

ГО "АСОЦІАЦІЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІВ УКРАЇНИ"  
PO "ASSOCIATION of ANESTHESIOLOGISTS of UKRAINE"  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ  
BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY



p-ISSN 2519-2078  
e-ISSN 2520-226X  
<http://doi.org/10.25284/2519-2078>

# Pain, Anaesthesia & Intensive Care

## Біль, знеболення та інтенсивна терапія

### №4 (101) 2022

Рецензований науковий медичний журнал  
The peer-reviewed scientific medical journal

*заснований у листопаді 1997 року виходить 4 рази на рік*  
*established in November 1997*  
*quarterly*

Індексується в наукометричних базах і каталогах / Journal Indexing, в тому числі

CrossRef, Vernadsky National Library of Ukraine, WorldCat®, Google Scholar, Наукова періодика України, Open AIRE, BASE, ICMJE, ResearchBib - Academic Resource Index, Index Copernicus

#### Засновник

Громадська організація «Асоціація Анестезіологів України»,  
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

#### Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ 22531-12431 ПР від 01.02.2017

Журнал внесено до **Переліку наукових фахових видань України**, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії (**Категорія "Б"**)

Накази МОН України №1413 від 24.10.2017; № 409 від 17.03.2020

#### Адреса редакції:

Україна, Київ, 01133, Лабораторний пров., 14-20,  
тел./факс: (044) 529-24-72 e-mail: [aaukr@aaukr.org](mailto:aaukr@aaukr.org)  
<http://www.aaukr.org/>

#### Editorial address:

Ukraine, Kyiv, 01133, Laboratornyi prov., 14-20,  
phone/fax: (044) 529-24-72 e-mail: [aaukr@aaukr.org](mailto:aaukr@aaukr.org)  
<http://www.aaukr.org/>

Підписний індекс / 21922  
Subscription index



Надруковано на безкислотному папері.  
The journal is printed on acid-free paper.

© Асоціація анестезіологів України, 2022

© Association of Anesthesiologists of Ukraine, 2022



online version  
<http://jpaic.aaukr.org>

Київ, 2022

**Головний редактор**

Ю.Л. Кучин, д.мед.н., проф., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Україна

**Заступник головного редактора**

С.О. Дубров, д.мед.н., проф., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Україна

**Редакційна колегія**

М.А. Георгіянци, д.мед.н., проф., Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

С.М. Гриценко, д.мед.н., проф., ДЗ "Запорізька медична академія післядипломної освіти" МОЗ України, Україна

Д.В. Дмитрієв, д.мед.н., проф., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна

О.М. Клігуненко, д.мед.н., проф., ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Україна

Ю.Ю. Кобеляцький, д.мед.н., проф., ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Україна

І.І. Лісний, д.мед.н., проф., Національний інститут рака, Україна

О.А. Лоскутов, д.мед.н., проф., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Україна

А.П. Мазур, д.мед.н., проф., Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова АМН України

Я.М. Підгірний, д.мед.н., проф., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

Г.І. Постернак, д.мед.н., проф., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Україна

О.Ю. Сорокіна, д.мед.н., проф., ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Україна

Р.О. Ткаченко, д.мед.н., проф., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Україна

І.І. Тітов, д.мед.н., проф., Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Л.В. Усенко, д.мед.н., проф., ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Україна

У.А. Фесенко, д.мед.н., проф., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

В.І. Черній, д.мед.н., проф., Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної

та клінічної медицини» Державного управління справами, Україна

М. Малець-Мілевська, д.мед.н., проф., Автономна державна клінічна лікарня ім. проф. Вітольда Орловського  
Центру післядипломної медичної освіти, Польща

С. Клек, д.мед.н., проф., Багатопрофільна лікарня ім. Стенлі Дудріка, Польща

Р. Мейер, д.мед.н., проф., Університетська клініка Кантонсспітал Листаль, Швейцарія

П. Сінгер, д.мед.н., проф., Медичний центр Рабіна, Ізраїль

О. Злотнік, д.мед.н., проф., Університет Бен-Гуріона в Негеві, Ізраїль

В. Зельман, д.мед.н., проф., Медична школа Кека Університету Південної Каліфорнії, США

Х. Е. М'юїр, д.мед.н., проф., Медична школа Кека Університету Південної Каліфорнії, США

Відповідальний секретар С.О. Тарасенко, **к.мед.н.**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

**Свідоцтво про державну реєстрацію**

КВ 22531-12431 ПР від 01.02.2017

**Рекомендовано** Вченою Радою Національного медичного університету імені О.О.Богомольця

Протокол №5 від 29 грудня 2022 р.

**Мови видання:** українська, англійська

Підписано до друку 29.12.2022 р. Наклад 1500 прим. Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк.  
Комп'ютерна верстка та друк Видавництво "KIM", м. Київ, вул. Кржижанівського, 3, ОКТБ корп 5  
на замовлення ГО "ААУ". Зам. № 016-22

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе  
рекламодавець. При копіюванні активне посилання  
на матеріал обов'язкове.



Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

online version  
<http://jpaic.aaukr.org>

**Chief Editor:** Yu.L. Kuchyn, MD, PhD, prof., Bogomolets National Medical University, Ukraine

**Vice Chief Editor:** S.O. Dubrov, MD, PhD, prof., Bogomolets National Medical University, Ukraine

**Editorial Board:**

M.A. Georgiyants, MD, PhD, prof., Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

S.M. Grytsenko, MD, PhD, prof., State Institution "Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

D.V. Dmytriiev, MD, PhD, prof., National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

O.M. Kligunenko, MD, PhD, prof., State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

Iu.Iu.Kobelyatsky, MD, PhD, prof., State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

I.I. Lisnyi, MD, PhD, prof., National Cancer Institute, Ukraine

O.A. Loskutov, MD, PhD, prof., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

A.P. Mazur, MD, PhD, prof., Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, Ukraine

Ya.M. Pidhirny, MD, PhD, prof., Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

G.I. Posternak, MD, PhD, prof., Bogomolets National Medical University, Ukraine

O.Iu. Sorokina, MD, PhD, prof., State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

R.O. Tkachenko, MD, PhD, prof., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

I.I. Titov, MD, PhD, prof., Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

L.V. Usenko, MD, PhD, prof., State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

U.A. Fesenko, MD, PhD, prof., Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

V.I. Cherniy, MD, PhD, prof., State Scientific Institution "Scientific-Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine", State Administration of Affairs, Ukraine

M. Malec-Milewska, MD, PhD, prof., Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. Witolda Orłowskiego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego / Independent Public Clinical Hospital prof. Witold Orłowski of Medical Centre of Postgraduate Education, Poland

S. Kłęk, MD, PhD, prof., Dudrick Stanley Multispecialty Hospital, Poland

R. Meier, MD, PhD, prof., University Hospital Kantonsspital Liestal, Switzerland

P. Singer, MD, PhD, prof., Rabin Medical Center, Israel

A. Zlotnik, MD, PhD, prof., Ben-Gurion University of the Negev, Israel

V. Zelman, MD, PhD, prof., The Keck School of Medicine of the University of Southern California, USA

H. A. Muir, MD, PhD, prof., The Keck School of Medicine of the University of Southern California, USA

**Executive Secretary** S.O. Tarasenko, MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Ukraine

**Founders:**

Public Organization "Association of Anaesthesiologists of Ukraine",  
Bogomolets National Medical University

**The Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine №1413 fom 24.10.2017** journal is included into the List of scientific professional editions of Ukraine in which the dissertations results of the competitors of the scientific degrees of the doctor and/or the candidate of sciences are published.

**State registration certificate** KV 22531-12431PR from 01.02.2017

**Languages:** Ukrainian, English

Signed for print 29.12.2022. Circulation 1500 issues. Designed and published by Publishing House " KIM" , Kyiv, Krzhyzhanovskogo str. 3, according to order PO "AAU" № 016-22

**Approved for print** Scientific Council of the Bogomolets National Medical University.

Protocol № 5 from 29.12.2022

Advertisers are responsible for the advertising materials content.

When you copy an active link to the material is required.



Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

online version

<http://jpaic.aaukr.org>

# Сучасні стандарти лікування гострого пошкодження нирок

Сі-Са антикоагуляція при CRRT  
на варті здоров'я поранених  
військових та цивільних

## Можливості багатфункціонального апарату multiFiltratePRO

- (Pre-Post) CWH;
- SCUF;
- Heparin & Ci-Ca CWHDF;
- Heparin & Ci-Ca CWHDF;
- (Pre-Post) CWHDF;
- Ci-Ca post CWHDF;
- Ci-Ca CWHDF EMI2;
- TPS (терапевтичний плазмобмін та плазмосепарація), застосування послідовного підключення додаткових фільтрів для плазмолаважу;
- Застосування високоспеціалізованих адсорберів для видалення великого переліку токсичних речовин, IL, TNF та інших патогенів;
- Можливість синхронної роботи з іншими технологіями, наприклад, ЕКМО чи CellSaver. \*\*

\* Результат залежить від ступеня пошкодження нирок, своєчасності надання первинної медичної допомоги та ін.

\*\* Перелік можливостей не є інструкцією до застосування. Перед використанням необхідно ознайомитися з інструкцією від виробника. Інструкція із застосування, дата випуску: січень 2019, артикул F 40012013, видання 10A-2019, версія ПЗ: 5:0



# Повертаємо в стрій.

Медичний виріб multi.  
Версія multiFiltratePRO.

Декларація про відповідність  
№ UA.TR. 001.0753.30.00404-21/3.

# ЗМІСТ

## **ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>ДЬОМІН Є., ДУБРОВ С., ГЛУМЧЕР Ф.</i> ВПЛИВ НЕІВАЗИВНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ З ПОЗИТИВНИМ ТИСКОМ НА РЕЗУЛЬТАТ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ: РАНДОМІЗОВАНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	7
<i>БЄЛКА К.Ю., КУЧИН Ю.Л., ФРАНК М.С., СІРЕНКО І.В., САЖИН Д.С., ФОМІНА Г.</i> ВПРОВАДЖЕННЯ ЧЕК-ЛИСТУ БЕЗПЕКИ ВООЗ В УКРАЇНІ: КОМПЛАЄНС МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ ТА ІНШІ АСПЕКТИ	13
<i>КУЧИН Ю.Л., ГОРОШКО В.Р.</i> ВПЛИВ КІЛЬКОСТІ ПОРАНЕНИХ АНАТОМІЧНИХ ДІЛЯНОК ТІЛА У ПАЦІЄНТІВ З МІННО-ВИБУХОВИМИ ПОРАНЕННЯМИ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ	18
<i>ПОНЯТОВСЬКА Г.Б., ДУБРОВ С.О.</i> ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОДИНАМІКИ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ПАЦІЄНТІВ В ТОРАКАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ	25
<i>ПЛЕЧИСТА Є.Є., ДУБРОВ С.О.</i> ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ СЕДАЦІЄЮ, ВИХІДНОЮ ФРАКЦІЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ЧАСТОТОЮ ВИНИКНЕННЯ НЕОБХІДНОСТІ СИМПАТОМІМЕТИЧНОЇ ТА ІНОТРОПНОЇ ПІДТРИМКИ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ	31

## **ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

<i>ПИЛИПЕНКО М.М., МИХАЙЛОВ Б.В.</i> ФАРМАКОКІНЕТИКА І ФАРМАКОДИНАМІКА ПРОПОФОЛУ ТА ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПЛАНОВИХ ПРОЦЕДУРНИХ СЕДАЦІЙ І ОСОБЛИВОСТІ ЇХ КОМБІНАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	40
<i>ЛИСЕНКО В.Й.</i> АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ У СВІТЛІ ТРАНСФОРМАЦІЙ ТЕОРІЇ СТРЕСУ ТА АДАПТАЦІЇ. ПЕРСПЕКТИВА ЧИ СКЕПТИЦИЗМ ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ?	59

## **КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ / НАСТАНОВИ**

АЛГОРИТМИ ДІЙ ПІД ЧАС ПЕРІОПЕРАЦІЙНИХ НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ - V4.4 2022 СТЕНФОРДСЬКА ПРОГРАМА АЛГОРИТМІВ ДІЙ У НЕВІДКЛАДНИХ СТАНАХ В АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ. НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ. ІНСТРУКЦІЇ.	69
--	----



# CONTENT

## **ORIGINAL RESEARCH**

<i>DIOMIN I., DUBROV S., <u>GLUMCHER F.</u></i> EFFECT OF NONIVASIVE POSITIVE-PRESSURE VENTILATION ON OUTCOME IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	7
<i>BIELKA K., KUCHYN I., FRANK M., SIRENKO I., SAZHYN D., FOMINA H.</i> WHO SAFE SURGERY CHECKLIST IMPLEMENTATION IN UKRAINE: MEDICAL PERSONNEL COMPLIANCE AND OTHER ASPECTS	13
<i>KUCHYN I.U.L., HOROSHKO V.R.</i> THE INFLUENCE OF THE NUMBER OF INJURED ANATOMICAL PARTS OF THE BODY IN PATIENTS WITH MINE-EXPLOSIVE WOUND ON THE RESULTS OF PAIN TREATMENT AT THE STAGES OF TREATMENT	18
<i>PONIATOVSKA H., DUBROV S.</i> CHANGES IN HEMODYNAMICS INDICATORS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS IN THORACIC SURGERY	25
<i>PLECHYSTA Y., DUBROV S.</i> RELATIONSHIP BETWEEN SEDATION, PATIENTS' LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION AND FREQUENCY OF NEED FOR SYMPATHOMIMETIC AND INOTROPIC SUPPORT IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD	31

## **REVIEW OF LITERATURE**

<i>PYLYPENKO M., MYKHAYLOV B.</i> PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF PROPOFOL AND DEXMEDETOMIDINE DURING ELECTIVE PROCEDURAL SEDATIONS AND CHARACTERISTICS OF THEIR COMBINATION (LITERATURE REVIEW)	40
<i>LYSENKO V.Y.</i> ANESTHESIOLOGY IN THE LIGHT OF THE TRANSFORMATIONS OF THE THEORY OF STRESS AND ADAPTATION. PERSPECTIVE OR SKEPTICISM OF PRACTICAL USE? (literature review)	59

## **CLINICAL RECOMMENDATIONS / INSTRUCTIONSTIONS**

COGNITIVE AIDS FOR PERIOPERATIVE CRISES – V4.4 2022 STANFORD ANESTHESIA COGNITIVE AID PROGRAM EMERGENCY MANUAL	69
---	----

DIOMIN I., DUBROV S., GLUMCHER F.

## EFFECT OF NONIVASIVE POSITIVE-PRESSURE VENTILATION ON OUTCOME IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)  
Department of Anesthesiology and Intensive care

**Abstract.** Non-invasive positive pressure ventilation (NiPPV) is known to be effective in hypercapnic respiratory failure. However, some uncertainty still exists regarding its use in certain subgroups of patients with main consideration that, if ineffective, NiPPV delays time to intubation and may worsen the outcome. 58 subjects with acute exacerbation of COPD, resulting in ICU admission, were included into the randomized, single-blind, controlled study. Study group was treated with NiPPV in PSV or BiLevel mode and increased FiO<sub>2</sub>, control group – with O<sub>2</sub> therapy only. Medical therapy was prescribed to study participants regardless of their group allocation. Rate of tracheal intubation in study group was 7 (25 %) compared to 20 (67 %) in control group ( $p < 0,0001$ ). Relative risk reduction (RRR) was 61,5 % (95 % CI 23-80 %) and absolute risk reduction for study group was 42,0 % (95% CI 17,6-62). Mortality rate in the control group was 36.6 % (11 deaths), while in the study group the mortality rate was 21.4 % (6 deaths). Relative risk of death for the study group in comparison with the control group was found at the level of 0.56 (95 % CI 0.25 – 1.29). Relative risk of death reduction was 43.4 % (95% CI 28.7 – 75.1). Absolute risk of death reduction was 15.2 % (95% CI 5.39 – 38.2). The hospital lengths of stay in the study group was  $20.8 \pm 11.3$  days, in the control group  $29.1 \pm 12.3$  days ( $p = 0.063$ ). Regarding ICU length of stay, no significant difference was found between the groups:  $14.7 \pm 12.2$  days and  $10.8 \pm 7$  days in the control and study groups, respectively ( $p = 0.178$ ).

