

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Запорізький державний медичний університет

Кафедра клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології

Крайдашенко О.В., Главацький О.М.

## Клінічна фармакологія в практиці лікаря-анестезіолога

Навчальний посібник до практичних занять з клінічної фармакології  
для лікарів-інтернів і курсантів ФПО за фахом “Анестезіологія”

Запоріжжя, 2016

Розглянуто на засіданні кафедри клінічної фармакології,  
фармації фармакотерапії і косметології  
(Протокол №       від       2016 року)

Затверджено на засіданні циклової методичної  
комісії фармацевтичних дисциплін ЗДМУ  
(Протокол №       ,       2016 року)

Посібник затверджено  
на засіданні Центральної методичної Ради  
Запорізького державного медичного університету  
(Протокол №       ,       2016 р.)

**Рецензенти:**

Проректор з наукової роботи державного закладу  
МОЗ України «Запорізька державна медична академія  
післядипломної освіти» д. мед. н., професор Фуштей І.М.

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб №3  
Запорізького державного медичного університету  
д.мед.н., професор Доценко С.Я.

## ВСТУП

Державна система контролю за безпекою ліків при їх медичному застосуванні була започаткована в Україні з 1995 року - у Фармакологічному Комітеті МОЗ України (з 1999 року - Державний Фармацевтичний Центр, а з вересня 2010 р. державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України») був утворений Центр побічної дії (з 1999 року - відділ фармаконагляду) і відтоді розпочалась активна діяльність пов'язана зі збором, аналізом та інформуванням лікарів та громадськості щодо негативних проявів лікарських засобів та шляхів їх профілактики та усунення.

Впровадження в Україні державної системи фармакологічного нагляду необхідно для лікарів, фармацевтів, представників ряду виробничих професій. Створені колективом фахівців методичні рекомендації дозволять своєчасно заповнити даний дефіцит інформації в підручниках та керівництвах з питань клінічної фармакології та фармакотерапії, організації та функціонування системи фармакологічного нагляду в Україні, методах аналізу побічної дії, збору інформації про неї, тощо.

В наведеному навчальному посібнику закладений первинний масив інформації щодо сучасних уявлень про різні аспекти здійснення фармакологічного нагляду, виходячи з міжнародних вимог та чинного законодавства України. Останнє має допомогти фахівцям різного профілю активно включитись в діяльність, яка передбачена відповідними наказами МОЗ України. Крім того, значна частина фактичного матеріалу містить інформацію та узагальнення досвіду накопиченого за останні роки в цій галузі в нашій державі. Останнє має стати в пригоді для використання в своїх лікувально-профілактичних закладах на місцевому та регіональному рівнях.

Укладачі навчального посібнику і надалі планують ряд видань, які будуть мати інформаційно-навчальну спрямованість з питань фармакологічного нагляду.

## РОЗДІЛ 1.

### **Побічна дія ліків. Сучасні уявлення про причини та механізми їх розвитку.**

З давніх-давен лікарські засоби (ЛЗ) визнавалися не лише корисними, але й небезпечними для організму людини. Спроби суспільства вплинути на якість та безпечність лікування відомі з середньовіччя, але належну увагу до проблеми безпечності лікування почали приділяти наприкінці XIX - початку XX століття. У другій половині XX століття міжнародна кооперація в справі контролю за ефективністю та безпечністю застосування ЛЗ стає одним з провідних напрямків державної політики в галузі ліків у багатьох країнах Європи (Німеччина, Великобританія) і у США, де у 30-х роках був створений Державний орган з функцією контролю за якістю харчових продуктів та ЛЗ (FDA).

Значною подією для міжнародного суспільства була “талідомідова трагедія” (1961 р.) - виявлення уроджених аномалій у дітей, матері яких приймали талідомід як снодійний препарат під час вагітності, розвиток “трей-синдрому” у дітей при застосуванні хлорамфеніколу, а через десять років (1971 р.) встановлення росту злоякісних пухлин статевих органів у дівчаток, матері яких застосовували діетилстильбестрол. Поряд з цими “великими катастрофами” було виявлено чимало інших ускладнень, які негативно вплинули на якість життя пацієнтів, що прискорило виключення з обігу деяких ЛЗ: клозапін, ізоксикам, талідомід, фенілпропраноламін та інші.

У 80-х роках XX ст. сформувався та затвердився погляд на проблему безпечності ліків, який містив як обґрунтовані експертами ВООЗ огляди схем застосування ЛЗ, так і шляхи виявлення нових або рідких побічних ефектів. У 1964 р. набуває чинності перша програма ВООЗ з моніторингу побічної дії ЛЗ і у 60 країнах світу були створені національні центри (WHO). У 2001 р. Україна прийнята до програми ВООЗ як асоційований учасник, в 2002 як повноправний член. Кожного року кількість повідомлень про побічну дію ЛЗ зростає. Так, у 1991 році кількість повідомлень становила 1000000, у 2001 – понад 3000000, а у 2009 році – понад 4000000 повідомлень.

Міжнародними організаціями, які об'єднують зусилля лікарів, фармацевтів, національних комітетів охорони здоров'я в останній чверті минулого сторіччя були чітко сформульовані проблеми у сфері контролю за безпечністю ліків (Drug-Related Problems):

1. Безпідставна лікарська терапія (призначення лікарських засобів при відсутності показань).
2. Відсутність лікарської терапії при наявності показань для її використання.
3. Неправильний вибір лікарського засобу.
4. Неправильне дозування (субтерапевтичні або токсичні дози).
5. Побічні реакції.
6. Взаємодія лікарських засобів між собою, з їжею або хворобою.
7. Невиконання пацієнтом режиму лікування.

Оскільки застосування ЛЗ залишається одним з найбільш розповсюджених засобів профілактики та лікування хвороб, що пов'язано з простотою призначення та достатньою високою ефективністю багатьох ЛЗ, проблема розвитку побічних ефектів при лікуванні не втратила свого значення. Коли лікар вирішує розпочати лікування хворого, він повинен кожного разу оцінювати та зіставляти ступінь корисності ЛЗ і вірогідність розвинення та тяжкість можливих ускладнень від терапії ("користь/ризик"). Частота ускладнень лікарської терапії достатньо висока. За даними ВООЗ, у економічно розвинених країнах щомісячно реєструється 8-10 ускладнень на 1000 000 жителів. У осіб, які лікуються амбулаторно, число ускладнень від терапії становить 2-3%, а у тяжко хворих, які лікуються у стаціонарі – від 6 до 35%, а збільшення терміну госпіталізації як наслідок побічних реакцій – від 1 до 5,5 днів. Летальність від побічних реакцій посідає 5 місце в світі після серцево-судинних захворювань, захворювань легень, онкологічних захворювань, травм.

Ускладнення медикаментозної терапії - є обумовлені ЛЗ зміни властивостей та функцій клітин, органів і систем організму, що призводять до виникнення неприємних суб'єктивних відчуттів у пацієнта, або об'єктивно загрожують

його здоров'ю і життю. Ці зміни можуть виникати в місці аплікації або введення ЛЗ (біль, асептичний абсцес, післяін'єкційний флебіт та ін.), або є результатом генералізованої дії на організм. Основою ускладнень медикаментозної терапії є особливості фармакологічних і/або хімічних властивостей ЛЗ.

Таблиця 1. Базові чинники ускладнень медикаментозної терапії.

Категорія ускладнень	Характер ускладнень	Залежить від:
Побічна дія	Побічна дія	Фармакологічних властивостей ЛЗ
Побічна реакція	Токсична реакція	Фармакологічних властивостей і/або властивостей хімічного реагенту
Побічна реакція	Алергічна реакція	Властивостей ЛЗ як хімічного реагенту

Оскільки ЛЗ в терапевтичних дозах можуть викликати не один а декілька ефектів, практично не існує ЛЗ, які не мають побічної дії. Побічні ефекти обов'язково супроводжують головний (“терапевтичний”) ефект, але вони небажані з точки зору лікування. Вони розцінюються як ускладнення, коли викликають неприємні почуття у хворого, або загрожують його здоров'ю. Побічні ефекти частіше відомі або очікувані. Вони усуваються після зниження дози чи швидкості введення ЛЗ, але в деяких випадках можуть викликати суттєві ускладнення, що призводять до виникнення “лікарської хвороби”. Ускладнення терапії можуть виникнути після декількох секунд або хвилин (особливо при доведеному введенні або інгаляційному введенні ЛЗ), через декілька годин (при прийомі ЛЗ per os) і навіть через декілька днів та місяців. Вони можуть бути короткочасними (декілька хвилин та годин), середньої тривалості (декілька днів) і тривалими (декілька неділь, місяців, років). Ступінь тяжкості ускладнень може коліватися від короткочасного дискомфорту до серйозних порушень функції органів, які можуть закінчитися смертю хворого. Побічна дія (ПД) ЛЗ може бути первинною та вторинною. Первинна дія виникає як прямий наслідок даного ЛЗ на визначений субстрат (наприклад, нудота, блювота при подразнен-

ні ЛЗ слизової оболонки шлунку), до вторинної побічної дії відносять небажані впливи, які виникають посередньо (наприклад, гіповітаміноз при пригніченні кишкової мікрофлори антибіотиками). Побічна дія може бути спрямована на нервову систему, кров та кровотворення, органи кровообігу, дихання, травлення, нирки та ендокринні залози та інші.

Експертами ВООЗ були виявлені основні фактори, за яких виникає побічна реакція (побічна дія) ЛЗ.

1. Фактори, не пов'язані з дією ліків:

- особливості організму хворого (вік, стать, генетичні особливості, схильність до алергічних реакцій, специфіка перебігу захворювання, шкідливі звички);
- зовнішні, щодо хворого, фактори (лікар, який проводить фармакотерапію, екологічне оточення, умови праці та ін.);

2. Фактори, пов'язані з дією ліків:

- особливості клініко-фармакологічної характеристики ЛЗ;
- адекватність вибору препарату;
- метод застосування препарату;
- взаємодія ЛЗ при поліпрагмазії.

## ФАКТОРИ, НЕ ПОВ'ЯЗАНІ З ДІЄЮ ЛІКІВ.

### *Особливості організму хворого.*

В останні роки накопичено багато прикладів, які свідчать що варіабельність відгуку на медикаментозну терапію обумовлена варіантами нуклеотидної послідовності генів, які кодують ферменти метаболізму, молекули-носії ліків і рецептори, які взаємодіють з ліками. На відміну від інших факторів спадкова детермінованість відповіді залишається постійною на протязі всього життя людини. Встановлено більш 30-ти ферментних сімейств, які приймають участь у метаболізмі ЛЗ. Вірогідність виникнення ускладнень токсичної природи та ступінь їх тяжкості особливо зростає у осіб з уродженою непереносимістю (ідіосинкразією) ЛЗ. Чинниками ідіосинкразії є наявність ферментопатії у людини. Генні ефекти у таких осіб можуть проявлятися експресією низькоактивної псе-

вдохолінестерази (1:3200 осіб), чи її повною відсутністю (1:170000 осіб), що призводить до непереносимості новокаїну, дитиліну та інших складних ефірів. Транспортні білки грають важливу роль в регуляції абсорбції, розподілу та екскреції ЛЗ. Найбільш вивченими є члени сімейства аденозинтрифосфатів. Один з них – Р-глікопротеїн – приймає участь у трансмембранному транспорті білірубіну, протипухлинних ліків, імуносупресорів, серцевих глікозидів, глюкокортикоїдів, інгібіторів протеаз I типу вірусу імунодефіциту людини та інш. У гематоенцефалічному бар'єрі мозку Р-глікопротеїд знижує акумуляцію дігосину, винбластину, дексаметазону, циклоспорину, домперидону, лопераміду.

Значний вплив на ефективність дії ЛЗ, а також і на розвиток побічної дії, грають генетичні варіанти клітинних рецепторів. Прямий вплив на відгук встановлено для гена бета2-адренорецептора, який кодує рецептор до бета2-агоністів. При прямому впливі генетичного поліморфізму на дію ЛЗ вона залежить від змін концентрації ЛЗ. Наприклад, поліморфізм тіопуринової трансферази асоціює з гематопоетичною токсичністю меркаптопурину. На підставі результатів клінічних досліджень було встановлено, що пацієнти з генотипом Arg/Arg (на відміну від Gly/Gly) мають високий ризик розвитку побічних ефектів при регулярному прийомі бета-агоністів. При поліморфізмі у генах, кодуючих білки, які не приймають участь у транспорті ЛЗ та не існують мішенями для їх дії, також встановлено зміни дії ЛЗ. Наприклад, поліморфізм факторів коагуляції є передрозполагаючим моментом для розвитку тромбозу глибоких вен кінцівок та вен мозку у жінок, які приймають оральні контрацептиви. Генетичні варіації клітинного транспорту іонів також можуть грати непряму роль у індивідуальній схильності хворого до токсичних ефектів ЛЗ. Наприклад, пацієнти з варіантними алелями транспортерів натрію та кальцію найбільш чутливі до тяжких ускладнень при синдромі подовженого QT-інтервалу, який індукований ЛЗ. Так, у пацієнта з аритмією серця, яка розвинулась після прийому кларитроміцину, була встановлена мутація у гені KCNE2, який відповідає за роботу мембранних кальцієвих каналів.



Для багатьох ЛЗ розвиток ПД залежить від віку хворого. Відомо, що у малюків, особливо першого року життя метаболізм багатьох ЛЗ відрізняється від дорослих. Добре знання особливостей фармакокінетики допомагає запобігти розвитку ПД ЛЗ у дітей. Так, часто спостерігається непропорційне підвищення плазмових концентрацій саліцилатів у дітлахів першого року життя, яке пов'язано з високою насиченістю альбумінів цими ЛЗ і пригніченням активності ферментів, які обумовлюють їх біотрансформацію. Ці особливості сприяють розвитку небажаних ефектів та потребують ретельного нагляду за клінічними проявами та лабораторного контролю.

З другого боку у хворих похилого віку теж порушується фармакокінетика багатьох ЛЗ внаслідок зростання рівня рН шлункового соку, яке гальмує активне всмоктування та транспорт ЛЗ. У людей старших за 60 років знижується здатність зв'язування ЛЗ з білками (альбумінами) крові, порушується метаболізм препаратів у печінці та екскреція їх нирками. Усі ці причини призводять до розвитку ПД ЛЗ у тих самих дозах, які у хворих молодшого віку не викликають небажаних ефектів. Тому при призначенні, наприклад, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) хворим похилого та старечого віку слід пам'ятати про бистрий розвиток серйозних ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту (гастродуоденальні кровотечі, НПЗП-асоційовані виразки та гастропатії) та гематологічних ускладнень (тромбоцитопенія, агранулоцитоз). Особливості гемостатичної системи, такі як підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів та проагрегаційні реакції при введенні гепаринів у похилих хворих, потребують зниження доз не тільки нефракціонованого гепарину а й низькомолекулярних гепаринів при лікуванні гострого коронарного синдрому.

До факторів ризику розвитку токсичного впливу на печінку відносять вік хворого більш 40 років, а також шкідливі звички (прийом алкоголю). Встановлено особливості ураження печінки залежно від статі хворого при застосуванні НПЗП: у жінок частіше розвивається некротичні ураження печінки (особливо при прийомі диклофенаку), а у чоловіків – холестаза.

### ***Зовнішні, щодо хворого, фактори.***

До розвитку токсичної дії багатьох ЛЗ може привести характер праці (робота на хімічних підприємствах, підприємствах харчування), який пов'язаний зі зниженням імунного статусу або підвищенням алергізації. У частці випадків в розвитку ПД таких розповсюджених препаратів як вітаміни полягає активна рекламна компанія, яка підтримується лікарями, що може привести при надлишковому їх прийомі до розвитку ПД. Так, надлишок вітаміну А призводить до ураження печінки, спричинює головний та суглобовий біль, в'ялість, сонливість, свербіж шкіри та випадіння волосся. Зловживання вітаміну С супроводжується небезпекою виникнення проносів, формування каменів у нирках.

### **ФАКТОРИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ДІЄЮ ЛІКІВ**

#### ***Особливості клініко-фармакологічної характеристики ЛЗ.***

Клініко-фармакологічні властивості ЛЗ відіграють суттєву роль у розвитку побічних реакцій. Наприклад, у групи антагоністів H<sub>1</sub>-рецепторів 1 покоління (супрастин, діазолін) найбільш відомою є ПД, яка пов'язана з блокадою H<sub>1</sub>-рецепторів ЦНС. Найчастіше вона проявляється седативним ефектом у зв'язку зі здатністю цих препаратів проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і блокувати H<sub>1</sub>-рецептори ЦНС. Іншими небажаними наслідками є запаморочення, порушення координації рухів, відчуття млявості, зниження спроможності до навчання і концентрації уваги. Ці препарати впливають також й на холінергічні рецептори, проявою чого є сухість слизових оболонок порожнини рота, носу, порушення зору й розлади сечовипускання.

#### ***Адекватність вибору препарату.***

Адекватно підібраний ЛЗ сприяє розвитку лікувального ефекту в дозах, які не викликають ПД, або можуть викликати ПД в меншій ступені. Це насамперед слід урахувати при призначенні антибактеріальних засобів залежно від етіологічного фактора. Лікар повинен враховувати наявність супутніх захворювань або станів у хворого, які можуть сприяти розвитку ПД ЛЗ. Так, хворому зі схильністю до брадикардії не слід призначати для зниження артеріального тис-

ку препарати які сповільнюють частоту серцевих скорочень (бета-адреноблокатори).

### ***Метод застосування препарату.***

Метод введення ЛЗ може грати значну роль у розвитку ПД. Так, більшість системних ПД при застосуванні цефалоспоринів спостерігається при їх парентеральному введенні (75,9%). При внутрішньовенному введенні цефалоспоринів можуть розвиватися тромбофлебіти та флебіти, але при застосуванні забуферених розчинів та внутрішньовенному повільному (протягом 5-10 хвилин), а ще краще - при краплинному введенні препаратів частота цього ускладнення зменшується.

### ***Взаємодія ЛЗ при поліпрагмазії.***

У багатьох хворих, які потенційно можуть набувати побічні дії ЛЗ, найчастіше страждають на декілька захворювань. До того ж, сучасне лікування багатьох захворювань потребує комбінацій ЛЗ. Ці фактори частіше призводять до поліпрагмазії (призначення більшої кількості ліків, чим потрібно) та розвитку побічної дії ЛЗ. Так, у хворого з артеріальною гіпертензією та супутньою нирковою недостатністю не слід призначати комбінацію інгібітора ангиотензинперетворюючого ферменту з калійзберігаючим діуретиком, тому що обидва препарати сприяють затримці калію, що суттєво впливає на погіршення стану хворого на фоні ниркової недостатності.

Серед додаткових факторів, які впливають на збільшення частоти випадків ПД, слід вказати на:

- постійне збільшення кількості генеричних ЛЗ
- фетишизм й міфотворчість у фармакоterapiї
- самолікування й недоброякісна реклама ЛЗ
- поширеність БАДів
- помилки лікарів й медичного персоналу.

Початок ХХІ століття характеризується збільшенням росту на фармацевтичному ринці як високорозвинених, так й «бідних» країн, поряд з оригінальними, генеричних препаратів (див. таблицю):

США 25%	Росія 78%
Німеччина 35%	Угорщина 55%
Велика Британія 55%	Польща 61%
Словаччина 66%	Україна 83%

Слід підкреслити, що головна роль в контролі за якістю цієї продукції належить регіональним органам, а об'єктивна інформація про їх ефективність та безпечність повинна виходити в першу чергу від лікарів.

На жаль, намагання покращити якість життя хворих шляхом застосування препаратів мікронутриєнтів, які містять певні комбінації вітамінів, мікроелементів, тощо, зіткнулися з проблемою доброякісного, обґрунтованого створення цих комбінацій та їх статусу на фармацевтичному ринку. Головною некоректністю з боку продавців БАДів для населення є спроба нав'язати їх як лікувальні, лікувально-профілактичні або профілактичні засоби, якими вони не є, таким чином, порушується закон прав людини. Лікарям обов'язково слід пам'ятати при зіткненні з БАДами наступне:

- у цих засобів некоректні торгові назви (Анти-інфаркт, Анти-грип, тощо);
- як правило невстановлений склад, або вони містять заборонені до медичного застосування рослини, хімічні домішки, тощо;
- не проходять загальноприйняті підходи до експертизи та контролю відповідності стандартам якості;
- БАД (нутрицевтики, еубіотики, парафармацевтики) – компоненти дієти, а не ЛЗ та мають вироблятися й контролюватися відповідними регламентами та процедурами, призначатися під контролем лікаря;
- БАД не відповідають номенклатурі МНЛ (WHO 1999) і не замінюють ЛЗ;
- Безконтрольна реклама.

«Неслухняність» пацієнтів при проведенні фармакотерапії як у госпітальних умовах, а особливо в амбулаторних, давно відомий феномен, який притаманний населенню в усіх країнах світу. Різноманітних причин для цього існує

вання дуже багато (від особистості хворого та лікаря до оточення пацієнта, від стану його організму до соціальних проблем тощо). Суттєве значення має при цьому зайва фетишизація ЛЗ/хворий в межах самолікування, зловживання ЛЗ, поліпрагмазія (що може бути в 3 – 50 % причиною ПД), порушення дієти при медикаментозному лікуванні, а у випадках зловживання алкоголем ПД спостерігається у 25 % хворих. Як вважають експерти ВООЗ, можливість попередити ці ускладнення фармакотерапії коливається від 43,3 до 80 %. З цією метою лікар має обов'язково знати можливі шляхи формування позитивного комплаєнса:

- схема фармакотерапії не повинна бути пересичена великою кількістю препаратів (загально та на один прийом);

- назначати препарати в одній фармацевтичній формі;

- кратність прийому не повинна бути більш чотирьох разів на добу;

- призначати препарати з урахуванням схожості їх фармакокінетики;

- пояснити хворому доцільність використання схеми фармакотерапії а також можливості негативного впливу та ускладнень на якість його життя при самостійній відміні ЛЗ;

- відмова від ЛЗ із сумнівним терапевтичним ефектом;

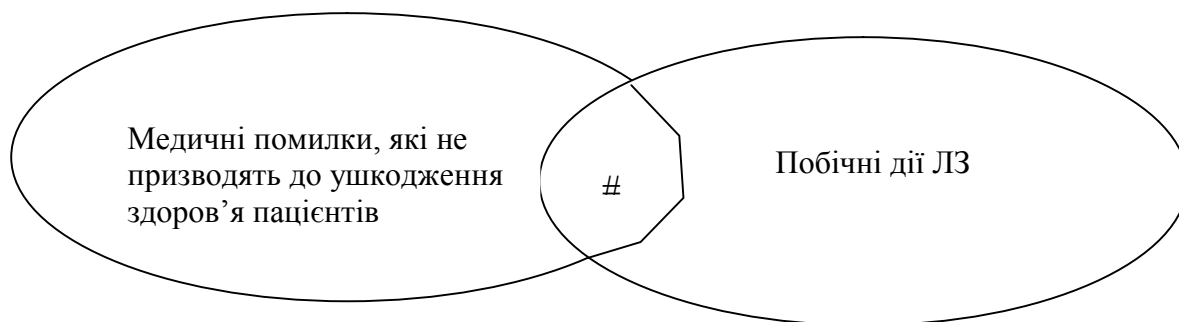
- якомога частіше використовувати комбіновані форми ЛЗ;

- відмова від старих та малоефективних схем лікування;

- запобігання шаблонного підходу до фармакотерапії з урахування критерію «ефективність/безпечність»;

- вибір ЛЗ з урахуванням критерію ефективність/ціна.

