

ПОСТИНЪЕКЦИОННЫЕ КРОВОПОДТЕКИ, ИНФИЛЬТРАТЫ, НЕКРОЗЫ И АБСЦЕССЫ МОГУТ ВЫЗЫВАТЬ ЛЕКАРСТВА ИЗ-ЗА ОТСУТСТВИЯ КОНТРОЛЯ ИХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ АГРЕССИВНОСТИ

Ураков А.Л., Уракова Н.А.

ФГБУН «Институт механики Уральского отделения РАН», Ижевск, Удмуртия, Россия (426067, Ижевск, ул. Т. Барамзиной, 34), e-mail: urakoval@live.ru

Обнаружено, что постинъекционные кровоподтеки (внутриклеточные и наружные кровотечения), воспаленные медикаментозные инфильтраты, некрозы и абсцессы, появляющиеся у пациентов при подкожных, внутримышечных, внутривенных и прочих инъекциях лекарственных средств, могут возникать вследствие отсутствия контроля локальной безопасности лекарств и допустимости наличия у них денатурирующего действия, то есть по вине фармацевтических, а не медицинских работников. Дело в том, что современные фармацевтические стандарты качества растворов для инъекций не включают контроль локальной безопасности лекарств для подкожно-жировой клетчатки и других тканей при их лекарственной инфильтрации. Нами в экспериментах на поросятах и в клинических наблюдениях за пациентами выяснено, что одной из неизвестных ранее причин «неожиданного» появления постинъекционных воспалений, некрозов и абсцессов клетчаточных тканей при их лекарственной инфильтрации является само лекарство. Оказалось, что современные растворы лекарственных средств, приготовленные для инъекций и считающиеся качественными и безопасными, не испытываются на агрессивность для подкожно-жировой клетчатки, поэтому многие лекарства обладают неведомым для медицинских работников местным раздражающим и прижигающим действием. Установлено, что растворы многих лекарственных средств, отвечающих всем современным требованиям качества, способны оказывать на клетчатку раздражающее и прижигающее действие. Агрессивное местное действие лекарств на клетчатку имеет физико-химическую природу и вызывает локальное воспаление клетчатки, кожи и других прилежащих тканей. Лекарственное воспаление может быть как обратимым, так и необратимым. При чрезмерном агрессивном действии лекарства на клетчатку возникает ее некроз, а затем абсцесс. Показано, что агрессивность лекарств для клетчатки не контролируется производителями и фармакопейными комитетами. Установлено, что наиболее вероятной причиной чрезмерно высокой локальной агрессивности современных растворов для инъекций является их чрезмерная гиперосмотическая активность, допускаемая фармакопейными статьями. В связи с этим при случайных или преднамеренных инъекциях гиперосмотических лекарств в подкожно-жировую клетчатку или в иные клетчаточные ткани эти лекарства способны вызвать в них закономерный постинъекционный воспалительный инфильтрат, некроз и абсцесс. Поэтому указанные постинъекционные осложнения носят ятрогенный характер, а поскольку причиной указанной ятрогении является допускаемое фармакопейными денатурирующее действие лекарств на клетчатку, эти осложнения могут быть отнесены к фармацевтической ятрогении. С целью повышения безопасности современных растворов для инъекций предложено расширить перечень контролируемых показателей их качества, дополнив его оценкой осмотической активности растворов для инъекций и локальной фармацевтической агрессивности лекарств. Предложена оригинальная технология биологической оценки местного раздражающего действия лекарств при парентеральном введении. В условиях отсутствия контроля за локальной агрессивностью лекарств предлагается несколько способов повышения безопасности инъекций.

Ключевые слова: постинъекционные кровоподтеки, инфильтраты, некрозы и абсцессы, местное раздражающее действие лекарств.

POSTINJECTION BRUISING, INFILTRATION, NECROSIS AND ABSCESS FROM MEDICINES DUE TO LACK OF CONTROL OF PHYSICAL AND CHEMICAL AGGRESSIVE

Urakov A.L., Urakova N.A.