**Conclusion:** we found evidence in favor of efficacy of NiPPV in COPD patients with acute exacerbation in terms of mortality and tracheal intubation. No difference in hospital and ICU length of stay was found. No evidence of additional risk, related to NiPPV, were found.

**Keywords:** COPD, hypercapnic respiratory failure, mechanical ventilation, non-invasive ventilation Introduction.

The course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by periods of exacerbation, leading to the worsening of the clinical state of patients and requiring hospitalization, additional visits and, often, ventilatory support [1]. The treatment of patients with COPD and acute respiratory failure with non-invasive ventilation (NIV) improves outcomes [1, 2], but persistent hypercapnia, associated with increased mortality [3, 4] and early re-hospitalization, might persist [5, 6].

Murphy et al., 2017 [7] showed that among patients with persistent hypercapnia, following an acute COPD exacerbation, early initiation of non-invasive positive pressure ventilation prolonged the time to re-hospitalization or death by 12 months.

In our single center randomized clinical trial, we hypothesized that early use of non-invasive positive pressure ventilation (NiPPV) applied to a group of COPD patients with acute exacerbation, treated in ICU settings, could improve the patients' treatment outcomes, especially mortality, and reduce the intubation rate, compared to similar patients treated with standard of care, including oxygen therapy with different devices.

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. Study Design and Data Collection.

This was a prospective randomized controlled trial involving a single center, the ICU of Kyiv City Hospital #4, and it included subjects affected by acute

exacerbation of COPD. The study protocol was defined according to the Consolidated Standard of Reporting Trials (CONSORT) guidelines and was approved by the Ethics Committee of Bogomolets National Medical University. Written informed consent was obtained from all the patients before they entered the study. The study was conducted following the principles of the Declaration of Helsinki.

## 2.2. Participants.

The recruitment of the participants was carried out from January 2018 to October 2020, with an interruption due to COVID-19 lockdowns and temporary hospital admission regulations change from February to September 2020, at the Kyiv City Clinical Hospital #4 (Kyiv, Ukraine). Research team screened all patients, admitted to ICU or Respiratory care unit within 12 hours after admission.

Participants were included if they fulfilled the following criteria:

- A diagnosis of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to Vogelmeier et al. [17], both new or known from patient's history.
- Age ranging from 18 to 80 years.
- No COVID-19-related infections associated.
- Exacerbation of COPD with at least two of the following criteria present on admission:
  - Respiratory rate (RR) > 30 per minute.
  - Active involvement of accessory respiratory muscles.
  - Hypercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 50 mm Hg).
  - Respiratory acidosis (pH < 7.33).

The exclusion criteria were:

- Lack of participation consent from a candidate.
- Advanced heart disease (NYHA class > 2) classes of heart failure (American Heart Association) [21] or hemodynamic instability (vasopressors needed on admission).
- Intubation within 6 hours after admission.
- Severe neurologic conditions (non-hypercapnic coma, disabling stroke, cognitive impairment (Mini-Mental State Examination < 24) [20]).
- Facial skull abnormalities, incompatible with proper NIV interface fitting
- History of COPD-related ICU admission, intubation or tracheostomy placement within year before screening.

## 2.3. Interventions

After screening, the patients were randomized (1:1) using a dedicated web application (<https://www.randomizer.org/>) and assigned to either the experimental group (NIV+O<sub>2</sub>) or the control group (only O<sub>2</sub>). Due to nature of the intervention, this was a single-blind study, and only the statistician involved in the analysis was blind to the group allocation.

Participants were allocated to one of two study groups:

(1) The experimental group (EG): COPD exacerbation patients undergoing medical treatment and NiPPV, using one of three available ventilators: Hamilton C1 (Hamilton Medical AG, Switzerland), Draeger Carina and Draeger Savina (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Germany). Ventilation was performed in pressure support (PSV) and biphasic positive airway pressure (BiPAP) modes. The initial level of inspiratory support was set to 12 cm H<sub>2</sub>O. Later, it was adjusted to reach respiratory volumes of 6-8 ml/kg and respiratory rate < 30 per minute. Initially, the PEEP level was set to 5 cm H<sub>2</sub>O, and further changed in steps of 1 cm H<sub>2</sub>O to reach SpO<sub>2</sub> > 90% using the lowest possible FiO<sub>2</sub> level.

(2) The control group (CG): COPD exacerbation patients undergoing only medical treatment and supplementary oxygen, without NiPPV or CPAP applications by any mean (including PEEP masks). Participants in the control group had oxygen administered through a nasal cannula, Venturi mask or non-rebreathing mask.

## 2.4. Medical treatment

All medications to study participants were prescribed and monitored by hospital-employed, board-certified pulmonary disease specialists according to current guidelines. Those specialists weren't a part of study staff, acting totally independent, and were blind regarding group allocation.

## 2.5. Intubation criteria

Patients from both groups were considered for intubation, using the following criteria: respiratory arrest; new-onset severe hemodynamic instability; deterioration of consciousness level or increasing agitation; increase in respiratory rate > 35/min; failure to achieve and maintain SpO<sub>2</sub> > 90%; failure to achieve and maintain PaCO<sub>2</sub> < 50 mm Hg; the patient's inability to effectively clear sputum, tolerate facial mask or inability to cooperate. Both study staff and on-duty ICU doctors were eligible for final decision making regarding intubation.

## 2.6. Measurements

Blood gas analyses were performed through an arterial blood withdrawal of 2 mL of arterial blood from the radial or femoral artery using a specific needle and syringe and the use of a blood gas analyzer (EasyBloodGas, Medica Corporation, USA).

Pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>) was performed by using bedside monitors and appropriate sensors, made by Hihon Kohden (Japan)

SAPS-II, Murray and GOLD scales were measured by study staff.

A lung functional test (spirometry) was performed by a respiratory therapist following the latest guidelines [27-9] and using a spirometer (SpiroBank I, MIR, Italy).



Table 1. Initial characteristics of study participants

	Study group (n=28)	Control group (n=30)	P value
Gender (M/F)	17/11	16/14	0,684
Median age (years)	50,8±16,5	49,6±17,8	0,427
Age interval (years)	27-86	17-83	
SAPS-II (points)	26,8±8,2	27,9±8,3	0,2
Murray (points)	2,1±0,5	1,8±0,6	0,312
GOLD stage	3,37±0,6	3,64±0,7	0,16

Table 2. GOLD staging of study participants.

	Study group, n (%)	Control group, n (%)
GOLD I	5 (6,9%)	7 (6%)
GOLD II	7 (32,76%)	6 (24%)
GOLD III	10 (41,38%)	10 (42%)
GOLD IV	6 (20,69%)	7 (28%)
Total:	28 (100%)	30 (100%)

### 2.7. Outcome Measures

The primary outcome measure was the change in intubation rate between study and control group.

In-hospital mortality, as well as length of hospitalization and ICU stay, were considered as secondary outcomes.

### 2.8. Statistical Analysis

For all the outcome measures, summary descriptive statistics were calculated at baseline to assess any changes in the scores by study group and between times. Given the relatively small sample size and our expectation of a non-Gaussian distribution, we opted for the use of non-parametric tests. The differences between the two groups were then analyzed using the Mann-Whitney U-Test, while the internal analyses were conducted using the Wilcoxon test. The significance level was set at 0.05. All analyses were performed using the statistical software Statistica (version 6.1).

## 3. RESULTS

A pool of 110 moderate to very severe COPD individuals in acute exacerbation were identified. Among them, 42 were then excluded because they did not meet the inclusion criteria, and 10 more were excluded later due to early intubation (within 6 hours) or initially unknown history of ICU admission. 58 COPD subjects finally took part in the study. All patients in the study sample were receiving inhalation therapy. Out of the total, 74 % had triple therapy and the remaining percentage received double therapy. In particular, for the intervention group, 75% followed a triple therapy program, while in the control group, the same therapy was received by 73% of the patients. All the subjects participated until the end of the study. At baseline, the experimental and the control group were compatible regarding their sociodemographic features, GOLD stage and acute physiology score (Table 1).

Exact distribution between GOLD stages is shown in Table 2.

### 3.1. Primary Outcome

Rate of tracheal intubation in study group was 7 (25 %) compared to 20 (67 %) in control group ( $p<0,0001$ ). Relative risk reduction (RRR) was 61,5 % (95 % CI 23-80 %) and absolute risk reduction for study group was 42,0 % (95 % CI 17,6-62). Intubation risk is shown at Fig. 1.

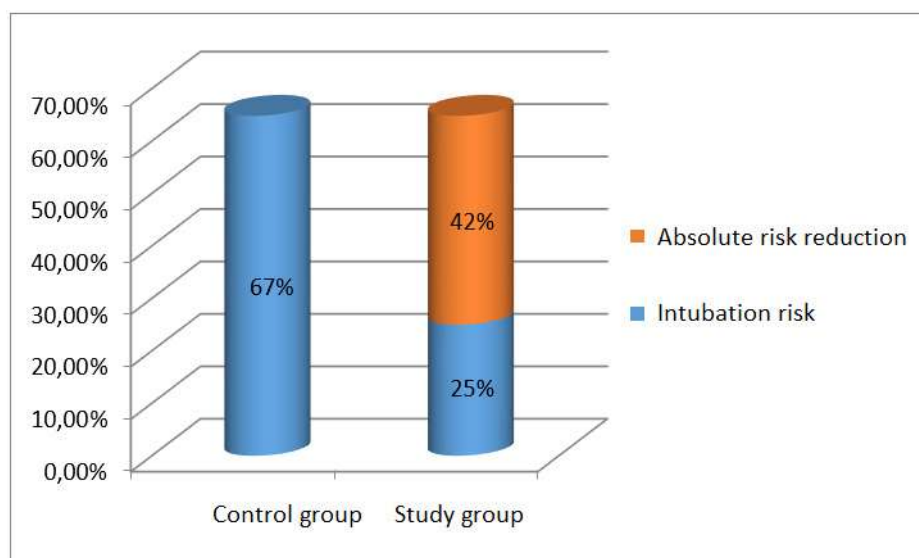


Figure 1. Intubation risks and absolute risk reduction.

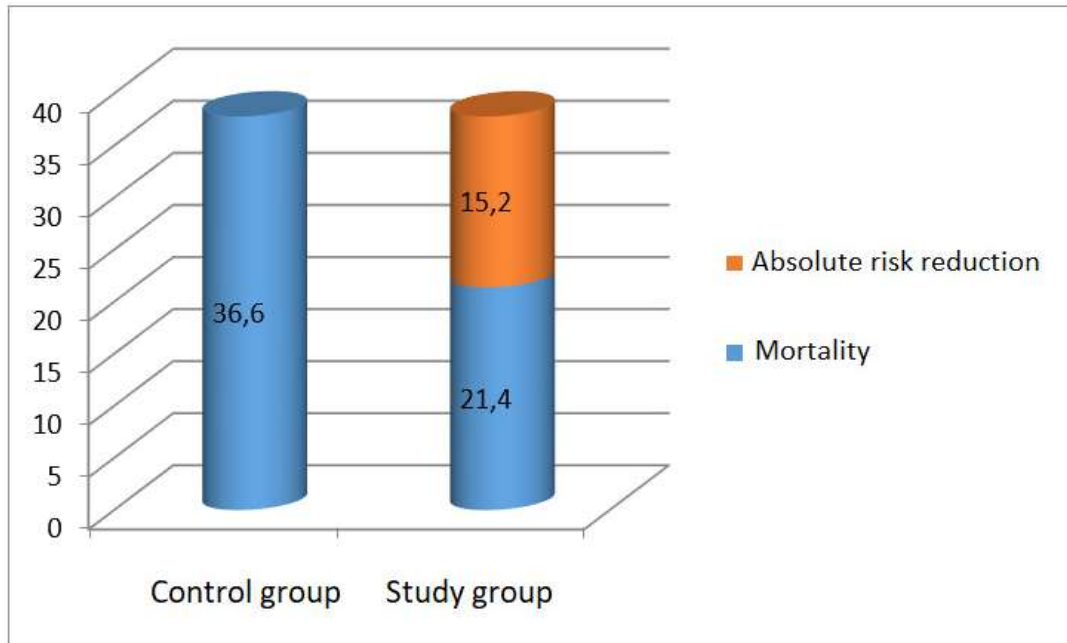


Figure 2. Absolute risks of death.

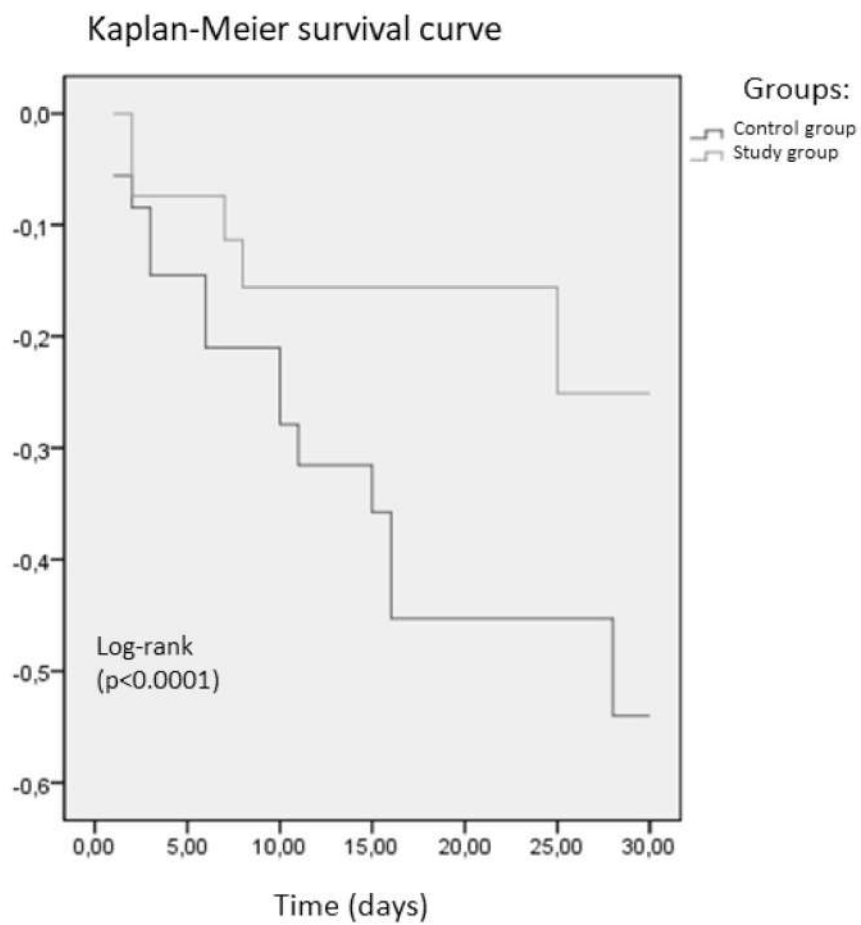


Figure 3. Kaplan-Meier 30-days survival curve for both groups.

### 3.2. Secondary Outcomes

Our quantitative analysis showed that mortality rate in the control group was 36.6 % (11 deaths), while in the study group the mortality rate was 21.4 % (6 deaths). Relative risk of death for the study group in comparison with the control group was found at the level of 0.56 (95 % CI 0.25 – 1.29). Relative risk of death reduction was 43.4 % (95 % CI 28.7 – 75.1). Absolute risk of death reduction was 15.2 % (95% CI 5.39 – 38.2). Absolute risks of death for both groups are shown at Fig.2.