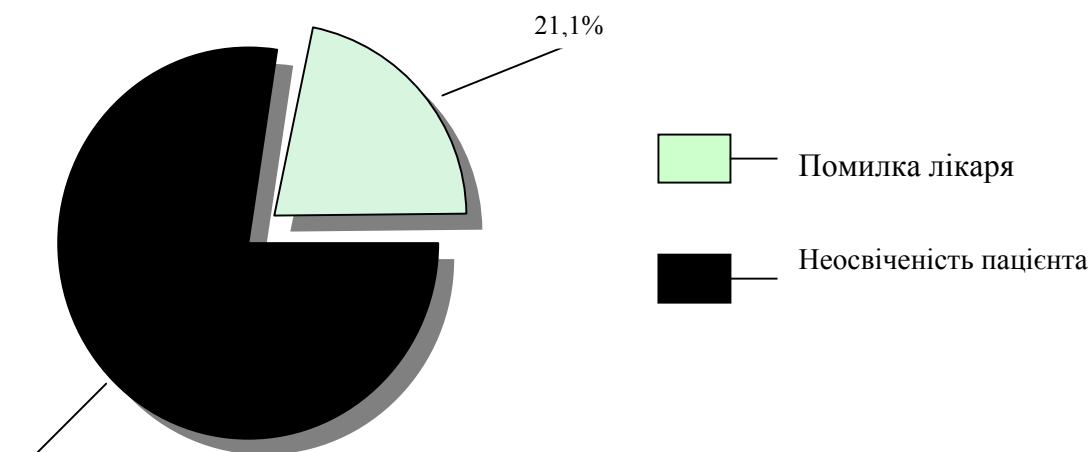
Міфотворчість та її розповсюдженість супроводжує ЛЗ з моменту їх появи в арсеналі лікування. Найбільш типовою формою її є переслідування конкретної комерційної цілі. Очевидно, що наведення порядку у галузі неправильної рекламної компанії може сприяти усуненню негативного впливу на безпечність застосування ЛЗ. Головна роль у цьому повинна належати медичному суспільству, зокрема совісті кожного лікаря та його професіоналізму.



# - ПД, які загрожують життю пацієнтів і виникають внаслідок медичних порушень або правил використання ЛЗ.

Попередній аналіз матеріалів спонтанних повідомлень в Україні дозволяє вважати, що медичні помилки при медичному призначенні ліків зустрічаються в 17,7 % випадків.

ПД в наслідок медичних помилок розвивається в 10 - 30% (Е.А.Ушкалова, В.В.Ченцов, 2004) у госпітальних хворих, а у амбулаторних - до 41 %. В цілому вони складають від 3 до 15 % всіх звернень за медичною допомогою. Госпіталізація в наслідок ПД відбувається в середньому в 3 - 10 % випадків.



78,9% частіше ПД ЛЗ спостерігається невдовзі після початку лікування. Проте мутагенний і тератогенний ефекти можуть бути виявлені через місяці і роки, що робить вкрай важким з'ясування їх дійсної причини. Перебіг ПД ліків може бути гострим і хронічним, форма – легкою, середньої важкості і важкою.

Різноманітні ускладнення за клінічним перебігом у більшості випадків не складають будь-якої небезпеки для життя хворого і легко корегуються. Поряд з цим, через ті чи інші негативні реакції організму лікар буває змушений припинити курс лікування, що у крайній мірі небажано. Тільки обізнаність про різні сторони дії препаратів допомагає не тільки усунути різноманітні симптоми ускладнень фармакотерапії, особливо початкових проявів, але й попередити їх розвиток.

**Побічна дія (ефект)** – небажаний з терапевтичної точки зору фармакологічний ефект ЛЗ, що спостерігається при використанні ЛЗ в дозах, рекомендованих для медичного застосування.

**Побічна реакція (ПР)** – небажана для здоров'я людини небезпечна реакція при умові, якщо не може бути виключений причино-наслідковий зв'язок між цією реакцією і застосуванням лікарського засобу.

**Серйозна побічна реакція** – люба небезпечна для життя побічна реакція при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), що приводить до госпіталізації при збільшенні строку госпіталізації, смерті пацієнта, є наслідком аномалії розвитку плоду.

**Непередбачена побічна реакція** – побічна реакція, характер і ступень якої не співпадає з інформацією про лікарський засіб у інструкції для медичного застосування.

## КЛАСИФІКАЦІЯ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛЗ

Виділяють 4 типи ПД ЛЗ:

**Тип А** – часті, передбачувані реакції, пов'язані з фармакологічною активністю ЛЗ (фармакодинамічні, токсичні, вторинні побічні ефекти) можуть спостерігатися у будь-якого індивідуума.

**Тип В** – нечасті, непередбачувані реакції, що зустрічаються тільки у чутливих людей (ідіосинкразія, алергійні реакції тощо).

**Тип С** – реакції, пов'язані з тривалою терапією (медикаментозна залежність).

**Тип D** – мутагенні, ембріотоксичні і тератогенні реакції.

Величину концентрації ЛЗ, яка викликає ефект, рівний 50% від максимального, визначають як **мінімальну терапевтичну концентрацію ЛЗ**.

Величину концентрації ЛЗ, яка викликає появу перших ознак токсичної дії, визначають як **мінімальну концентрацію, що переноситься**.

Інтервал між мінімальною терапевтичною концентрацією і мінімальною переносною концентрацією називають **терапевтичним діапазоном (терапевтичне вікно, коридор безпеки)**.

Відношення величини мінімальної концентрації, що переноситься, до величини мінімальної терапевтичної концентрації визначають як **терапевтичну широту ЛЗ**.

Середнє значення терапевтичної широти визначають як **середню терапевтичну концентрацію ЛЗ**.

**Супутні фармакодинамічні небажані реакції.**

Супутні небажані (у даній клінічній ситуації) реакції розвиваються при введенні ЛЗ у терапевтичних дозах і зумовлені їх впливом на однотипні рецептори, розташовані в різних органах і тканинах, або на інші типи рецепторів і спеціалізовані ділянки сприймаючих тканин різних типів. Так, серцеві глікозиди, блокуючи АТФ-азу  $K^+/Na^+$  помпи міофібрил серцевого м'яза, призводять до позитивного іотропного ефекту, а взаємодія з аналогічним ферментом пери-



ферійних судин може сприяти небажаному зростанню периферійного судинного опору.

Дія антагоністів кальцію на «повільні» канали міоцитів серця і коронарних судин формує бажаний антиангінальний ефект, а аналогічний вплив на ШКТ може сприяти появі закрепів. До цієї ж групи ПД відноситься зайве уповільнення ЧСС при призначенні бета-адреноблокаторів, виражений головний біль і зниження АТ при прийманні нітрогліцерину. Прикладів можна привести стільки, скільки існує ЛЗ, позаяк кожен має як основну, так і другорядну фармакологічну дію, які при тих чи інших ситуаціях, обумовлених фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями препаратів, станом самого організму, раніше призначеною терапією або поєднаною терапією іншими ЛЗ, можуть викликати ПД.

**Токсична дія ЛЗ.** Причиною розвитку токсичної дії ЛЗ є підвищення плазмової концентрації. Це може бути пов'язане з прийманням неадекватної дози або порушенням кінетики ЛЗ у хворого: зменшенням зв'язування з білками і збільшенням вільної фракції, уповільненням біотрансформації, зниженням ниркової екскреції тощо.

Часто токсичні прояви спостерігаються при призначенні ЛЗ з малим діапазоном терапевтичної концентрації. Особливо небезпечно, якщо ці препарати кумулюють, а призначати їх потрібно тривало (антиаритміки, нітрати, серцеві глікозиди, аміноглікозиди, цитостатики). Якщо препарати не метаболізуються в організмі, а виводяться нирками в незміненому вигляді, функціональний стан останніх визначатиме рівень їх концентрації (строфантин). У тих випадках, коли призначені хворому ЛЗ метаболізуються в печінці, рівень їх концентрації залежатиме від функціонального стану гепатоцитів (антиаритміки, антиконвульсанти, транквілізатори).

Токсична дія ЛЗ пов'язана з їх органотропним ефектом і залежить від властивостей речовини і продуктів його метаболізму. До проявів токсичного ефекту ЛЗ належать: нейро-, нефро-, гепато- і ототоксичність, пригнічення кровотворення, місцевоподразнювальна дія. Багато ЛЗ мають певну специфічну

токсичність. У зв'язку з цим виділяють ЛЗ з переважною гепато-, гемато-, нефро-, нейротоксичністю тощо.

Медикаментозні нефропатії (МН) – захворювання нирок, що виникають унаслідок дії ЛЗ. Так, наприклад, гостру ниркову недостатність викликають антикоагулянти, дизопірамід, препарати вісмуту. Група антибіотиків ряду пеніциліну, що найчастіше призначаються серед антибіотиків інших класів, викликає ураження нирок у 7-8 % випадків. Часто МН викликають аміноглікозиди (неоміцин, гентаміцин, канаміцин, тобраміцин), особливо при поєднанні їх з фуросемідом, цефалотином, поліміксином, ванкоміцином, а також у осіб з гіперкреатиніемією. Достатньо поширені (7 % всіх захворювань нирок) МН викликаються нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), адже анальгетики застосовуються тривалими курсами при чисельних захворюваннях. Описані випадки нефропатії, обумовленої цитостатиками, кортикостероїдами, антикоагулянтами, вітамінами, йодвмісними рентгенконтрастними речовинами, після переливання крові і деяких кровозамінників тощо.

**Вторинні побічні ефекти.** Цей вид ускладнень медикаментозної терапії виникає при застосуванні високоактивних антибіотиків і інших протимікробних засобів і проявляється зміною нормальної бактерійної флори організму, що приводить до суперінфекції, дисбактеріозу і кандидамікозу. Найчастіше уражаються легені і шлунково-кишковий тракт. Кандидоз зазвичай розвивається при лікуванні тетрацикліном. Тривала терапія антибіотиками хронічних легневих захворювань сприяє виникненню стафілококових інфекцій. Глюкокортикоїди і імунодепресанти послаблюють імунітет, внаслідок чого збільшується ризик розвитку інфекційних захворювань. Тривале лікування імунодепресантами хворих після трансплантації нирок може ускладнитися цитомегаловірусною і грибковою інфекціями, що призводять до летального результату.

**Ідіосинкразія** – нехарактерна (спотворена) реакція ЛЗ, яка не може бути пояснена його фармакологічною активністю. Під терміном «ідіосинкразія» розуміють генетично обумовлену патологічну реакцію на певний лікарський засіб. Ця реакція характеризується різко підвищеною чутливістю хворого до від-

повідного засобу з незвичайно сильним і (або) тривалим ефектом. Однією з основних причин ідіосинкразії є відсутність або зниження активності деяких ферментів в організмі хворого. Наприклад, гемоліз на фоні саліцилатів, сульфамідів і нітрофуранів, найчастіше обумовлений дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. У дітей раннього віку при лікуванні левоміцетином на 2-9-ий день може розвинутися ускладнення у вигляді, так званого, синдрому Грея: метеоризм, діарея, блювота, ціаноз і розлади кровообігу, що призводить до смерті. Це пов'язано з недостатністю в організмі глюкуронілтрансферази. Тому застосування левоміцетину у дітей є небажаним.

**Алергійні реакції.** Алергійні реакції є наслідком ПД більшості ЛЗ. Вони відрізняються за клінічною симптоматикою, тяжкістю перебігу і результатом патологічного процесу. Розвиток алергійної ПД можливий лише тоді, коли організм був заздалегідь сенсibilізованим.

Для медикаментозної алергії не існує залежності між дозою і вираженістю реакції. Нерідко незначна кількість ЛЗ може викликати важкі, загрозливі для життя алергійні реакції. У той же час в інших хворих використання високих доз ліків може обумовлювати лише легкі алергійні ефекти. Ступінь вираженості алергійних реакцій визначається: властивостями ЛЗ, методом його введення, індивідуальною реактивністю хворого, груповою або специфічною чутливістю до ЛЗ тощо.

Алергійні реакції за швидкістю розвитку клінічних проявів можуть бути розділені на три типи.

До першого типу належать реакції, що виникають гостро, іноді миттєво або протягом години після введення ЛЗ в організм. До їх числа входять гостра кропив'янка, бронхіальна астма, гемолітична анемія, анафілактичний шок.

Підгострі і сповільнені алергійні реакції, що розвиваються через декілька годин або декілька днів після застосування ліків, можуть проявлятися реакціями з боку слизових оболонок і шкірних покривів (кропив'янка, дерматит, ангіоневротичний набряк, ексфоліативний дерматит, некротичний епідермоліз, кон'юнктивіт), колагенозами (періартеріт, червоний вовчак, артралгії), ура-

женнями крові (гранулоцитопенія, апластична анемія, тромбоцитопенія), лихоманкою, симптомами з боку дихальної системи (риніт, бронхіальна астма), порушеннями функцій нирок, печінки тощо.

**Медикаментозна залежність.** Характеризується психічним, фізичним станом, певними реакціями, які завжди включають настійливу потребу в постійному або періодичному прийманні певних ЛЗ для того, щоб випробувати його дію на психіку, іноді, щоб уникнути неприємних симптомів, обумовлених припиненням їх застосування.

Під синдромом *психічної залежності* розуміють стан організму, що характеризується патологічною потребою в прийманні будь-якої психотропної речовини з тим, щоб уникнути порушень психіки або дискомфорту, які виникають при припиненні застосування, але без явищ абстиненції.

Синдром *фізичної залежності* – стан, що характеризується розвитком абстиненції при припиненні прийому ЛЗ або після введення його антагоністів. Це в першу чергу стосується наркотичних ЛЗ.

**Мутагенні, ембріотоксичні, тератогенні реакції.** ЛЗ можуть згубно впливати на формування чоловічих і жіночих статевих клітин, впливаючи на ембріон на стадії прогенезу, викликаючи хромосомну аберацію або мутації генів. Вірогідність пошкодження чоловічих статевих клітин значно менша, ніж жіночих, оскільки сперматогенез триває близько 64 днів, а овогенез починається ще внутрішньоутробно і може відбутися у будь-який час від статевого дозрівання до 50-55 років жінки.

Хромосомні аномалії особливо характерні для цитостатиків і антиміотичних препаратів, антибіотиків, що гальмують синтез білка (левоміцетин, тетрациклін, макроліди, аміноглікозиди). Доведена мутагенна дія фенобарбіталу, триметоприму, дифеніну, гексамідину, групи морфіну.

ЛЗ, що вживались вагітною жінкою, можуть викликати 2 варіанти дії на майбутню дитину: ембріотоксичний і тератогенний.

Ембріотоксична дія виникає впродовж перших 3 тижнів після запліднення і полягає в негативному впливі ліків на ембріон, що знаходиться в просвіті

фалопієвих труб або в порожнині матки (до імплантації). У результаті відбувається пошкодження і, як правило, загибель ембріона або він зберігається, що призводить до народження дитини з множинними вадами розвитку.

Тератогенна (від грец. *teratos* – потворність) дія, що розвивається з 3 до 10-го тижня вагітності, коли відбувається формування органів і тканин. Призводить до порушень диференціації розвитку тканин ембріона.

Необхідно пам'ятати, що жодний ЛЗ (навіть місцевого застосування) не може вважатися на 100 % безпечним для плоду. Плацентарний бар'єр пропускає більшість ЛР, а тривалість дії ЛР в організмі плода (і ПД) істотно більша, ніж у жінок, що пов'язане з низькою швидкістю їх інактивації і виведення.

**Синдром «відміни».** Виникає, як правило, при раптовому припиненні приймання ЛЗ. Наприклад, раптова відміна пропранололу може призвести до гіпертонічної кризи, хінідину – до важких аритмій, антиангінальних засобів – до різкого посилення стенокардії, відміна антикоагулянтів – до розвитку тромбоемболічного синдрому.

**Синдром «обкрадання».** Суть його полягає в тому, що ЛЗ, покращуючи (або підсилюючи) функцію окремого органу або його ділянок, тим самим погіршує діяльність суміжних систем і окремих ланок. Так, застосування сильних вазодилататорів приводить до посилення об'ємного кровотоку в ділянках, де добре функціонує судинна система. Це призводить до відтоку крові від регіонів, де судини склерозовані і не реагують на вазодилатацію. Клінічно даний синдром при застосуванні вазодилататорів характеризується розвитком ішемії.

Для попередження ПД ЛЗ необхідно дотримуватися наступного:

1. ЛЗ слід рекомендувати тільки за показаннями, в оптимальних дозах, краще шляхом ентерального введення .

2. Обов'язково з'ясувати у кожного хворого медикаментозний анамнез, а за необхідності проводити спеціальні дослідження для з'ясування можливої підвищеної чутливості до призначеного ЛЗ або його непереносимості.

3. Не слід застосовувати одночасно декілька ліків з однаковим механізмом дії, оскільки поліпрагмазія підвищує ризик виникнення побічних ефектів комбінованої медикаментозної терапії.

4. Враховувати стан тканинних «мішеней», з якими взаємодітимуть ліки, а також зміни функції життєво важливих органів і систем (печінки, нирок, травного апарату, системи крові, м'язів), що відіграють основну роль в біотрансформації фармакологічних препаратів. Враховувати особливості дії ліків у дитячому і похилому віці.

5. За наявності у хворого неадекватної реакції на ЛЗ слід замінити його іншим препаратом.

6. Антибактерійні засоби, які широко використовуються в практиці і часто викликають ПД, призначати з урахуванням етіології хвороби, виду і властивостей мікроорганізмів, а також їх чутливості до антибактерійного препарату.

7. Проводити роз'яснювальну роботу, спрямовану на боротьбу з неконтрольним застосуванням медикаментів, самолікуванням, пояснювати необхідність строгого дотримання термінів зберігання ліків.

Для дотримання одного з основних принципів лікування – «Не шкодь» – необхідно враховувати не тільки позитивні лікувальні властивості препаратів, але і їх здатність у ряді випадків викликати ускладнення.

## **РОЗДІЛ 2.**

### **Контроль за побічною дією ліків.**

Організація та методи аналізу.

Сьогодні вважається, що основними шляхами вирішення проблеми попередження ускладнень при медичному застосуванні ЛЗ є: або виробництво та випуск на фармацевтичний ринок нових більш якісних, ефективних та безпечних ЛЗ, або, як вважають експерти ВООЗ, розвиток системи здійснення більш оптимального контролю за їх безпекою. Останній підхід отримав назву – фармакологічного нагляду.

**Основні елементи регулювання ефективності і безпеки ЛЗ (WHO, 1999)**

**Якість:** перевірка якості як фрагмент процедури реєстрації препарату формування норм та стандартів ліцензування засобів виробництва і персоналу інспектування засобів виробництва і продукції контроль якості препаратів.

**Безпека:** перевірка безпеки як фрагмент процедури реєстрації препарату моніторинг ADR інформування про ADR, відзив препарату

**Ефективність:** перевірка ефективності як фрагмент процедури реєстрації препарату надання дозволу на проведення клінічних випробувань

**Інформація:** перевірка і затвердження інструкції для медичного застосування і маркування препаратів регулювання реклами та просування на ринку ЛЗ.

**Система фармакологічного нагляду** – це державна система збору, наукової оцінки інформації про ПД/ПР лікарських засобів при їх медичному застосуванні з метою прийняття відповідних регуляторних рішень.

Фармаконагляд в Україні базується на законі України «Про лікарські засоби» (1996), відповідних наказах МОЗ України (правова та адміністративна база), із урахування нормативно-правових актів ЄС – директиви 2001/83 ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС від 06.11.2001 «Про звід законів Суспільства відносно лікарських препаратів для людини».

В умовах використання в Україні більш ніж 22 000 зареєстрованих ЛЗ важливість проблеми безпечного застосування ліків та контролю за цим шляхом створення сучасної системи фармакологічного нагляду є одним з актуальних завдань системи охорони здоров'я.

Система фармакологічного нагляду повинна проводити також порівняльне вивчення даних про частоту відмічених випадків неправильного застосування та серйозних випадків зловживання ЛЗ.

ВООЗ розроблені спеціальні методи спостереження та підходи до об'єктивного виявлення ПР/ПД ЛЗ при їх медичному застосуванні:

1. Епізодичні випадкові повідомлення
2. Добровільні організовані повідомлення (в Україні – карта спонтанних повідомлень).

3. Інші системи організації спостережень на етапах широкого медичного застосування ЛЗ: реєстрація певних ПД ЛЗ; проспективні дослідження (дослідження в групах пацієнтів); ретроспективні дослідження (вивчення виявлених випадків); популяційна статистика; узагальнення інформації із всіх джерел реєстрації ПД ЛЗ.

Методи отримання повідомлень про ПР/ПД ЛЗ (М.Н.Г. Дюкс, 1995) класифікуються таким чином:

1. Спонтанні повідомлення – дозволяють здійснити залучення населення; дозволяють здійснити контроль за ПД всіх ЛЗ, які дозволені до медичного застосування в країні; строки вивчення ПД не обмежені; існує можливість розподілу пацієнтів за відповідними групами; істотно не порушує перебіг подій; незначні витрати на дослідження.

Спонтанні повідомлення від лікарів це лише десята частина реальної кількості випадків ПД ЛЗ при їх медичному застосуванні (WHO, 2004). В США повідомлення регулюючим органам від виробника ЛЗ складають 98,3 % від всіх повідомлень про ПД ЛЗ. В Україні спонтанні повідомлення про ПД ЛЗ подавали тільки 6,8 % лікарів.

2. Активний моніторинг стаціонарів – базується на тому, що монітори збирають демографічні, соціальні та медичні дані на всіх пацієнтів, які поступають в стаціонар

3. Рецептний моніторинг – базується на систематичному зборі та аналізі рецептів, які виписуються на новий ЛЗ; під час цього встановлюється контакт з лікарем, останній особисто повідомляє про дію препаратів

4. Вивчення в групах – принципово передбачає: визначення групи пацієнтів, які застосовують відповідний ЛЗ; визначення (виділення) контрольної групи пацієнтів (для порівняння); проведення порівняння між вказаними групами пацієнтів ефективності та безпеки фармакотерапії.

5. Порівняльне вивчення – базується на: відборі пацієнтів, для яких характерна визначена негативна реакція при призначенні відповідного ЛЗ; відборі



пацієнтів, у яких відсутня визначена негативна реакція при застосування відповідного ЛЗ.

В Україні після проголошення незалежності вперше в історії її системи охорони здоров'я офіційним вивченням ПД ЛЗ розпочав займатись з 1996 р. підрозділ Фармакологічного комітету МОЗ України – Центр побічної дії ліків.

В 1999 р. ця структура була перетворена у Відділ фармакологічного нагляду в складі Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України. Постійно аналізуються особливості виникнення перебігу та лікування і профілактики ПДЛЗ. З 1996 по 2009 роки проведено оцінку груп ЛЗ, які найчастіше викликають ПД при медичному застосуванні ЛЗ в Україні.

Встановлено такі рівні:

антибіотики – 25,04%

серцево-судинні препарати – 23,01%

ЛЗ, які впливають на ЦНС – 6,32%

ЛЗ, які впливають на НПЗЛЗ – 6,32%.

### **Основні напрямки роботи системи фармаконагляду**

- Інформаційне та методичне забезпечення системи охорони здоров'я з питань безпеки ЛЗ
- Здійснення збору, аналізу та узагальнення інформації про безпеку та ефективність застосування ЛЗ, отриманої від лікарів, виробників, міжнародних організацій
- Здійснення контролю за функціонуванням ФН в системі охорони здоров'я та виробництва (представництва) ЛЗ
- Підготовка пропозицій для МОЗ України про повну чи тимчасову заборону медичного застосування ЛЗ, внесення доповнень чи змін в інструкцію для медичного застосування ЛЗ
- Проведення спеціалізованої експертної оцінки перереєстраційних матеріалів стосовно безпеки ЛЗ

В Україні Інструкцією, затвердженою наказом МОЗ, встановлено наступний порядок надходження інформації про ПР/ПД ЛЗ до МОЗ України від лікарів та лікувально-профілактичних установ:

1. Вся інформація про побічні реакції/побічні дії лікарських засобів надходить до Центру.