FGBUN «Institute of Mechanics Ural Branch of RAS», Izhevsk, Udmurt republic, Russia (426 067, Izhevsk, T.Baramzinoi street, 34), e-mail: urakoval@live.ru

It was found that post-injection extravasation (interstitial and external bleeding), medications inflamed infiltrates, necrosis, and abscesses that occur in patients with subcutaneous, intramuscular, intravenous injections and other medicines may be due to the lack of control of local security and affordability of medicines whether they are of the denaturing, that is the fault of the pharmaceutical and not medical professionals. This is due to the fact that modern pharmaceutical standards of quality solutions for injection does not include the control of local drug safety for the subcutaneous fat and other tissues in their drug infiltration. Our experiments

on pigs, and clinical observations of patients revealed that a previously unknown causes "unexpected" appearance postinjection inflammation, necrosis and abscesses cellular tissue infiltration of the drug when the drug is self. It turned out that the current solutions of drugs prepared for injection and are considered high quality and safe, not tested for aggression for the subcutaneous fat, so many drugs have unknown health workers to local irritating and cauterizing effect. Found that solutions of many drugs that meet the modern requirements of quality, can have on the tissue irritation and cautery effect. Aggressive local effect of drugs on tissue has physical and chemical nature and causes local inflammation of the tissue, skin and other surrounding tissues. Drug inflammation may be reversible and irreversible. When excessive aggressive action to remedy its tissue necrosis occurs, and then an abscess. It is shown that the aggressiveness of drugs for the fiber is not controlled by manufacturers and Pharmacopoeia Committee. Found that the most likely cause of excessively high local aggressiveness of modern solutions for injections is their extreme hyperosmotic activity permissible pharmacopoeial articles. In this connection, when accidental or deliberate injection of hyperosmotic drugs in subcutaneous fat or other cellular tissue these drugs can cause them a natural postinjection inflammatory infiltrate, necrosis and abscess. Therefore, these post-injection complications are iatrogenic in nature, and because of this iatrogenic cause is allowed by pharmacopoeias denaturing effect of drugs on the tissue, these complications can be attributed to pharmaceutical iatrogenic. In order to improve the security of today's injectable solutions proposed to expand the list of monitored indicators of quality, adding to its estimate of osmotic activity of solutions for injection and the aggressiveness of local pharmaceutical drugs. An original technology of biological assessment of the local irritant action of medicines for parenteral administration. In the absence of control over the local aggressiveness of drugs offers several ways to improve injection safety.

Key words: postinjection extravasation, infiltration, necrosis and abscess, local irritant effects of drugs.

Введение. Появление кровоподтеков, воспалительных инфильтратов, некрозов и абсцессов на месте инъекции остается «привычным» постинъекционным осложнением при введении лекарств под кожу [6]. Ранее причину локальных постинъекционных осложнений искали в особенностях технологий инъекционного введения лекарств, а виновниками осложнений считали медицинских работников, нарушивших «стандарты инъекций». Однако в последние годы появились данные о том, что причиной этих осложнений нередко могут быть и лекарства, поскольку современные стандарты качества растворов для инъекций допускают наличие у них денатурирующего действия [4; 8]. Наиболее частой причиной денатурирующего действия современных качественных растворов для инъекций является высокая суммарная концентрация их ингредиентов, придающая им чрезмерную гиперосмотическую активность [10]. Тем не менее осмотическая активность растворов для инъекций и их локальная фармацевтическая агрессивность для подкожно-жировой клетчатки до сих пор не контролируются.

Цель исследования – изучение роли осмотической активности лекарств в их местном раздражающем действии и разработка способа оценки локальной агрессивности лекарств на подкожно-жировую клетчатку.

Материалы и методы исследования. При госпитальном лечении 1000 пациентов в отделениях хирургического, терапевтического и акушерско-гинекологического профиля девяти лечебно-профилактических учреждений города Ижевска на протяжении 2000–2011 годов исследовано состояние мест инъекций с учетом факторов физико-химической агрессивности лекарственных средств из большинства фармакологических групп.

В экспериментах на 30 бодрствующих 2-месячных поросятах обоего пола породы ландрас массой от 5 до 7 кг на глаз, с помощью ультразвукового прибора марки Aloka SSD-900 и с

помощью тепловизора марки NEC TN91XX изучена динамика рассасывания и воспаления постинъекционных медикаментозных инфильтратов подкожно-жировой клетчатки в местах подкожных инъекций растворов лекарственных средств в области передней брюшной стенки [4; 8], а также динамика локальной температуры органа зрения бодрствующих поросят после закапывания лекарств в конъюнктивальную полость [9]. В общей сумме проведено более 2000 опытов.