Additionally, we performed a 30 days mortality analysis with Kaplan-Meier estimator (figure 3).

The hospital lengths of stay (HLoS) in the study group was 20.8±11.3 days, while in the control group this indicator was 29.1±12.3 days, with the P-value approaching significance threshold (p=0.063). When analyzing ICU length of stay (ILOs), no significant difference was found between the groups: 14.7±12.2 days and 10.8±7 days in the control and study groups, respectively (p=0.178).

## 4. DISCUSSION

Exacerbation of COPD is a common respiratory disease that continues to be a major public health problem and results in significant morbidity and mortality worldwide [37--10]. However, the average mortality rates, according to different sources, differ significantly. In the study by Nair et al. [38-11] reported that the mortality rate for patients with exacerbation of COPD is < 5% for outpatients, rises to 10 % of patients hospitalized in specialized departments and may exceed 30 % in patients admitted to the intensive care unit, which in general coincides with the results obtained by us in the group of conventional tactics of respiratory support. According to other studies [39-12], the mortality rate in patients with severe COPD reaches 58 %.

Despite significant bundle of evidence that NiPPV is effective in COPD exacerbation treatment, still some experts are in doubt about it, mainly because, in case of NiPPV failure, intubation may be delayed, that may worsen the outcome [11].

In our single center, in a randomized clinical trial that enrolled COPD patients with hypercapnic respiratory failure, we found that use of non-invasive ventilation significantly reduces intubation rate and in-hospital mortality. More specifically, no evidence that initial 6 hours NiPPV trial may worsen the outcome of patients with NiPPV failure, were not found. The risk-benefit ratio is clearly in favor of NiPPV in this cohort of patients.

However, this study wasn't designed for assessing mortality as a primary outcome, and a stricter protocol with clear intention-to-treat analysis may be required to confirm the findings.

Unfortunately, long-term follow-up, readmission rate and 1-year mortality were left outside of a scope of our study. However, some significant evidence about long-term outcomes improved by NiPPV exists, prompting further work in that field.

Ranieri et al. reported a mortality rate of 20 % at the 6-year follow-up in a group of older COPD patients discharged after a non-acidotic exacerbation [12].

Some studies have shown that the female gender is more predisposed to developing COPD, with a predominance of small airway disease, probably due to a sex-related differences in the expression and activity of cytochrome P450 enzymes. Moreover, women with severe COPD have a higher risk of hospitalization and death from respiratory failure [40-13, 41-14]. In our study, we did not observe such differences, possibly because of the complexity and clinical severity of the patients included. However, this issue has not been investigated, and it will be the topic of future studies.

No significant difference in ICU and hospital length of stay was found, which might be explained to some in-patient policies in the hospital, and hospital length of stay is not a key performance indicator (KPI) for department staff.

## 5. CONCLUSION

In our study, we found that the sample of patients recruited with COPD exacerbation showed significantly lower intubation rate and in-hospital mortality for patients, treated with non-invasive positive pressure ventilation than with the standard of care. No significant difference was found in hospital length of stay and in ICU length of stay. No evidence in favor of additional risk for patients with initial NiPPV failure were found.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та за-

тверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was

approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 20.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 02.12.2022

Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2022

Опубліковано онлайн / Published online: 31.12.2022

## REFERENCE

1. Brochard L. Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:817–822. [Електронний ресурс] / Brochard L., Mancebo J., Wysocki M., Lofaso F., Conti G., Rauss A., Simonneau G., Benito S., Gasparetto A., Lemaire F., et al. Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1056/NEJM199509283331301.
2. Bott J. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet.* 1993;341:1555–1557. [Електронний ресурс] / Bott J., Carroll M., Conway J., Keilty S., Ward E., Brown A., Paul E., Elliott M., Godfrey R., Wedzicha J., et al. Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1016/0140-6736(93)90696-E.
3. Connors A.F. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *The SUPPORT investigators (Study to Understand*

- Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;154:959–967. [Електронний ресурс] / Connors A.F., Jr., Dawson N.V., Thomas C., Harrell F.E., Jr., Desbiens N., Fulkerson W.J., Kussin P., Bellamy P., Goldman L., Knaus W.A. Режим доступу до ресурсу: doi:10.1164/ajrccm.154.4.8887592.
4. Murray I., Paterson E., Thain G., Currie G.P. Outcomes following non-invasive ventilation for hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2011;66:825–826. [Електронний ресурс] / Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1136/thx.2010.152264.
  5. Chu C.M., Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax.* 2004;59:1020–1025. [Електронний ресурс] / Chu C.M., Chan V.L., Lin A.W.N., Wong I.W.Y., Leung W.S., Lai C.K.W. Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1136/thx.2004.024307.
  6. Suh E.-S., Neural respiratory drive predicts clinical deterioration and safe discharge in exacerbations of COPD. *Thorax.* 2015;70:1123–1130. [Електронний ресурс] / Suh E.-S., Mandal S., Harding R., Ramsay M., Kamalanathan M., Henderson K., O’Kane K., Douiri A., Hopkinson N.S., Polkey M.I., et al. Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207188.
  7. Murphy P.B. Effect of Home Noninvasive Ventilation with Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317:2177–2186. [Електронний ресурс] / Murphy P.B., Rehal S., Arbane G., Bourke S., Calverley P.M.A., Crook A.M., Dowson L., Duffy N., Gibson G.J., Hughes P.D., et al. Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1001/jama.2017.4451.
  8. Atwood C.W. Impact of Heated Humidified High Flow Air via Nasal Cannula on Respiratory Effort in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr. Pulm. Dis. J. COPD Found.* 2017;4:279–286. [Електронний ресурс] / Atwood C.W., Camhi S., Little K.C., Paul C., Schweikert H., Macmillan N.J., Miller T.L. Режим доступу до ресурсу: doi: 10.15326/jcopdf.4.4.2017.0169.
  9. Graham B.L. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;200:e70–e88. [Електронний ресурс] / Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., et al. Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
  10. Zhang F. Effect of muscle training on dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2021;100:e24930. [Електронний ресурс] / Zhang F., Zhong Y., Qin Z., Li X., Wang W. Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1097/MD.00000000000024930.
  11. Schroff P. Pulmonary Rehabilitation Improves Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Independent of Disease Burden. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017;14:26–32. [Електронний ресурс] / Schroff P., Hitchcock J., Schumann C., Wells J.M., Dransfield M.T., Bhatt S.P. Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1513/AnnalsATS.201607-551OC.
  12. Ranieri P. Predictors of 6-Month Mortality in Elderly Patients with Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease Discharged from a Medical Ward After Acute Nonacidotic Exacerbation. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008;56:909–913. [Електронний ресурс] / Ranieri P., Bianchetti A., Margiotta A., Virgilio A., Clini E.M., Trabucchi M. Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01683.x.
  13. Barnes P.J. Sex Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;193:813–814. [Електронний ресурс] / P. J. Barnes., Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1164/rccm.201512-2379ED.
  14. Gudmundsson G. Mortality in COPD patients discharged from hospital: The role of treatment and co-morbidity. *Respir. Res.* 2006;7:109. [Електронний ресурс] / Gudmundsson G., Gislason T., Lindberg E., Hallin R., Ulrik S.C., Brøndum E., Nieminen M.M., Aine T., Bakke P., Janson C. Режим доступу до ресурсу: doi: 10.1186/1465-9921-7-109.

ДЬОМІН Є., ДУБРОВ С., ГЛУМЧЕР Ф.

## ВПЛИВ НЕІНВАЗИВНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ З ПОЗИТИВНИМ ТИСКОМ НА РЕЗУЛЬТАТ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ: РАНДОМІЗОВАНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що неінвазивна вентиляція з позитивним тиском (НіШВЛ) ефективна при гіперкапічній дихальній недостатності. Проте все ще існує певна невизначеність щодо її використання в певних підгрупах пацієнтів, головним чином враховуючи те, що в разі неефективності, НіШВЛ продовжує час до інтубації, що може погіршити результат. У рандомізоване сліпе контрольоване дослідження було включено 58 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, що призвело до госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. Групу дослідження лікували НіШВЛ у режимі PSV або BiLevel і збільшували FiO<sub>2</sub>, контрольну групу — лише оксигенотерапією. Медикаментозна терапія була призначена учасникам дослідження незалежно від їх групового розподілу. Частота інтубації трахеї в основній групі становила 7 (25 %) проти 20 (67 %) у контрольній групі (p < 0,0001). Відносне зниження ризику (RRR) становило 61,5 % (95 % ДІ 23 – 80 %), а абсолютне зниження ризику для групи дослідження становило 42,0 % (95 % ДІ 17,6–62). Смертність у контрольній групі становила 36,6 % (11 померлих), а в основній — 21,4 % (6 померлих). Відносний ризик смерті для досліджуваної групи порівняно з контрольною групою виявлено на рівні 0,56 (95 % ДІ 0,25 – 1,29). Зменшення відносного ризику смерті становило 43,4 % (95 % ДІ 28,7–75,1). Абсолютне зниження ризику смерті становило 15,2% (95% ДІ 5,39–38,2). Тривалість перебування в стаціонарі в основній групі становила 20,8±11,3 доби, в групі контролю 29,1±12,3 доби (p=0,063). За тривалістю перебування у ВІТ достовірної різниці між групами не виявлено: 14,7±12,2 дня та 10,8±7 днів в контрольній та основній групах відповідно (p=0,178).

**Висновок:** ми отримали докази на користь ефективності НіШВЛ у хворих на ХОЗЛ із загостренням з точки зору смертності та інтубації трахеї. Різниця в тривалості перебування в лікарні та у відділенні інтенсивної терапії не виявлено. Жодних доказів додаткового ризику, пов'язаного з НіШВЛ, не виявлено.

**Ключові слова:** ХОЗЛ, гіперкапічна дихальна недостатність, ШВЛ, неінвазивна вентиляція

AUTHOR CONTRIBUTION:

**F. Glumcher:** conceptualization, methodology, statistical analysis, overall supervision

**S. Dubrov:** protocol development, data acquisition and treatment, manuscript writing

**I. Diomin:** data treatment and preparation, data visualization, manuscript writing and proofreading



# ПАРАЦЕТАМОЛ Б. БРАУН 10 МГ/МЛ



## Безпечно введення та зручність у використанні із Ecoflac® плюс

### Парацетамол Б. Браун

**Розчин для інфузій 10 мг/мл.** Інформація про призначення. **Якісний і кількісний склад:** 1 мл розчину для інфузій містить 10 мг парацетамолу. Кожна ампула об'ємом 100 мл містить 1000 мг парацетамолу. Перелік допоміжних речовин: маніт, натрію цитрат дигідрат, оцтова кислота льодяна (для регулювання pH), вода для ін'єкцій. **Показання.** Короткочасне лікування помірної болю, особливо після операції; короткочасне лікування гарячки. Для введення внутрішньовенним способом клінічно обгрунтоване наявності потреби лікування болю або гіпертермії та/або коли інші шляхи введення недоступні. **Протипоказання.** Гіперчутливість до парацетамолу, пропанацетамолу гідрохлориду (попередника парацетамолу) або до будь-якої з допоміжних речовин; випадки важкої печінкової недостатності. **Побічні реакції.** Як і в усіх препаратах, що містять парацетамол, побічні реакції є рідкісними ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ ) або дуже рідкісними ( $<1/10\ 000$ ). Вони описані нижче: **розлади з боку крові та лімфатичної системи:** дуже рідко: тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія. **Розлади з боку імунної системи:** дуже рідко: реакція гіперчутливості. **Кардіологічні розлади:** невідомо: тахікардія. **Розлади з боку судинної системи:** рідко: дискомфорт і незудження. **Детальніша інформація про окремі небажані явища:** 1. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки реакції гіперчутливості, починаючи від простих шкірних висипів або кропив'янки до анафілактичного шоку, і вони потребують припинення лікування. 2. Окремі випадки. Часто про побічні реакції в місці ін'єкції повідомлялося під час клінічних випробувань (біль і відчуття печінки). **Особливості застосування.** Ризик помилкового введення препарату. Слідкуйте за тим, щоб уникнути помилок дозування через плутанину між міліграмами (мг) і мілілітрами (мл), що може призвести до випадкового передозування і смерті. Тривале або часте використання не рекомендується. Рекомендовано використовувати відповідну анальгетичну пероральну терапію, як тільки цей шлях введення стане можливим. Щоб уникнути ризику передозування, слід перевірити, чи інші введені лікарські засоби не містять парацетамолу або пропанацетамолу. Доза може потребувати коригування. Застосування препарату в дозах, що перевищують рекомендації, спричиняє ризик дуже важкого пошкодження печінки. Клінічні ознаки та симптоми ураження печінки (включаючи фульмінантний гепатит, печінкову недостатність, холестаатичний гепатит, цитолітичний гепатит) зазвичай вперше виникають через два дні після введення препарату з піковим вираженням через 4-6 днів, як правило, необхідно почати лікування антимікотом якнайшвидше. Парацетамол необхідно застосовувати з обережністю при: печінковій недостатності; важкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв); хронічному алкоголізмі; хронічному неродиванні (низькі запаси глутатіону печінки); зневодженні; у пацієнтів, які страждають на генетично обумовлений дефіцит G-6-PD (фавізм), оскільки можливе виникнення гемолітичної анемії внаслідок зменшення виділення глутатіону після введення парацетамолу. Як і завжди під час інфузійної терапії, необхідно спостерігати за пацієнтом на предмет виникнення алергічних реакцій на активний інгредієнт або на допоміжні речовини. Цей лікарський засіб містить менше 1 моль натрію (23 мг) на контейнер, тобто практично «не містить натрію». **Важливість:** Клінічний досвід внутрішньовенного введення парацетамолу обмежений. Проте епідеміологічні дані щодо використання оральних терапевтичних доз парацетамолу не вказують на небажані ефекти у період вагітності або впливу на здоров'я плоду/новонародженої дитини. Проспективні дані про передозування у період вагітності не свідчать про збільшення ризику мальформацій. У творін на прориві репродуктивних досліджень з внутрішньовенною формою парацетамолу. Проте дослідження із пероральним застосуванням не показали будь-яких вад розвитку або фототоксичних ефектів. Незважаючи на це, Парацетамол Б. Браун варто застосовувати у період вагітності лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику. У цьому випадку слід чітко дотримуватися рекомендованої дози та тривалості лікування. **Годування груддю.** Після орального прийому парацетамолу проникає у грудне молоко у невеликій кількості. Не повідомлялося про небажані впливи на новонароджених. Отже, Парацетамол Б. Браун можна застосовувати жінкам, які годують груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Не суттєво. **Термін зберігання.** Невідкритий: 2 роки. **Після першого відкриття:** Інфузію необхідно починати одразу після з'ясування контейнера з інфузійною системою. **Після розведення:** Парацетамол Б. Браун можна розводити в 9 мг/мл (0.9%) розчині натрію хлориду для інфузії або 50 мг/мл (5%) розчині глюкози для інфузії, або комбінації обох розчинів до однієї десятої препарату. Хімічна та фізична стабільність цих розчинів при застосуванні (включаючи час проведення інфузії) зберігається протягом 48 годин при 23°C. У разі розведення флакона 50 мл використовуйте розведений розчин протягом години після його приготування (включаючи час на інфузію). З точки зору безпеки від мікробіологічного забруднення, продукт необхідно використовувати негайно. Якщо розчин не використовується негайно, то користувач несе відповідальність за час та умови зберігання препарату до моменту його введення. **Відбувається за рецептом Заявник Б.Браун Мельзуген АГ, Німеччина.**

### ТОВ «Б. Браун Медікал Україна»

Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, 6-3

Тел./факс: +38 (044) 351 11 30, e-mail: info.bbraun@bbraun.com, www.bbraun.ua

Повідомити про побічні реакції Ви можете за посиланням:

[https://www.bbraun.ua/ru\\_ua/products-and-therapies/Pharmacovigilance.html](https://www.bbraun.ua/ru_ua/products-and-therapies/Pharmacovigilance.html)

**B | BRAUN**  
SHARING EXPERTISE



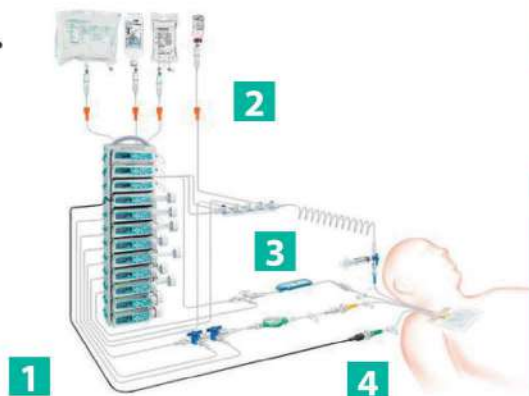


**Інноваційна компанія B|BRAUN постійно розробляє та впроваджує новітні медичні вироби для пацієнтів усіх вікових категорій при проведенні:**

**A. Інфузійної терапії.**

**B. Нутритивної підтримки.**

**C. Лікування болю.**



**1.** Багатий арсенал приладів для гравітаційної інфузії та інфузії автоматизованими насосними системами, системи позбавлені фталатів (DEHP), безголкові системи та без ПВХ-системи.