2. Інформація про побічні реакції/побічні дії лікарських засобів надходить до Центру від:

– лікарів, фармацевтів та медичних працівників незалежно від відомчого підпорядкування і форм власності;

– виробників/власників реєстраційного посвідчення або їх уповноважених представників;

– уповноважених міжнародних організацій (Всесвітня організація охорони здоров'я – далі ВООЗ, Європейське співтовариство – далі ЄС, тощо);

– медичних інформативних джерел та наукових видань;

– громадських організацій, які презентують інтереси споживачів лікарських засобів, а також громадян;

– комісії з питань етики (під час клінічних випробувань лікарських засобів);

– регіональних відділень.

3. Центр отримує інформацію про побічні реакції/побічні дії лікарських засобів, систематизує, аналізує відповідно до термінів, що надані у цієї Інструкції та готує інформаційні повідомлення, аналітичні огляди, експрес інформацію, методичні рекомендації, пропозиції МОЗ України щодо зміни інструкції для медичного застосування і обігу лікарських засобів, тощо.

4. Звіти про підозрювані серйозні побічні реакції Центр має направляти до ВООЗ через бюро ВООЗ в Україні, а копії – до Агенції ЄС. Безпосередній контакт з хворим та встановлення ПД/ПР ЛЗ здійснюється лікарем. Оптимальне здійснення стандартних спеціальних алгоритмів вимагає уніфікації термінів, якими мають користуватися різні за фахом лікарі. У наказі МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду за

побічними реакціями лікарських засобів, дозволених для медичного застосування», а також у наказі «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 27.12.2006 № 898» від 29.11.2012 р. № 1005 визначені основні терміни, які необхідно знати лікарям для заповнення карти-повідомлення (Форма № 137/0) (Додаток №1).

1. Вірогідна побічна реакція – клінічні прояви, які включають зміни лабораторних показників і виникають під час приймання лікарського засобу, але напевно чи мають стосунок до супутніх захворювань або інших факторів, регресують після відміни лікарського засобу і при повторному призначенні цього лікарського засобу факт їх виникнення повторно невідомий.

2. Достовірна побічна реакція – клінічні прояви, які включають зміни лабораторних показників і виникають під час прийому лікарського засобу, Але не можуть бути пояснені наявністю існуючих захворювань і впливом інших факторів та хімічних речовин, що регресують після відміни приймання лікарського засобу і виникають при його повторному призначенні.

3. Місцеві реакції – реакції, які виникають у місці застосування лікарського засобу.

4. Можлива побічна реакція – клінічні прояви, які включають зміни лабораторних показників і виникають під час приймання лікарського засобу, пояснюються наявністю супутніх захворювань або прийманням інших лікарських засобів чи хімічних речовин і для яких реакція на відміну лікарського засобу невідома.

5. Непередбачувана побічна реакція/явище – побічна реакція/явище, характер або ступінь вияву якої не відповідає наявній інформації про лікарський засіб, представлений у брошурі дослідника (для досліджуваного лікарського засобу).

6. Несерйозна побічна дія – будь-яка побічна дія, яка не відповідає критеріям, визначеним як серйозна побічна дія.

7. Передбачувана побічна дія – побічна дія, характер або ступінь вияву якої відповідає наявній інформації про лікарський засіб в аркуші-вкладиші

та/або інструкції для медичного застосування лікарського засобу (для дозволеного до медичного застосування лікарського засобу).

8. Передбачувана побічна реакція/явище – побічна реакція/ явище, характер або ступінь вияву якої відповідає наявній інформації про лікарський засіб, представленій у брошурі дослідника (для досліджуваного лікарського засобу).

9. Побічна реакція, яка не піддається класифікації – повідомлення про побічну реакцію, виникнення якої підозрюється, але яку не можна оцінити через недостатність інформації або наявність суперечностей у цій інформації.

10. Побічний ефект – небезпечна властивість лікарського засобу при його медичному застосуванні, яка не пов'язана з дозовим режимом лікарського засобу.

11. Реакції на відміну лікарського засобу – побічна реакція, яка виникає при різкому припиненні приймання лікарського засобу.

12. Реакції взаємодії – реакції, які виникають на фоні приймання декількох лікарських засобів і є наслідком їх взаємодії у фармакодинамічній та/або фармакокінетичній фазах.

13. Серйозна побічна дія – будь-яка несприятлива, небезпечна для життя побічна дія, яка виникає при медичному застосуванні лікарського засобу та призводить до госпіталізації пацієнта або збільшення терміну госпіталізації, інвалідизації, смерті досліджуваного, та спричиняє аномалії розвитку плода та вроджені аномалії.

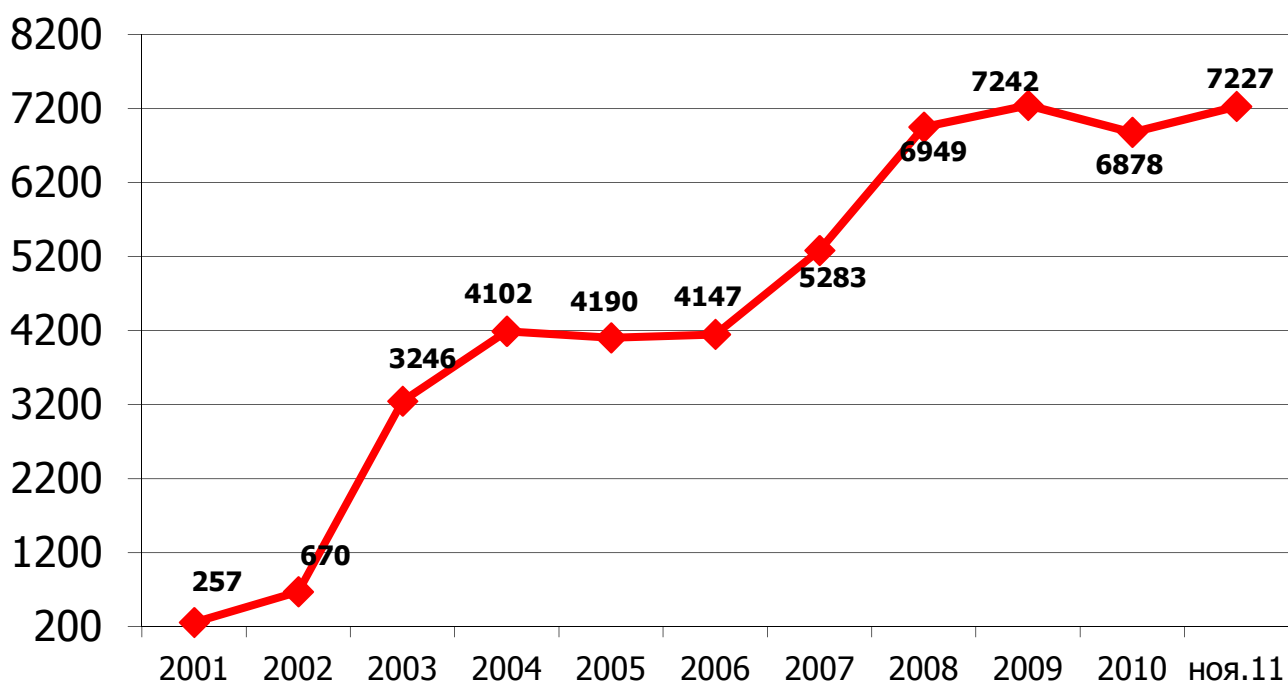
14. Сигнал – інформація про можливий причинно-наслідковий зв'язок між побічним явищем та прийманням лікарського засобу, про який раніше не було нічого відомо або відомості були недостатні (коли таких сигналів більше одного – інформація якісна, а подія серйозна), що подається в Центр та замовнику лікарем за встановленою цією Інструкцією формою.

14. Сумнівна побічна реакція – клінічні прояви, які включають зміни лабораторних показників, що виникають через відсутність чіткого зв'язку з часом приймання лікарського засобу. Причиною виникнення цієї реакції можуть бути

інші фактори (приймання інших лікарських засобів, супутні захворювання, хімічні речовини тощо).

15. Умовна побічна реакція – клінічні прояви, у тому числі зміни лабораторних показників, які належать до побічних реакцій, але вимагають отримання додаткових даних для точної оцінки.

### Динаміка надходження повідомлень про ПР до ДФЦ МОЗ України, які введені у базу даних ПР ЛЗ (2001-2011)



### ТОП-10 ЛЗ (за МНН), на які надійшла найбільша кількість повідомлень про ПР ЛЗ (2011 р.)

МНН	кількість
Ceftriaxone	337
Amoxicillin and enzyme inhibitor	213
Diclofenac	177
Levofloxacin	168
Amoxicillin	144
Electrolytes in combination with other drugs	142
Lamivudine/Zidovudine	130
Enalapril	116
Ciprofloxacin	114
Pentoxifylline	112

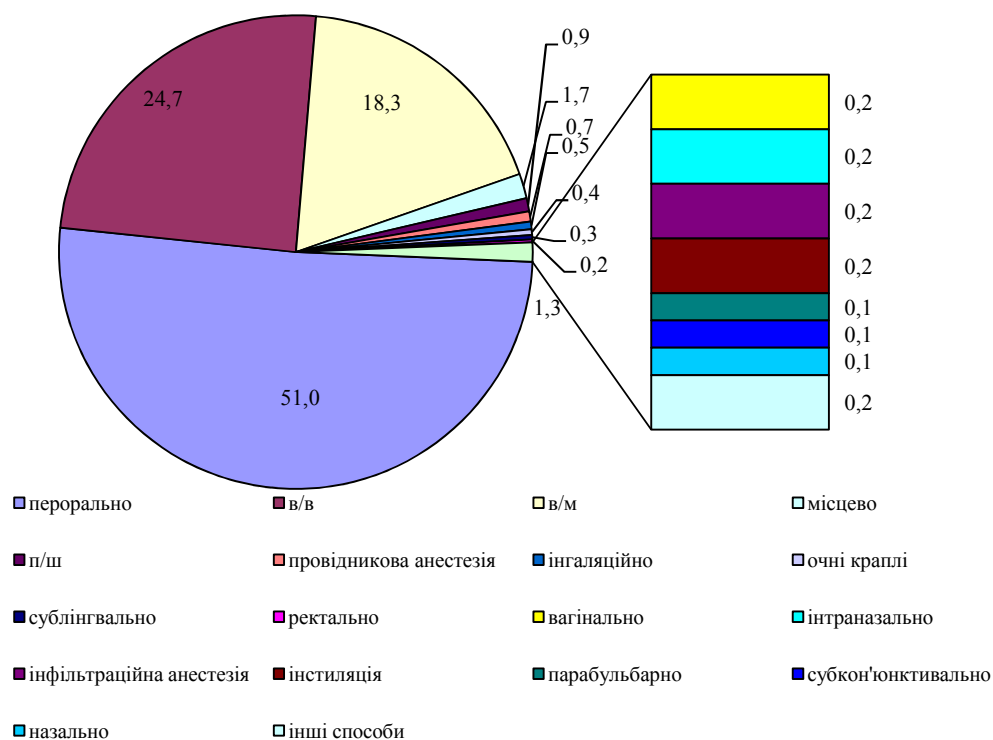
**Розподіл випадків ПР серед фармакотерапевтичних груп ЛЗ  
та обсяги продаж ЛЗ у натуральному вираженні (в упаковках) (2010)**

Фармакотерапевтична група ЛЗ (АТС)	За кількістю ПР (%)		За обсягом продажу (%)	
	2009	2011	2009	2011
J Антимікробні засоби для системного застосування	32,9	35,9	8.9	9.2
C Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	15,9	15,6	10.3	10.6
N Засоби, що діють на нервову систему	11,1	11,2	22.2	21
A Засоби, що впливають на систему травлення і метаболізм	10,7	10,9	19.6	19.4
M Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	7,6	8,2	4.9	5.3
B Засоби, що впливають на систему крові і гемопоез	10,9	8,1	6.8	6.7
R Засоби що діють на респіраторну систему	5,6	5,4	13.2	13.4
L Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби	1,1	1,1	0.7	0.6
D Дерматологічні засоби	1,4	0,8	8.5	8.9
G Засоби, що впливають на сечостатеву систему і статеві гормони	0,6	0,8	1.5	1.5
S Засоби, що діють на органи відчуття	0,8	0,7	1.9	1.8
V Різні засоби	0,7	0,5	0.3	0.4
H Препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів)	0,5	0,5	0.6	0.6
P Протипаразитарні засоби, інсектициди і репеленти	0,2	0,3	0.6	0.6

**Системні прояви ПР ЛЗ, повідомлення про які надійшли до Центру (2011)**

Системні ураження	Випадків	
	абс.	%
алергічні реакції	3869	52,2
порушення шлунково-кишкового тракту	989	13,3
порушення центральної і периферичної нервової системи	828	11,2
серцево-судинні розлади	501	6,8
порушення організму в цілому (загальні порушення)	372	5,0

порушення органів дихання	279	3,8
Інші порушення	577	7,8



**Рисунок. Розподіл ПР в залежності від способу застосування ЛЗ**

**Міжнародні непатентовані назви ЛЗ при медичному застосуванні яких ПР закінчилися летально (2010 р.)**

	МНН
1.	Nimesulide, Ciprofloxacin
2.	Ceftriaxone, Procaine
3.	Lidocaine, Sodium chloride
4.	Suxamethonium
5.	Ceftriaxone, Procaine
6.	Bupivacaine
7.	Alteplase
8.	Diclofenac, Diclofenac

	МНН
9.	Paracetamol

**NB! 43 % випадків летальних наслідків ПР ЛЗ були результатом безвідповідального самолікування та допущених при цьому помилок**

Найбільш поширені медичні помилки як причина виникнення ПР ЛЗ:

- не врахування протипоказань (49,7%);
- порушення дозового режиму та способу введення ЛЗ (44,6%);
- не врахування даних анамнезу (3,4%);
- одночасне застосування несумісних препаратів (2,3%).

**Реальний вклад системи фармаконагляду України у процес безпечного застосування ЛЗ:**

Станом на сьогодні, виробник препарату Антраль у квітні 2011 р. вніс зміни в інструкцію для медичного застосування, де зазначив раніше невідомі ПР. Тому станом на сьогодні усі раніше непередбачені ПР цього ЛЗ розцінюються як передбачені.

Стосовно препаратів Тівортін та Афлубін, за результатами проведеного аналізу, на локальному рівні в Україні сформовано сигнали:

- Тівортин – нудота, коливання артеріального тиску, біль у ділянці серця, тахікардія, озноб;
- Афлубін – шкірні висипання.

Оскільки кількість повідомлень про інші непередбачені прояви ПР при застосуванні цих та інших ЛЗ, які були зареєстровані в Україні не перевищує двох, то за ними продовжується пильне спостереження.

За результатами післяреєстраційного нагляду у 2010 р. в інструкції для медичного застосування близько 200 ЛЗ були внесені зміни та доповнення у розділі, де відображується інформація з безпеки. Зокрема, це стосувалося ЛЗ на які надходили повідомлення про непередбачені ПР. За достатньої кількості інформації та встановлення причинно-наслідкового зв'язку між ПР та застосуванням ЛЗ Глутаргін виробництва ФК «Здоров'я» (Україна) та Ереспал виробництва компанії «Серв'є» (Франція) усіх форм випуску у розділ «Побічні реакції» інструкцій для медичного застосування були внесені зміни та доповнення.



Щодо Ереспалу то ці зміни були внесені не лише в Україні, а й в усіх країнах, де він макетується компанією.

<b>Рік</b>	<b>Назва</b>	<b>Рішення</b>
1996	Фенацетин	Заборонено медичне застосування
1996	Циметидин	Заборонено медичне застосування
1999	Гемодез	Заборонено медичне застосування
2001	Фенілбутазон (бутадіон)	Обмежено медичне застосування
2002	Гентаміцин	Обмежено медичне застосування
2003	Нітрофурал (фурацилін)	Заборонено медичне застосування таблетованих форм перорально
2003	Нітрофурани	Обмежено медичне застосування
2003	Препарати, що містять кавакава	Заборонено медичне застосування
2003	Дезінтоксикаційні розчини, що містять низькомолекулярний полівінілпиралідон	Обмежено медичне застосування
2005	Метамізол натрію (анальгін)	Обмежено медичне застосування
2005	Рофекоксиб (рофіка, денемол)	Обмежено медичне застосування
2006	Тіоридазин (сонапакс, ридазин)	Обмежено медичне застосування
2006	Еуфілін	Заборонено медичне застосування лікарських форм, що містять стабілізатор етилендіамін
2007- 2008	Препарати німесулід	Обмежено медичне застосування
2007	Препарати Озельтамівіру (таміфлю)	Внесено зміни в Інструкцію з питань безпеки
2009	Комбіновані препарати, які містять німесулід і парацетамол резорбтивної дії	Заборонено медичне застосування

2009	Римонабант (Акомплія)	Заборонено медичне застосування
2009	Ефалізумаб (Раптіва)	Заборонено медичне застосування
2010	Сибутрамін	Заборонено медичне застосування
2010	Розиглітазон	Заборонено медичне застосування

### **Можливості та завдання системи фармаконагляду в Україні:**

- Побудова прогнозів щодо частоти виникнення ПР в залежності від частоти застосування ЛЗ
- Виявлення небезпечних ЛЗ за результатами ФН
- Визначення груп ризику призначення фармакотерапії
- Виявлення типових медичних помилок як причини виникнення ПР та розробка заходів щодо їх усунення
- Проведення просвітницької роботи серед населення з метою формування відповідального самолікування
- Впровадження моніторингу стаціонарів як прогресивного методу збору інформації про ПР ЛЗ

КАРТА-ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ (ПР) та/або відсутність ефективності (ВЕ) лікарського засобу (ЛЗ) при його медичному застосуванні

МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ  
Форма № 137/о

I. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

1. Ініціали пацієнта	2. Номер історії хвороби/ амбулаторної карти	3. Дата народження			4. Стать	5. Наслідок ПР та/або ВЕ	
		день	місяць	рік		<input type="checkbox"/> видужання	<input type="checkbox"/> видужання з наслідками
						<input type="checkbox"/> видужує	<input type="checkbox"/> смерть не від ПР та/або ВЕ
						<input type="checkbox"/> без змін	<input type="checkbox"/> смерть, можливо, від ПР та/або ВЕ
						<input type="checkbox"/> невідомо	<input type="checkbox"/> смерть в результаті ПР та/або ВЕ
6. Початок ПР/ВЕ (дата, час) / / / , / / /		7. Закінчення ПР (дата, час) / / / , / / /			9. Категорія ПР/ВЕ		
8. Опис ПР/зазначення ВЕ ЛЗ (включно з даними лабораторно - інструментальних досліджень, які стосуються ПР та/або ВЕ)					<input type="checkbox"/> смерть пацієнта / __/__/____/		
					<input type="checkbox"/> загроза життю		
					<input type="checkbox"/> госпіталізація амбулаторного пацієнта		
					<input type="checkbox"/> продовження термінів госпіталізації		
					<input type="checkbox"/> тривала або тимчасова непрацездатність, інвалідність		
					<input type="checkbox"/> вроджені вади розвитку		
					<input type="checkbox"/> інша важлива медична оцінка		
					<input type="checkbox"/> нічого з вищезазначеного		

II. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПІДОЗРЮВАНИЙ ЛЗ (ПЛЗ), ВИРОБНИКА ПЛЗ (для вакцин додатково див. зворотний бік карти)

10. ПЛЗ (торгове найменування, лікарська форма)	11. Виробник, країна			12. Номер серії	
13. Показання для призначення (за можливості зазначити шифр по МКХ-10)	14. Разова доза	15. Кратність приймання	16. Спосіб уведення	17. Початок терапії ПЛЗ	18. Закінчення терапії ПЛЗ
				/__/__/____/	/__/__/____/

III. ІНФОРМАЦІЯ ПРО СУПУТНІ ЛЗ (за винятком препаратів, які застосовувалися для корекції наслідків ПР)

19. Супутні ЛЗ (торгове найменування, лікарська форма, виробник)	20. Показання (за можливості по МКХ-10)	21. Разова доза	22. Кратність приймання	23. Спосіб уведення	24. Початок терапії	25. Закінчення терапії
26. Інша важлива інформація (діагнози, алергія, вагітність із зазначенням тривалості тощо)						

#### IV. ЗАСОБИ КОРЕКЦІЇ ПР

<input type="checkbox"/> <b>Відміна ПЛЗ</b> Чи супроводжувалась відміна ПЛЗ зникненням ПР?	<input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні
<input type="checkbox"/> <b>Повторне призначення ПЛЗ</b> Чи відмічено поновлення ПР після повторного призначення ПЛЗ?	<input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні
<input type="checkbox"/> <b>Зміна дозового режиму ПЛЗ (зниження/підвищення, зазначити наскільки):</b> Чи відмічено поновлення ПР/ВЕ після зміни дозового режиму ПЛЗ?	<input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні
<input type="checkbox"/> <b>Корекцію ПР не проводили</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Медикаментозна терапія ПР (зазначити ЛЗ, дозовий режим, тривалість призначення):</b>	

#### V. ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВИЙ ЗВ'ЯЗОК МІЖ КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ПР ТА ПЛЗ

<input type="checkbox"/> визначений	<input type="checkbox"/> імовірний	<input type="checkbox"/> можливий	<input type="checkbox"/> сумнівний	<input type="checkbox"/> не підлягає класифікації	<input type="checkbox"/> не визначений
-------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	---	--

#### VI. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПОВІДОМНИКА

<b>27. П.І.Б повідомника, тел./факс, e-mail</b>	<b>28. Повідомлення надає</b>	<b>29. Назва та місцезнаходження закладу охорони здоров'я або заявника</b>		
	<input type="checkbox"/> лікар <input type="checkbox"/> провізор <input type="checkbox"/> фармацевт <input type="checkbox"/> медсестра <input type="checkbox"/> фельдшер <input type="checkbox"/> акушер <input type="checkbox"/> заявник			
<b>30. Джерело повідомлення (пункти 30-32 тільки для заявника)</b>  <input type="checkbox"/> лікар <input type="checkbox"/> пацієнт <input type="checkbox"/> дослідження <input type="checkbox"/> література <input type="checkbox"/> інше	<b>31. Номер повідомлення, присвоєний заявником</b>	<b>32. Дата отримання заявником</b>	<b>33. Тип повідомлення</b>	<b>34. Дата заповнення</b>
			<input type="checkbox"/> первинне <input type="checkbox"/> наступне <input type="checkbox"/> заключне	

**Повідомлення заповнюється та надається за місцезнаходженням: Державний експертний центр МОЗ, Управління післяреєстраційного нагляду, вул. Ушинського, 40, м. Київ, 03151; тел./факс: +38 044 4984358; e-mail: [vigilance@pharma-center.kiev.ua](mailto:vigilance@pharma-center.kiev.ua); електронна форма повідомлення розміщена на [www.pharma-center.kiev.ua](http://www.pharma-center.kiev.ua)**

## Іа. ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ У ВИПАДКУ ПІДОЗРЮВАНОЇ ПОБІЧНОЇ РЕАКЦІЇ НА ВАКЦИНИ АБО АЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ

### Категорія імунізації або туберкулінодіагностика

- масова кампанія
- щеплення за віком
- у школі
- медичний кабінет для від'їжджаючих у турпоїздку
- проведення туберкулінодіагностики
- інше

### Категорія несприятливої події після імунізації або туберкулінодіагностики

- реакція на вакцину
- програмна помилка
- збіг у часі
- реакція, викликана ін'єкцією/страхом уколу
- невідомо

### Номер дози (для вакцини)

- перший
- четвертий
- другий
- п'ятий
- третій
- > п'ятого

### Місце введення вакцини/ алергену туберкульозного

- ліве плече
- праве плече
- плече (без уточн.)
- ліве стегно
- праве стегно
- стегно (без уточн.)
- ліве передпліччя
- праве передпліччя
- передпліччя (без уточн.)