В работе использованы растворы лекарственных средств, выпущенные для инъекций разными производителями, отвечающие своим качеством требованиям соответствующих фармакопейных статей и снабженные сертификатами качества и паспортами лекарственных средств установленных образцов. Осмотическая активность растворов лекарственных средств определена криоскопическим методом с помощью осмометра марки OSMOMAT-030 RS производства фирмы ANSELMA Industries. Величина pH растворов лекарственных средств определена потенциометрическим методом с помощью отечественных универсальных ионометров.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы BIOSTAT, предназначенной для статистической обработки медицинских исследований. Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), коэффициент достоверности (\pm). Степень различий показателей определяли в каждой серии по отношению к исходным показателям в контрольной серии. Разницу значений считали достоверной при $P \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Первоначально нами был проведен ретроспективный анализ назначений лекарственных средств, сделанных врачами при госпитальном лечении пациентов. Проведенное нами изучение историй болезней показало, что каждый пациент клиники ежедневно получает от 1 до 25 подкожных, внутримышечных и внутривенных инъекций растворов лекарственных средств. При этом оказалось, что за курс стационарного лечения среднестатистического пациента ему под кожу вводится до 2 лекарственных средств, в скелетную мышцу – до 10, а внутривенно – до 40 лекарственных средств. Иными словами, в настоящее время лидером инъекционного введения растворов лекарственных средств является внутривенная инъекция.

Показано, что в историях болезней отсутствуют указания о том, каким шприцом, с помощью какой иглы, в какую часть тела и на какую глубину была произведена инъекция того или иного раствора лекарственного средства. Кроме этого, отсутствуют указания о состоянии мест инъекции сразу после введения препаратов и о последующей динамике рассасывания и/или воспаления постинъекционных медикаментозных инфильтратов.

В связи с этим нами было проведено наблюдение за технологиями инъекций лекарств пациентам в палатах и в процедурных кабинетах лечебных учреждений. Полученная

информация позволила определить, что наиболее широким перечнем наименований растворов для инъекций пользуются врачи отделений интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации. Они же являются лидерами по частоте применяемых внутривенных инъекций. Выяснено, что подкожные инъекции производятся в основном в плечо, внутримышечные инъекции – в основном в ягодицы, внутривенные инъекции – в основном в поверхностные вены в области локтевой ямки. При этом в вену наиболее часто вводятся плазмозамещающие жидкости.

В связи с этим нами было сделано предположение о том, что лидерство внутривенных инъекций может объясняться желанием врачей уменьшить вероятность появления локальных постинъекционных осложнений, поскольку при внутривенных инъекциях лекарства разводятся кровью, что по случайности уменьшает их фармацевтическую агрессивность.

Затем были изучены современные фармацевтические требования к качеству растворов для инъекций. Установлено, что качество растворов лекарственных средств, приготовленных для введения в вену, в мышцу и под кожу (а также и в другие мягкие, жидкие и твердые ткани), регламентируется единым стандартом качества лекарственных форм, а именно – «Растворы для инъекций». Этот стандарт контроля качества лежит в основе всех отдельных фармакопейных статей, регламентирующих качество каждого раствора лекарственного средства, предназначенного для инъекций.

Дополнительно к этому нами проведен анализ законного перечня контролируемых показателей качества растворов для инъекций и диапазонов их допустимых значений. Оказалось, что фармакопейные требования не регламентируют производство растворов для инъекций с показателем рН 7,4, с показателем осмотической активности 280 мОсмоль/л воды, а также с отсутствием местного воспалительного (раздражающего) и денатурирующего (прижигающего) действия на подкожно-жировую клетчатку. Поэтому растворы для инъекций, считающиеся сегодня качественными, могут иметь различную локальную агрессивность, включая прижигающее (денатурирующее) действие.

Так, например, в соответствии с отдельными фармакопейными статьями, определяющими качество растворов 5, 20 и 40% глюкозы для инъекций и растворов 2,4 и 24% эуфиллина для инъекций, растворы глюкозы должны быть очень кислым (вплоть до рН 2,8), а растворы эуфиллина – очень щелочными (вплоть до рН 11,0). К этому следует добавить, что фармакопейные требования качества растворов указанных средств не предусматривают контроль их осмотического и иного физико-химического агрессивного действия на подкожно-жировую клетчатку, поэтому указанная локальная агрессивность лекарств остается никому неведомой [8].