**2.** Повний перелік приладів для безпечного приготування та змішування медикаментів, закриті системи для проведення хіміотерапії захищаючи медперсонал від хімічного забруднення.

**3.** Інфузійні фільтри, конектори, розгалужувачі, заглушки для захисту від бактеріальної контамінації, повітряної емболії та забруднення часточками.

**4.** Усе для забезпечення надійного безпечного венозного доступу: периферійні FEP та PUR периферійні катетери з пасивною системою іммобілізації вістря голки одразу після використання, набори для катетеризації центральних вен, венозні порт-системи для тривалої терапії.

**5.** Увесь перелік медичних виробів для забезпечення регіонарної анестезії спінальної (Spinocan, Pencilan, Atracan) Епідуральної (Perifix stand., Perifix ONE), комбінованої спінально-епідуральної (Espocan), провідникової плексусної (Stimuplex A, Contiplex D).

**6.** Унікальні системи для безпечного проведення ентéraleного та парентерального харчування.



БЕЛКА К.Ю., КУЧИН Ю.Л., ФРАНК М.С.,  
СІРЕНКО І.В., САЖИН Д.С., ФОМІНА Г.

## ВПРОВАДЖЕННЯ ЧЕК-ЛИСТУ БЕЗПЕКИ ВООЗ В УКРАЇНІ: КОМПЛАЄНС МЕДИЧНОГО ПЕРСОНАЛУ ТА ІНШІ АСПЕКТИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти

**Резюме.** Хірургічний чек-лист безпеки ВООЗ є ефективним методом попередження небажаних періопераційних подій та ускладнень, пов'язаних з людським фактором. Рутинне використання такого чек-листу є рекомендованим у всьому світі [1] та особливо у країнах середнього та низького доходу [2]. І хоча ефективність чек-листу є доведеною, його впровадження та популяризація все ще має багато проблем.

**Метою** цього дослідження була оцінка комплаєнсу медичного персоналу та якості заповнення хірургічного чек-листу ВООЗ та аналіз основних факторів, які перешкоджають його впровадженню у лікарнях України.

**Матеріали та методи.** Було проведено ретроспективний аналіз 366 історій хвороб пацієнтів Київського міського пологового будинку №5, яким виконувався кесарів розтин у період з 1 жовтня 2022 по 30 листопада 2022, наявних в них чек-листів ВООЗ, досліджено повноцінність їх заповнення. Надалі шляхом інтерв'ювання лікарів проведено аналіз можливих причин не заповнення певних пунктів чек-листу.

**Результати.** Комплаєнс медичного персоналу з хірургічним чек-листом безпеки склав 69.1 %. Середній відсоток заповнення чек-листів склав 94.2 %. Найменш заповненим полем були «ідентифікація та маркування зразків», «дата і час» у розділі кінця операції (87.9 %, n = 190), найбільш заповненими – ідентифікація пацієнта, згода на анестезію, наявність необхідних аналізів та історії пологів, готовність анестезіологічного обладнання, наявність алергії (100%, n = 216). Серед розділів чек-листу найчастіше пункти були пропущені у секції завершення процедури (91.7 % заповнення), слідом – у пунктах передопераційної підготовки (94.5 % заповнення) та найрідше – у розділі передіндукційної оцінки (95.5 % заповнення).

**Висновки.** Процес впровадження хірургічного чек-листу ВООЗ у КМПБ №5 є на проміжному етапі, але вже має позитивний вплив на якість хірургічного лікування. Ми рекомендуємо подальше введення цієї рутинної практики та проведення обсерваційних досліджень з аналізом віддалених наслідків хірургічного лікування для підвищення ступеню довіри до цього методу серед медичного персоналу та загальної безпеки пацієнта.

**Ключові слова:** чек-лист хірургічної безпеки ВООЗ, Safe Surgery Saves Lives, кесарів розтин.

### ВСТУП

Хірургічний чек-лист ВОЗ [3] був створений у 2008 році як інструмент підвищення безпеки пацієнта та є одним з елементів кампанії Safe Surgery Saves Lives (Безпечна Хірургія Рятuje Життя [4]), спрямованої на розробку та впровадження сучасних методів попередження несприятливих подій у периопераційному періоді та Хельсинської декларації з безпеки в анестезіології [5]. Ці ініціативи охоплюють як шляхи прямого вдосконалення хірургічних технік, так і організаційні та соціальні фактори, які також можуть мати значний вплив

на результати лікування [4]. Рутинне використання чек-листів було рекомендоване як порівнянно легкий у впровадженні та дешевий метод зниження ризиків оперативних втручнь. У значній мірі ця тактика відображає ключові позиції описані у рекомендаціях ВООЗ стосовно безпечної хірургії [6].

Протягом останнього десятиріччя впровадження чек-листів проходило пліч-о-пліч з дослідженнями їх ефективності [7, 8, 9]. Незважаючи на змістовні висновки таких аналізів, вказуючих на користь чек-листів, процес включення їх як обов'язкового компоненту хірургічних процедур



у кожній новій лікарні незмінно стикається з типовими проблемами [10]. Скептицизм медичного персоналу часто є пов'язаним з затримками, спричиненими рутинним зачитуванням чек-листів та не завжди очевидним ефектом від їх використання. Позитивний вплив цього методу може викликати сумніви, адже його природою є додаткова перевірка вже затверджених та добре відомих практик. У лікарнях, де чек-листи вже були формально впроваджені, але ще не довели своєї користі у конкретних ситуаціях, їх заповнення та виконання вимог у відповідній послідовності або часових рамках не сприймаються як пріоритетні задачі. Результатом цього є часткове незаповнення чек-листів, яке, за умови їх збереження у медичній документації, піддається аналізу та може свідчити про ступінь інтеграції практики у медичному закладі. Також це дозволяє у майбутньому оптимізувати зміст чек-листів та підвищити частоту їх належного використання у хірургічній практиці.

Мета дослідження: оцінка комплаєнсу медичного персоналу та якості заповнення хірургічного чек-листу ВООЗ, ідентифікація бар'єрів до його повного заповнення та пунктів, що пропускаються найбільш часто.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективне дослідження було проведено у грудні 2022 року на одній з клінічних баз кафедри

хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця – у Київському пологовому будинку №5. Дизайн дослідження був затверджений комісією з етики НМУ імені О.О. Богомольця (протокол №148 від 07.09.2021). Київський пологовий будинок №5 є одним з найбільших пологових будинків України (кількість пологів на рік 3500-5000). У 2020 році Чек-лист “Безпечна хірургія” було адаптовано до акушерських операцій та затверджено локальним наказом, як обов'язковий для заповнення при всіх акушерських анестезіях, окрім 1 категорії ургентності (Рис.1). Використана версія хірургічного чек-листа є адаптованим локальним варіантом, що є схваленою ВООЗ практикою [11]. Більшість модифікацій пов'язана з особливостями акушерських втручань.

Нами було проведено ретроспективний аналіз 366 історій пологів пацієнтів Київського пологового будинку №5, яким було виконано кесарів розтин у період з 1 жовтня 2022 до 30 листопада 2022. Серед них було виключено пацієнтів, у яких операція була класифікована як втручання першої категорії ургентності (n = 56; 15.3 %). Серед інших 310 випадків, у 30.9 % (n = 96) історія хвороби не містила в собі хірургічного чек-листу ВОЗ. У решті (n = 216) було оцінено повноцінність заповнення всіх блоків та пунктів чек-листу (Рис.2).

<b>Чек-лист “Безпечна хірургія”</b>		
<p><b>SIGN - IN</b></p> <p><b>1) Перед подачою пацієнта в операційну</b></p> <p>Ідентифікація пацієнта: ПІБ (повністю), дата народження:</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/> Згода пацієнта на операцію та анестезію отримана</p> <p><input type="checkbox"/> Місце операції попередньо підготовлене</p> <p><input type="checkbox"/> Місце операції промарковано</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> не актуально</p> <p><input type="checkbox"/> Необхідні дослідження проведені (мінімум - загальний аналіз крові, група крові та резус фактор, коагулограма)</p> <p><input type="checkbox"/> Вставні щелепи та зубні протези видалені</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> немає</p> <p><b>Акушерка/сестра медична (ПІБ, підпис)</b></p> <p>_____</p> <p><b>2) Після подачі пацієнта в операційну</b></p> <p><input type="checkbox"/> Ідентифікація пацієнта проведена</p> <p><input type="checkbox"/> Історія пологів та результати необхідних обстежень наявні в операційній</p> <p><input type="checkbox"/> Готовність анестезіологічного обладнання та медикаментів для анестезії</p> <p><input type="checkbox"/> Пульсоксиметр підключений та працює</p> <p><input type="checkbox"/> Устаткування (коагулятор, операційний стіл, ендоскопічне обладнання, безтіньові лампи, електровідсмоктувач) доступні і в справному стані</p>	<p><input type="checkbox"/> Підтвердження наявності індикаторів стерильності</p> <p style="text-align: center;"><b>Прогнозована крововтрата</b></p> <p><input type="checkbox"/> &lt; 500 мл;</p> <p><input type="checkbox"/> &gt;500 мл; встановлені 2 венозних катетера</p> <p><input type="checkbox"/> Антибіотикопрофілактика, проведена (протягом 1 години до початку операції)</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> не актуально</p> <p><input type="checkbox"/> Серцебиття плода визначено (при кесарському розтині)</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> не актуально</p> <p style="text-align: center;"><b>ОЦІНКА ПАЦІЄНТА ПЕРЕД ІНДУКЦІЄЮ ЧИ ПОЧАТКОМ РЕГІОНАРНОЇ АНЕСТЕЗІЇ (PREINDUCTION ASSESSMENT)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Стабільність вітальних функцій (АТ, PS, SpO2)</p> <p><input type="checkbox"/> Анестезіолог ознайомлений з даними передопераційного огляду</p> <p><b>Наявність алергії:</b></p> <p><input type="checkbox"/> Так (вказати на що) _____</p> <p><input type="checkbox"/> Ні</p> <p><b>Ознаки важких дихальних шляхів (Mallampati, протрузія нижньої щелепи, тиреоїдальна відстань)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так (план дій підготовлено)</p> <p>&gt;6 годин, рідини &gt;2 годин до операції <b>Пацієнт утримувався від прийому їжі</b></p> <p><input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні</p>	<p style="text-align: center;"><b>TIME - OUT</b></p> <p><input type="checkbox"/> Ідентифікація пацієнта</p> <p><input type="checkbox"/> Назва операції озвучена і підтверджена</p> <p><input type="checkbox"/> Місце операції підтвержене</p> <p><input type="checkbox"/> Всі члени бригади присутні на <b>Time-out</b></p> <p>(Дата _____ р. Час _____ : _____)</p> <p style="text-align: center;"><b>SIGN - OUT</b></p> <p><input type="checkbox"/> Підтвердження назви проведеної процедури</p> <p><input type="checkbox"/> Перераховано і співпадає кількість кулек, серветок та інструменту</p> <p><input type="checkbox"/> Зразки для дослідження ідентифіковані і промарковані</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Зразків не було</p> <p><input type="checkbox"/> Чи були проблеми з обладнанням?</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Так (вказати які)</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/> Членами операційної бригади узгоджено тактику і особливості післяопераційного ведення пацієнта</p> <p><input type="checkbox"/> Оцінити ризик тромбоемболічних ускладнень і призначити тромбопрофілактику</p> <p><input type="checkbox"/> _____</p> <p>(Дата _____ р. Час _____ : _____)</p> <p><b>Лікар-анестезіолог, відповідальний за заповнення чек-листа (ПІБ, підпис)</b></p> <p>_____</p>

Рис. 1. Чек-лист «Безпечна хірургія», затверджений у Київському міському пологовому будинку №5.



Рис. 2. Схема ретроспективного аналізу історій пологів та чек-листів «Безпечна хірургія».

Статистичний аналіз було виконано за допомогою програм Microsoft Excel, Statistica 8.0 та онлайн статистичних калькуляторів (<http://vassarstats.net>). Результати представлені у вигляді описової статистики, середня зі стандартним відхиленням (Standard deviation, SD). Для калькуляції статистично значимої різниці між незалежними виборками даних використовували Критерій Крушкала-Уоліса. Для розрахунку впливу ургентності хірургічного втручання на заповнення чек-листу використовували метод логістичної регресії з розрахунком відносного ризику (Risk Ratio, RR). Статистично значимою вважали різницю при вірогідності помилки 1 роду  $p < 0.05$ .

Таблиця 1. Кількість заповнених полів (передопераційна підготовка)

Поле	Заповнено n, %	Пропущено n, %
<i>Перед подачею пацієнта в операційну</i>		
ПІБ пацієнта	216 (100%)	0 (0%)
Дата народження пацієнта	116 (53.7%)	100 (46.3%)
Згода пацієнта на анестезію отримана	216 (100%)	0 (0%)
Місце операції попередньо підготовлене	210 (97.2%)	6 (2.8%)
Місце операції промарковане	208 (96.2%)	8 (3.8%)
Необхідні дослідження проведені (мінімум – загальний аналіз крові, група крові та резус фактор, коагулограма)	204 (94.4%)	12 (5.6%)
Вставні щелепи та зубні протези видалені	212 (98.1%)	4 (1.9%)
Середній показник заповнення, $\pm$ SD	91.3 $\pm$ 15.4%	8.6 $\pm$ 15.5
<i>Після подачі пацієнта в операційну</i>		
Ідентифікація пацієнта	216 (100%)	0 (0%)
Історія пологів та результати необхідних обстежень наявні в операційній	216 (100%)	0 (0%)
Готовність анестезіологічного обладнання та медикаментів для анестезії	216 (100%)	0 (0%)
Готовність обладнання і препаратів для первинного догляду і реанімації новонароджених	204 (94.4%)	12 (5.6%)
Устаткування (коагулятор, операційний стіл, ендоскопічне обладнання, безтіньові лампи, електровідсмоктувач) доступні і в справному стані	200 (92.6%)	16 (7.4%)
Підтвердження наявності індикаторів стерильності	200 (92.6%)	16 (7.4%)
Прогнозована крововтрата	214 (99%)	2 (1%)
Антибіотикопрофілактика, проведена	206 (95.3%)	10 (4.7%)
Серцебиття плода визначено	214 (99%)	2 (1%)
Середній показник заповнення, $\pm$ SD	96.9 $\pm$ 3%	3 $\pm$ 3%

Примітка: ПІБ – прізвище, ім'я, по батькові.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Комплайнс медичного персоналу з хірургічним чек-листом безпеки склав 69.1 %, тобто серед історій пологів, які мали містити чек-лист, він був наявний у 216/310. Середній відсоток заповнення чек-листів склав 94.2 %. Найменш заповненим полем були «ідентифікація та маркування зразків», «дата і час» у розділі кінця операції (87.9%,  $n = 190$ ), найбільш – ідентифікація пацієнта, згода на анестезію, наявність необхідних аналізів та історії пологів, готовність анестезіологічного обладнання, наявність алергії (100%,  $n = 216$ ). Серед розділів чек-листу, найчастіше пункти були пропущені у секції завершення процедури (91.7 % заповнення), слідом – у пунктах передопераційної підготовки (94.5 % заповнення) та найрідше – у розділі передіндукційної оцінки (95.5 % заповнення). Детальні результати представлені у Таблицях 1, 2, 3.