### Шлях уведення вакцини/ алергену туберкульозного

- перорально
- внутрішньом'язово
- внутрішньошкірно
- підшкірно
- інше \_\_\_\_\_

### Термін зберігання

/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_  
/

## ВИМОГИ ДО ЗАПОВНЕННЯ

карти-повідомлення про побічну реакцію та/або відсутність ефективності лікарського засобу при його медичному застосуванні (заповнюють лікар, провізор, фельдшер, акушер, фармацевт, медична сестра, заявник)

Розділ I. Загальна інформація: міститься інформація про пацієнта та ПР та/або ВЕ (якщо повідомлення стосується лікарського засобу, який приймала вагітна жінка або жінка, яка годує грудьми, а побічна реакція виникла у плода чи у дитини, то надаються дані і про матір, і про дитину (у випадку плода – гестаційний вік).

У графах зазначаються:

1. Ініціали пацієнта (поле обов'язкове для заповнення!).
2. Номер історії хвороби/амбулаторної карти (поле обов'язкове для заповнення!).
3. Дата народження (поле обов'язкове для заповнення! Необхідно зазначити день, місяць та рік народження).
4. Стать: жінка або чоловік.
5. Наслідок побічної реакції та/або відсутності ефективності: відмічається відповідна позиція.
6. Початок побічної реакції та/або відсутності ефективності лікарського засобу (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються день, місяць, рік та час виникнення побічної реакції або відсутність ефективності. У випадках, коли невідома точна дата початку побічної реакції та/або відсутності ефективності, зазначаються місяць і рік або рік.
7. Закінчення побічної реакції: зазначаються день, місяць, рік та час закінчення побічної реакції. Зазначаються в разі, коли на момент подання повідомлення проявів побічної реакції уже немає.
8. Опис побічної реакції/ відсутності ефективності лікарського засобу (поле обов'язкове для заповнення!): детально описуються прояви побічної реакції, а також короткий опис усієї клінічної інформації, яка може стосуватися

виявленої побічної реакції, або надається інформація щодо відсутності ефективності. За можливості копії виписок з амбулаторної карти або історії хвороби додаються до карти.

9. Категорія побічної реакції: відмічаються відповідні позиції.

Розділ II. Інформація про підозрюваний лікарський засіб, виробника підозрюваного лікарського засобу.

У графах зазначаються:

10. Підозрюваний лікарський засіб (торгове найменування, лікарська форма) (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються торгове найменування лікарського засобу, який підозрюється у причетності до виникнення побічної реакції, його лікарська форма.

11. Виробник, країна: зазначаються виробник підозрюваного лікарського засобу (повне найменування), країна.

12. Номер серії: зазначається номер серії підозрюваного лікарського засобу.

13. Показання для призначення: зазначається діагноз (із зазначенням шифру по МКХ-10), з приводу якого призначався підозрюваний лікарський засіб.

14. Разова доза: зазначається разова доза підозрюваного лікарського засобу.

15. Кратність приймання: зазначається кратність приймання підозрюваного лікарського засобу.

16. Спосіб уведення: зазначається спосіб уведення підозрюваного лікарського засобу.

17. Початок терапії підозрюваним лікарським засобом: зазначаються день, місяць та рік призначення підозрюваного лікарського засобу. У випадках, коли точна дата початку невідома, зазначаються місяць і рік або рік початку прийому ПЛЗ.

18. Закінчення терапії підозрюваним лікарським засобом: зазначаються день, місяць та рік закінчення прийому підозрюваного лікарського засобу. У

випадках, коли підозрюваний лікарський засіб не відміняли, зазначається: лікування триває.

Розділ Па. Додаткова інформація у випадку підозрюваної побічної реакції на вакцини та алерген туберкульозний: відмічаються відповідні позиції у графах.

Розділ П. Інформація про супутні лікарські засоби (зазначаються усі лікарські засоби, які приймав пацієнт одночасно з підозрюваним, за винятком препаратів, які застосовувалися для корекції наслідків побічної реакції).

У графах зазначаються:

19. Супутні лікарські засоби (торгове найменування, лікарська форма, виробник): зазначаються торгове найменування супутніх лікарських засобів, які призначались, лікарська форма, виробник.

20. Покази для призначення: зазначається діагноз (із зазначенням шифру за МКХ-10), з приводу якого призначався супутній лікарський засіб.

21. Разова доза: зазначається разова доза супутнього лікарського засобу.

22. Кратність приймання: зазначається кратність приймання супутнього лікарського засобу.

23. Спосіб уведення: зазначається спосіб уведення супутнього лікарського засобу.

24. Початок терапії: зазначаються день, місяць та рік початку терапії супутнім лікарським засобом. У випадках, коли точна дата початку невідома, зазначаються місяць і рік або рік початку прийому.

25. Закінчення терапії: зазначаються день, місяць та рік закінчення прийому супутнього лікарського засобу. У випадках, коли супутній лікарський засіб не відміняли, зазначається: лікування триває.

26. Інша інформація (діагнози, алергія, вагітність із зазначенням тривалості тощо): зазначаються діагнози, не зазначені у показах до призначення підозрюваного та супутніх лікарських засобів, алергологічний анамнез, інші дані, які могли вплинути на розвиток побічної реакції, але безпосередньо з нею не пов'язані.



Розділ IV. Засоби корекції побічної реакції (відмічаються потрібні пункти).

Розділ V. Причинно-наслідковий зв'язок між клінічними проявами побічної реакції та підозрюваним лікарським засобом (відмічаються потрібні пункти).

Розділ VI. Інформація про повідомника.

У графах зазначаються:

27. Прізвище, ім'я, по батькові повідомника, телефон/факс, e-mail (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються прізвище, ім'я, по батькові повідомника, контактний телефон/факс, по можливості – e-mail повідомника.

28. Повідомлення надає: відмічається потрібна категорія.

29. Назва та місцезнаходження закладу (поле обов'язкове для заповнення!): зазначаються назва та місцезнаходження закладу охорони здоров'я, де працює повідомник.

30-32. Відповідні поля заповнюються тільки у випадках, якщо повідомлення надає відповідальна особа заявника.

33. Тип повідомлення: відмічається «початкове», якщо повідомлення надається вперше; «наступне» - якщо повідомлення уточнює інформацію попередньо наданого повідомлення; «заключне» - якщо усі поля форми заповнені.

34. Дата повідомлення: зазначається дата заповнення повідомлення.

## Практична частина

**Завдання 6.** Заповніть таблицю 6.

**Таблиця 6. Клінічні види побічної дії лікарських засобів.**

Види побічної дії ліків	Залежність від дози	Залежність від тривалості застосування	Легко перед- бачувані	Важко перед- бачувані
1. Фармакодинамічні 2. Токсичні 3. Алергічні 4. Синдром “відміни” 5. Мутагенні, тератогенні, ембріотоксичні 6. Ідіосинкразія 7. Медикаментозна залежність 8. Вторинні побічні ефекти: <ul style="list-style-type: none"> <li>• дисбактеріоз</li> <li>• кандидамікоз</li> </ul> 9. Синдром “обкрадування”				

**Завдання 7.** Заповніть таблицю 7.

**Таблиця 7. Механізми і приклади можливої взаємодії ліків.**

Вид взаємодії	Механізм розвитку	Приклади
1. Фармацевтична		
2. Фармакокінетична на рі- вні: <ul style="list-style-type: none"> <li>• абсорбції</li> <li>• розподілу</li> </ul>		

<ul style="list-style-type: none"> <li>• зв'язування з білками крові і тканинами</li> <li>• біотрансформації</li> <li>• виведення із сечею і жовчю</li> </ul>		
<p>3. Фармакодинамічна на рівні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• конкуренції за рецептори</li> <li>• впливу на медіатори</li> <li>• зміни чутливості рецепторів.</li> </ul>		

### *III. Навчальні задачі*

**Завдання 1.** Хвора 39 років відмічає погіршення самопочуття, головний біль, біль у м'язах і суглобах, болючу висипку на шкірі, яка розвинулась через 8 годин після ін'єкцій пеніциліну та анальгіну з приводу гострого отиту. Об'єктивно: Загальний стан хворої важкий, температура тіла - 39,2°C. Шкірні покриви різко гіперемовані, на тулубі і кінцівках – множинні міхурі великих розмірів, ерозивні ділянки з обривками епідермісу. Симптом Нікольського різко позитивний. Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 2.** Хвора А., 27 років, поступила в ургентному порядку в лікарню зі скаргами на нудоту, блювоту, утруднене дихання, свербіж шкіри. Захворіла раптово, 1 годину тому після ін'єкції пеніциліну. Об'єктивно: загальний стан важкий, на шкірі уртикарний висип. Дихання стридорозне, тони серця ослаблені, систолічний шум на верхівці, АТ – 40/0 мм рт.ст. пульс – 130 за хвилину, нитковидний, живіт болючий. На ЕКГ: зміщення інтервалу

ST, негативний T в грудних відведеннях. Чим можна пояснити утруднене дихання при даному стані? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 3.** У жінки, 35 років, через 30 хв. після внутрішньом'язової ін'єкції ампіциліну з'явилися різка загальна слабкість, свербіж обличчя та рук, нудота, кашель, задишка, біль у грудній клітці. Об'єктивно: ціаноз, набряк повік, обличчя, шиї, шкіра волога з червоною висипкою. пульс - 120 за хвилину, АТ – 70/20 мм рт.ст., тони серця глухі, дихання часте, поверхневе з великою кількістю різнокаліберних вологих хрипів. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 4.** Чоловіку, 40 років, з гіпертонічною хворобою був призначений лікарський засіб, який за 3 дні поліпшив стан хворого та нормалізував рівень АТ. Через деякий час пацієнт звернувся до лікаря зі скаргами на непродуктивний кашель, який не змінювався після вживання протикашльових засобів і спричинив порушення сну хворого. В анамнезі обструктивних захворювань легень немає. Який препарат найбільш імовірно приймав хворий?

**Завдання 5.** Мати дитини 3 років помітила в неї напади частого серцебиття, задишку, які виникають раптово і тривають близько 3 год. Об'єктивно: шкіра бліда, періоральний ціаноз, пульсація шийних вен. Над легеньми – везикулярне дихання. Межі серця в нормі, тони приглушені, пульс – 180 за хвилину, АТ – 80/55 мм рт.ст. На ЕКГ: зареєстровано пароксизмальну тахікардію з аберантними комплексами QRS. Уведення якого препарату протипоказано для лікування нападу в даного хворого?

**Завдання 6.** У 10-річного хлопчика на фоні вживання ампіциліну гостро розвинулась медикаментозна алергія у вигляді генералізованої кропивниці, масивного набряку Квінке. Стан дитини тяжкий. З яких препаратів слід розпочати інтенсивну терапію?

**Завдання 7.** Хворий Н., 23 років скаржиться на підвищення температури тіла до 39,5 °С, наростаючу головну біль з нудотою та блюванням. Захворювання розвилось гостро на протязі 2 днів. Об'єктивно: виявляються оболонкові симптоми (ригідність шийних м'язів, симптом Керніга), підвищені сухожилкові рефлексії, черевні знижені. Цереброспінальна рідина каламутна, гнійна, витікає під підвищеним тиском, виявляється нейтрофільний плеоцитоз, підвищений вміст білка, знижений рівень цукру та хлоридів. Спостерігається гіперлейкоцитоз крові та збільшення ШОЕ. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 8.** У новонародженого на 5 день розвинувся септичний стан, що супроводжувався підвищенням температури до 40,0 °С, з явищами вираженої інтоксикації: блідість, блювання, задишка, занепокоєння, судоми. Виник дисемінований висип (пухирці з геморагічним вмістом) на шкірі, слизових оболонках ротової порожнини, глотки, кон'юнктиви. Мати дитини страждає на генітальний герпес. В легенях жорстке дихання та дрібнопухирцеві хрипи. Відмічається збільшення печінки. Який найбільш вірогідний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 9.** Дитина 7 місяців захворіла гостро взимку з підвищення температури до 39 °С, неспокою, блювання, рідких випорожнень. При огляді: незначні катаральні явища з боку верхніх дихальних шляхів, живіт урчить, випорожнення водянисті, кожної години, шкіра суха, тургор тканин знижений. Бактеріологічне дослідження калу негативне. Який метод лікування є першочерговим? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 10.** Хвора 43 р., звернулася за допомогою на 10-й день від початку захворювання зі скаргами на гарячку, головний біль, кволість, сухий кашель. Загальний стан середньої тяжкості, температура тіла - 38,8 °С, квола.

Шкіра бліда, на передній стінці живота поодинокі розеолезні висипання. Язик сухий, з відбитками зубів, обкладений білим нальотом. В легенях жорстке дихання, ослаблене справа в нижній долі, ЧД 30 за хвилину: Тони серця ослаблені, ритмічні, ЧСС 68 за хвилину, АТ 100/60 мм рт.ст. Живіт здутий, гепато-лієнальний синдром. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз трихінельоз. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

**Завдання 11.** Хворому, що страждає тромбофлебітом, із приводу якого він проходив курс лікування неодикумарином, був призначений доксицикліна гідрохлорид. Через тиждень у нього виник геморагічний синдром (петехії, кровоточивість ясен, гематурія). Визначте причину цього ускладнення.

**Завдання 12.** Хворий із залишковими явищами інсульту, що приймає щодня прозерин, відчув раптово біль у правому підребер'ї, нудоту. Був введений атропін, але поліпшення не настало. З анамнезу відомо, що протягом 3 років хворий страждає хронічним холециститом. Чому не було ефекту від введення атропіну? Визначте вид взаємодії ліків.

**Завдання 13.** У хворого в ході операції з приводу апендициту, що проводилася під місцевою анестезією, раптово втратилася свідомість, виникли клоніко-тонічні судоми, потім настала релаксація м'язів, зупинка дихання, колапс. Встановіть причину ускладнення і сплануйте заходи допомоги.

**Завдання 14.** Хворий приймає адельфан-езидрекс, целанід, гіпотіазид, які призначені терапевтом. Які можливі ускладнення при спільному застосуванні цих препаратів? Запропонуйте рекомендації для попередження цих ускладнень.

#### *IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу*

##### **Т е с т и   в и х і д н о г о   р і в н я**

**Тест 1.** У хворої на системний червоний вовчак, яка лікується в терапевтичному стаціонарі, при переливанні свіжозамороженої плазми розвинулась гіперемія шкірного покриву, набряк Квінке. Хвора занепокоєна, дихання утруднене, ціаноз слизових оболонок, холодний піт, гучне свистяче дихання. Пульс 126 в 1хв., ниткоподібний, АТ 90/60 мм рт.ст. Які першочергові заходи необхідно взяти?

- A. Ввести допамін та розчин лактосулу в/в
- B. Ввести еуфілін та гідрокарбонат натрію
- C. Припинити переливання плазми, ввести 0,3мл 0,1% розчину адреналіну підшкірно
- D. Припинити переливання плазми, ввести лазикс та реополіглюкін в/в
- E. Припинити переливання плазми, ввести серцеві глікозиди та еуфілін в/в

**Тест 2.** Відомо, що хворий отримує лікування нейролептиками, зокрема аміназином. Має місце артеріальна гіпотензія з явищами ортостатичного колапсу. Хворому протипоказане введення:

- A. Адреналіну
- B. Атропіну
- C. Кордіаміну
- D. Кофеїну
- E. Сульфокамфокаїну

**Тест 3.** В ранньому післяопераційному періоді у хворого наступила зупинка дихання, обумовлена відновленням дії недеполяризуючих міорелаксантів. Який специфічний антидот необхідно використати?

- A. Активоване вугілля
- B. Атропін
- C. Налоксон
- D. Прозерін
- E. Унітіол

**Тест 4.** В реанімаційне відділення доставлена хвора 45 років без свідомості. Шкіра холодна, бліда, суха, акроціаноз. Щільний набряк обличчя, тіла, го-мілок, температура тіла – 33°C. Сухожильні рефлексії в'ялі. пульс - 50/хв., малий, ритмічний. АТ- 90/60 мм рт.ст. Тони серця різко послаблені. Ди-хання рідке, глибоке. Лабораторно: гіпохромна анемія, гіперхолестеріне-мія, високий рівень ТТГ крові. Який препарат необхідно призначити в пе-ршу чергу?

- A. Анаприлін
- B. Глюкоза
- C. Мерказоліл
- D. Преднізолон
- E. Трийодтиронін

**Тест 5.** Які трансфузійні препарати краще усувають порушення мікроциркуляції?

- A. Альбумін
- B. Желатиноль
- C. Реополіглюкін, альбумін
- D. Цільна кров, плазма

**Еталони відповідей**

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	C	A	D	E	C



## Тести кінцевого рівня знань

Тест №1.

При тривалому застосуванні діуретиків можуть виникати такі порушення окрім:

- А. Гіпокаліємія.
- Б. Порушення статевої функції у чоловіків.
- В. Зниження толерантності до глюкози.
- Г. Подагра.
- Д. Синдром Рейно.

Тест №2.

Який з перерахованих факторів буде найменш сприяти розвитку ототоксичної дії аміноглікозидів?

- А. Порушення функції нирок.
- Б. Похилий вік хворого.
- В. Порушення функції печінки.
- Г. Комбінований прийом з фуросемидом.
- Д. Гостра респіраторна інфекція з порушенням функції дихальних шляхів.

Тест №3.

Розвиток недостатності якого вітаміну можна очікувати у жінок при тривалому застосуванні оральних контрацептивів?

- А. Фолієвої кислоти.
- Б. Ретінола.
- В. Тіаміну.
- Г. Піридоксину.
- Д. Рибофлавіну.

Тест №4.

Призначення якого з перерахованих вітамінів протягом вагітності може сприяти розвитку вад у дитини (тератогенна дія)?

- А. Тіамін.
- Б. Піридоксин.
- В. Ретінол.
- Г. Аскорбінова кислота.
- Д. Рибофлавін.

Тест №5.

При раптовому припиненні прийому клофеліну у хворого розвинулась гіпертонічна криза. Який тип побічної реакції спостерігається у хворого?

- А. Токсична дія.
- Б. Алергічна реакція.
- В. Місцева реакція.
- Г. Реакція на відміну ЛЗ.
- Д. Канцерогенна реакція.

Тест №6.

Що відносять до тератогенної дії лікарських засобів?

- А. Вплив на генетичний апарат клітин.
- Б. Розвиток аномалій розвитку у дитини.
- В. Підвищення швидкості пологів.
- Г. Формування викидня.
- Д. Стимуляція росту злоякісних пухлин.

Тест №7.

При прийомі цефазоліну у хворого розвинулись ядуха, запаморочення та лихоманка. Який тип алергічної реакції спостерігається у хворого?

- А. Перший.
- Б. Другий.
- В. Третій.
- Г. Четвертий.

Тест №8.

Мутагенна дія лікарського засобу це:

- А. Стимуляція росту злоякісних пухлин.

- Б. Розвиток аномалій розвитку плоду.
- В. Ураження генетичного апарату клітин.
- Г. Розвиток дегенеративних змін слухового нерву.
- Д. Формування викидня.

Тест №9.

Коли може розвинутися ембріотоксична дія лікарських препаратів?

- А. У перші три неділі вагітності.
- Б. Від початку четвертої до кінця восьмої неділі вагітності.
- В. У другому триместрі вагітності.
- Г. У третьому триместрі вагітності.

Тест №10.

На прийом пеніциліну у хворого встановлено алергічну реакцію. Лікар призначив хворому цефалоспорин, однак знову з'явилися макуло-папульозний висип, лихоманка.

До якого типу відносять цю алергічну реакцію?

- А. Негайний.
- Б. Повільний.
- В. Перехресний.
- Г. Імунокомплексний.
- Д. Цитолітичний.

Тест №11.

У хворого прийом клофеліну супроводжується вираженою сухістю ротової порожнини.

До якої побічної дії/реакції слід віднести цю прояву?

- А. Алергічна.
- Б. Токсична.
- В. Обумовлена особливостями організму хворого.
- Г. Обумовлена фармакологічними властивостями препарату.

Тест №12.

У хворого похилого віку наприкінці п'ятої доби прийому гентаміцину 16 мг/добу з'явилися запаморочення, труднощі при вставанні та сіданні без візуального контролю, ністагм. До якої побічної дії/реакції слід віднести цю прояву?

А. Алергічна.

Б. Токсична.

В. Обумовлена особливостями організму хворого.

Г. Обумовлена фармакологічними властивостями препарату.

Тест №13.

У хворого 39 р. на калькульозний холецистит, який раніше отримувач комплексну терапію (одночасно отримувач цефазолін та димедрол), додатково був призначений гентаміцин. Через 6 годин після першого введення препарату в місці введення з'явилися свербіння, гіперемія та біль. Алергологічний анамнез не обтяжений. При заповненні карти-повідомлення про побічну дію/реакцію лікарських засобів до якої категорії лікар повинен віднести цей випадок?

А. Вірогідна побічна реакція.

Б. Місцева реакція.

В. Непередбачена побічна реакція.

Г. Передбачена побічна реакція.

Д. Сумнівна побічна реакція.

Тест №14.

У хворого 72 р., на пластичний ірит правого ока на призначення папаверину гідрохлориду по 2 мл в/м після першого введення розвинувся набряк Квінке. Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини не спостерігались. При заповненні карти-повідомлення про побічну дію/реакцію лікарських засобів до якої категорії лікар повинен віднести цей випадок?

А. Непередбачувана побічна дія.

Б. Небезпечні властивості лікарського засобу (побічна реакція/дія).

В. Реакція взаємодії.

Г. Сумнівна побічна реакція.

Д. Побічна реакція.

Тест №15.

У хворого 52 р., на ІХС: післяінфарктний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба II ст., призначення в комплексній терапії (одночасно пацієнт отримував метопролол та верапаміл-ретард) через 2 години після першого прийому розвилась брадикардія (з 72 до 50 уд./хв.). Алергологічний анамнез не обтяжений. До якої побічної дії/реакції слід віднести цю прояву?

А. Реакція при взаємодії лікарських засобів.

Б. Токсична реакція.

В. Алергічна реакція.

Г. Канцерогенний ефект.

Д. Тератогенний ефект.

Еталони відповідей:

Тест №1 Д            Тест №6 Б            Тест №11 Г

Тест №2 В            Тест №7 А            Тест №12 Б

Тест №3 А            Тест №8 В            Тест №13 Б

Тест №4 В            Тест №9 А            Тест №14 А

Тест №5 Г            Тест №10 В            Тест №15 А

## РОЗДІЛ 3.

### Загальні аспекти застосування фармакологічних засобів в анестезіології.

Анестезіологія стала одним з найбільш високорозвинених і високотехнологічних розділів медицини. Термін "анестезіологія" походить від грецьких: an - відсутність + aistesis - чутливість + logos - слово, наука). Таким чином, анестезіологія - це наука, яка вивчає методи знеболювання, виключення чутливості. Однак поступово анестезіологія стала включати в себе і методи підтримки функції життєво важливих органів - спочатку під час операції, а потім і протягом всього післяопераційного періоду, - методи захисту організму від операційного стресу. Ці методи в даний час включають як загальну анестезію, коли гіпнотичний ефект виражений під час операції, так і різні методи нейро-аксіальної анестезії, яка ефективно забезпечує аналгезію, але при цьому хворий "присутній" на власній операції. Кожна з цих методик має свої переваги і недоліки. Одним з головних компонентів загальної анестезії стала м'язова релаксація з протезуванням функції вентиляції легенів, що забезпечує хірургу кращі умови для операції і велику ступінь безпеки при порожнинних операціях. Всі останні досягнення хірургії і багатьох інших розділів медицини стали можливі завдяки прогресу анестезіологічної науки. В даний час неможливо уявити виконання практично всіх великих операцій у всіх розділах хірургії, акушерстві та гінекології, травматології та ортопедії без анестезіологічного забезпечення. Народившись в надрах хірургії, анестезіологія швидко стала самостійною наукою і зайняла разом з інтенсивною терапією одне з провідних місць в медицині. Анестезіолог під час периопераційного періоду повинен контролювати більшість життєво важливих функцій організму, тому його знання повинні охоплювати всі основні розділи медицини - хірургію, акушерство, кардіологію, пульмонологію, ендокринологію та ін. Лікар-анестезіолог стає одним з найбільш ерудованих фахівців в медицині. Але крім того, що анестезіолог повинен багато знати, він ще повинен багато вміти. Такі маніпуляції, як інтубація трахеї, катетеризація центральних та периферичних вен, застосування різних методів регіонарної анестезії

можуть супроводжуватися важкими ускладненнями, іноді загрозливих для життя хворого. Лікар-анестезіолог повинен досконало володіти цими навичками, вміти попереджати можливі ускладнення, своєчасно діагностувати і усувати їх. До лікаря-анестезіолога пред'являються також значні харак-терологіческие вимоги, так як життєзабезпечення під час операції хворого, що перебуває між життям і смертю, а також величезне напруження, яке відчуває анестезіолог, працюючи з найбільш важкими хворими у відділенні інтенсивної терапії, роблять цю спеціальність однією з найбільш стрес-індукують. Не дарма для анестезіологів, які тривалий час пропрацювали за фахом, запропонований термін "професійне вигорання". Особливо швидко це "вигорання" трапляється в умовах відсутності або недостатньої кількості необхідного обладнання та лікарських засобів.