Нами проведено исследование кислотной (щелочной) и осмотической активности качественных растворов 200 лекарственных средств из различных фармакологических групп

отечественных и зарубежных производителей. Полученные результаты показали, что абсолютное большинство растворов лекарственных средств, выпущенных для инъекций, имеет рН ниже 7,0, то есть не обладает изощелочностью, и имеет осмотическую активность выше или ниже 280–300 мОсмоль/л воды, то есть не обладает изоосмотичностью. Установлено также, что растворы лекарственных средств, имеющих суммарную концентрацию ингредиентов выше 10%, являются чрезмерно гиперосмотическими, способными при парентеральном введении денатурировать ткани и вызывать некроз за счет их обезвоживания.

Таким образом, большинство современных растворов лекарственных средств не являются изотоническими и изощелочными растворами по отношению к плазме нормальной крови человека.

Установлено, что степень гиперосмотической активности растворов находится в прямой зависимости от суммарной концентрации ингредиентов. Так, растворы 20% пираретама, 20% натрия оксипутирата, 20% натрия кофеина-бензоата, 20% натрия сульфацила, 24% эуфиллина, 25% магния сульфата, ортофена (26,5% суммарная концентрация ингредиентов), 30% натрия тиосульфата, 40% глюкозы, 40% гексаметилтетрамина, 50% натрия метамизола и 76% урографина имеют осмотическую активность соответственно 3000 ± 15 , 3300 ± 20 , 1620 ± 15 , 1720 ± 15 , 1620 ± 10 , 980 ± 5 , 1170 ± 5 , 4360 ± 20 , 2800 ± 15 , 2400 ± 15 , 5222 ± 25 , 3950 ± 20 и 3900 ± 25 ($P \leq 0,05$, $n=5$) мОсмоль/л воды. С другой стороны, растворы 0,05% прозерина, 0,1% атропина сульфата и 1% димедрола имеют осмотическую активность соответственно 7 ± 1 , 11 ± 1 и 64 ± 2 ($P \leq 0,05$, $n=5$) мОсмоль/л воды. При этом инъекции растворов прозерина, атропина сульфата и димедрола с концентрацией ингредиентов от 0,05 до 1% не вызывают, а инъекции растворов глюкозы, сульфацила натрия, метамизола натрия и урографина с концентрацией ингредиентов выше 10% вызывают постинъекционный некроз клетчатки.

Кроме этого показано, что разведение концентрированных растворов лекарственных средств водой для инъекций уменьшает их осмотическую активность. В частности, разведение раствора 20% натрия оксипутирата в 2, 10, 20 и 100 раз водой для инъекций снижает его осмотическую активность с 3300 ± 5 до 1650 ± 10 , 320 ± 5 , 160 ± 3 и 30 ± 1 ($P \leq 0,05$, $n=5$) мОсмоль/л воды (соответственно). Подобным же гипоосмотическим действием обладает раствор 0,25% новокаина, поскольку он имеет осмотическую активность в пределах 16 ± 3 мОсмоль/л воды. Показано, что гипоосмотическая активность раствора 0,25% новокаина проявляется не только *in vitro*, но и *in vivo*. В частности, препарат эффективно уменьшает гиперосмотичность концентрированных растворов лекарственных средств при разведении их непосредственно в подкожных медикаментозных инфильтратах [7].

Оказалось, что выраженность местного раздражающего действия препаратов не всегда соответствует значениям концентрации основных ингредиентов. Так, раствор ортофена

имеет суммарную концентрацию ингредиентов 26,5%, а его осмотичность составляет 4360 ± 25 мОсмоль/л воды, в то время как раствор диклогена имеет суммарную концентрацию ингредиентов 6,5%, а его осмотичность составляет 2200 ± 20 мОсмоль/л воды.

Для объяснения этих фактов нами был проведен анализ ингредиентов, входящих в состав ортофена и диклогена. Оказалось, что они содержат пропиленгликоль и бензиловый спирт, которые вносят погрешность в определение осмотической активности методом криоскопии, поскольку являются антифризами. Поэтому показатели осмотической активности ортофена и диклогена, выявленные криоскопическим методом, скорее всего, отражают содержание спиртов-антифризов, а не содержание ингредиентов с осмотической активностью.