При аналізі заповнення окремих блоків чек-листу «Безпечна хірургія» при загальному високому показнику заповненості, перший (перед подачею в операційну) та останній блоки (після операції) були заповнені у середньому гірше (91.3 $\pm$ 15.4 % та 91.7 $\pm$ 3 % відповідно) при вищих показниках у інших двох блоках після подачі в операційну та передіндукційної оцінки – 96.9 $\pm$ 3 % та 95.5 $\pm$ 3.6 % відповідно ( $p > 0.05$ ).

Ургентність хірургічного втручання достовірно та негативно впливала на заповнення чек-листу (Табл.4). Так, не враховуючи те, що операції були 2 та 3 категорії ургентності, тобто лікарі мали від

Таблиця 2. Кількість заповнених полів (оцінка готовності перед індукцією анестезії)

Поле	Заповнено п, %	Пропущено п, %
Стабільність вітальних функцій (АТ, PS, SpO <sub>2</sub> )	214 (99%)	2 (1%)
Анестезіолог ознайомлений з даними передопераційного огляду	212 (98.1%)	4 (1.9%)
Наявність алергії	216 (100%)	0 (0%)
Наявність важких дихальних шляхів	214 (99%)	2 (1%)
Пацієнт утримувався від прийому їжі	214 (99%)	2 (1%)
Ідентифікація пацієнта	200 (92.5%)	16 (7.5%)
Назва операції озвучена і підтверджена	200 (92.5%)	16 (7.5%)
Місце операції підтверджене	198 (91.6%)	18 (8.4%)
Всі члени бригади присутні	195 (90.2%)	21 (9.8%)
Дата та час	202 (93.5%)	14 (6.4%)
Середній показник заповнення	95.5±3.6%	4.5±3.6%

Таблиця 3. Кількість заповнених полів (кінець операції)

Поле	Заповнено п, %	Пропущено п, %
Підтвердження назви проведеної процедури	198 (91.6%)	18 (8.4%)
Перераховано і співпадає кількість кульок, серветок та інструменту	196 (90.7%)	20 (9.3%)
Зразки для дослідження ідентифіковані і промарковані	190 (87.9%)	26 (12.1%)
Чи були проблеми з обладнанням?	200 (92.5%)	16 (7.5%)
Членами операційної бригади узгоджено тактику і особливості післяопераційного ведення пацієнта	206 (95.3%)	10 (4.7%)
Оцінити ризик тромбоемболічних ускладнень і призначити тромбопрофілактику	208 (96.2%)	8 (3.8%)
Дата та час	190 (87.9%)	26 (12.1%)
Середній показник заповнення	91.7±3%*	8.3±3%*

Примітка:  $p > 0.05$ , тест Крускала-Уоліса

Таблиця 4. Розподіл планових та ургентних хірургічних втручань щодо заповнення чек-листу «Безпечна хірургія».

Поле	Чек-лист наявний п, %	Чек-лист відсутній п, %	P*	RR 95% CI
Планове хірургічне втручання	180 (%)	6 (%)	P<0.001	3.38 [2.5-4.5]
Ургентне хірургічне втручання	36 (%)	90 (%)		

Примітка: \*подвійний Критерій Фішера

декількох годин до доби на їх виконання, лікарі значимо частіше не заповнювали чек-лист – відносний ризик (Risk ratio, RR) = 3.38 [95% CI 2.5-4.5],  $p < 0.001$ .

## ДИСКУСІЯ

Комплаєнс медичного персоналу із дотриманням заповнення чек-листу був нижчим у нашому дослідженні, порівняно з іншими подібними публікаціями, де комплаєнс склав 82-85 % [12, 13]. Отримані дані вірогідно пояснюються невеликим терміном використання хірургічного чек-листу ВООЗ в Україні та конкретно у Київському пологовому будинку №5 та відповідає досвіду країн, де його впровадження розпочалося раніше. Цей досвід включає у себе поступову зміну у сприйнятті медичним персоналом своєї практики, зокрема після випадків попередження несприятливих періопераційних подій рутинною перевіркою.

Під час інтерв'ювання анестезіологами була відмічена користь чек-листа при ургентних втручаннях, що дозволяє не пропустити перевірку лабораторних тестів та вчасно підготуватися до кровотечі. Лікарі також відмітили, що завдяки впровадженню чек-листу «Безпечна хірургія», було попереджено декілька небажаних ситуацій,

пов'язаних з маркуванням біоматеріалу та підтвердженням кількості використаних серветок. Створення формального приводу для обговорення ситуації між членами операційної бригади також посприяло покращенню якості комунікації та післяопераційного менеджменту пацієнта.

У нашому аналізі передіндукційна оцінка була заповнена набагато краще, ніж у інших авторів [12, 13], що можна пояснити тим, що у Київському пологовому будинку за заповнення чек-листу відповідає лікар-анестезіолог. В той же час, найбільш небезпечними частими пропусками стали перевірка відсмоктувача та коагулятора. Також у значній кількості чек-листів не був вказаний вік пацієнта, що може частково пояснюватись обмеженою його варіабельністю у цій категорії пацієнтів. Окрім цього часто залишалася незаповненою секція TIME-OUT – підтвердження особистості пацієнта, назви та місця процедури, присутності усіх членів бригади. Останній пункт є особливо важливим, тому як може рутинно фактично не виконуватись.

Варто також зазначити, що деякі пункти чек-листу могли сприйматись як менш пріоритетні у зв'язку з їх повторенням у рамках інших чек-листів, які використовуються в операційній. Серед



таких пунктів є перевірка анестезіологічного обладнання та інструментів кардіомоніторингу, яка виконується при заповненні чек-листу анестезіологічної бригади. Повторна ідентифікація пацієнта та маркування місця операції також вважаються менш значимим при проведенні кесаревого розтину.

Обмеженням цього дослідження є неможливість відокремити валідно відмічені або пропущені поля від тих, що були відмічені або пропущені без виконання відповідної перевірки – проблеми, висвітлені як суттєві у обсерваційних дослідженнях [13]. Також зібрані дані не включали в себе іншої інформації про пацієнта або вплив чек-листу на процес хірургічного втручання, його коротко- та довгострокові результати. Не оцінювались інші показники довіри хірургічної бригади до методу, причини пропущення окремих пунктів не були задокументовані. На даний момент відсутні дані про інші періоди часу, унеможлижуючи оцінку динамічних змін.

## ВИСНОВКИ

Результати дослідження свідчать про середній комплаєнс медичного персоналу до заповнення хірургічного чек-листу «Безпечна хірургія» у Київському міському пологовому будинку №5, та високу якість заповнення чек-листів. Пропущення заповнення чек-листу найчастіше асоціювалося з urgentними оперативними втручаннями. Аналіз комплаєнсу медичного персоналу та якості заповнення чек-листів є важливим та обов'язковим компонентом покращення безпеки хірургії та анестезії.

Фінансування / Funding  
Немає джерела фінансування / There is no funding source.  
Конфлікт інтересів / Conflicts of interest  
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /  
All authors report no conflict of interest  
Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 12.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 12.11.2022

Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2022

Опубліковано онлайн / Published online: 31.12.2022

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. World Health Organization. WHO and surgical safety. [Accessed 10 Jan 2023] Available from: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety/research/safe-surgery>
2. Oodit R, Biccard B, Nelson G, Ljungqvist O, Brindle ME. ERAS Society Recommendations for Improving Perioperative Care in Low- and Middle-Income Countries Through Implementation of Existing Tools and Programs: An Urgent Need for the Surgical Safety Checklist and Enhanced Recovery After Surgery. *World J Surg.* 2021;45(11):3246-3248. doi:10.1007/s00268-021-06279-x
3. World Health Organization. WHO Surgical Safety Checklist. [Accessed 10 Jan 2023] Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598590\\_eng\\_Checklist.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598590_eng_Checklist.pdf?ua=1)
4. Venneri F, Brown LB, Cammelli F, et al. *Safe Surgery Saves Lives*. 2020. In: Donaldson L, Ricciardi W, Sheridan S, et al., editors. *Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management [Internet]*. Cham (CH): Springer; 2021. Chapter 14. [Accessed 10 Jan 2023] Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585619/doi:10.1007/978-3-030-59403-9\\_14](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585619/doi:10.1007/978-3-030-59403-9_14)
5. Mellin-Olsen J, Staender S, Whiaker DK, Smith AF. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(7):592-597. doi:10.1097/EJA.0b013e32833b1adf
6. World Health Organization. WHO Guidelines for Safe Surgery 2009 [Accessed 2023 Jan 10] Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/52557/retrieve>
7. Schwendimann R, Blatter C, Lüthy M, et al. Adherence to the WHO surgical safety checklist: an observational study in a Swiss academic center. *Patient Saf Surg* 13, 14 (2019). doi:10.1186/s13037-019-0194-4
8. Bergs J, Hellings J, Cleemput I, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of the World Health Organization surgical safety checklist on postoperative complications. *Br J Surg.* 2014;101(3):150-158. doi:10.1002/bjs.9381
9. White MC, Randall K, Capo-Chichi NFE, et al. Implementation and evaluation of nationwide scale-up of the Surgical Safety Checklist. *Br J Surg.* 2019;106(2):e91-e102. doi:10.1002/bjs.11034
10. Anwer M, Manzoor S, Muneer N, Qureshi S. Compliance and Effectiveness of WHO Surgical Safety Checklist: A JPMC Audit. *Pak J Med Sci.* 2016;32(4):831-835. doi:10.12669/pjms.324.9884
11. World Health Organization. The WHO Surgical Safety Checklist: Adaptation Guide [Accessed 10 Jan 2023] Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/patient-safety/safe-surgery/checklist-adaptation.pdf?sfvrsn=dcb632f\\_6](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/patient-safety/safe-surgery/checklist-adaptation.pdf?sfvrsn=dcb632f_6)
12. Ellis R, Izzuddin Mohamad Nor A, Pimental I, Bitew Z, Moore J. Improving Surgical and Anaesthesia Practice: Review of the Use of the WHO Safe Surgery Checklist in Felege Hiwo Referral Hospital, Ethiopia. *BMJ Qual Improv Rep.* 2017;6(1):u207104.w6251. Published 2017 Mar 1. doi:10.1136/bmjquality.u207104.w6251
13. Pickering SP, Robertson ER, Griffin D, et al. Compliance and use of the World Health Organization checklist in U.K. operating theatres. *Br J Surg.* 2013;100(12):1664-1670. doi:10.1002/bjs.9305

BIELKA K., KUCHYN I., FRANK M., SIRENKO I., SAZHYN D., FOMINA H.

## WHO SAFE SURGERY CHECKLIST IMPLEMENTATION IN UKRAINE: MEDICAL PERSONNEL COMPLIANCE AND OTHER ASPECTS

Bogomolets National Medical University, department of surgery, anesthesiology and intensive care of postgraduate education

**Summary.** WHO surgical checklist is an effective tool for human-related adverse perioperative event prevention. Although its implementation often accompanied by different challenges.

**The objective** of the study was to evaluate the quality of implementation of the modified WHO surgical checklist and to identify the main barriers to its completion.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 366 medical records of patients that undergoing a Cesarean section was performed during the period from 1 October 2022 to 5 January 2023 and the accompanying checklists to evaluate their completion.

**Results.** The average checklist completion rate was 94.2 %. The least filled field was "specimen labelling" and "date and time" in the final section (87.9%, n = 190), the most – patient identification, informed consent to anesthesia, presence of the relevant laboratory data and obstetric history, readiness of the anesthetic equipment, known allergies (100 %, n = 216). Among the checklists' sections, fields were most unmarked in the "end of procedure" section (91.7 % filled), followed by the "preoperative assessment" (94.5 % filled) and most rarely in the "preinduction assessment" (95.5% filled).

**Conclusion and recommendations.** The results of the study indicate the average compliance of the medical staff to filling out the surgical checklist «Safe Surgery» in the Kyiv City Maternity Hospital No. 5, and the high completeness of the filled checklists. Failure to complete the checklist was most often associated with urgent surgical interventions. Analysis of compliance of medical personnel and the quality of filling out checklists is an important and mandatory component of improving the safety of surgery and anesthesia.

**Keywords:** WHO surgical safety checklist, Safe Surgery Saves Lives, Cesarean section

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

К.Ю. Белка – дизайн дослідження, збір та аналіз інформації, Ю.Л. Кучин – аналіз даних та редакція рукопису, І.В. Сіренко – аналіз даних, Д.С. Сажин – написання рукопису, М.С. Франк – написання рукопису та створення таблиць, Г. Фоміна – аналіз історій полів та збір бази даних.

УДК: 616.1/9-071.4-001.46-001.43(045)  
DOI: 10.25284/2519-2078.4(101).2022.275113



КУЧИН Ю.Л.<sup>1</sup>, ГОРОШКО В.Р.<sup>2</sup>

## ВПЛИВ КІЛЬКОСТІ ПОРАНЕНИХ АНАТОМІЧНИХ ДІЛЯНОК ТІЛА У ПАЦІЄНТІВ З МІННО-ВИБУХОВИМИ ПОРАНЕННЯМИ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

### Резюме

Мінно-вибухові поранення в структурі бойових санітарних втрат під час Антитерористичної операції/Операції Об'єднаних Сил склали 25%. Хронічний біль у таких пацієнтів діагностувався у 87,2% випадках. Такі поранення характеризуються значними пошкодженнями тіла. Дані щодо впливу кількості пораних анатомічних ділянок тіла відсутні. Враховуючи те, що кількість поранень пов'язана із площею тіла, то дані нашого дослідження можуть мати важливе значення для лікування болю у таких пацієнтів.

**Ключові слова:** біль, мінно-вибухові поранення, етапи лікування

Trial registration

ClinicalTrials.gov: Retrospectively registered on August 1, 2022, NCT05485285

### ВСТУП

Частота мінно-вибухових поранень значно зросла [5]. В загальній структурі бойових санітарних втрат під час Антитерористичної операції/Операції Об'єднаних Сил мінно-вибухові поранення сягали 25%. Такі поранення мають поєднаний характер [2], тому їх необхідно розглядати, як багатофакторне ураження, що виникає внаслідок поєднаного впливу на людину таких факторів, як: ударна хвиля, газові струмені, полум'я, токсичні продукти, осколки корпусу, вторинні снаряди. Це стає причиною тяжких ушкоджень не лише в зоні безпосереднього ураження, але й на організм в цілому [3, 7]. Мінно-вибухові поранення мають характеристику множинних, поєднаних чи комбінованих з високим ступенем тяжкості уражень – 8-10% [4]. В умовах мирного часу такі поранення також зустрічаються досить часто, адже терористи

застосовують потужні, подекуди самостійно зроблені, вибухові пристрої. Такі випадки стають причиною летальних наслідків в 10-20 % випадках, інші ж – 80-90 % страждають від наслідків, до яких відноситься і біль [1]. Застосування високоточних боеприпасів і боеприпасів мінно-вибухової дії призводить до збільшення кількості таких поранень [6, 8]. Загалом мінно-вибухові поранення в локальних конфліктах сьогодення становлять 25-62 % [3, 9].