Незважаючи на недостатню технічну оснащеність, дефіцит багатьох анестетиків і лікарських засобів, які застосовуються під час анестезії, близько 7000 анестезіологів і 10 000 середнього медичного персоналу відділень анестезіології та інтенсивної терапії України з честю виконують свої обов'язки. За рік в нашій країні проводиться понад півтора мільйона анестезії із середньою інтраопераційною летальністю, що не перевищує 0,03%, що відповідає середнім загальносвіттовими показниками, у відділеннях інтенсивної терапії протягом року лікується до півмільйона дуже важких хворих. Анестезіологи України в своїй практиці застосовують всі найважливіші сучасні методи загальної та регіонарної анестезії і забезпечують виконання всіх оперативних втручань, що вимагають анестезіологічного забезпечення. Крім цього, анестезіологи консультують хворих в інших відділеннях, їх викликають для проведення заходів по серцево-легеневої реанімації, анестезіологи грають головну роль в проведенні екстракорпоральної дітоксикації організму, і роль їх в охороні здоров'я весь час зростає.

Загальна анестезія - це штучно викликаний фізіологічний стан, що характеризується оборотною втратою свідомості, аналгезії, амнезією і деякою мірою міорелаксації. З моменту відкриття загальної анестезії вчені, теоретики і клініцисти всього світу прагнуть з'ясувати причини виникнення цього дивного про-

цесу. Пірогов Н.І. одним з перших спробував пояснити феномен анестезії; він стверджував, що наркотичний ефект ефіру проявляється, коли насичена його парами кров "... приходить в зіткнення з органами нервової системи" (1848). На жаль, багато питань сутності явища загальної анестезії досі залишаються без переконливих відповідей, але прогрес наукової думки шукає шляхи їх вирішення.

В даний час молекулярні механізми загальної анестезії повністю не з'ясовані. Не існує єдиної загальноприйнятої теорії дії анестетиків, яка пояснює, яким чином подібний стан ЦНС і інших систем організму викликають різноманітні за хімічною структурою сполуки, наприклад інертні гази (ксенон), прості неорганічні з'єднання (закис азоту), галогенізовані вуглеводи (фторотан), складні органічні сполуки (барбітурати) та ін.

### ***3.1. ТЕОРІЇ НАРКОЗА***

Дослідниками запропоновано низку теорій, які пояснюють своєрідний ефект загальних анестетиків. По суті, ці концепції є гіпотезами, а термін "теорія" застосовують, віддаючи належне історії проблеми.

Передумовою для створення однієї з перших теорій - коагуляційної теорії (Кюн, 1864; Клод Бернар, 1875) - стало властивість діетилового ефіру і хлороформу викликати своєрідне згортання внутрішньоклітинного білка з утворенням зернистості в протоплазмі. Ці зміни розглядали в якості основної причини порушення функції клітини. Пізніше дослідники з'ясували, що відмічені зміни виникають за умови, якщо концентрація анестетиків в тканинах значно перевищує рівень, який досягається в клінічних умовах.

Відомо, що клітинні мембрани і нервові клітини містять велику кількість ліпоидов, а анестетики мають високий ступінь тропності до ліпоїдів. На цих фактах базувалося виникнення ліпоїдного теорії (Герман, 1866; Мейер, Овертон, 1899-1901), згідно з якою, насичення клітинних мембран анестетиками створює бар'єр для нормального обміну речовин в клітині. Певним підтвердженням справедливості даної гіпотези вважали залежність ступеня вираженості наркотичного ефекту (сили дії) анестетиків від ступеня їх тропності до лі-



поїдів (закон Мейєра-Овертон). Надалі вчені з'ясували, що така закономірність характерна лише для більшості інгаляційних анестетиків. Були виявлені виключення, тому ліпоїдна теорія виявилася не універсальною.

Теорія поверхневого натягу (Траубе, 1913) ґрунтувалася на даних про те, що ліпотропні анестетики володіють властивістю знижувати поверхневий натяг на межі між ліпоїдному оболонкою клітини і навколишнього її рідиною, викликаючи підвищення проникності мембрани.

Прихильники адсорбційної теорії (Лове, 1912) стверджували, що анестетики чинять наркотичну дію завдяки високій сорбційній здатності щодо внутрішньоклітинних ліпоїдів в колоїдному стані і властивості підвищати проникність клітинних мембран. Припускали, що специфічна функція нервових клітин блокується внаслідок високого насичення анестетиком їх ліпопротеїнових структур.

Теорія критичного обсягу (Варбург, 1911) пояснювала цікавий феномен усунення анестезії під дією підвищеного тиску. Відомо, що бімолекулярний шар фосfolіпідів в клітинних мембранах нейронів має в складі безліч гідрофобних структур. Відповідно до теорії критичного обсягу, анестетики, зв'язуючись з гідрофобними структурами мембрани нейронів, розширюють фосfolіпідний бімолекулярний шар до критичного обсягу, після чого функція мембрани зазнає змін, і, можливо, підвищений тиск витісняє частину молекул анестетика з мембрани, збільшуючи потребу в ньому.

Дані про інгібуючий вплив анестетиків на ферментні комплекси, які займають ключове положення в забезпеченні окислювально-відновних процесів в клітинах, привели до формування гіпоксічеської теорії (Фер-Ворн, 1912) загальної анестезії. Прихильники цієї теорії стверджували, що гальмування функції ЦНС при насиченні анестетиками виникає в результаті порушення енергетики клітин. Пізніше дослідники з'ясували, що в умовах загальної анестезії клітинний метаболізм порушується не завжди, а характерні для гіпоксії метаболічні зміни в клітині зазвичай виникають лише при концентрації деяких анестетиків в тканинах, значно перевищує використовувану концентрацію в клінічних умовах. Також не було отримано переконливих даних про зниження споживання

клітинами кисню, не пояснено швидке відновлення функцій нейронів після видалення з них анестетика; з теорією багато в чому не узгоджувалися показники КЛС тканин і відтікає від ЦНС крові.

У 1961 році Полінг запропонував теорію водних мікрокристалів, згідно якої наркотичний стан розвивається завдяки властивості загальних анестетиків утворювати в рідинній фазі тканин своєрідні кристали, що створюють перешкоди для переміщення катіонів через мембрану клітини, тим самим, блокуючи процеси деполяризації і формування потенціалу дії. Подальші дослідження показали, що властивістю кристалізації володіють не всі загальні анестетики; ті ж з них, для яких характерний цей феномен, утворюють кристали при концентраціях, що перевищують використовувані в клінічній практиці.

Найбільше визнання і розвиток набула мембранна теорія загальної анестезії (Хобер, 1907; Бернштейн, 1912; Винтерштейн, 1916; Ходжкин, Кац, 1949). Вона базувалась на даних про вплив анестетиків на проникність мембран нервових клітин. Основою теорії з'явилися результати досліджень щодо формування потенціалу дії і поширенню збудження в межах одного нейрона і в межнейронних контактах. Було встановлено, що переміщення через мембрану іонів калію ( $K^+$ ) і натрію ( $Na^+$ ) при подразненні клітини відбувається нерівномірно: виходу  $K^+$  з клітини передують інтенсивний струм  $Na^+$  в клітину. При цьому в зоні роздратування на мембрані клітини виникає зворотне звичайному розподіл зарядів: зовні електричний заряд стає негативним, а з внутрішньої поверхні - позитивним. Виникає на кордоні збудження потенціал значно перевищує потенціал спокою, що й обумовлює його здатність поширювати збудження. Наступна фаза супроводжується витратою АТФ: іони калію повертаються в клітку, іони натрію - витягуються з неї (катіонний насос). У механізмі переходу клітини зі стану спокою в стан збудження з наступним відновленням трансмембранного потенціалу спокою важливу роль відіграють іони кальцію ( $Ca^{++}$ ): під їх впливом змінюється інтенсивність струму  $K^+$  і  $Na^+$  через мембрану під час її деполяризації і відновлення потенціалу спокою.

Надалі було встановлено, що загальні анестетики надають виражену гальмівну дію на синаптичну передачу в дозах, які суттєво не впливають на поширення збудження по мембрані нейрона. Для гальмування поширення потенціалу дії по мембрані необхідні більш значні концентрації анестетика, хоча сам механізм гальмування в тому і в іншому випадку аналогічний.

Синапси є одним з найбільш складних ланок рефлекторної ланцюга і схильні до впливу різного роду ендогенних і екзогенних факторів, гальмівний вплив анестетиків на передачу імпульсів в синапсах виражен більш, ніж на мембранах нейронів. Механізм пригнічення збудливості нейронів і гальмування синаптичної передачі збудження під впливом анестетиків повністю не розкритий. Відомо, що різні анестетики неоднаково впливають на основні функціональні ланки синапсів, наприклад, вони можуть порушувати формування і вивільнення медіатора через пресинаптичну мембрану в синаптичну щілину, або пригнічувати зворотне захоплення медіатора, або знижувати чутливість рецепторів пресинаптичної і постсинаптичної мембран до медіатора, або приводити до згасання постсинаптичного потенціалу дії, викликаючи зміни струму іонів через мембрану. При всій цінності відомостей про тонкі механізми дії анестетиків на клітинному і молекулярному рівнях, мембранна теорія не розкриває сутності загальної анестезії як своєрідного функціонального стану нервової системи організму, оскільки в клінічних умовах використовується концентрація анестетиків не викликає повної ареактивності нейронів і блокади синаптичної передачі, а лише здійснює гальмівний вплив на їх функцію.

Ефект багатьох загальних анестетиків пояснюють їх дією на специфічні рецептори медіаторів ЦНС - ацетилхоліну, катехоламінів, серотоніну, гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), аденозіну, аспартату глютамаат ендогених опіатів, цАМФ та ін. Багато анестетиків підсилюють опосередковану гамма-аміномасляної кислотою депресію ЦНС. Більш того, агоністи ГАМК-рецепторів поглиблюють анестезію, в той час як антагоністи усувають багато ефекти анестетиків. Можливо, вплив на функцію ГАМК є одним з головних механізмів дії багатьох анестетиків.

На особливу увагу заслуговує теорія парабіоза (1901). Її автор, Введенський Н.Е. прийшов до висновку, що анестетики діють на нервову систему як сильні подразники і викликають відповідні фази парабіоза, які характеризуються послідовним зниженням фізіологічної лабільності окремих нейронів і нервової системи в цілому. Відповідно до теорії парабіоза, при певном рівні насичення мозку анестетиком зниження лабільності механізмів, що лежать в основі формування і поширення нервових імпульсів, досягає ступеня гальмування функцій центральної нервової системи і клінічно проявляється станом загальної анестезії. Надалі теорія парабіоза отримала розвиток в працях Ухтомського А.А. і його послідовників в 1950-60 роки. Концепція змін фізіологічної лабільності нейронів і, особливо, синапсів під дією наркотичних речовин дозволила наблизитися до розуміння, що в кожному мить процесу загальної анестезії ступінь гальмування функції різних відділів мозку виявляється неоднаковою, так як неоднакова вихідна функціональна лабільність відділів мозку. Така версія знайшла переконливо підтвердження в наступному факті: найбільш схильними до гальмівного впливу анестетиків виявилися функції кори великих півкуль і ретикулярної формації. Це стало передумовою для розробки ретикулярної теорії загальної анестезії. Відомо, що ретикулярна формація відіграє активуючу роль щодо верхніх відділів ЦНС. Руйнування певних зон формації викликає стан, близький до медикаментозного сну або наркозу. Ці факти дали можливість зробити висновок про можливий зв'язок специфічної дії наркотичних речовин на функцію ретикулярної формації. Таким чином, сформувався уявлення, що ефект загальних анестетиків є результатом гальмування рефлексорних процесів на рівні ретикулярної формації (усувається її висхідний активізуючий вплив, що призводить до деаферентації верхніх відділів ЦНС). Незважаючи на переконливі дані ретикулярної теорії загальної анестезії, результати деяких досліджень свідчать, що вона багато в чому спрощена і не може бути визнана універсальною, тим більше що вплив анестетиків на активність нейронів формації різноманітно і може підвищувати, зменшувати або не зраджувати її функції (в залежності від діючої речовини). Ймовірно, що зміна активності ретикулярної формації при

анестезії пов'язано зі специфічною взаємодією загальних анестетиків з певними структурами в кожному відділі ЦНС. Крім того, стан рівня свідомості не визначається однією лише активністю ретикулярної формації.

Клінічні концентрації анестетиків пригнічують спонтанну та викликану активність в різних відділах центральної нервової системи: корі головного мозку, гіпокампі, спіному мозку та ін. Анестетики надають одночасне дію на багато областей ЦНС, і анестезія не виникає від впливу анестетиків на окремі специфічні відділи ЦНС. Нервова система людини складається з більйонів ніейронів, кожен з них має тисячі синапсів, тому не дивно, що дія анестетиків має таку складну і різноманітну природу.

### ***3.2. СТАДІЇ НАРКОЗА***

При введенні в організм загальних анестетиків встановлена закономірна стадійність в клінічній картині загальної анестезії, яку найбільш чітко простежують при використанні ефіру. Прояви наркотизації іншими анестетиками розвиваються аналогічно, але поділ проявів за стадіями менш виражені. Знання клінічної картини кожної з стадій допомагає анестезіологу при проведенні загальної анестезії. Найбільш широке розповсюдження отримала класифікація стадій наркозу Гведела А., модифікована Жоровим І.С.

Класифікація стадій наркозу (за Гведелом А.):

- I. Стадія аналгезії починається з моменту вдихання парів ефіру. Через декілька хвилин настає втрата свідомості: мова стає незв'язної, з'являється сонливість. Шкіра обличчя гіперемована. Зіниці вихідної величини або розширені, реагують на світло. Дихання прискорене, неритмічне. ЧСС збільшена, АТ дещо підвищено. Тактильна і температурна чутливість збережені, больова - ослаблена, що дозволяє проводити короткочасні маніпуляції.
- II. Стадія порушення починається відразу після втрати свідомості і характеризується мовним і руховим збудженням. Шкіра гіперемована. Повіки зімкнуті, зіниці розширені, фотореакція збережена, ресничний

рефлекс відсутній; з'являються слезотеча і плавальні рухи очних яблук. Дихання часте, аритмічне. ЧСС і АТ підвищені. Кашлевої і блювотний рефлекс посилені. М'язи напружені, тризм. При стимуляції гортані і глотки можливий ларингоспазм. Під час цієї стадії може розвинутися фібриляція шлуночків серця, рідко - мимовільне сечовипускання, блювання.

### III. Хірургічна стадія

III1. На тлі спокійного сну ще збережені м'язовий тонус і гортанно-глоткові рефлексі. Зіниці звужені, реагують на світло; рогівковий рефлекс збережений; повільні рухи очних яблук. Дихання рівне, дещо прискорене. ЧСС підвищена, АТ на вихідному рівні.

III2. Шкіра рожева, слизові вологі. Зіниці звужені, фотореакція збережена; рогівковий рефлекс відсутній; очні яблука фіксовані. Дихання рівне. ЧСС і АТ на вихідному рівні. Гортанний і глотковий рефлексі відсутні. М'язовий тонус знижений.

III3. Поява ознак токсичної дії анестетика. Шкіра блідо-розова. Зіниці розширені, фотореакція ослаблена; сухість рогівки. Дихання діафрагмальне, прискорене. ЧСС збільшена, артеріальний тиск знижений. М'язовий тонус знижений.

III4. Поява ознак передозування анестетика. Шкіра блідо-ціанотична. Зіниці різко розширені, фотореакція відсутня. Збережено лише діафрагмальне дихання - поверхнєве, аритмічне. ЧСС різко підвищена, пульс частий, ниткоподібний; АТ різко знижене. У разі продовження надходження анестетика відбувається подальше пригнічення дихання і кровообігу і розвивається термінальний стан. Цей рівень неприпустимий в клінічній практиці.

### IV. Стадія пробудження настає після припинення надходження анестетику і характеризується поступовим відновленням рефлексів, м'язового тону, чутливості і свідомості в зворотному порядку.

### **3.4 Компоненти анестезіологічного забезпечення:**

Сучасне анестезіологічне забезпечення передбачає не тільки досягнення наркозу у пацієнта, але і проведення моніторингу стану життєво важливих функцій організму, своєчасне попередження і корекцію можливих порушень з боку систем кровообігу, дихання, ЦНС, кислотно-лужного стану, температури тіла, водно-електролітного балансу і. т.д.

Компоненти анестезіологічного забезпечення:

Наркоз - виключення свідомості у хворого. Досягається за допомогою препаратів - інгаляційних і неінгаляційного анестетиків, транквілізаторів, нейролептиків. Рівень виключення свідомості не завжди відповідає ступеню знеболювання. Існують препарати, що володіють потужним гіпнотичним (наркотичним) дією і слабким аналгетическим (діпріван) і навпаки, з вираженим аналгетическим і слабким гіпнотичним дією (кетамін).

Аналгезія - блокада проведення ноцицептивного (больового) імпульсу на різних рівнях центральної нервової системи (рецептори, еферентні нервові волокна, корінці спинного мозку, підкіркові відділи, кора головного мозку). Досягається за допомогою місцевих та загальних анестетиків, наркотичних і ненаркотичних анальгетиків. Є обов'язковим компонентом як місцевої, так і загальної анестезії.

Міорелаксація - розслаблення скелетної (поперечно-смугастої) мускулатури. Досягається за допомогою спеціальних препаратів - міорелаксантів. Миорелаксація необхідна для проведення штучної вентиляції легенів (ШВЛ) і знерухомлення хворого під час операції, що значною мірою полегшує роботу хірурга.

Нейро-вегетативна блокада - блокада вегетативних імпульсів, що виникають у відповідь на ноцицептивне вплив. Підвищення тонуусу симпатичного відділу ВНС призводить до спазму прекапілярних сфінктерів, порушення мікроциркуляції, що може привести до розвитку ниркової, печінкової недостатності в послеопераційному періоді. Підвищення артеріального тиску під час операції може привести до порушення мозкового кровообігу під час операції, а підви-

щення післянавантаження на тлі тахікардії до розвитку гострого інфаркту міокарда. У той же час, при деяких операціях (холецистектомія, ЛОР-операції, офтальмологічні втручання), підвищується активність парасимпатичної ВНС, що може привести до брадикардії, аж до зупинки серця, гіперсалівації, бронхоспазму і т.д. Для досягнення нейро-вегетативної блокади використовуються гангліоблокатори, нейролептики, альфа- і бета-адреноблокатори, м-холінолітики, антагоністи кальцієвих каналів і ін. препарати.

Підтримка адекватного дихання і кровообігу. Ці заходи включають підтримку прохідності дихальних шляхів, адекватного газообміну за допомогою ШВЛ, допоміжної вентиляції легенів (ДВЛ), інгаляції кисню, своєчасне заповнення операційної крововтрати (інфузійна терапія, гемотрансфузія), підтримка серцевої діяльності при необхідності - інотропна підтримка і т.д.

Підтримка адекватного метаболізму і гомеостазу. Заходи по корекції водно-електролітного балансу, кислотно-лужного стану, температури тіла, контроль системи гемостазу і т.д.

Класифікація методів анестезії

Формування болю відбувається в наступній послідовності:

Генерація (больового) ноцицептивного імпульсу на рівні рецепторів;

Передача його по чутливих нервах в центральну нервову систему (ЦНС) (аксони чутливих нервів, спино-таламічний тракт);

Формування нейро-ендокринної і нейро-вегетативної відповіді, при досягненні висхідній ноцицептивної імпульсації таламуса, гіпоталамуса і інших підкіркових центрів;

Формування емоційної реакції на біль корою головного мозку.

Анестезія буває місцева і загальна. Місцева анестезія - блокада проведення ноцицептивного на рівнях від ноцицепторів до спинного мозку включно. Загальна анестезія (наркоз) - фармакологічне пригнічення проведення больовий висхідній імпульсації на рівні головного мозку.



Комбінована анестезія - анестезія, що досягається одночасним або послідовним застосуванням різних її методів, що відносяться до одного виду анестезії (наприклад, інгаляційна і неінгаляційного).

Поєднана анестезія - Одночасно використовуються методи різних видів анестезії (місцевої та загальної).

Премедикація - медикаментозна підготовка до майбутньої операції та анестезії, яка має кілька найважливіших завдань:

запобігання передопераційного стресу;

досягнення нейровегетативної стабілізації;

зниження реакції на зовнішні подразники;

зменшення секреції залоз;

створення оптимальних умов для прояву дії загальних анестетиків;

Основу премедикації становить надійний захист хворого від передопераційного емоційного стресу, неминучим наслідком якого є активація симпатико-адреналової і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем, гіпердинамічні реакції кровообігу, активація дихання і інших видів метаболізму, особливо вуглеводного.

Заходи щодо усунення передопераційної емоційної напруги слід починати не в день операції, а принаймні напередодні. Для забезпечення зазначених вище основних компонентів премедикації в анестезіології застосовують кілька груп фармакологічних засобів: снодійні (барбітурати, бензодіазепіни), психотропні засоби (бензодіазепіни, нейролептики фенотиазинового і бутірофенонового ряду), наркотичні анальгетики, холіноблокуючі та антигістамінні засоби.

## РОЗДІЛ 4.

### Місцева анестезія.

Для місцевої анестезії використовуються місцеві анестетики. Ці препарати блокують натрієві канали нейронів і перешкоджають формуванню та проведенню потенціалу дії в аферентних волокнах. Рухові волокна, покриті більш вираженим шаром мієліну, менш чутливі до місцевих анестетиків. Родоначальником місцевих анестетиків вважається кокаїн. В даний час він визнаний наркотичним психотропною речовиною за рахунок свого центрального дії на ЦНС і тому в медицині не використовується.

Класифікація та фармакологія місцевих анестетиків:

Місцеві анестетики можна розділити на складні ефіри - новокаїн (прокаїн), ультракаїн, тетракаїн; і аміди: лідокаїн (ксилокаїн), бупівакаїн (маркаїн), ропівакаїн (Наропіну), мепівакаїн.