Кроме этого, нами проведены экспериментальные исследования местного агрессивного (слезоточивого) действия лекарств на орган зрения поросят. Полученные при этом результаты показывают, что при закапывании в конъюнктивальную полость (в объеме 1–2 капель) и при введении под кожу (в объеме 0,1–0,2 мл) растворов лекарственных средств с суммарной концентрацией ингредиентов менее 1% не вызывает, а с концентрацией более 10% вызывает чрезмерно выраженные локальные воспаления. В органе зрения развивается острый конъюнктивит с такими симптомами воспаления, как слезотечение, гиперемия, гипертермия, отечность, болезненность, а на месте подкожной инъекции развивается острый дерматит и целлюлит с такими симптомами, как гиперемия, гипертермия, отечность, болезненность. Причем введение растворов с концентрацией 20–76% вызывает в подкожно-жировой клетчатке воспаление необратимого характера и ее некроз, а в конъюнктиве – кратковременное воспаление обратимого характера. Причиной отличий местной агрессивности является, на наш взгляд, то, что возникающий медикаментозный конъюнктивит сопровождается «спасительным» слезотечением, которое своевременно разводит препарат, уменьшает его концентрацию и устраняет прижигающую активность.

Следовательно, при суммарной концентрации ингредиентов ниже 1% или выше 10% растворы лекарственных средств являются соответственно гипотоническими или гиперосмотическими и имеют соответственно слабое или выраженное местное агрессивное (раздражающее) действие при парентеральном введении.

Вслед за этим нами было проведено исследование гиперосмотической активности растворов лекарственных средств и их локального агрессивного (местного раздражающего) действия. Установлено, что из всех растворов для инъекций, имеющих показатель концентрации 10%, самыми гиперосмотическими являются растворы солей натрия и кальция. Так, растворы натрия оксибутирата, натрия тиопентала, натрия гексобарбитала, натрия метамизола, натрия тиосульфата, натрия кофеина-бензоата, натрия сульфацила, натрия гидрокарбоната, натрия цитрата, натрия бензилпенициллина и натрия цефазолина в концентрации 10% имеют осмотическую активность соответственно 1650 ± 10 , 1700 ± 11 , 1300 ± 9 , 800 ± 5 , 930 ± 5 , 840 ± 5 ,

810±5, 1900±10, 900±5, 570±5, 540±5 ($P \leq 0,05$, $n=5$) мОсмоль/л воды, а растворы кальция хлорида, кальция глюконата, магния сульфата, глюкозы, маннита, эуфиллина, урографина, пирацетама и лидокаина гидрохлорида в концентрации 10% имеют осмотическую активность соответственно 1300±7, 1200±8 580±5, 600±3, 720±5, 620±5, 540±5, 670±6 ($P \leq 0,05$, $n=5$) мОсмоль/л воды.

Помимо этого, показано, что подкожные инъекции 10%-ных растворов кальция хлорида, кальция глюконата, натрия хлорида, натрия оксibuтирата, 20%-ных растворов натрия сульфацила, натрия оксibuтирата, глюкозы, пирацетама, 25%-ного раствора магния серноокислого, 50%-ного раствора натрия метамизола, а также 60 и 76%-ных растворов урографина образуют инфильтраты, которые не рассасываются, а воспаляются, увеличиваются в размерах в $1,33 \pm 0,55$ раза ($P \leq 0,05$, $n=75$) и в последующем некротизируются.

При подкожных инъекциях растворов с чрезмерно выраженным местным агрессивным (раздражающим) действием (при суммарной концентрации ингредиентов выше 10%) выявлена следующая динамика воспаления мест инъекций. Через $6,5 \pm 1,5$ минут после инъекции кожа над медикаментозным инфильтратом (папулой) теряет физиологическую окраску и становится ярко-красной, затем через $2,5 \pm 0,5$ минуты после этого цвет становится темно-синюшно-багровым, а участок кожи приобретает форму круга с четкими границами и узкой ярко красной каемкой по наружной окружности. На следующие сутки в рамках этого синюшно-багрового участка кожи развивается некроз.

Установлено, что обкалывание медикаментозных инфильтратов водой для инъекции или 0,25%-ным раствором новокаина в объеме, достаточном для нормализации осмотической активности раствора, осуществленное немедленно или в течение 5 минут после инъекции, предотвращает некроз клетчатки при инъекциях всех препаратов, за исключением растворов кальция хлорида и кальция глюконата [2; 3; 5; 7]. Более позднее обкалывание инфильтрата, производимое через 10–15 минут после инъекции, не предотвращает некроз.