Вплив кількості пораних анатомічних ділянок тіла у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями на результати лікування болю на етапах лікування потребують вивчення, адже це має безпосередній зв'язок із пораненою площею тіла. Окрім того, у 87,2 % випадках не вдається досягнути позитивного результату лікування болю у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями, що стає причиною хронізації.

**Для кореспонденції:** ГОРОШКО ВАСИЛЬ РОМАНОВИЧ, доктор філософії, начальник відділення реанімації та інтенсивної терапії для медичної евакуації та лікування болю клініки невідкладної медичної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології, реанімації та детоксикації Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», вулиця Госпітальна 18, м. Київ, 01133, Україна; e-mail: dr.horoshko@ukr.net; контактний тел.: +38 (097) 261 54 52.

## МЕТА РОБОТИ

Дослідити вплив кількості поранених анатомічних ділянок тіла у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями на результати лікування болю на етапах лікування.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Збір даних виконувався на базі Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». Усі пацієнти брали участь в Антитерористичній операції і Операції Об'єднаних Сил на Сході України та отримали мінно-вибухові поранення під час бойових дій. Дослідження ретроспективне – аналіз даних лікування болю здійснено за період з 2014 року по 2021 рік. Відібрано 280 пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями. Збір даних лікування болю здійснювався на усіх етапах лікування – лікарсько-сестринські бригади, військові мобільні госпіталі, військово-медичні клінічні центри, також під час реабілітації та протягом 12 місяців після поранення.

У всіх пацієнтів оцінку анестезіологічного ризику здійснювали за шкалою American Society of Anesthesiologists (ASA) – під час поступлення на всі етапи лікування. Базовим інструментом дослідження інтенсивності болю була візуальна аналогова шкала (ВАШ): 0 – біль відсутній, 1-3 – слабкий біль, 4-6 – помірний біль, 7-10 – сильний біль. Інтенсивність болю за ВАШ досліджували: 1) перед та після знеболення – на всіх етапах лікування: 1) на етапі лікарсько-сестринської бригади – протягом 2 діб; 2) на етапі військового мобільного госпіталю – протягом 5 діб; 3) на етапі військово-медичного клінічного центру – протягом 7 діб, а також під час виписки і надалі через 1, 3, 6, 12 місяців після поранення та на етапі реабілітації.

Дослідження виконувалось в рамках протоколу біотичної експертизи – Міністерство охорони здоров'я, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Комісія з питань етики та досліджень, протокол №158 від 23 травня 2022 року. Усі дані про дослідження відображались в історії хвороби пацієнта. Вони зберігають-

ся в архіві Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», місто Київ, вулиця Госпітальна 18, Україна. Аналіз результатів дослідження був проведений у пакеті EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для перевірки розподілу кількісних показників на нормальність використано критерій Шапіто-Уїлка. Закон розподілу відрізнявся від нормального, для представлення кількісних показників наводилось медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ( $Q_1$ - $Q_{III}$ ), порівняння показників у двох групах проводилося за критерієм Манна-Уїтні. Для аналізу динаміки показників використано критерій Фрідмана для пов'язаних вибірок, постеріорне порівняння проводилося з використанням поправки Бонферроні. Для якісних показників представлено абсолютну частоту прояву ознаки та відносну частоту (%), а для порівняння двох груп використано критерій хі-квадрат з урахуванням поправки на неперервність. При проведенні аналізу у всіх випадках критичний рівень значимості прийнятий рівним 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження побудоване на власному клінічному досвіді лікування 280 пацієнтів із мінно-вибуховими пораненнями під час бойових дій. Усіх пацієнтів було розділено на дві групи: Група 1 – пацієнти з вогнепальними пораненнями із 1, 2 кількістю локалізацій поранених анатомічних ділянок тіла; Група 2 – пацієнти з вогнепальними пораненнями із кількістю локалізацій поранених анатомічних ділянок тіла >2. Результати лікування оцінювали за ВАШ – якщо через 3 місяці пацієнт відчуває біль, то такий біль вважається хронічним.

*Представлення даних (загальна характеристика груп).*

Закон розподілу відрізняється від нормального, представлено медіану Me та міжквартильний інтервал ( $Q_1$ - $Q_{III}$ ), дані представлені у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Загальна характеристика пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями (представлено медіану Me та міжквартильний інтервал (QI-QIII)).

Показник	Група 1 (n=169)	Група 2 (n=111)	Рівень значимості відмінності, p
Вік (р.)	32 (26 – 41)	30 (24 – 42)	0.224
Зріст (см.)	178 (175 – 182)	180 (174.25 – 185)	0.149
Вага (кг.)	79 (74.750 – 84)	84 (74.5 – 88)	<b>0.003</b>
Кількість операцій	5 (4 – 7)	5 (4 – 7)	0.495
Середня тривалість анестезій (хв.)	125 (110 – 150)	130 (120 – 160)	0.486
Середня тривалість операцій (хв.)	115 (100 – 135)	115 (90 – 127.5)	0.331

**Примітки:** порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця 2. Частота випадків (абс. (%) пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями.

Показник		Група 1 (n=169)	Група 2 (n=111)	Рівень значимості відмінності, p
Стать	ч	169 (100.0)	111 (100.0)	>0.999
Види анестезій	ЗА	60 (35.5)	45 (40.5)	0.380
	РА	54 (32.0)	27 (24.3)	
	РА+С	55 (32.5)	39 (35.1)	
ASA	2	4 (2.4)	0 (0.0)	0.141
	3	136 (80.5)	97 (87.4)	
	4	29 (17.2)	14 (12.6)	

Примітки: порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат з урахуванням поправки на неперервність.

Таблиця 3. Дані інтенсивності болю за ВАШ до та після знеболення при поступленні на різні етапи лікування у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями.

Показник	Група 1 (n=169)	Група 2 (n=111)	Рівень значимості відмінності, p
ВАШ перед знеболенням у лікарсько-сестринських бригадах	8 (8 – 8)	8 (8 – 9)	<0.001
ВАШ перед знеболенням у військових мобільних госпіталях	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0.942
ВАШ перед знеболенням у військово-медичних клінічних центрах	4 (4 – 7)	7 (6 – 8)	<0.001
ВАШ під час реабілітації	2 (2 – 3)	2 (2 – 3)	0.438
ВАШ після знеболення у лікарсько-сестринських бригадах	4 (4 – 4)	4 (4 – 5)	<0.001
ВАШ після знеболення у військових мобільних госпіталях	4 (4 – 5)	4 (4 – 5)	0.11
ВАШ після знеболення у військово-медичних клінічних центрах	3 (3 – 4)	3 (3 – 4)*	0.012

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні.

При проведенні аналізу не було виявлено статистично значимої відмінності віку пацієнтів в трьох групах ( $p=0.224$  за критерієм Манна-Уїтні). Тож групи співставні за віком, а також за зростом –  $p=0.149$ , кількістю виконаних оперативних втручань –  $p=0.495$ , середньою тривалістю анестезії –  $p=0.486$ , середньою тривалістю операцій –  $p=0.331$  та спостерігається деяка відмінність (статистично не значима) за вагою пацієнтів –  $p=0.003$ .

У таблиці 2 представлено частоту абс. (%)

При проведенні аналізу не було виявлено статистично значимої відмінності пацієнтів в трьох групах за оцінкою стану пацієнтів перед хірургічним втручанням відповідно до класифікації Американського товариства анестезіологів (ASA) –  $p=0.141$ . Тож групи співставні за анестезіологічним ризиком, а також за статтю –  $p>0.999$  та видами анестезій –  $p=0.380$ .

Інтенсивність болю за ВАШ при поступленні на етапи лікування та після знеболення.

Закон розподілу відрізняється від нормального, представлено медіану  $Me$  та міжквартильний інтервал ( $Q_1-Q_{III}$ ), дані наведені у таблиці 3.

При проведенні порівняння використовували критерій Манна-Уїтні. Аналіз показав, що перед знеболенням значення показника ВАШ при посту-

пленні на етап лікування у лікарсько-сестринських бригадах у групі 1 – пацієнти з локалізацією поранень в 1, 2 анатомічних ділянках статистично відрізнялись від групи 2 – пацієнти з локалізацією поранень в 3 і більше анатомічних ділянках, тут  $p<0.001$ . У групі 2 цей показник був вищим. Після знеболення, на етап лікування у лікарсько-сестринських бригадах, показник ВАШ у групах 1 і 2 також відрізнявся –  $p=<0.001$  (у групі 2 цей показник був вищим). Надалі, перед знеболенням, на етап лікування у військових мобільних госпіталях –  $p=0.942$ , після знеболення на етапі лікування у військових мобільних госпіталях –  $p=0.11$  та під час реабілітації –  $p=0.438$  статистично не відрізнявся.

Проте на етапі лікування у військово-медичних клінічних центрах –  $p<0.001$  та після знеболення на етапі лікування у військово-медичних клінічних центрах –  $p=0.012$  даний показник статистично відрізнявся та був вищим у групі 2.

Динаміка інтенсивності болю за ВАШ на різних етапах лікування.

У таблиці 4 представлено медіану  $Me$  та міжквартильний інтервал ( $Q_1-Q_{III}$ ).

При проведенні порівняння використовували критерій Манна-Уїтні. Аналіз показав, що відслідковуючи динаміку показника ВАШ у пацієнтів



Таблиця 4. Динаміка інтенсивності болю за ВАШ на різних етапах лікування у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями.

Етап лікування	Показник (бали)	Група 1 (n=169)	Група 2 (n=111)	Рівень значимості відмінності, p
Лікарсько-сестринські бригади	ВАШ під час 1 доби спостереження	4 (4 – 4)	4 (4 – 5)	<b>&lt;0.001</b>
	ВАШ під час 2 доби спостереження	4 (4 – 4)	4 (4 – 4)	0.973
Військ. моб. госпіталі	ВАШ під час 3 доби спостереження	4 (4 – 4)	4 (4 – 4)	0.316
	ВАШ під час 4 доби спостереження	4 (4 – 4)	4 (4 – 4)	0.316
	ВАШ під час 5 доби спостереження	4 (3.75 – 4)	4 (4 – 4)	0.246
	ВАШ під час 6 доби спостереження	4 (3.75 – 4)	4 (4 – 4)	0.246
	ВАШ під час 7 доби спостереження	4 (3.75 – 4)	4 (4 – 4)	0.246
Військово-медичні клінічні центри	ВАШ під час 8 доби спостереження	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)	0.083
	ВАШ під час 9 доби спостереження	5 (4 – 6)	4 (4 – 5)	<b>&lt;0.001</b>
	ВАШ під час 10 доби спостереження	4 (3.75 – 5)	3 (3 – 4)	<b>&lt;0.001</b>
	ВАШ під час 11 доби спостереження	4 (3 – 4)	3 (2 – 4)	<b>&lt;0.001</b>
	ВАШ під час 12 доби спостереження	4 (3 – 4)	2 (2 – 3)	<b>&lt;0.001</b>
	ВАШ під час 13 доби спостереження	3 (3 – 3)	2 (2 – 2)	<b>&lt;0.001</b>
	ВАШ під час 14 доби спостереження	2 (2 – 2)	2 (2 – 2)	0.565
	ВАШ під час виписки з військово-медичних клінічних центрів	3 (3 – 4)	3 (3 – 4)	<b>0.013</b>
	ВАШ через 1 місяць після поранення	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	0.488

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні.

Груп 1 і 2 під час 2 доби спостереження –  $p=0.973$  на етапі лікування у лікарсько-сестринських бригадах і 3 доби –  $p=0.316$ , 4 доби –  $p=0.316$ , 5 доби –  $p=0.246$ , 6 доби –  $p=0.246$ , 7 доби –  $p=0.246$  на етапі лікування у військових мобільних госпіталях та 8 доби –  $p=0.083$ , 14 доби –  $p=0.565$  на етапі лікування у військово-медичних клінічних центрах та через 1 місяць –  $p=0.488$ , 3 місяці –  $p=0.876$ , 6 місяців –  $p=0.165$  після поранення значення показника ВАШ статистично не відрізнялись. Проте під час 1 доби спостереження –  $p<0.001$  на етапі лікування у лікарсько-сестринських бригадах, 9 доби –  $p<0.001$ , 10, 11 доби –  $p<0.001$ , 12 доби –  $p<0.001$ , 13 доби –  $p<0.001$  на етапі лікування у військово-медичних клінічних центрах і перед випискою з стаціонарного лікування –  $p=0.013$ , а також через 12 місяців після поранення –  $p=0.035$ , значення показника ВАШ статистично відрізнялись і в Групі 2 були вищими, ніж у Групі 1 (Рисунок 1).

*Динаміка інтервалів між знеболеннями на різних етапах лікування.*

Закон розподілу відрізняється від нормального, представлено медіану  $Me$  та міжквартильний інтервал ( $Q_1$ - $Q_3$ ), дані представлені у таблиці 5.

При проведенні порівняння використовували критерій Манна-Уїтні. Аналіз показав, що відслідковуючи динаміку інтервалів між знеболеннями на різних етапах лікування у пацієнтів Групи 1 і 2, під час 1-ї доби спостереження на етапі лікування у лікарсько-сестринських бригадах не спостерігається статисти-

стично значима відмінність між групами –  $p=0.8$ , 2-ї доби –  $0.875$ , на етапі лікування у військових мобільних госпіталях 3-ї доби –  $p=0.798$ , 4-ї доби –  $p=0.818$ , 6-ї доби –  $p=0.096$  і 7-ї доби –  $p=0.096$  такої відмінності також не спостерігалось. Проте під час 5-ої –  $p=0.038$ , 8-ї доби –  $p=0.005$ , 9, 10, 11, 12, 13, 14-ї доби спостереження на етапі лікування у військово-медичних клінічних центрах –  $p<0.001$  спостерігається статистично значима різниця між інтервалами знеболення. У Групі 2 інтервали між знеболеннями менші ніж у Групі 1 (Рисунок 2).