Абсорбція. Системна постін'єкційна абсорбція місцевих анестетиків з місця введення залежить від декількох факторів, у тому числі від дози, місця введення, зв'язування препарату з тканинами, присутності вазоконстрикторів і від фізико-хімічних властивостей препарату. Аплікації місцевих анестетиків на області з багатим кровопостачанням, наприклад на слизову трахеї, призводять до дуже швидкої абсорбції і більш високого рівня препарату в крові, ніж після ін'єкції місцевого анестетика в зони з менш активним кровопостачанням, наприклад в сухожилля. Речовини, що володіють вазоконстрикторні властивості, наприклад адреналін, зменшують системну абсорбцію місцевих анестетиків з депо (місця ін'єкції), знижуючи в ньому кровотік. Крім того, на тлі вазоконстрикторів загальні токсичні ефекти зменшуються внаслідок зниження концентрації анестетика в периферичній крові практично в 3 рази.

Метаболізм і виведення. Амідні зв'язки місцевих анестетиків гідролізуються мікросомальними ферментами печінки. В результаті цього амідні місцеві анестетики частіше дають токсичні ефекти у хворих з порушеннями функції печінки. Наприклад, середній період напіввиведення лідокаїну може бути збі-

льшений з 1 -2 годин у звичайних пацієнтів до 6 годин і більше у пацієнтів з важкими ушкодженнями печінки.

Побічна дія місцевих анестетиків:

Центральна нервова система (ЦНС) - сонливість, запаморочення, зорові і слухові порушення і рухове занепокоєння. У більш високих концентраціях будь-які місцеві анестетики можуть викликати ністагм, тремтіння і, нарешті, тонико-клонические судоми з наступною депресією ЦНС і смертю.

Периферична нервова система - при аплікації занадто великих доз все місцеві анестетики можуть надавати токсичну дію на тканину нерва (нейротоксичність).

Серцево-судинна система - Дія місцевих анестетиків на серцево-судинну систему частково пов'язано з прямим ефектом на мембрани гладких м'язів і міокарда і непрямим ефектом на вегетативні нервові волокна. Як зазначено місцеві анестетики блокують натрієві канали в міокарді і цим пригнічують аномальну пейсмеркерного активність, збудливість і провідність. Всі ці препарати зменшують силу серцевих скорочень і викликають розширення артерій, що призводить до гіпотензії.

Алергічні реакції - продукти метаболізму ефірних анестетиків можуть викликати алергічні реакції.

Методи місцевої анестезії

Термінальна (аплікаційна) анестезія досягається шляхом нанесення місцевого анестетика на шкіру або слизові оболонки. Використовується в офтальмології (2% розчин лідокаїну - АКОС), ЛОР клініці, при проведенні ендоскопічних процедур (10% лідокаїн - аерозоль). Точка прикладання місцевого анестетика - терміналі аферентних волокон.

Інфільтраційна анестезія - пошарове введення розчину місцевого анестетика в тканини. Спочатку препарат вводиться під шкіру, потім підшкірно. Після розрізу шкіри, під фасції і т.д. Анестезія розвивається в тому місці, де проведена інфільтрація. При цьому зберігається тактильна і проприоцептивна (сухожильна чутливість), але повністю відсутня больова. Така анестезія застосовується

при операціях невеликого обсягу (видалення доброякісних новоутворень, герніопластика та т.п.), а так само широко використовується при проведенні болючих маніпуляцій (катетеризація судин, пункція плевральної порожнини і т.д.). Для інфільтраційної анестезії в даний час використовується 0,25 - 0,5% розчин лідокаїну або 0,25-0,5% розчин новокаїну. Потрібно досить велика кількість анестетика.

Провідникова анестезія - місцевий анестетик вводиться в область точки проходження великого стовбура аферентного нерва. При цьому доза анестетика відносно невелика, і анестезія розвивається у всій зоні іннервації даного нерва. Така анестезія часто застосовується в травматології, стоматології, при хірургічних втручаннях на пальцях кисті і стопи. Як анестетиків найчастіше використовують 2% розчин лідокаїну, в стоматології - ультракаїн.

Плексусная анестезія - введення анестетика в область великого сплетіння (наприклад, плечового). Сучасна концепція плексусної анестезії, описана Winnie і співавт. в 80 - х рр., заснована на тому факті, що всі основні сплетення в певній точці свого освіти і поширення проходять між двома м'язами і тому розташовані між двома фасції цих м'язів і лежать у власній "інтерфасціальній лакуні", в зв'язку з чим, за умови точної ідентифікації даного простору, все сплетіння може бути блоковано шляхом одноразової ін'єкції, без необхідності виконання повторних ін'єкцій, як при інших методах виконання блокад. Для проведення такої анестезії необхідно знати спеціальні анатомічні орієнтири, а для більш точного визначення місця введення анестетика застосовують спеціальні прилади - нейростимулятори. Застосовують як одноразове введення місцевих анестетиків, так і продовжену анестезію, за допомогою багаторазового введення через встановлений в область нервового сплетення, спеціальний катетер. Використовується 2% розчин лідокаїну, 0,25% розчин бупівакаїну.

Епідуральна анестезія.

Епідуральна анестезія (ЕА), вона ж «перідуральна» - один з методів регіонарної анестезії, при якому лікарські препарати вводяться в епідуральний простір. Це простір обмежений переднім і заднім листком твердої мозкової оболон-

ки. Останній щільно спаяний з жовтою зв'язкою. Передньо-задній розмір епідурального простору становить близько 2-3 мм в грудному і 4-5 мм в поперековому відділі. У епідуральному просторі знаходяться венозні сплетення і невелика кількість пухкої сполучної тканини. В даний час використовують як одномоментну ЕА (одноразове введення місцевого анестетика перед початком операції), так і продовжену ЕА, яка передбачає постановку катетера для багаторазового введення анестетика під час операції і в післяопераційному періоді.

Механізм дії епідуральної анестезії пов'язаний, переважно, з проникненням препаратів через дуральном муфти в субарахноїдальний простір, і внаслідок цього, блокадою проходження нервових імпульсів (в тому числі больових) по корінцевих нервів і далі в спинний мозок. При цьому місцевий анестетик діє на задні корінці спинного мозку, усуваючи больову, але зберігаючи при цьому тактильну і проприоцептивну (сухожильну) чутливість. За рахунок впливу на передні (рухові) корінці спинного мозку настає не повна релаксація скелетних м'язів, а блокада прегангліонарних симпатичних волокон, що призводить до вираженої вазодилатації артеріол в зоні розвитку епідурального блоку

Введення місцевого анестетика в епідуральний простір починається з ін'єкції тест-дозы. З цією метою зазвичай застосовують 5 мл місцевого анестетика (наприклад, 2% розчин лідокаїну). Через 5 хвилин оцінюють стан хворого. Якщо все зроблено правильно і голка знаходиться в епідуральний простір, у пацієнта зберігається повний обсяг рухів і всі види чутливості. Далі вводиться ще 10-15 мл анестетика (загальна доза 15-20 мл). Анестезія настає через 15-20 хвилин з моменту введення основної дози. У разі, якщо при пункції була пошкоджена тверда мозкова оболонка, через 1-2 хвилини після введення тест-дозы розвинеться субарахноїдальний (спінальна анестезія) - втрата всіх видів чутливості і рухів (моторний блок). При розвитку такого ускладнення додатково анестетик не вводять, а анестезію розцінюють і проводять як субарахноїдальний (спінальну).

Для ЕА використовують 2% розчин лідокаїну, 0,75% розчин ропівакаїна (Наропіну), 0,75% розчин бупівакаїну, 0,5-0,75% розчин маркаїну.

При ЕА аналгезія має сегментарний характер, а вибір місця пункції залежить від області оперативного втручання.

Залежно від тривалості дії обраного анестетика, його вводять додатково в епідуральний простір протягом всієї операції (наприклад 2% розчин лідокаїну через кожні 30 хвилин 5 мл).

В післяопераційному періоді, можна продовжити введення анестетиків (продовжена епідуральна блокада), що дозволить досягти адекватного знеболення та поліпшити мікроциркуляцію за рахунок прегангліонарних симпатичної блокади.

З огляду на наявність в спинному мозку опіатних рецепторів і адренергічних антиноціцептивних структур, в даний час для аналгезії використовується введення в епідуральний простір наркотичних аналгетиків і клофеліну.

Протипоказання до проведення епідуральної анестезії:

- 1) важкі системні захворювання (порушення згортання крові, септицемія, менингіт, неврологічні порушення, гіповолемія);
- 2) інфекцію або дистрофічні зміни в місці пункції (фурункульоз, захворювання хребта);
- 3) алергію на місцеві анестетики;
- 4) внутричерепну гіпертензію з наявністю дренажу.

Ускладнення епідуральної анестезії:

Технічні - пов'язані з помилками при виконанні пункції і катетеризації епідурального простору. Сюди можна віднести ненавмисне пошкодження і пункцію твердої мозкової оболонки, пошкодження корінців спинного мозку, вихід катетера через міжхребцеві отвори і т.п.

Неврологічні ускладнення - паралічі, парези, порушення фізіологічних функцій, пов'язані з механічним або токсичним ушкодженням корінців, оболонок і самого спинного мозку. Вони часто незворотні і вимагають тривалого лікування. Центральне дію місцевих анестетиків може також супроводжуватися тремтінням і ознобом під час операції, для усунення яких використовуються транквілізатори, розчин магnezії та ін. засоби.

Гемодинамічні - гіпотонія і брадикардія, пов'язані з блокадою місцевим анестетиком прегангліонарних симпатичних волокон, що призводить до вазодилатації і брадикардії. Важливе значення має також системна дія препаратів, обумовлені їх проникненням через венозні сплетення епідурального простору в загальний кровотік. Корекція гемодинамічних порушень проводиться шляхом струминного введення кристалоїдних розчинів 1-1,5 л безпосередньо перед розвитком блоку (введенням основної дози анестетика). При розвитку брадикардії внутрішньовенно вводиться атропін.

Інфекційні - розвиток епідуриду і менінгіту, пов'язані з проникненням інфекції, порушеннями правил асептики і антисептики при проведенні пункції і катетеризації епідурального простору.

#### Спінальна анестезія

Спінальна анестезія передбачає введення місцевого анестетика в субарахноїдальний простір спинного мозку. У ньому розташовуються сполучнотканні трабекули, які з'єднують павутинну і м'яку мозкові оболонки. Субарахноїдальний простір на рівні спинного мозку широке, особливо в нижніх відділах, де воно оточує нервові корінці, що входять до складу кінського хвоста. Цей розширений ділянку субарахноїдального простору бере свій початок від *conus medullaris* (тіла хребців L1-L2), простягається до самих нижніх відділів S4-S2) і носить назву люмбарної цистерни. Спінальну блокаду зазвичай проводять саме на рівні люмбарної цистерни. У субарахноїдальному просторі міститься цереброспинальна рідина (ліквор) - прозора, слаболужна середу (рН 7.40-7.50), що містить неорганічні солі, глюкозу і сліди білка. У ній майже не міститься клітин; вона має специфічний середній коефіцієнт гравітації 1.007 (в діапазоні 1.003-1.010). Цереброспинальна рідина є ультрафільтрату плазми, основне її призначення - механічний захист центральної нервової системи. Вона містить поживні компоненти і відіграє певну роль у видаленні продуктів нейронального метаболізму. Обсяг цереброспинальної рідини у дорослого близько 140 мл.

Фактори, що впливають на переміщення місцевого анестетика в цереброспинальній рідині:

- баричність розчину місцевого анестетика по відношенню до ліквору (гіпербаричний, ізобаричний, гіпобаричний);

- рельєф хребетного стовпа (в положенні лежачи на спині хребетний стовп має два основних вигину: поперековий лордоз з найвищою точкою на рівні хребців L3-L4 і грудної кіфоз з найнижчою точкою на рівні хребців T5-T6). Найвища і найнижча точки хребетного стовпа в положенні лежачи на спині визначають напрямок дифузії гіпер- і гіпобаричних розчинів, проте ніяк не впливають на поширення розчинів ізобаричних;

- положення пацієнтів (в положенні сидючи гіпербаричної розчини опускаються вниз, а розчини гіпобарическіе- в краніальному напрямку; в положенні лежачи все відбувається навпаки).

При проведенні спінальної пункції в поперекових відділах гіпербаричної розчини місцевих анестетиків у пацієнтів в положенні лежачи під впливом гравітації поширюються від місця введення краніально у напрямку до грудного кіфозу, що дозволяє забезпечити адекватний рівень анестезії вище рівня L1, в той час як ізо- і гіпобаричні розчини при їх введення на поперековому рівні у пацієнтів в положенні лежачи фіксуються переважно в місці їх введення (поперековий лордоз), забезпечуючи тим самим адекватний рівень анестезії в поперекових відділах і нижче рівня L1, причому гіпо- та ізобаричні розчини діють довше, ніж розчини гіпербаричні.

Спінальний блок розвивається протягом 2-3 хвилин після введення препарату. При цьому у пацієнта відсутні всі види чутливості (тактильна, проприоцептивная і т.д.) і рухів (сенсорний і моторний блок). Тому операції з використанням спінальної анестезії переносяться пацієнтами більш комфортно в порівнянні з епідуральною анестезією.

Ускладнення спінальної анестезії:

- апное під час операції або протягом декількох годин після операції пов'язане з краніальним поширенням місцевого анестетика і його впливом на дихальний центр;



- випадіння зон аналгезії або повна її латералізація (розвиток анестезії тільки з одного боку), що зазвичай обумовлено наявністю септ в субарахноїдальному просторі; недостатнім рівнем анестезії і / або незадовільною тривалістю сенсорної блокади, оскільки спінальна анестезія проводиться методом одноразового введення препарату і діє недовго);
- Головний біль і біль у спині, яка може відзначатися навіть при використанні голок 25G і тонше, пов'язана зі зниженням тиску цереброспинальної рідини внаслідок втрати деякої її кількості через голку під час пункції.

Етіологія і лікування нудоти, пов'язаної зі спінальною анестезією:

- 1.Посилена парасимпатична стимуляція і пов'язане з нею посилення перистальтики (лікування - атропін);
- 2.Гіпотонія (лікування - інфузійна терапія, мезатон внутрішньовенно);
- 3.Ішемія головного мозку (лікування - кофеїн, еуфілін).

Основні відмінні характеристики постпункційної головного болю:

- 1.Інтенсивність болю змінюється в залежності від положення пацієнта (вона посилюється у вертикальному положенні);
- 2.Локалізується в лобовій і потиличній областях;
- 3.Наявність шуму у вухах;
4. Наявність диплопії;
- 5.Частіше зустрічаються у молодих жінок, особливо у породіль;
- 6.Є вказівки на використання голок широкого діаметра.

Лікування постпункційної цефалгії:

- 1.Ліжковий режим
- 2.Анальгетики
- 3.Інфузійна терапія
- 4.Введення кофеїну.

## РОЗДІЛ 5.

### Загальна анестезія.

Загальна анестезія - блокада больової імпульсації на рівні підкіркових відділів і кори головного мозку, що передбачає розлите гальмування ЦНС з виключенням свідомості у пацієнта.

Неінгаляційний (внутрішньовенна) анестезія.

Такий метод анестезії передбачає введення препаратів для наркозу внутрішньовенно, внутрішньом'язово, ректально (в педіатрії) і т.п. В даний час у дорослих застосовується головним чином внутрішньовенний наркоз.

Препарати для внутрішньовенної анестезії.

Барбітурати - похідні барбітурової кислоти - тіопентал натрію (пентотал), гексенал, метогексітал (бріетала, брєвітал), пентобарбітал. Барбітурати пригнічують ретикулярну активує систему - розгалужену полісинаптичну мережу нейронів і регуляторних центрів стовбура мозку. Барбітурати мають виражену гіпнотичною активністю, викликають антероградную амнезію. Аналгетичну дію у барбітуратів виражено слабо. У клінічній анестезіології барбітурати найчастіше вводять через катетер у вену для індукції анестезії у дорослих і дітей. Винятки - ректальне введення тіопенталу або метогексітал для індукції анестезії у дітей, а також в / м застосування пентобарбіталу у хворих всіх вікових груп. Розвиток анестезії завжди супроводжується вираженим пригніченням дихання, що вимагає проведення ВІВЛ і ШВЛ. Барбітурати в значній мірі пригнічує серцевий викид і знижують артеріальний тиск, що робить їх ісползованія небезпечним у хворих з гіповолемією, крововтратою і серцевою недостатністю. Наявність в молекулі тіопенталу атома сірки може сприяти розвитку бронхоспазму у хворих, що страждають на бронхіальну астму та хронічний обструктивний бронхіт. Дозування барбітуратів для досягнення наркозу при внутрішньовенному введенні в середньому становить становить від 400 до 800 мг. (5-10 мг / кг ваги). Барбітурати вводяться внутівенно струменево, повільно у вигляді 1% розчину.

Кетамін (кеталар, калипсол, кетмін, кетанест, велонаркон).

Загальна анестезія, що викликається кетаміном, отримала назву диссоціативної, так як дія препарату пов'язана переважно з гнітючим впливом на асоціативну зону і підкіркові освіти таламуса, що відповідають за перерозподіл інформації від органів чуття (за винятком нюху) до кори головного мозку. В організмі кетамін метаболізується шляхом деметилування. Основна частина продуктів біотрансформації виділяється з сечею, але незначна кількість метаболітів може залишатися в організмі кілька днів. Кумуляції при багаторазовому введенні препарату не відзначається.

Мінімальна ефективна доза кетаміну при внутрішньовенному введенні становить 0,5 мг на 1 кг маси тіла, при цьому свідомість вимикається через 1-2 хвилини і ефект триває приблизно 2 хв., При дозі 1 мг / кг діє близько 6 хвилин, а при дозі 2 мг / кг - протягом 10-15 хвилин.

При внутрішньом'язовому введенні ефект настає повільніше, але він триваліший (при дозі 6-8 мг / кг ефект розвивається через 6-8 хв. І триває 30-40 хв.).

Аналгетичний ефект кетаміну розвивається зазвичай при введенні в вену протягом 1-2 хв. і триває приблизно 20-30 хвилин. При внутрішньом'язовому введенні ефект більш тривалий. Препарат більше знижує соматичну больову чутливість і менше - вісцеральний больову чутливість, що слід враховувати при порожнинних операціях.

Кетамін застосовують для мононаркоза і комбінованого наркозу, особливо у хворих з низьким артеріальним тиском, або при необхідності збереження самостійного дихання, або для проведення ШВЛ дихальними сумішами, що не містять закису азоту. Він показаний в екстреній хірургії і на етапах евакуації, зокрема у хворих з травматичним шоком і крововтратою (в зв'язку з швидким введенням в наркоз і відсутністю пригнічення дихання і кардіостимулюючим ефектом), при різних хірургічних операціях (включаючи кардіохірургію), при комбінованій внутрішньовенної анестезії, а також при ендоскопічних процедурах, катетеризації серця, невеликих хірургічних маніпуляціях, перев'язках, в

тому числі в стоматологічній, офтальмологічній та оториноларингологічній практиці.

Вводять кетамін внутрішньовенно (струминно одномоментно або фракційно і крапельно) або внутрішньом'язово. Дорослим внутрішньовенно вводять з розрахунку 2-3 мг, внутрішньом'язово - 4-8 мг на 1 кг маси тіла. Для підтримки наркозу ін'єкції кетаміну повторюють (по 0,5-1 мг / кг внутрішньовенно або 3 мг / кг внутрішньом'язово).

Підтримка загальної анестезії безперервною внутрішньовенною інфузією кетаміну досягається його введенням зі швидкістю 2 мг / кг на годину. Цей спосіб здійснюється за допомогою інфузоматів або шляхом крапельного введення 0,1% розчину кетаміну в фізіологічному розчині глюкози або натрію хлориду (30-60 крапель на хвилину).

Кетамін можна застосовувати в поєднанні з нейролептиками (дроперидол та ін.) І анальгетиками (фентаніл, промедол, дипидолор і ін.) У цих випадках дозу кетаміну зменшують.

При застосуванні кетаміну необхідно враховувати особливості його загальної дії на організм. Препарат зазвичай викликає підвищення артеріального тиску (на 20-30%) і почастищення серцевих скорочень зі збільшенням хвилинного об'єму серця; судинний опір підвищується. Стимуляція серцевої діяльності може бути зменшена застосуванням діазепаму (сибазона). Зазвичай кетамін не пригнічує дихання, не викликає ларинго - і бронхіолоспазма, не пригнічує рефлексів з верхніх дихальних шляхів: нудоти і блювоти, як правило, не виникає. При швидкому внутрішньовенному введенні можливе пригнічення дихання. Для зменшення салівації вводять розчин атропіну або метацина.

Застосування кетаміну може супроводжуватися мимовільними рухами, гіпертонусом, галюцинаторно явищами. Ці ефекти попереджаються або знімаються введенням транквілізаторів, а також дроперидола.

При внутрішньовенному введенні розчину кетаміну іноді можливі біль і почервоніння шкіри по ходу вени, при пробудженні - психомоторне збудження

і відносно тривала дезорієнтація. Не можна змішувати розчини кетаміну з барбітуратами (випадає осад).

Диприван (пофол, пропофол, фрезенікус).

Має виражену гіпнотичним ефектом, швидким часом індукції анестезії, коротким періодом відновлення свідомості і здатності орієнтуватися в просторі у пацієнтів. Диприван використовується для виконання не надто тривалих операцій - лапароскопія, бронхоскопія, короткі гінекологічні і травматологічні операції, що робить цей препарат необхідним в такій галузі медицини, як амбулаторна хірургія. Препарат знижує артеріальний тиск, знижує частоту серцевих скорочень, пригнічує дихання і має слабку аналгетичну дію, тому при хворобливих операціях і маніпуляціях потрібне додаткове знеболення опіоїдами або іншими анестетиками. Для індукції діприван вводять шляхом титрування (струминне введення або інфузія приблизно 40 мг кожні 10 с) до появи клінічних ознак анестезії. Для більшості дорослих пацієнтів віком до 55 років середня доза діпривана зазвичай становить 1,5-2,5 мг / кг; сумарну необхідну дозу можна зменшити, використовуючи більш низькі швидкості введення (20-50 мг / хв).  
Форми випуску - ампули по 20 мл (200 мг пропофолу) і флакони 50 мл.

Дормікум (мідозалам).

Транквілізатор з групи похідних бензодіазепіну. Володіє також центральним міорелаксуючим, анксиолітичним (протитревожним) і протиепілептичну дію, викликає антероградну амнезію. Швидко викликає наступ сну. Тривалість амнестического дії знаходиться в прямій залежності від дози. Час виходу із загальної анестезії - в середньому 2 год. Побічні дії: зниження артеріального тиску, тахікардія. З боку дихальної системи: пригнічення дихального центру.

Вводиться внутрішньовенно дрібно або безперервно (останнє в поєднанні з анальгетиками), рекомендована доза при комбінації з наркотичними анальгетиками - 0.03-0.1 мг / кг / год, при комбінації з кетаміном - 0.03-0.3 мг / кг / год, Хворим з гіповолемією, вазоконстрикцією або гіпотермією навантажувальну дозу зменшують або не вводять взагалі. Підтримуюча доза - 0.03-0.2 мг / кг / год. Підсилює ефект (пригнічення центральної нервової системи) антипсихоти-

чних ЛС (нейролептиків), снодійних, анксиолітиків, антидепресантів, наркотичних анальгетиків і етанолу, анестетиків, протиепілептичних, седативних і антигістамінних препаратів.

Нейролептанальгезія (НЛА).

Теоретичні передумови НЛА були закладені в 1950 роки роботами Г. Лабора і П. Гюгенаром з проблеми фармакологічної протекції організму від стресу. Вони показали важливість включення в анестезію нейролептиків як компонент нейровегетативної блокади. Засновниками НЛА були І. Де Кастро і П. Мандела (1959 г). Вони запропонували досягати необхідний общеанестетическій ефект поєднанням сильних анальгетика і нейролептика. Завдяки роботам фармакологи Джонсона, найбільш прийнятними виявилися відповідно фентаніл (синтезований в 1962 р) і дроперидол (синтезований в 1963 р). Метод НЛА в його первісному варіанті, запропонованому І. Де Кастро і П. Мандела, не набув широкої популярності, так як він не передбачав виключення свідомості і м'язову релаксацію. Накопичився незабаром досвід показав, що оптимальний варіант НЛА повинен включати в себе ШВЛ і штучну міорелаксацію, а також вимикати свідомість за допомогою інгаляції  $N_2O$  в співвідношенні з  $O_2$  від 1:1 до 3:1.