Следовательно, полученные нами результаты доказывают, что термин «качественные лекарственные средства» не следует рассматривать сегодня как характеристику абсолютной безопасности растворов для инъекций. Более того, в сложившихся условиях этот термин вводит в заблуждение добросовестных потребителей, которые ассоциируют его с характеристикой качества лекарств в полном объеме требований, включая требования об их локальной безопасности для подкожно-жировой клетчатки. Однако локальное агрессивное действие лекарств на подкожно-жировую клетчатку сегодня не контролируется, поскольку фармакомитет упорно игнорирует эту давно назревшую необходимость.

В этих условиях, на наш взгляд, данный термин нужно учитывать лишь как факт соответствия контролируемых показателей качества лекарств требованиям существующего стандарта качества «Растворы для инъекций». При этом фармакопейному комитету следует как можно скорее пересмотреть данный стандарт, поскольку он до сих пор не регламентирует изошелочность (значения рН в пределах 7,4), изотоничность (значения осмотической активности в пределах 280 мОсмоль/л воды) и отсутствие локального агрессивного (местного раздражающего, прижигающего) действия у лекарств, предназначенных для парентерального введения.

Очевидно, что до той поры, пока лекарства не будут производиться изошелочными, изоосмотичными и лишенными местной фармацевтической агрессивности (местного раздражающего, прижигающего, денатурирующего действия), самая «правильная» инъекция самого «качественного» лекарства не может исключать развитие в подкожно-жировой клетчатке (куда лекарства неизбежно попадают «по ошибке», «по небрежности», «по неведению» или «по случайности») постинъекционного некроза и абсцесса. Поэтому пациенты, пострадавшие от инъекций лекарств, обладающих чрезмерным агрессивным действием на подкожно-жировую клетчатку, вправе призвать к ответственности не столько медицинских, сколько фармацевтических работников включая фармакопейный комитет.

С целью национальной безопасности и сохранения здоровья граждан России предлагаем расширить перечень контролируемых показателей качества «Растворы для инъекций» и включить в него контроль осмотической активности и локальной агрессивности для подкожно-жировой клетчатки. В качестве теста на локальную фармацевтическую агрессивность лекарства мы предлагаем его инъекцию под кожу поросенка [1]. Бесследное рассасывание инфильтрата, завершающееся через несколько минут после его инъекции, позволяет заключить об отсутствии у лекарства локальной фармацевтической агрессивности и о безопасности его инъекционного введения в подкожно-жировую клетчатку и в другие ткани. Отсутствие рассасывания медикаментозного инфильтрата, усиление симптомов его воспаления (локальной гипертермии, гиперемии, отечности и болезненности) в первые 6–10 минут после инъекции и последующее развитие постинъекционного некроза на месте инъекции позволяет заключить о наличии у лекарства чрезмерно выраженного агрессивного действия, о низком качестве лекарства и о наличии у него способности вызывать постинъекционный некроз и абсцесс.

Список литературы

1. Стрелков Н.С. [и др.] Способ экспертизы качества лекарств : Патент России № 2304769. 2007. Бюл. № 23.

2. Стрелков Н.С. [и др.] Способ предотвращения постинъекционного некроза : Патент России № 2277415. 2006. Бюл. № 16.
3. Стрелков Н.С. [и др.] Способ предотвращения постинъекционного некроза : Патент России № 2326662. 2008. Бюл. № 17.
4. Ураков А.Л. [и др.] Местная постинъекционная агрессивность растворов лекарственных средств в инфильтрированных тканях и способы ее устранения // Медицинский альманах. – 2007. – № 1. – С. 95–97.
5. Ураков А.Л. [и др.] Способ обкалывания постинъекционного медикаментозного инфильтрата : Патент России № 2333001. 2008. Бюл. № 25.
6. Ураков А.Л. [и др.] Способ повышения постинъекционной безопасности лекарств при многократных внутримышечных инъекциях : Патент России № 2350358. 2009. Бюл. № 9.
7. Ураков А.Л. [и др.] Способ инъекции в мягкие ткани : Патент России № 2328318. 2008. Бюл. № 19.
8. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Козлова Т.С. Локальная токсичность лекарств как показатель их вероятной агрессивности при местном применении // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 1 (33). – С. 105–108.
9. Ураков А.Л. [и др.] Способ оценки локальной токсичности лекарственных средств : Патент России № 2396562. 2010. Бюл. № 22.
10. Ураков А.Л. [и др.] 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.

Рецензенты:

Ларионов Л.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург.

Шкляев А.Е., д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск.