermatology*. 2008;35(1):18–20. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2007.00404.x.
8. Adil M., Amin S. S., Arif T. Nicolau's syndrome: A rare but preventable iatrogenic disease. *Acta Dermatovenereologica Croatica: ADC*. 2017;25(3):251–253.
9. Sasmal P. K., Sahoo A., Singh P. K., Vs V. Nicolau Syndrome: An Unforeseen Yet Evadable Consequence of Intramuscular Injection. *The Surgery Journal*. 2021;7(2):e62–e65. DOI: 10.1055/s-0041-1728652.
10. Sedov V. M., Andreev D. Ju., Paramonov B. A., Muhtarova A. M., Kljuzhnik A. Ju. Nicolau's syndrome as a complication of sclerotherapy of the veins of the lower extremities. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2010;6:92–94. (In Russ.)
11. Nicolau S. Dermite livédoïde et gangréneuse de la fesse, consécutive aux injections intra-musculaires, dans la syphilis: à propos d'un cas d'embolie artérielle bismuthique. *Ann Mal Vener*. 1925;11:321–339.
12. Mojarrad P., Barikbin B., Oghazian M. B. Can betamethasone prevent Nicolau syndrome when coadministered with penicillin? A case report. *Clinical Case Reports*. 2021;9(12):e05187. DOI: 10.1002/ccr3.5187.
13. Kılıç İ., Kaya F., Özdemir A. T., Demirel T., Çelik İ. Nicolau syndrome due to diclofenac sodium (Voltaren®) injection: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2014;8:404. DOI: 10.1186/1752-1947-8-404.
14. Lardelli P. F., Jermini L., Milani G. P., Peeters G., Ramelli G. P., Zraggen L., Terrani I., Bianchetti M. G., Vanoni F., Faré P. B., Lava S. Nicolau syndrome caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic literature review. *International Journal of Clinical Practice*. 2020;74(10):e13567. DOI: 10.1111/ijcp.13567.
15. Luton K., Garcia C., Poletti E., Koester G. Nicolau Syndrome: three cases and review. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(11):1326–1328. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02674.x.
16. Okan G., Canter H. I. Nicolau syndrome and perforator vessels: a new viewpoint for an old problem. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2010;29(1):70–72. DOI: 10.3109/15569520903496753.

17. Pruksakorn D., Lorsomradee S., Phanphaisarn A., et al. Safety and efficacy of intralesional steroid injection for aggressive fibromatosis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15(1):195. DOI: 10.1186/s12957-017-1262-9.
18. Sinniah A., Yazid S., Flower R. J. From NSAIDs to glucocorticoids and beyond. *Cells*. 2021;10(12):3524. DOI: 10.3390/cells10123524.
19. Dasari C. S., Jegadeesan R., Patel H. K., Desai M., Aziz M., Thoguluvachandrasekar V., Duvvuri A., Kohli D. R., Repici A., Siersema P. D., Sharma P. Intralesional steroids and endoscopic dilation for anastomotic strictures after esophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2020;52(9):721–726. DOI: 10.1055/a-1172-5975.
20. Van Hal A. R. L., Pulvirenti R., den Hartog F. P. J., Vlot J. The Safety of Intralesional Steroid Injections in Young Children and Their Effectiveness in Anastomotic Esophageal Strictures – A Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;9. DOI: 10.3389/fped.2021.825030.
21. Bozkaya T. A., Demirel G., Ormeci T., Al S., Çakar E., Tastekin A., Turkoglu H. Anticoagulant and vasodilator therapy for Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin injection in a 4 year old boy. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2016;114(3):e184–e186. DOI: 10.5546/aap.2016.eng.e184.
22. Arif T., Dorjay K. Extensive Nicolau Syndrome Following Intramuscular Injection of Paracetamol in a Patient Who Is HIV Positive. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2018;11(3):136–139. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_53_18.
23. Phiri W., Musonda M. S., Kyalikila K., Miyoba M. H., Malumani M. Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin injection: a case report. *Pan African Medical Journal*. 2020;37:276. DOI: 10.11604/pamj.2020.37.276.21850.
24. Raju B., Ashraf O., Jumah F., Appaji Gowda N. M., Gupta G., Sun H., Nanda A. Nicolau syndrome, masquerader of postinjection sciatic nerve injury: Case report and review of literature. *World Neurosurgery*. 2020;143:51–55. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.07.029.
25. Tougouma S. J.-B., Soulama M., Konate I., Tapsoba E., Yameogo N. V., Dakoure P. Ischémie aiguë de membre sévère sanctionnée par désarticulation de sauvetage dans un contexte de syndrome de Nicolau suite à une injection intramusculaire de pénicilline: à propos d'un cas. *Pan African Medical Journal*. 2020;37:378. (In French.) DOI: 10.11604/pamj.2020.37.378.21384.
26. Esme P., Gahramanov I., Akincioglu E., Akoglu G. Nicolau syndrome following subcutaneous glatiramer acetate injection: A case report and review of the literature. *Indian Journal of Pharmacology*. 2021;53(6):489–492. DOI: 10.4103/ijp.ijp_166_21.
27. Gremillion D. H., Mursch S. B., Lerner C. J. Injection site abscesses caused by *Mycobacterium chelonae*. *Infection control: IC*. 1983;4(1):25–28. DOI: 10.1017/s019594170005760x.