Фентаніл наркотичний анальгетик, за силою анальгетичного ефекту перевершує морфін в 300 разів. Сильна і короткочасна дія препарату пов'язана з присутністю в його структурі третинного аміну. Максимум ефекту досягається майже відразу ж після його внутрішньовенного введення або протягом 10 хв при введенні внутрішньом'язово або підшкірно. Тривалість анальгезії не перевищує 30 хв.

Дихально-депресорні ефекти фентанілу розвивається паралельно анальгетичному, проте він виявляється слабше, ніж у інших препаратів цієї групи. Вплив фентанілу на серцево-судинну систему проявляється брадикардією і подовженням передсердно-шлуночкової провідності, цей ефект надійно запобігає і купірується атропіном. Походження фентанілової брадикардії в основному обумовлено активацією центральних механізмів регуляції тонулу блукаючого нерва. Розвиток гіпотонії на введення фентанілу пояснюється декількома фак-

торами. Одні автори вважають, що це відбувається за рахунок прямої депресії судинного центру, інші пов'язують фентанілову брадикардію і гіпотонію зі зниженням центрального симпатичного тону. Крім цього не можна виключити пряму депресію міокарда. Вплив препарату на коронарний кровотік і периферичний опір незначно. Фентаніл має здатність викликати виражену ригідність м'язів, переважно грудної клітини і живота. Розвиток цього стану знаходиться в чіткій залежності від дози і швидкості введення.

Дроперидол - нейролептик, що викликає помірну нестійку адренергічних блокаду, що поширюється в основному на альфа - адренорецептори, що проявляється гемодинамічними ефектами дроперидолу. При швидкому введенні високих доз дроперидола наступають вазодилатація, зниження периферичного опору і помірні артеріальна гіпотонія, супроводжувані скороминущою тахікардією. Вплив дроперидола на дихання незначно. Препарат не тільки не зменшує хвилинної вентиляції, але в ряді випадків збільшує її, очевидно в результаті підвищення чутливості дихального центру до вуглекислоти.

В даний час НЛА використовується як компонент ендотрахеальної методу анестезії, для посилення дії інгаляційних анестетиків (закису азоту) і в «чистому вигляді» не застосовується.

Атаральгезія - методика анестезії, заснована на досягненні стану атараксії («збездурення») і вираженої аналгезії за допомогою транквілізаторів і наркотических анальгетиків. При цьому виді анестезії в якості однієї з основних складових застосовуються препарати на основі діазепаму (седуксен, реланіум, сибазон, валіум, фаустан). Аналгетичний компонент забезпечується опіатами (фентанілом, рідше діпідолор і т.д.) За тими ж принципами, що і при нейролептаналгезії. Діазепам позбавлений адренолітичної дії і поряд з транквілізуючим ефектом гальмує вегетативні реакції. Встановлено, що наявні в організмі специфічні бензодіазепінові рецептори насичуються повністю при відносно невеликих дозах препарату. Збільшення останніх не заглиблюється, а тільки продовжує ефект. Використовується також як і НЛА, для посилення дії інгаляційних і неінгаляційних анестетиків як компонент загальної анестезії.

## Методика внутрішньовенної анестезії

Після катетеризації периферичної вени і проведення премедикації, внутрішньовенно вводиться анестетик. При цьому хворий дихає самостійно, недостатнє розслаблення скелетних м'язів не дозволяє проводити великі втручання на органах черевної порожнини і грудної клітки так як розвиток пневмотораксу при самостійному диханні неминуче призведе до розвитку гострої дихальної недостатності. Тому основними показаннями до внутрішньовенної анестезії є операції невеликого обсягу.

### Ускладнення внутрішньовенної анестезії.

Пригнічення дихання внутрішньовенними анестетиками: так як всі внутрішньовенні анестетики пригнічують дихання, анестезіолог повинен мати можливість під час внутрішньовенного наркозу провести допоміжну і штучну вентиляцію легенів. Для цієї мети можна використовувати як наркозно-дихальну апаратуру, що знаходиться в операційній, так і дихальний мішок Амбу (в умовах перев'язочній, швидкої допомоги).

Порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок западання язика і м'якого піднебіння: більшість внутрішньовенних анестетиків викликають розслаблення скелетної мускулатури. Це може привести до западенню кореня язика і м'якого піднебіння, що призводить до порушення прохідності дихальних шляхів і розвитку гострої дихальної недостатності. В цьому випадку необхідно виконати потрібний прийом Сафара (розгинання голови і виведення нижньої щелепи вгору і вперед). Крім цього, необхідно мати інструментарій для екстреного відновлення прохідності дихальних шляхів.

Ларингоспазм: придушення кашльового рефлексу анестетиками може призвести до потрапляння слизу і слини на голосові зв'язки і розвитку ларингоспазму. При цьому у пацієнта розвивається дихальна недостатність, утруднене дихання супроводжується гучними звуками. Лікування ларингоспазма полягає у внутрішньовенному введенні глюкокортикоїдів (преднізолон 120 мг); еуфіліну 2,4% - 10 мл; в деяких випадках допомагають транквілізатори (реланіум).



Якщо проведена терапія не ефективна, то слід ввести деполяризуючі міорелаксанти, почати ШВЛ через маску і вирішити питання про інтубацію трахеї.

Аспірація вмісту шлунка в дихальні шляхи: розслаблення стравохідного сфінктера може призвести до потрапляння шлункового вмісту в дихальні шляхи. Розрізняють регургітацію - пасивне затікання вмісту шлунка і блювоти під час наркозу. Аспірація шлункового вмісту викликає закупорку дихальних шляхів, ларингоспазм за рахунок механічного та хімічного подразнення голосових зв'язок і в деяких випадках може привести до розвитку синдрому Мендельсона - гострий ексудативний пневмоніт (аспіраційний пневмоніт, хімічний пневмоніт, кислотно-аспіраційний синдром). Розвиток цього синдрому пов'язано з високою кислотністю шлункового вмісту. У разі аспірації необхідно ввести деполяризуючі міорелаксанти, виконати інтубацію трахеї. У початковому періоді бронхолегеневої аспірації для дихання використовується чистий кисень. При відсутності ефективного спонтанного дихання проводиться штучна вентиляція легенів з високим вмістом кисню, підтримуючи насичення крові киснем (сатурація,  $SaO_2$ ) на рівні 90-95%. Внутрішньовенно вводяться антибіотики широкого спектру дії, преднізолон 120 мг, еуфілін 2,4% -10 мл; гепарину (5000 ED). Після інтубації трахеї необхідно провести відсмоктування аспірату з дихальних шляхів. Профілактика аспіраційного синдрому - припинення прийому рідини за 2 години і їжі за 6 годин до операції. Якщо операція екстрена, необхідно ввести в шлунок зонд і повністю евакуювати шлунковий вміст. Використання інших засобів профілактики (зміна положення пацієнта на операційному столі, застосування антацидних препаратів і т.д.) без попереднього закладу шлункового зонда представляється вкрай небезпечним і сумнівним.

Переваги внутрішньовенної анестезії:

- простота виконання, мінімальна кількість спеціальних маніпуляцій;
- відсутність необхідності в наркозно-дихальній апаратурі.

Недоліки внутрішньовенної анестезії:

- погана керованість (відсутність можливості швидко припинити дію анестетика);

- недостатня міорелаксація;
- висока ймовірність розвитку пригнічення дихання і порушення прохідності дихальних шляхів.

В даний час внутрішньовенну анестезію часто проводять в умовах міорелаксації і ШВЛ - тотальна внутрішньовенна анестезія. Такий метод дозволяє уникнути багатьох недоліків і ускладнень, пов'язаних зі збереженням самостійного дихання у пацієнта і значно розширює сферу застосування цього виду анестезії.

### **Інгаляційна анестезія**

Метод анестезії, який передбачає інгаляційний спосіб введення анестетиків через дихальні шляхи в організм хворого.

Інгаляційні анестетики класифікуються як летючі рідини і гази.

### **Газоподібні анестетики.**

У сучасній анестезіології використовуються тільки два газоподібних анестетика - закис азоту ( $N_2O$ ) та інертний газ ксенон.

Закис азоту - «звеселяючий» газ, ( $N_2O$ ) безбарвний, не має запаху, вибухобезпечен, але в поєднанні з киснем підтримує горіння. Закис азоту - інертний газ, в організмі не вступає у взаємодію з жодними органами і системами, виділяється легкими в незміненому вигляді. Для наркозу закис азоту застосовується тільки в поєднанні з киснем. Використовуються наступні співвідношення закису азоту і кисню: 1:1, 2:1, 3:1. Зменшення концентрації кисню у вдихається суміші нижче 20% неприпустимо, так як це призводить до важкої гіпоксії організму. Під впливом закису азоту хворий швидко і спокійно засинає, минаючи стадію збудження. Пробудження настає відразу, як тільки припиняється подача анестетика. Недоліком закису азоту є його слабка наркотичний ефект, тому для досягнення адекватної анестезії потрібно додаткове введення анальгетиків (НЛА, атаралгезія, наркотичні анальгетики і т.д.). М'язова релаксація недостатня. Закис азоту не впливає на функції серцево-судинної системи, дихання.

Протипоказання.

Закис азоту, має високу дифузійної здатністю і за законом різниці парціальних тисків може заповнювати замкнуті порожнини в організмі зі збільшенням їх обсягу (просвіт кишечника, закритий пневмоторакс, повітряні емболії). У зв'язку з цим виникають деякі обмеження її застосування в зазначених клінічних ситуаціях.

Побічна дія.

У зв'язку з швидкою елімінацією закису азоту з організму після закінчення наркозу вона швидко заповнює альвеолярне простір і створює феномен «дифузійної гіпоксії». Для попередження цього явища необхідно протягом 4-5 хвилин після відключення анестетика застосовувати проводити вентиляцію киснем.

Закис азоту пригнічує гемопоез (червоний паросток кісткового мозку). У зв'язку з цим, її використання не показано у хворих з крововтратою і анемією. Висока концентрації закису азоту в суміші, необхідна для досягнення анестезії (75%) перешкоджає досягненню гіпероксигенації у пацієнтів з дихальною недостатністю. Газ випускається в сірих металевих балонах в рідкому стані під тиском 50 атм.

Ксенон - являє собою інертний газ без запаху і смаку, не запалюється і не підтримує горіння. Ксенон в співвідношенні з киснем (60:40, 70:30, 80:20) робить сильний болезаспокійливу і анестезуючу дію. Через дві хвилини з моменту інгаляції ксенону виникає стадія периферичної парестезії і гіпоальгезія, на третій хвилині - стадія психомоторної активності, на четвертій хвилині - стадія часткової амнезії і аналгезії. У цій стадії можливе виконання невеликих хірургічних операцій. Міорелаксуючих, аналгетичні та анестезуючі властивості ксенону виражені сильніше, ніж у закису азоту, що забезпечує проведення невеликих операцій у варіанті масочного мононаркоза зі збереженням спонтанного дихання пацієнта. Показники гемодинаміки та газообміну протягом анестезії стабільні. Вихід з наркозу швидкий. Через 2-3 хв. після відключення газу, до пацієнта повертається свідомість з повною орієнтацією в обстановці. Ксенон не дратує дихальні шляхи, однак, з'являється відчуття сухості, осиплості голосу і метале-

вого смаку в роті. Мінімальна альвеолярна концентрація для ксенону дорівнює 71 об.%, Тоді як у закису азоту вона дорівнює 105%.

Після припинення подачі ксенону він швидко виводиться через легені в незмінному вигляді. Використовують ксенон при масочний мононаркоз і в комбінованому ендотрахеальній наркозі в поєднанні з нейролептиками, міорелаксантами і місцевими анестетиками. При масочном мононаркоз і збереженні спонтанного дихання оптимальним варіантом премедикації є застосування трапквілізаторів. Ксенон вводиться в організм тільки інгаляційним шляхом у вигляді ксеноно-кисневих сумішей, в яких концентрація ксенону не повинна бути вище 80%. Після початку ШВЛ проводиться п'ятихвилинна вентиляція 100% киснем при газотоком 10 л/хв., і хвилинному об'ємі дихання (МОД) = 8-10 л/хв. по напіввідчиненому контуру. Після цього встановлюється газова суміш ксенону і кисню під контролем газоаналізатора і ротаметрів.

Протипоказання.

Ксенон, також як і закис азоту, має високу дифузійної здатністю і за законом різниці парціальних тисків може збільшувати обсяг порожнин. Це треба враховувати при проведенні деяких операцій, наприклад при пластиці барабанної перетинки (тимпанопластика), офтальмологічних операціях і т.д.

Побічна дія.

Ксенон має здатність викликати дифузійну гіпоксію, що вимагає проведення вентиляції легенів киснем протягом 4-5 хвилин після припинення подачі анестетика.

Форма випуску.

Медичний ксенон для інгаляційного наркозу випускається в суцільнотягнених балонах з вуглецевої сталі за ГОСТом 949-73 місткістю до 5 літрів. Ксенон знаходиться в балонах в газоподібному вигляді під тиском 50 атм.

Летючі рідини.

В даний час, в анестезіології використовуються тільки галогенвмістні анестетики:

- фторотан (галотан) має високу анальгетичну і наркотичної активністю. Блокує ганглії симпатичної нервової системи, розширює артерії шкіри і м'язів, знижує артеріальний тиск. Підвищує тонус n.vagus, викликає брадикардію. За рахунок прямого негативного інотропного дії знижує скоротність міокарда і ударний обсяг серця (УОС). Посилюючи чутливість кардіоміоцитів до катехоламінів, підвищує ймовірність розвитку аритмій. Чи не дратує дихальних шляхів, не викликає підвищення секреції слини і бронхіальних залоз, надає бронходілатіруюче дію, пригнічує кашльовий і блювотний рефлекс; пропорційно глибині загальної анестезії послаблює скоротливу здатність матки; не викликає ацидозу. Гепатотоксичен. При концентрації від 0.5 до 3-4 об.% Хірургічна стадія анестезії досягається через 4-6 хв., після закінчення загальної анестезії пробудження настає через 5-15 хв.

Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, жовтяниця, захворювання печінки, необхідність локального застосування адреналіну в операційному полі (ризик розвитку аритмій); феохромоцитома, тиреотоксикоз, гіперкатехоламинемія, печінкова недостатність, артеріальна гіпотензія, аритмії, міастенія, період після загальної анестезії галотаном (3 міс) з обережністю (можлива ідіосинк-ррозія). Прийом серцевих глікозидів.

Побічна дія.

Зниження артеріального тиску, брадикардія, збільшення чутливості серця до катехоламінів, аритмії, пригнічення дихання, порушення функції печінки (жовтяниця, гепатит, гепатонекроз). Після пробудження - головний біль, нудота, тремор.

Фторотан випускається у флаконах з темного скла - 50 мл, галотан - флакони по 150 мл.

Севоран (севофлуран).

Севофлуран - це незаймисту рідкий засіб для загальної анестезії, яке застосовують за допомогою випарника. Він являє собою фторованими похідне метілізопропілового ефіру. Севофлуран не запалюється і не вибухає, не містить до-бавок або хімічних стабілізаторів, що не їдкий. Продукти хімічної деградації

можуть з'явитися внаслідок прямого контакту інгаляційних анестетиків в апараті з сорбентом CO<sub>2</sub>. При використанні нових сорбентів ризик розкладання севофлурану мінімальний і продукти його розкладання нетоксичні або не визначаються. Не містить добавок або хімічних стабілізаторів. Необхідний рівень загальної анестезії можна підтримувати шляхом інгаляції севофлурану в концентрації 0,5-3% в поєднанні з закисом азоту або без неї.

Як і всі потужні засоби для інгаляційного наркозу, севофлуран може викликати дозозалежне пригнічення функції серця і дихання. Граничний рівень севофлурану, який зумовлює розвиток аритмій під дією адреналіну, можна порівняти з таким ізофлурану і перевищує пороговий рівень галотана. Севофлуран із мінімальним дію на внутрішньочерепний тиск і не викликає наростання ниркової або печінкової недостатності. Чи не впливає на концентраційну функцію нирок навіть при тривалій загальній анестезії.

Протипоказання: підвищена чутливість до севофлурану або іншим галогенованими препаратів. З обережністю застосовують при порушенні функції нирок.

Побічна дія.

Основними небажаними явищами, можливо пов'язаними з введенням севофлурану, є нудота, блювота, посилення кашлю, зниження або підвищення артеріального тиску, ажитація, сонливість після виходу із загальної анестезії, озноб, брадикардія, тахікардія, запаморочення, підвищене слиновиділення.

Ізофлуран – галогенвмістний засіб для інгаляційного наркозу. Викликає швидке настання загальної анестезії, ослаблення глоткових і гортанних рефлексів, помірну міорелаксацію. При збільшенні глибини загальної анестезії пропорційно знижується артеріальний тиск, серцевий ритм не змінюється, послаблюється самостійне дихання. Зниження артеріального тиску відбувається в стадії індукції, але нормалізується при хірургічній фазі, подальше поглиблення анестезії призводить до значної гіпотензії.

При спонтанній вентиляції легень, що призводить до гіперкапнії, при якій збільшується ЧСС, хвилинний обсяг серця може перевищувати вихідний рівень.

Незначне подразнюючу дію ізофлурану може обмежувати швидкість індукції. Ізофлуран значно менше підвищує чутливість міокарда до дії адреналіну, ніж фторотан. В організмі метаболізується незначна частина ізофлурану. В післяопераційному періоді тільки 17% ізофлурану можна виявити у вигляді метаболітів в сечі.

Побічна дія.

З боку серцево-судинної системи: можливі порушення серцевого ритму, артеріальна гіпотензія. З боку лабораторних показників: зростання кількості лейкоцитів, навіть при відсутності хірургічного стресу. У період пробудження: рідко - тремор, нудота, блювота.

Протипоказання.

Злоякісна гіпертермія в анамнезі, підвищена чутливість до ізофлураном.

Енфлуран (Етра) є ізомером ізофлурану. На відміну від галотана надає стимулюючу дію на центральну нервову систему, в меншій мірі підвищує чутливість міокарда до симпатоміметиків. Може виявляти легку міорелаксуючу дію.

Побічна дія.

З боку дихальної системи: можливе пригнічення дихання; в окремих випадках - бронхоспазм. З боку серцево-судинної системи: можлива артеріальна гіпотензія. З боку травної системи: в окремих випадках - зміна активності печінкових ферментів і порушення функції печінки. З боку центральної нервової системи: при застосуванні енфлурану в високих концентраціях або наявності гіпокапнії можливі судоми.

В післяопераційному періоді можливі озноб, нудота, блювота.

Протипоказання.

Відома чи підозрювана генетична схильність до злоякісної гіпертермії; підвищена чутливість до енфлураном.

Застосування при вагітності та годуванні груддю.

З обережністю застосовують у пацієнтів з ризиком розвитку судомного синдрому. На тлі дії енфлуран з обережністю застосовують адреналін і інші симпатоміметичні засоби.

Міорелаксанти.

Препарати, що порушують проведення імпульсу в нервово-м'язових синапсах. У нормальних умовах при передачі збудження з нерва на м'яз накопичився в везикулах ацетилхолін виходить в синаптичну щілину, впливає на н-холінорецептори постсинаптичної мембрани, і викликаючи її деполяризацію, забезпечує м'язове скорочення. Міорелаксанти за механізмом дії можна розділити на 2 групи - деполяризуючі (короткої дії, конкурентні) і антидеполяризуючих (тривалої дії, конкурентні). До деполяризуються відносяться препарати на основі сукцинілхоліну - дитилин, міорелаксін, листенон.

Взаємодіючи з Н-холинорецепторами, деполяризуючи міорелаксанти викликають деполяризацію кінцевої пластинки. Процес поширюється на прилеглі мембрани, виникає генералізований дезорганізований скорочення міофібрил (тобто розвитку блокади передують м'язові посмикування - результат короткочасного полегшення нервово-м'язової передачі). Мембрани, залишаючись деполяризованими, не реагують на додаткові імпульси, оскільки для підтримки м'язового тонусу потрібно надходження повторних імпульсів, пов'язаних з реполяризацією кінцевої пластинки, виникає спастичний параліч. Після в/в введення деполяризуючих міорелаксантів розслаблення м'язів відбувається в наступній послідовності: м'язи століття, жувальна мускулатура, м'язи пальців рук, очей, кінцівок, шиї, спини і живота, голосових зв'язок; потім міжреберні м'язи і діафрагма. Після в/в введення - дія розвивається через 54-60 с, через 2-3 хв. релаксація м'язів досягає максимуму і зберігається в повному обсязі 3 хв. Тривалість дії становить 5-10 хв. Швидке настання ефекту і подальше швидке відновлення тонусу м'язів дозволяють створювати контрольовану та керовану релаксацію м'язів.



Головним показанням до застосування деполаризуючих міорелаксантів є інтубація трахеї.

Антидеполаризуючи міорелаксанти, зв'язуючись з Н-холінорецепторами, прикривають (екранують) його від впливу синаптичного ацетилхоліну. В результаті нервовий імпульс не призводить до деполаризації мембрани м'язового волокна. Ці препарати конкурують (конкурентні міорелаксанти) з ацетилхоліном за Н-холінорецептори постсинаптичної мембрани: при збільшенні кількості ацетилхоліну в синапсі (наприклад, при введенні антихолінестеразних засобів) медіатор витісняє міорелаксанти з постсинаптичної мембрани і сам утворює комплекс з рецептором, викликаючи деполаризацію. Продовжительність дії становить від 30 до 60 хвилин. Показаннями до їх застосування є розслаблення м'язів протягом тривалої операції і проведення ШВЛ.

Введення міорелаксантів супроводжується зупинкою дихання за рахунок розслаблення дихальної мускулатури. Тому застосування міорелаксантів можливо тільки лікарем анестезіологом, під наркозом і при наявності можливості проведення ШВЛ.

Переваги ендотрахеального наркозу:

- адекватна прохідність дихальних шляхів;
- проведення адекватної вентиляції легенів;
- тотальна міорелаксація, значно полегшує роботу хірургів і дозволяє робити операції великого обсягу на органах черевної порожнини і грудної клітки;
- роз'єднання дихальної та травної систем (за рахунок манжети ендотрахеальної трубки) - профілактика аспірації шлункового вмісту;
- Постійна можливість проведення санації трахеї через ендотрахеальну трубку.

Ускладнення ендотрахеального наркозу.

Під час вступного наркозу - такі ж, як при масочний і внутрішньовенному наркозі.

При інтубації трахеї - травматичне пошкодження слизової ротоглотки, мови, м'якого і твердого неба, пошкодження голосових зв'язок, ушкодження зубів. Неправильне розташування інтубаційної трубки - при надмірному введенні можлива інтубація правого бронха; інтубація стравоходу. Протягом ШВЛ в умовах міорелаксації - розгерметизація дихального контура. Після операції - порушення прохідності дихальних шляхів і рекураризація.

Рекураризація - повернення дії міорелаксантів, виникає в тому випадку якщо прозерин вводився занадто рано, коли концентрація миорелаксанта в організмі хворого була ще високою. При цьому, після переведення хворого в палату, дія прозерина припиняється, а решта молекули антидеполяризуючого миорелаксанта знову блокують холінорецептори нервово-м'язового синапсу, що призводить до розвитку апное. У цьому випадку необхідно провести ШВЛ (ВВЛ) і повторно провести декураризація. Для того, щоб уникнути цього ускладнення, декураризація слід проводити тільки після відновлення у хворого хоча б мінімальної м'язової активності (спроби відкривання очей, рухів в кінцівках, опір проведенню ШВЛ).