## ВИСНОВКИ

1. На підставі даних інтенсивності болю за ВАШ при поступленні на етапи лікування та після знеболення можна зробити наступний висновок: у лікарсько-сестринській бригаді перед знеболенням (при поступленні) інтенсивність болю за ВАШ у Групах 1 і 2 відповідала критеріям сильного болю (дані ВАШ коливались в межах від 8 до 9 балів), причому спостерігається різниця в залежності від локалізації – у пацієнтів з Групи 2 інтенсивність болю за ВАШ є вищою, ніж у пацієнтів Групи 1. Після знеболення така різниця також спостерігається, хоча інтенсивність болю у двох групах відповідає критерію помірний біль (4-5 бали). При поступленні на етап лікування у військові мобільні госпіталі інтенсивність болю за ВАШ у двох групах відповідає критерію помірний (верхня межа) та сильний біль (кількість балів коливається від 6



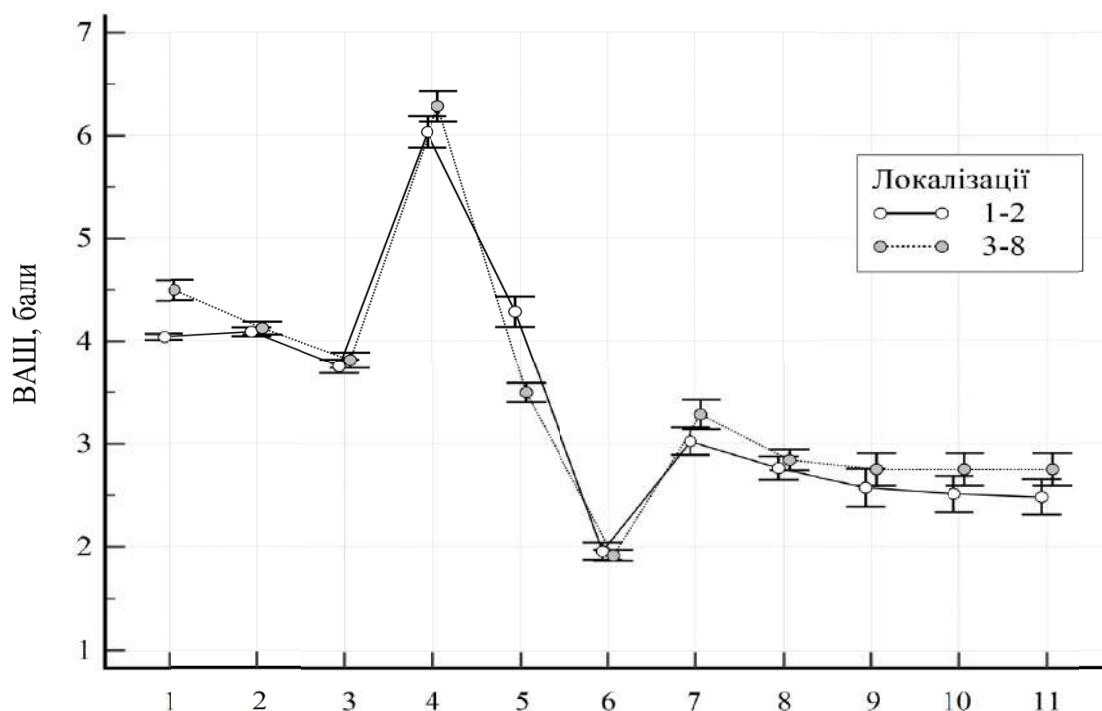


Рис. 1. Динаміка показника ВАШ для пацієнтів двох груп: 1 – 1 доба спостереження, 2 – 3 доба спостереження, 3 – 5 доба спостереження, 4 – 8 доба спостереження, 5 – 10 доба спостереження, 6 – 14 доба спостереження, 7 – під час виписки з військово-медичного клінічного центру, 8 – через 1 місяць після поранення, 9 – через 3 місяці після поранення, 10 – через 6 місяців після поранення, 11 – через 12 місяців після поранення. Вказано середнє значення показника та його 95% ВІ.

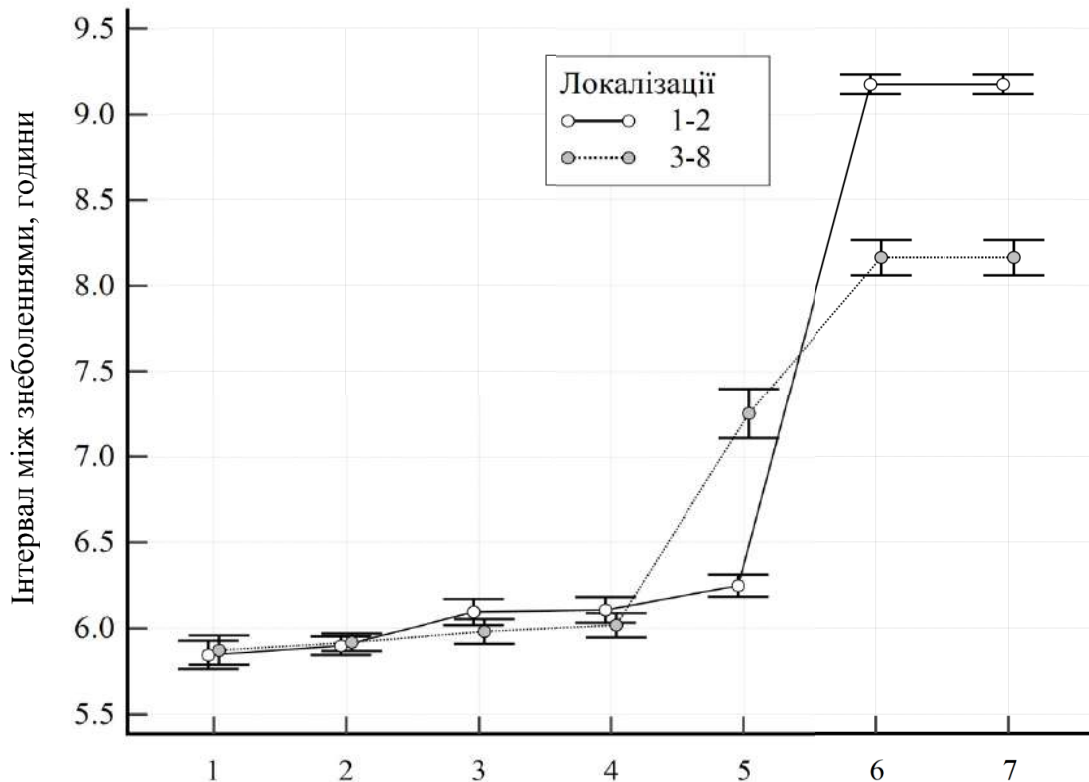
Таблиця 5. Інтервали між знеболеннями у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями на різних етапах лікування.

Етап лікування	Показник (години)	Група 1 (n=169)	Група 2 (n=111)	Рівень значимості відмінності, p
Лікарсько-сестринські бригади	Інтервал між знеболеннями 1 доба спостереження	6 (6 – 6)	6 (6 – 6)	0.8
	Інтервал між знеболеннями 2 доба спостереження	6 (6 – 6)	6 (6 – 6)	0.875
Військові мобільні госпіталі	Інтервал між знеболеннями 3 доба спостереження	6 (6 – 6)	6 (6 – 6)	0.798
	Інтервал між знеболеннями 4 доба спостереження	6 (6 – 6)	6 (6 – 6)	0.818
	Інтервал між знеболеннями 5 доба спостереження	6 (6 – 6)	6 (6 – 6)	<b>0.038</b>
	Інтервал між знеболеннями 6 доба спостереження	6 (6 – 6)	6 (6 – 6)	0.096
	Інтервал між знеболеннями 7 доба спостереження	6 (6 – 6)	6 (6 – 6)	0.096
Військово-медичні клінічні центри	Інтервал між знеболеннями 8 доба спостереження	6 (6 – 6)	6 (6 – 7)	<b>0.005</b>
	Інтервал між знеболеннями 9 доба спостереження	6 (6 – 6.25)	7 (7 – 8)	<b>&lt;0.001</b>
	Інтервал між знеболеннями 10 доба спостереження	7 (7 – 7)	8 (8 – 8)	<b>&lt;0.001</b>
	Інтервал між знеболеннями 11 доба спостереження	9 (9 – 9)	8 (8 – 8)	<b>&lt;0.001</b>
	Інтервал між знеболеннями 12 доба спостереження	9 (9 – 9)	10 (10 – 10)	<b>&lt;0.001</b>
	Інтервал між знеболеннями 13 доба спостереження	11 (10 – 11)	10 (10 – 10)	<b>&lt;0.001</b>
	Інтервал між знеболеннями 14 доба спостереження	11 (11 – 12)	12 (12 – 12)	<b>&lt;0.001</b>

Примітки: порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні.

до 7) – це свідчить про відсутність контролю над болем та низьку ефективність тактики лікування болю. Надалі після знеболення у військових

мобільних госпіталях інтенсивність болю знизилась до помірного (4-5 бали). На етапі лікування у військово-медичних клінічних центрах перед



**Рис.2.** Динаміка інтервалу між знеболеннями для пацієнтів двох груп: 1 – 1 доба спостереження, 2 – 3 доба спостереження, 3 – 5 доба спостереження, 4 – 7 доба спостереження, 5 – 9 доба спостереження, 6 – 11 доба спостереження, 7 – 13 доба спостереження. Вказано середнє значення показника та його 95% ВІ.

знеболенням (під час поступлення) інтенсивність болю за ВАШ у 2-х групах суттєво відрізнялась: у групі 1 показник ВАШ коливався від 4 до 7 балів та у групі 2 – від 6 до 8 балів – це також є свідченням неефективності тактики лікування болю та відсутності контролю над болем. Після знеболення на цьому етапі інтенсивність болю знизилась до помірної та коливалась від 3 до 4 балів. Окремо хочеться відмітити інтенсивність болю за ВАШ під час реабілітації, яка відповідала 2-3 балам (слабкий біль), без відмінності між групами. Пацієнтам з мінно-вибуховими пораненнями в залежності від локалізації поранення на різних етапах лікування необхідно приділяти більше уваги тактиці лікування болю, адже відсутність якісного контролю над болем та недостатнє знеболення може мати значний вплив на віддалені результати лікування болю, а саме на його хронізацію.

2. З даних динаміки інтенсивності болю за ВАШ на різних етапах лікування зрозумілим є те, що у Групах 1 і 2 з 1-го по 8-й день спостереження інтенсивність болю практично не відрізнялась та коливались в межах 4-7 балів, що відповідає критеріям помірної та сильного болю: з 1-го по 7-й день спостереження інтенсивність болю була

помірною – 4-5 бали, а от на 8-й день – біль мав найвищу інтенсивність і характеризувався, як сильний біль – 7 балів (Рис. 1). Під час подальшого спостереження інтенсивність болю знижувалась, проте у Групі 1 була нижчою, ніж у Групі 2 до кінця спостереження. Звертає на себе увагу те, що на 14-ту добу спостереження у 2-х Групах інтенсивність болю за ВАШ практично не відрізнялась та відповідала 2 балам (слабкий біль), що свідчить про стабільний контроль над болем та ефективність лікування болю, але подальші спостереження вказують на різницю, яка скоріш за все пов'язана із кількістю поранених анатомічних ділянок тіла пацієнта. Тобто у пацієнтів, які отримали мінно-вибухові поранення з локалізацією 3 і більше анатомічних ділянок інтенсивність болю за ВАШ починаючи із 9-ї доби спостереження є вищою, ніж у пацієнтів, які отримали мінно-вибухові поранення з локалізацією 1, 2 анатомічні ділянки тіла. Через 1, 3 та 6 місяців після отриманого поранення кількість балів за ВАШ не відрізнялась, а от через 12 місяців після поранення показник інтенсивності болю також відрізняється. Віддалені результати лікування болю на етапах лікування вказують на те, що у тих пацієнтів, які отримали

вогнепальні поранення з кількістю локалізацій 1, 2 анатомічні ділянки тіла мали кращий результат, ніж пацієнти із кількістю локалізацій 3 і більше анатомічних ділянок тіла. Аналізуючи динаміку інтенсивності болі у 2-х групах, можна зробити висновок, що кількість локалізацій поранених анатомічних ділянок має значення у прогнозуванні тактики лікування болю у пацієнтів з вогнепальними пораненнями.

3. Динаміка інтервалів між знеболеннями на різних етапах лікування вказує на те, що у 2-х Групах під час 1, 2, 3, 4-ої доби спостереження (після поступлення) інтервали між знеболеннями у пацієнтів з мінно-вибуховими пораненнями статистично не відрізнялись – середній інтервал між знеболеннями склав 6 годин. Проте на 5-у добу даний показник в 2-х Групах статистично певною мірою відрізнявся ( $p=0.038$ ) та складав в середньому 6 годин між знеболеннями. Починаючи із 8-ої доби інтервали між знеболеннями поступово збільшувались, причому різниця між групами була статистично значуща. Так, на 9 добу цей показник коливався від 6 до 8 годин, на 10 добу – 7-8 годин, 11 добу – 8-9 годин, 12-ту добу – 9-10 годин, на 13 добу – 10-11 годин та на 14 добу 11-12 годин. Це свідчить про те, що частота введення лікарських препаратів для знеболення залежить від кількості локалізацій мінно-вибухових поранень, а отже даний показник має значення для оцінки результатів лікування болю у таких пацієнтів.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшло до редакції / Received: 10.12.2022

Після доопрацювання / Revised: 12.11.2022

Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2022

Опубліковано онлайн / Published online: 31.12.2022

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lee H, Kong V, Cheung C, Thirayan V, Rajaretnam N, Elsabagh A, et al. Trends in the Management of Abdominal Gunshot Wounds Over the Last Decade: A South African Experience. *World J Surg.* 2022;46(5):998-1005.
2. Tsema IV, Bepalenko AA, Dinets AV, Koval BM, Mishalov VG. Study of Damaging Factors of Contemporary War, Leading to the Limb Loss. *Novosti Khirurgii.* 2018;26(3):321-31.
3. Gumeniuk K, Lurin I, Tsema I, Susak Y, Mykhaylenko O, Nehoduiko V, et al. Wound ballistics of biological tissue's plastic deformation on the model of ballistic plastiline using hollow point and shape-stable bullets. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021;11(11):37-57.
4. Al Bothaigi SS, Al Fakih SA, Noman TA, Alharazi T, Atef TA. Safety of Primary Repair in Penetrating Colorectal Injuries during Current Yemeni War. *Asian Journal of Research in Surgery.* 2022;7(1):8-22.
5. Cardi M, Ibrahim K, Alizai SW, Mohammad H, Garatti M, Rainone A, et al. Injury patterns and causes of death in 953 patients with penetrating abdominal war wounds in a civilian independent non-governmental organization hospital in Lashkargah, Afghanistan. *World J Emerg Surg.* 2019;14:51.
6. Kuchyn IuL, Horoshko VR. Predictors of treatment failure among patients with gunshot wounds and post-traumatic stress disorder. *BMC Anesthesiol.* 2021. 21, 263. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01482-8>
7. Kuchyn IuL, Horoshko VR. Pain syndrome in patients with gunshot wounds of the limbs and post-traumatic stress disorders. *EMERGENCY MEDICINE.* 2021. 17(7), 24–31. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244591>
8. Kuchyn IuL, Horoshko VR. Influence of the type of anesthesia during reconstructive surgical interventions on the final results of treatment of patients with gunshot wounds of the extremities and post-traumatic stress disorders. *Current aspects of military medicine.* 2021. 28(2), 92-104. <https://doi.org/10.32751/2310-4910-2021-28-2-8>
9. Zeineddin A, Williams M, Nonez H, Nizam W, Olufajo OA, Ortega G, et al. Gunshot Injuries in American Trauma Centers: Analysis of the Lethality of Multiple Gunshot Wounds. *Am Surg.* 2021;87(1):39-44.

KUCHYN I.U.L.<sup>1</sup>, HOROSHKO V.R.<sup>2</sup>

## THE INFLUENCE OF THE NUMBER OF INJURED ANATOMICAL PARTS OF THE BODY IN PATIENTS WITH MINE-EXPLOSIVE WOUND ON THE RESULTS OF PAIN TREATMENT AT THE STAGES OF TREATMENT

<sup>1</sup> National medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> National military medical clinical center «Main military clinical hospital», Kyiv, Ukraine

**Resume.** Mine-explosive wounds in the structure of combat medical casualties during the Anti-Terrorist Operation/Joint Forces Operation accounted for 25 %. Chronic pain in such patients was diagnosed in 87.2 % of cases. Such wounds are characterized by significant damage to the body. There are no data on the effect of the number of injured anatomical parts of the body. Given that the number of injuries is related to body surface area, the findings of our study may have important implications for pain management in such patients.

**Key words:** pain, mine-explosive wounds, stages of treatment

УДК 617.54-089.85+616-089.5-031.81+616-089.5-031.83+616-089.5-036.17+  
616-089.5-037+616-089.5-036.6+616-089.5-036.3+616-089.5-036.4  
DOI: 10.25284/2519-2078.4(101).2022.275114



ПОНЯТОВСЬКА Г.Б.<sup>1,2</sup>, ДУБРОВ С.О.<sup>1,2</sup>

## ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОДИНАМІКИ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ПАЦІЄНТІВ В ТОРАКАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup>КНП «Київська міська клінічна лікарня № 17»

**Вступ.** Враховуючи пандемію COVID-19 та затримку в діагностиці онкологічних захворювань легень, очікується стрімке збільшення частоти онкологічних захворювань легень з подальшим хірургічним втручанням. Анестезіологічне забезпечення в торакальній хірургії з застосуванням епідурального забезпечення має негативний вплив у вигляді проявів гіпотензії в періопераційному періоді.