28. Olson R. K., Voorhees R. E., Eitzen H. E., Rolka H., Sewell C. M. Cluster of postinjection abscesses related to corticosteroid injections and use of benzalkonium chloride. *The Western Journal of Medicine*. 1999;170(3):143–147.
29. Alvi A. R., Ur Rehman Z., Nabi Z. U. Pyogenic psoas abscess: case series and literature review. *Tropical Doctor*. 2010;40(1):56–58. DOI: 10.1258/td.2009.090212.
30. Baxi S. M., Gandhi M. An incidental abscess in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Infectious diseases in clinical practice*. 2012;20(6):407. DOI: 10.1097/IPC.0b013e318264132a.
31. Routier E., Bularca S., Sbidian E., Roujeau J.-C., Bagot M. Abscès du psoas à streptocoques bêta-hémolytique du groupe A à point de départ cutané: deux cas. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2010;137(5):369–372. (In French.) DOI: 10.1016/j.annder.2010.02.020.
32. Joshi B., Ghotra M. K., Gorsi U., Saha S. C., Sikka P. Post Caesarean section deep pelvic abscess: CT guided transgluteal drainage. *Cureus*. 2022;14(1):e21156. DOI: 10.7759/cureus.21156.
33. Urakov A. L., Churakova N. A., Kozlova T. S. Local toxicity of drugs as an indicator of their probable aggressiveness when applied topically. *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2011;(1):105–108. (In Russ.)
34. Jana K., Samanta P. K. Clinical evaluation of non-surgical sterilization of male cats with single intra-testicular injection of calcium chloride. *BMC Veterinary Research*. 2011;7:39. DOI: 10.1186/1746-6148-7-39.
35. Tereshkina N. V., Snegireva I. I., Darmostukova M. A. Possible Causes of and Measures to Minimise Risks of Abscesses Following DTP Vaccination. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):3–14. (In Russ.) DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-3-14.
36. Holland C., Jaeger L., Smentkowski U., Weber B., Otto C. Septic and aseptic complications of corticosteroid injections: an assessment of 278 cases reviewed by expert commissions and media-tion boards from 2005 to 2009. *Deutsches Arzteblatt International*. 2012;109(24):425–430. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0425.
37. Berthelot J.-M., Tortellier L., Guillot P., Prost A., Caumon J.-P., Glemarec J., Maugars Y. Tachon's syndrome (suracute back and/or thoracic pain following local injections of corticosteroids). A report of 318 French cases. *Joint Bone Spine*. 2005;72(1):66–68. DOI: 10.1016/j.jbspin.2004.01.005.
38. Rekik S., Boussaid S., Abla H. B., Cheour I., Ben Amor M., Elleuch M. Tachon Syndrome: Rare Side Effect of Articular Injections of Corticosteroids. A Report of Two Cases. *Drug Safety – Case Reports*. 2017;4(1):20. DOI: 10.1007/s40800-017-0062-z.
39. Kasatkin A. A., Urakov A. L., Lukoyanov I. A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs causing local inflammation of tissue at the site of injection. *J Pharmacology Pharmacotherapeutics*. 2016;7(1):26–28. DOI: 10.4103/0976-500x.179359.
40. Anesthesia Secrets. James Duke editor. Fourth Edition. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2011. 592 p.
41. Kareva E. N., Oleinikova O. M., Serebrova S. Yu., Kononova I. N., Bulgakova V. A., Shipilova S. Yu., Bondarchuk N. G., Borlakova M. S., Yarovoy S. K. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and how to prevent them. *Experimental and clinical pharmacology*. 2022;85(3):33–44. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-3-33-44.
42. Ceilley R. I. Advances in topical delivery systems in acne: new solutions to address concentration dependent irritation and dryness. *Skinmed*. 2011;9(1):15–21.
43. Bucks D., Sarpotdar P., Yu K., Angel A., Del Rosso J. The development and optimization of a fixed combination of clindamycin and benzoyl peroxide aqueous gel. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2009;8(7):634–638.
44. Gonzalez P., Vila R., Cirigliano M. The tolerability profile of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel vs. adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for facial acne: results of a randomized, single-blind, split-face study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2012;11(4):251–260. DOI: 10.1111/jocd.12013.
45. Korepanova M. V., Korovyakov A. P., Urakova N. A., Urakov A. L. Osmotic activity of finished solutions of medicines as an indicator of their quality. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2002;2:95–95. (In Russ.)
46. Mertzlufft F., Brettner F., Crystal G. J., Hollmann M. W., Kasatkin A., Lönnqvist P. A., Singer D., Sümpelmann R., Wenzel V., Zander R., Ziegenfuß T. Intravenous fluids: issues warranting concern. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2021;38:1–3. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001568.
47. Kutzler M. A. Intratesticular and intraepididymal injections to sterilize male cats: From calcium chloride to zinc gluconate and beyond. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2015;17(9):772–776. DOI: 10.1177/1098612X15594991.
48. Ibrahim A., Ali M. M., Abou-Khalil N. S., Ali M. F. Evaluation of chemical castration with calcium chloride versus surgical castration in donkeys: testosterone as an endpoint marker. *BMC Veterinary Research*. 2016;12:46. DOI: 10.1186/s12917-016-0670-3.