ШВЛ при проведенні ЕТН повністю вирішило проблему пневмотораксу за рахунок зміни біомеханіки дихання, що призвело до широкого розвитку торакальної хірургії (операції на серці, легенях, органах середостіння, стравоході).

В кінці операції припиняється подача анестетика. Після пробудження пацієнта, відновлення у нього адекватного м'язового тону і дихання проводиться санація ротоглотки і трахеї (видалення за допомогою електровідсмоктувачі слини, слизу і мокротиння). Потім після здуття манжети ендотрахеальний трубка витягується з дихальних шляхів (екстубація).

Іноді, з метою припинення дії антидеполяризуючих міорелаксантів, перед екстубацією проводиться декураризація.

Декураризація це відновлення передачі збудження з нерва на м'яз в результаті накопичення ацетилхоліну в синапсі під впливом антихолінергічних препаратів - прозерина, який вводять в дозі 0,5-2,5 мг. Декураризація необхідно проводити в разі використання недеполяризуючих м'язових релаксантів при

з'явилося самостійному диханні хворого. В іншому випадку знову настане апное через закінчення дії прозерину. Так як прозерин викликає брадикардію і гіперсалівацію, до нього за 2-4 хв. вводять атропін (0,3-0,5 мг).

## ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА

### Ситуаційні задачі

#### Задача №1

Дитина 6 років узята до операційної з діагнозом: гострий апендицит. Під час проведення маскового наркозу галотаном, стадія наркозу ІІІ<sub>3</sub>, відзначається посилене скорочення дихальних м'язів на вдиху, утягування міжреберних проміжків, з'явилися ознаки гіпоксії. АТ – 100/60 мм рт. ст., ЧСС – 120/хв. Які причини ускладнення, що розвинулось? Тактика анестезіолога?

#### Еталон відповіді:

- а) виникла непрохідність верхніх дихальних шляхів (запав корінь язика ?).
- б) знизити концентрацію галотану в суміші, що подається, застосувати потрійний прийом Сафара, кисень інгаляційно, або інтубація трахеї з наступною ШВЛ.

#### Задача №2

Під час оперативного втручання з приводу странгуляційної кишкової непрохідності, що проводиться під загальною багатокомпонентною анестезією зі штучною вентиляцією легенів, у пацієнта у момент натягування хірургом брижі наступила зупинка серця. Яка найбільш ймовірна причина зупинки серця? Тактика анестезіолога?

#### Еталон відповіді:

- а) асистолія внаслідок ваго-вагального рефлексу.
- б) зупинити операцію, розпочати непрямий масаж серця, ввести внутрішньовенно атропін. Продовження операції після стабілізації кровообігу.

#### Задача №3

Дитина 4 років госпіталізована в хірургічне відділення з діагнозом «гострий апендицит, перитоніт». Хворіє протягом 2 діб. Температура тіла 39,7°C, тахіпное 44/хв., тахікардія 136/хв., АТ 80/50 мм рт.ст. Язик сухий, біль при пальпації живота. Еритроцити –  $4,8 \times 10^{12}$  /л, лейкоцити –  $22 \times 10^9$  /л (паличкоядерні – 40%), швидкість зсідання еритроцитів – 28 мм/год, Ht – 0,56. Який вид анестезії буде показаний в даному випадку?

#### Еталон відповіді:

Загальна багатокомпонентна анестезія з штучною вентиляцією легенів ендотрахеальним методом.

#### **Задача №4**

Пацієнту, хворому на бронхіальну астму, необхідно виконання ургентного хірургічного втручання з приводу деструктивного холецистити. Проведено премедикацію: атропін 0,5 мг, сібазон 5мг. Почато внутрішньовенний ввідний наркоз тіопенталом натрію, під час якого у хворого розвився дифузний ціаноз, аускультативно у легенях різко ослаблене дихання над усією поверхнею, розсіяні сухі хрипи, подовжений видих.

Ваш діагноз, тактика анестезіолога. Яка помилка була допущена анестезіологом?

##### Еталон відповіді:

- а) гострий бронхіолоспазм на тіопентал натрію. Після введення кетаміну та м'язових релаксантів негайна інтубація трахеї з переводом хворого на ШВЛ. Внутрішньовенно бронхолітичні препарати (теофілін), інтратрахеально (в інтубаційну трубку) селективні бета-адреноміметики (сальбутамол) або 2% лідокаїн. При стабілізації стану подальший наркоз на базі кетамінової або галотанової анестезії.
- б) у хворих на бронхіальну астму застосування сірковмісних препаратів (тіопенталу натрія) протипоказане. Перевага віддається загальній анестезії на основі кетаміну, пропофолу, похідних фторотану або регіональній анестезії.

#### **Задача №5**

З приводу великої ліпоми шиї проведено оперативне втручання під масковим наркозом із використанням закису азоту з киснем в об'ємному співвідношенні 3:1. Одразу після закінчення операції подачу закису азоту та кисню було припинено, у пацієнта через 1 хв. відновилася свідомість. Спостерігаються ознаки вираженого дифузного ціанозу, задуха 36 в хв.,  $PaO_2$  60 мм рт.мт.

Яка помилка була допущена анестезіологом? Ваш діагноз, тактика анестезіолога.

##### Еталон відповіді:

- а) після припинення подачі суміші закису азоту та кисню не було проведено вентиляцію легень чистим киснем (3-4 хв.).
- б) розвинулася гіпоксична гіпоксія внаслідок дифузії закису азоту з крові до альвеол та повторної дифузії її з альвеол до крові. Провести негайно інгаляцію кисню з потоком не менш 10 л/хв. через щільну притиснуту лицеву маску.

#### **Задача № 6**

У жінки 32 років в анамнезі часті мігреноподібні болі із запамороченнями і блювотою. Їй було проведено діагностичне дослідження порожнини матки за ургентними показаннями.

Анестезія – внутрішньовенно кетамін в дозі 3 мг/кг. В постнаркозному періоді у пацієнтки розвинулися сильний головний біль, марення, галюцинації.

Яка помилка була допущена анестезіологом? Діагноз, тактика анестезіолога.

Еталон відповіді:

а) застосування дисоціативної анестезії кетаміном без комбінації його з бензодіазепінами (діазепам) або барбітуратами (тіопентал натрію) не практикується.

б) в даному випадку проявилися дисоціативний та галюциногенний ефекти кетаміну. Показане введення діазепаму в дозі 0,15-0,2 мг/кг. У хворих з вищевказаним анамнезом бажано відмовитись від застосування кетаміну.

**Задача №7**

Чоловікові 46 років проведено оперативне втручання з приводу механічної жовтяниці під наркозом із ШВЛ. Міорелаксація підтримувалася боліосним введенням ардуану. Загальна тривалість операції та анестезії – 2 години 40 хв. Одразу після закінчення операції у пацієнта відновилося свідомість та спонтанне дихання, однак через недостатність м'язового тону хворому було введено прозерин. Хворого було екстубовано, але через 30 хвилин у нього розвився дифузний ціаноз, задуха, а потім апное.

Яка причина розвитку цього ускладнення? Тактика анестезіолога.

Еталон відповіді:

а) причина апное та дихальної недостатності – рекураризація внаслідок залишкової дії препаратів, що були застосовані для анестезії.

б) показана негайна вентиляція легень киснем через лицеву маску, ларингоскопія, інтубація трахеї. Повторна екстубація – після повного відновлення свідомості, м'язового тону та захисних рефлексів.

**Задача №8**

Хвора 50 років планується на операцію з приводу фіброміоми матки в умовах епідуральної анестезії. В операційній після внутрішньом'язової премедикації атропін 0,5мг, сібазон 5мг, промедол 10 мг на фоні інфузії кристалоїдів анестезіолог виконав пункцію епідурального простору й одразу ввів всю дозу місцевого анестетика. Через 3 хвилини у пацієнтки різко знизився артеріальний тиск, виникла виражена брадикардія, задуха, апное.

Яка причина розвитку цього ускладнення? Тактика анестезіолога.

Еталон відповіді:

а) висока спінальна анестезія внаслідок непоміченої пункції твердої мозкової оболонки.

б) показана негайна інтубація трахеї з переводом хворої на ШВЛ, введення атропіну, інфузія адреноміметиків (дофамін, мезатон) для підтримки АТ.

### **Задача № 9.**

Чоловік 54 років доставлений в лікарню зі скаргами на гострий біль в животі, загальну слабкість, нудоту, блювоту «кофейною гущею», чорні часті випорожнення. З анамнезу відомо, що хворий страждає виразковою хворобою 12-палої кишки протягом 6 років, неодноразово проходив лікування в зв'язку з цим захворюванням. При огляді хворий загальмований, блідий, покритий холодним липким потом. Дихання вільне, часте 22 в хв. Тони серця ослаблені, пульс слабого наповнення – 120 уд/хв., АТ 60/30 мм/рт/ст. Живіт болючий при пальпації в епігастральній зоні. Консервативна гемостатична терапія успіху не мала. Динаміка Нв -75г/л, -64 г/л. При ФГС в зв'язку з масивністю кровотечі знайти джерело не вдалось. Хворий переводиться в операційну для оперативного лікування. Яке ускладнення виразкової хвороби і кровотечі у даного хворого? Яку передопераційну підготовку необхідно провести в зв'язку з виниклим ускладненням? Які ускладнення інтубації трахеї вірогідні? Які препарати для індукції та базисного наркозу необхідно використати у даного пацієнта?

#### Еталон відповіді:

1. Геморагічний шок
2. Інфузійну терапію (включаючи препарати крові) для виведення пацієнта з шоку.
3. Аспірація шлункового вмісту.
4. Кетамін

### **Задача № 10.**

Жінка 54 років після оперативного втручання – розширеної екстирпації матки з додатками з приводу раку тіла матки - скаржитися на постійний інтенсивний біль, який знімається в/м введенням морфію тільки на короткий час. Який більш ефективний метод знеболення можна застосувати у даної хворої?

#### Еталон відповіді:

Тривала епідуральна анестезія з введенням морфію через епідуральний катетер.

### **Задача № 11.**

Чоловік 78 років, який хворіє облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок, ішемія 4 ст. справа, цукровим діабетом, діабетичною ангіопатією судин нижніх кінцівок, доставлений в стаціонар з вираженим больовим синдромом в ділянці пальців правої ноги, нек-

розом 1-3 пальців. У хворого ІХС СН2А, ХОЗЛ ДН2. Передбачається ампутація некротизованих пальців правої ноги.

Який вид анестезіологічного забезпечення оптимальний для даного хворого? Які ускладнення вірогідні при використанні спінальної анестезії? Яким чином прискорити заживлення рани в післяопераційному періоді?

Еталон відповіді:

1. Регіональна анестезія: блокада велико- та маломілкового нервів, або сідничного нерва
2. Гіпотензія, обумовлена гіповолемією.
3. Раціональна інсулінотерапія.

### **Задача № 12.**

Роділля А. 28 років, другий період пологів, перейми регулярні, супроводжуються сильним больовим синдромом, шийка матки ригідна, відкриття на 3 поперечні пальці. Який метод знеболена пологів найбільш доцільно використати в даній ситуації?

Еталон відповіді:

Епідуральна анестезія низькоконцентрованими розчинами місцевого анестетика (1% лідокаїн, 0,2% ропівакаїн).

### **Задача № 13.**

Чоловік 28 років госпіталізований в травматологічне відділення в зв'язку з переломом правого передпліччя. Під час проведення блокади плечового сплетення підкрильцевим доступом, в момент введення 1% лідокаїну, хворий поскаржився на різку слабкість, відчуття замінення серця, після чого з'явилися генералізовані судоми, втрата свідомості, зупинка дихання і серцевої діяльності. Яке ускладнення розвинулось під час анестезіологічного забезпечення? Яка причина ускладнення? Який об'єм невідкладної допомоги необхідно надати хворому?

Еталон відповіді:

1. Клінічна смерть.
2. Внутрішньосудинне введення і токсична дія місцевого анестетика.
3. Серцево-легенева та мозкова реанімація в повному об'ємі.
4. Введення жирових емульсій по схемі "ліпідного врятування".



## *Тести для контролю засвоєння матеріалу*

### **Тести вихідного рівня**

**№ 1.** Атропін:

1. Додається до премедикації для пришвидшення стадії засинання.
2. Є М-холіноблокатором змішаного (центрального та периферійного) типу.
3. Збільшує перистальтику.
4. Викликає міоз.
5. Викликає брадикардію

**№ 2.** Ознаками неадекватного знеболення під час загальної анестезії є:

1. Тахікардія.
2. Звуження зіниць.
3. Брадикардія
4. Екстрасистолія.
5. Зниження АТ

**№ 3.** Окрім м'язових релаксантів, тонус скелетних м'язів знижують:

1. Наркотичні анагететики.
2. Антигістамінні.
3. Хлорид кальцію.
4. Преднізолон.
5. Атропін

**№ 4.** При ларингоспазмі будуть ефективні препарати:

1. Дитилін.
2. Еуфілін.
3. Пілокарпін.
4. Ранітидин.
5. Прозерин

**№ 5.** При розвитку анафілактичної реакції на новокаїн також є великим ризик анафілаксії при введенні:

1. Лідокаїну.
2. Бупівакаїну.
3. Дикаїну.

4. Ропівакаїну.
5. Маркаїну

**№ 6.** До переваг пропофолу відносяться:

1. Здатність викликати гіпертензію (протишоковий ефект).
2. Швидке пробудження після припинення введення.
3. Виражений знеболювальний ефект.
4. Протинабряковий ефект.
5. Анти аритмічний ефект

**№ 7. Який метод знеболення найчастіше застосовується для екстракції (видалення) зуба:**

1. Інфільтраційна анестезія
2. Провідникова анестезія
3. Термінальна анестезія
4. Загальна в/в анестезія
5. Інтубаційний наркоз

**№ 8. Для запобігання розвитку негативних нейровегетативних реакцій в премедикацію включають:**

- 1.Холіноміметики
- 2.Адреноміметики
- 3.Холінолітики
- 4.Адреноблокатори
- 5.Антигістамінні

**№ 9. До наркотичних анальгетиків відносяться всі нижче перераховані за винятком:**

1. Промедолу
2. Налбуфіну
3. Дексалгіну
4. Трамадолу
5. Бупренорфіну

**№ 10. Який з наведених препаратів для наркозу застосовується найчастіше під час операцій в нейрохірургії:**

1. Тіопентал натрію
2. Тіосульфат натрію
3. Тіотриазолін

4. Кетамін
5. Трамадол

**№ 11. Який вид знеболення рекомендований під час оперативного втручання на нігтьових фалангах китиці:**

1. Спинномозкова анестезія
2. Інфільтраційна анестезія
3. Провідникова анестезія
4. Термінальна анестезія
5. Перидуральна анестезія

**№ 12. Яке ускладнення найчастіше може виникнути під час проведення спинномозкової анестезії?**

1. Гіпотонія
2. Гіпокапнія
3. Гіпертонія
4. Гіпотермія
5. Гіпоксія

**№ 13. До ускладнень після застосування ненаркотичних анальгетиків відносяться:**

1. Пригнічення дихання
2. Утворення виразок шлунку
3. Виникнення нудоти, блювоти
4. Пригнічення кашлю
5. Наркоманія

**Еталони відповідей:**

**1 – 2, 2– 1, 3 – 1; 4 - 1, 5 - 3, 6 – 2, 7 – 2, 8 – 3, 9 – 3, 10 – 1, 11 – 3, 12 – 1, 13 – 2.**

## **Т е с т и к і н ц е в о г о р і в н я з н а н ь**

**№ 1. Кетамін...**

1. Має протишоковий ефект.
2. Вибухонебезпечний.
3. Рідина, що легко випаровується.
4. Тільки для в/в введення
5. Не призначається дітям.

**№ 2. Під час спінальної анестезії місцевий анестетик вводиться:**

1. До центрального каналу спинного мозку.
2. До м'язів спини.
3. Під жовту зв'язку
4. До епідурального простору.
5. До спинномозкового каналу спинного мозку.

**№ 3.** Гведел – це ...

1. Місто, де було проведено перший наркоз.
2. Елемент редуктору.
3. Один з авторів класифікації стадій ефірного наркозу.
4. Внутрішньовенний анестетик групи синтетичних гормонів.
5. Фторвмісний інгаляційний анестетик

**№ 4.** При проведенні загальної багатокомпонентної анестезії моніторинг повинен включати:

1. Пульс, артеріальний тиск.
2. Аускультацию легень.
3. Пульсоксиметрію.
4. Внутрішньочеревний тиск.
5. Внутрішньо очний тиск

**№ 5.** Яка розрахункова дозі кетаміну для в/венного ввідного наркозу при забезпеченні ургентного оперативного втручання з ризиком гіповолемії?

1. 2 мг/кг
2. 4 мг/кг
3. 6 мг/кг
4. 8 мг/кг
5. 10 мг/кг

**№ 6.** При передозуванні наркотичних анальгетиків антидотом є:

1. Еуфілін
2. Бемегрид
3. Налоксон
4. Кордіамін
5. Кофеїн

**№ 7.** Препаратом вибору під час наркозу у хворих з травматичним шоком є:

1. Кетамін
2. Пропофол
3. Фентаніл
4. Тіопентал натрію
5. Оксибутират натрію

**№ 8. У хворих з ЧМТ в премедикацію не включають:**

1. Холінолітики
2. Спазмолітики
3. Наркотичні анальгетики
4. Антигістамінні
5. Антацидні препарати

**№ 9. Профілактична доза клексану при високому ризику ТГВ і ТЕЛА складає:**

1. 20 мг
2. 40 мг
3. 60 мг
4. 80 мг

**№ 10. Перистальтика кишечника швидше відновлюється при використанні анестезії**

1. Внутрішньовенної
2. Інгаляційної
3. Епідуральної
4. Інфільтраційної
5. Електроанестезії

**№ 11. Епідуральна анестезія при операціях на органах черевної порожнини:**

1. Знижує спланхнічний кровотік
2. Підвищує спланхнічний кровотік
3. Не впливає на кровотік
4. Підвищує внутрішньочеревний тиск
5. Знижує кровотік в нирках

**№ 12. Введення наркотичних анальгетиків на догоспітальному етапі протипоказано у потерпілих з:**

1. Переломом стегнової кістки
2. Переломом кісток тазу

3. Підозрою на травму органів черевної порожнини
4. Переломом ребер
5. Переломом плечової кістки

**Еталони відповідей:**

**1 – 1; 2 - 5; 3 – 3; 4 – 3, 5 – 1, 6 – 3, 7 – 1, 8 – 3, 9 – 2, 10 – 3, 11 – 2, 12 – 3.**

## Література

1. Анестезиология и реаниматология: Учеб. пособие / Под ред. О.А.Долиной. – М.: Медицина, 1998. – 512 с.
2. Астахова А.В. Определение степени достоверности (причинно-следственной связи: лекарство/побочная реакция). Материалы семинара “Контроль безопасности лекарств” VI Всемирного национального конгресса “Человек и лекарство”, 1998 г., Москва, - с.45-55.
3. Бараш Дж., Куллен Б. Клиническая анестезиология. Г., 2004. - 412 с.
4. Белоусов Ю.Б., Мальцев В.И., Ефимцева Т.К. Клинический этап разработки лекарственных средств. В кн.: Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств/Под ред. член-корр. АМН Украины А.В.Стефанова и др.-К.: Издательский дом “Авиценна”, 2001.-426 с.
5. Бунятян А.А. Анестезиология и реаниматология: Учебник для студентов мед. вузов. - М.: Медицина, 1998. – 438 с.
6. Викторов А.П., Туманов В.А., Сулима Е.Г. Клиническая фармакология новорожденных// К, 2001.- 434 с.
7. Викторов А.П. и соавт. Контроль за безопасностью лекарственных препаратов в мире и проблемы развития фармакологического надзора в Украине//Провизор.-2002,№1.-С.9-13
8. Викторов А.П., Коваленко В.Н., Ковтун Л.И. Фармакологический надзор. В кн.: Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств/Под ред. член-корр. АМН Украины А.В. Стефанова и др. - К.: Издательский дом “Авиценна”, 2001.-с.288-314.
9. Вікторів О., Ковтун Л. Проблеми розвитку фармакологічного нагляду в Україні//Вісник фармакології і фармації.-2002, №1.
10. Вікторів О.П. Сучасні підходи до вивчення та контролю побічної дії ліків// Фарм. журн.- 1995.- №.6.- с. 6-12.
11. Вікторів О.П., Єфімцева Т.К., Коваленко В.М. та співавт. Фармакологічний нагляд – сучасні підходи до створення в Україні. . II Нац. з’їзд фармакологів України. Тези доп., Дніпропетровськ, 2001.-с.41-42.

12. Вікторов О.П. Фармакологічний нагляд: сучасні проблеми //Ліки і життя.- 2005.
13. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж. К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии. М.: Медицина, 2000.-744 с.
14. Зупанец И.А., Черных В.П., Попов С.Б. и соавт. Фармацевтическая опека. Избранные лекции.
15. Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение/Под ред. М.Н.Г. Дюкса/Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, 45.ВОЗ, Европейское региональное бюро, Копенгаген, Кыргызстан, Бишкек, 1995. - 219 с.
16. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я "Про подання інформації про побічні реакції/побічні дії лікарських засобів // К., 2001.
17. Коваленко В.Н., Вікторов А.П. Этические проблемы фармаконадзора: производитель, врач, исследователь, организаторы здравоохранения. I Нац. Конгрес з фарм опек. Тез. доп., Київ, 2001.-с.51.
18. Комиссаров И.В. Профилактика осложнений лекарственной терапии //Новости медицины и фармации.- 2004. - №9.- С. 8.
19. Кукес В.Г. Побочное действие лекарственных средств: Тез. докл. II Российского нац. конгресса "Человек и лекарство", 10-15 апреля 1995 г., Москва, - РЦ "Фарминфо", 1995.-с.53.
20. Лепяхин В.К., Астахова А.Л. Современное состояние проблемы безопасности лекарств. Международное сотрудничество. Материалы семинара "Контроль безопасности лекарств" VI Всемирного национального конгресса "Человек и лекарство", 1998 г., Москва, - с.2-15.
21. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор/ Редакторы-составители В.А. Усенко, А.Л. Спасокукоцкий.-К.-Морион Лтд,1998.-384 с.
22. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: М.: Медицина, 2002.-680 с.



23. Матвеева О.В., Вікторов О.П., Логвіна І.О. та ін. Аналіз безпеки медичного застосування лікарських засобів в Україні (2009// Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація, 2010, №1-2, С.120-127.
24. Налетов С.В., Зупанец І.А., Бахтеева Т.Д. и соавт. Клиническая фармакология в практике врача. Пособие для врачей-интернов. Севастополь: «Вебер», 2003.- 672 с.
25. Паттерсон Р. и соавт. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ./Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина и соавт.-М.: ГЭОТАР, Медицина, 2000.-768 с.
26. Посібник для практичних занять з анестезіології та реаніматології. Частина I та II / За ред. Л.В.Усенко. – К.: Здоров'я, 1993, 1995.
27. Чельцов В.В. Механизмы развития неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Материалы семинара “Контроль безопасности лекарств” VI Всемирного национального конгресса “Человек и лекарство”, 1998 г., Москва, - с.21-24.
28. Чепкий Л.П., Новицька-Усенко Л.В., Ткаченко Р.О. Анестезіологія та інтенсивна терапія. Підручник для ВМНЗ III-IV рівня акредитації. К.: Вища школа, 2003. – 399 с.
29. Чуев П.Н., Молчанов В.И., Владыка А.С., Медведев В.Г. Интенсивная медицина: учебник. – Симферополь: Таврия, 2003. – 368 с.
30. International drug monitoring: the role of national centres: report of a NO meeting/WHO Technical Report Series, 1972.- P.498.