**Мета:** Вивчити особливості впливу різних методів періопераційного знеболення при оперативних втручаннях на органах дихання, шляхом оцінки показників гемодинаміки та оксигенації.

**Матеріали та методи.** У рамках відкритого некомерційного рандомізованого контрольованого клінічного дослідження було включено 180 хворих на рак легень, які перенесли торакотомію в КНП «Київська міська клінічна лікарня №17» з 2018 по 2021 рік. Пацієнти були розподілені на чотири групи: Група multimodal analgesia (MA): згідно концепції preemptive analgesia пацієнти отримували 1000 мг парацетамолу в/в за 1 годину до розрізу, а також в/в введення декскетопрофену 50 мг, в післяопераційному періоді декскетопрофен та парацетамол вводились кожні 8 годин, + епідуральне знеболення: введення 40 мг 2 % розчину лідокаїну при встановленні катетера, в післяопераційному періоді – ропівакаїн 2 мг/мл (3-14 мл/год). Група thoracic epidural analgesia (TEA): епідуральне знеболення: введення 40 мг 2 % розчину лідокаїну при встановленні катетера, в післяопераційному – ропівакаїн 2 мг/мл (3-14 мл/год). Група preemptive analgesia (PA): згідно концепції preemptive analgesia – 1000 мг парацетамолу в/в за 1 годину до розрізу, а також в/в введення декскетопрофену 50 мг, в післяопераційному періоді – декскетопрофен та парацетамол вводились кожні 8 годин. Група control (C) : пацієнти отримували декскетопрофен 50 мг та за потреби опіоїдний анальгетик.

**Результати.** У досліджуваних групах не виявлено статистично значущої різниці за віком, зростом, вагою, ступенем анестезіологічного ризику (ASA), крововтратою, тривалістю та об'ємом оперативного втручання ( $p > 0,05$ ). Відмічено зниження показників гемодинаміки на 10-15 % після встановлення епідурального забезпечення з подальшою потребою в інфузійній терапії перед початком загальної анестезії. В післяопераційному періоді збільшення частоти проявів гіпотензії, свербіж у місці ін'єкції та затримки сечі в групах MA та TEA.

**Висновок.** Епідуральне знеболення в торакальній хірургії має ряд негативних ускладнень в періопераційному періоді, враховуючи відсутність статистичної різниці ( $p > 0,05$ ) в групах за показниками оксигенації, використання мультимодального підходу без застосування епідурального забезпечення знижує частоту ускладнень на всіх етапах комплексного лікування пацієнтів.

**Ключові слова:** торакотомія, мультимодальне знеболення, торакальна епідуральна анестезія, гемодинамічні зміни.

Онкологічні захворювання органів дихання є широко розповсюдженими захворюваннями в загальній когорті онкологічних захворювань. В Національному канцер-реєстрі Сполучених Штатів Америки наголошується широка розповсюдженість онкологічних захворювань в цілому, оцінюється, що в 2023 році від онкологічних захворювань помре близько 600 тис.

американців, з них 127 тис. помиратиме саме від онкологічних захворювань легень. Онкологічні захворювання легень займатимуть перше місце серед причин смертності від онкологічних захворювань як у чоловіків, так і у жінок з 1990 року і до тепер [1]. Пандемія COVID-19 негативно вплинула на питання діагностики і раннього виявлення онкологічних за-

**Для кореспонденції:** Понятовська Галина Богданівна - аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ імені О.О. Богомольця, лікар-анестезіолог КНП «Київська міська клінічна лікарня №17», slavuta.halyna@gmail.com 01133 пров. Лабораторний, 14-20, Київ +380445292472



хворювань, в тому числі й онкозахворювань органів дихання, що спочатку буде супроводжуватись короткочасним зниженням реєстрації нових випадків онкологічних захворювань, а в подальшому стрімкого збільшення при цьому в більш пізніх стадіях [2].

Сучасний підхід до лікування пацієнтів з недрібноклітинним раком легень T2N0 або T1AN0 включає потребу в оперативному втручанні згідно рекомендацій Європейського товариства медичної онкології (ESMO) [3].

Анестезіологічне забезпечення під час торакальних оперативних втручань потребує комплексного підходу та базується на принципах мультимодального забезпечення з метою швидкого відновлення пацієнтів після хірургічного лікування (ERAS) [4]. Золотим стандартом знеболення в торакальній хірургії вважається епідуральна анальгезія, проте встановлення епідурального катетера на цільовому рівні вимагає як наявності навиків в лікаря-анестезіолога, оскільки більшість пацієнтів мають ті чи інші особливості в області встановлення епідурального катетера, так і супроводжується зниженням артеріального тиску під час введення анестетика, що може негативно впливати на загальний стан пацієнта та перфузії в області анастомозу [5, 6, 7]. При торакотомії доцільним є встановлення епідурального катетеру в грудному відділі хребта на рівня 5-6 хребця, передбачувано, що проведення маніпуляцій на високому рівні збільшує ризики неврологічного пошкодження спинного мозку. Серед ускладнень найчастіше повідомляється про зниження рівня артеріального тиску, нудота, свербіж в місці пункції, нерівномірне знеболення, головний біль. Розвиток епідурального абсцесу та менінгіту після епідуральної катетеризації становить 1:1000 та 1 на 50 000 відповідно [8]. Як альтернативу катетеризації епідурального простору повідомляють про ефективність використання в/в нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), наприклад, трамадол та лорноксикам, у пацієнтів після торакотомії, автори зазначили зменшення побічних ефектів і легневих ускладнень у пацієнтів з групи НПЗП [9]. В літературі зазначається про достатню ефективність ТЕА порівняно з проведенням лише в/в анальгезії, з відсутністю достовірної різниці в параметрах оксигенації, оцінки рівня больового синдрому та об'єму дихання [10]. Слід звернути увагу на особливості застосування епідуральної анальгезії у пацієнтів з призначенням антикоагулянтів в періопераційному періоді. Практично більшість пацієнтів з онкологічних захворюванням легень та показами до оперативного втручання мають збільшений ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень [11].

Вплив епідурального забезпечення на розвиток хронічного больового синдрому у пацієнтів після проведеної торакотомії не однозначний, в літературі зустрічаються публікації про переваги епідурально-

го знеболення, проте ці публікації характеризуються більш ранніми дослідженнями та включали поєднання місцевих анестетиків та опіоїдів як складових ТЕА [12, 13, 14]. В публікації Hirotsugu Miyoshi et al. наведено дослідження з вивчення рівня гострого та хронічного больового синдрому у пацієнтів після торакотомії з використанням епідурального забезпечення з додаванням опіоїдів та без них. Результати дослідження показали, що використання опіоїдів в епідуральну анальгезію знижує рівень болю пацієнта в спокої та при рухах, проте викликало гіпотензію в післяопераційному періоді, а от віддалене спостереження не виявило різниці між використанням опіоїдів епідурально на частоту розвитку хронічного больового синдрому після торакотомії [15].

### МЕТА РОБОТИ

Вивчити особливості впливу різних методів періопераційного знеболення при оперативних втручаннях на органах дихання, шляхом оцінки показників гемодинаміки та оксигенації.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження, яке проходило на базі Комунального некомерційного підприємства "Київська міська клінічна лікарня №17" м. Києва, протягом 2018-2021 років, в якому взяли участь 180 пацієнтів, у межах НДР «Оптимізація комплексу періопераційного ведення пацієнтів в кардіо-торакальній хірургії». Всього проаналізовано пацієнтів (скільки?) з онкологічним захворюванням легень, яким було виконано оперативне втручання відкритим доступом.

Критерії включення:

- наявність онкологічного захворювання легень;
- потреба в оперативному втручанні;
- вік пацієнта від 30-80 років;
- згода пацієнта на участь в дослідженні;
- пацієнти без супутніх захворювань або з супутньою патологією в стадії стійкої ремісії (клас по ASA I-III);
- ECOG 0-1
- жінки, які мають негативний тест на вагітність і використовують ефективні засоби контрацепції протягом усього дослідження і протягом 3-х тижнів після його закінчення, або жінки, нездатні до дітородіння (жінки, які перенесли гістеректомію (видалення матки) або перев'язку маткових труб, жінки з клінічним діагнозом безпліддя) або знаходяться в менопаузі більше 1 року (відсутність менструації протягом як мінімум 12 місяців). До адекватних методів контрацепції відносяться: хірургічна стерилізація, подвійний бар'єрний метод контрацепції, місцева контрацепція;

Критерії виключення:

- Відмова від участі в дослідженні;
- Вік пацієнта до 30 або старше 80 років;

- Підвищена чутливість до декскетпрофену, парацетамолу, ропівакаїну, лідокаїну;
- Злоякісні новоутворення серця, перикарда та/або великих судин;
- Рівень гемоглобіну < 90 г/л;
- Будь-які інші соматичні захворювання в стадії декомпенсації або субкомпенсації, або оцінені, як важкі або середньої тяжкості (клас по ASA IV);
- Участь в будь-якому іншому клінічному випробуванні;
- Виражова хвороба шлунку або 12-палої кишки з ризиком виникнення кровотечі в анамнезі;
- Ниркова і печінкова недостатність;
- Вагітність, лактація;
- Масивна інтраопераційна крововтрата, що потребує переливання формених елементів крові;
- Інтраопераційний перелом ребер;
- Цукровий діабет.

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

Пацієнти були рандомізовані методом конверту та розподілені на чотири групи:

Група multimodal analgesia (MA): згідно концепції preemptive analgesia пацієнти отримували 1000 мг парацетамолу в/в за 1 годину до розрізу, а також в/в введення декскетпрофену 50 мг, в післяопераційному періоді декскетпрофен та парацетамол вводились кожні 8 годин, + епідуральне знеболення: введення 40 мг 2 % розчину лідокаїну при встановленні катетера, в післяопераційному періоді – ропівакаїн 2 мг/мл (3-14 мл/год).

Група thoracic epidural analgesia (TEA): епідуральне знеболення: введення 40 мг 2 % розчину лідокаїну при встановленні катетера, в післяопераційному періоді – ропівакаїн 2 мг/мл (3-14 мл/год).

Група preemptive analgesia (PA): згідно концепції preemptive analgesia – 1000 мг парацетамолу в/в за 1 годину до розрізу, а також в/в введення декскетпрофену 50 мг, в післяопераційному періоді – декскетпрофен та парацетамол вводились кожні 8 годин.

Група control (C) : пацієнти отримували декскетпрофен 50 мг та за потреби – опіоїдний анальгетик.

Пацієнти всіх груп отримували розчин 1 % лідокаїну в плевральний дренаж кожні 8 годин.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми "STATISTICA 10", дані представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартного відхилення  $\pm$  (SD) з урахуванням оцінки за t-критерієм Стьюдента.

Усім пацієнтам анестезіологічне інтраопераційне забезпечення проводилось за схемою: загальна комбінована анестезія з ШВЛ, індукція забезпечувалась р-ном пропофолу (1,5-2,5 мг/кг), фентанілу (2-3 мкг/

кг), піпекуронія бромід (0,06-0,08 мг/кг). Підтримка анестезії забезпечувалась інгаляційним анестетиком севофлуран, знеболення – р-н фентанілу шляхом інтервального болюсного введення по 50-200 мкг.

Оцінка гемодинаміки проводилась на різних етапах дослідження, на першому визначались показники гемодинаміки при надходженні пацієнта в операційну та після встановлення епідурального катетера в групах MA та TEA, в подальшому кожні 3, 6, 12, 24 та 32 годин після екстубації у відділенні інтенсивної терапії.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всього було включено 180 пацієнтів з наявним онкологічним захворюванням та показами до хірургічного лікування, 23 пацієнта були виключені у зв'язку з наявністю критеріїв виключення на різних етапах дослідження. Пацієнти всіх груп статистично не відрізнялись за віком, статтю, вагою, крововтратою та тривалістю оперативного втручання. Загальна характеристика пацієнтів представлена в таблиці 1. В таблиці 2 наведено аналіз анестезіологічного ризику за шкалою ASA в чотирьох групах відповідно.

Об'єм оперативного втручання був попереднього оцінений хірургом, та міг варіюватись інтраопераційно. У більшості пацієнтів з чотирьох груп об'єм оперативного втручання склала лоботомія – 53 %, пульмоектомія – 16 %, атипова резекція – 24% та білобектомія -7%. Розподіл пацієнтів в підгрупах за об'ємом оперативного втручання наведено в таблиці 3.

Враховуючи той факт, що більшість пацієнтів відчувають тривогу під час надходження в операційну та відповідно мають дещо збільшені рівні артеріального тиску та пульсу, встановлення епідурального катетера на рівні Th5- Th6 перед оперативним втручанням може негативно вплинути на показники гемодинаміки перед проведенням загальної анестезії. В літературі зустрічаються публікації, що наголошують на важливості проведення дослідження з пошуку альтернативних методів регіонарної анестезії, особливо в торакальній хірургії, які б дозволили зменшити вірогідність розвитку гемодинамічних ускладнень в періопераційному періоді [16, 17].

В нашому дослідженні пацієнтам двох груп (MA та TEA) було встановлено передопераційний епідуральний катетер та введена тест доза 40 мг лідокаїну. Відмічено, що при надходженні в операційну систолічний АТ в групі MA склав  $128,9 \pm 8,8$  мм. рт. ст., а діастолічний АТ –  $77,3 \pm 7,1$  мм. рт. ст., показник пульсу-  $86,8 \pm 9,7$  уд/хв. В групі TEA: систолічний АТ- $129,4 \pm 13,2$  мм.рт. ст., діастолічний –  $75,5 \pm 6,2$  мм. рт. ст. та пульс- $86,1 \pm 9,7$  уд/хв. Після встановлення катетера відмічено зниження рівня показників гемодинаміки: в групі MA систолічний АТ –  $107,5 \pm 7,2$  мм. рт. ст., діастолічний АТ –  $70,2 \pm 5,3$  мм. рт. ст., а пульс-  $75,3 \pm 7,1$  уд/хв. В групі TEA: систолічний АТ  $113,3 \pm 12,3$  мм. рт. ст., діастоліч-

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів в підгрупах за віком, статтю, вагою, крововтратою, тривалістю оперативного втручання.

	Група МА (n=39)	Група ТЕА (n=37)	Група РА (n=41)	Група С (n=40)
Вік	57,3±10,9	57,02±10,3	58,5±12,3	58,45±12,8
Стать ч/ж	10/29	14/23	21/20	15/25
Вага (кг)	75,7±13,4	76,7±16,7	79,7±16,2	79,9±15,2
Крововтрата (мл.)	224(±112,01)	158,1(±104,3)	173,1(±138,4)	187,5(±125,8)
Тривалість оперативного втручання (хв.)	184,2(±60,2)	164,6(±61,06)	190,3(±60,1)	164,75(±49)

Примітки: X±SD, рівень значимості (p>0,05)

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів в підгрупах за оцінкою анестезіологічного ризику ASA

Показник	Вид анестезіологічного забезпечення			
	Група МА (n=39)	Група ТЕА (n=37)	Група РА (n=41)	Група С (n=40)
ASA –II (n)	23	20	18	19
ASA –III (n)	16	17	23	21

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів в підгрупах за об'ємом оперативного втручання

Об'єм оперативного втручання	Вид анестезіологічного забезпечення			
	Група МА (n=39)	Група ТЕА (n=37)	Група РА (n=41)	Група С (n=40)
Атипова резекція (n)	9	10	12	8
Лобектомія (n)	19	18	20	24
Білобектомія (n)	3	3	3	2
Пульмонекомія (n)	8	6	6	6

ний 69,8±5,8 мм. рт. ст., частота пульсу -74,4±5,6 уд/хв. В цілому показники гемодинаміки мали тенденцію до зниження на 10-15 % від вихідних даних. Динаміка показників середнього артеріального тиску та пульсу до та після встановлення епідурального катетера в групах МА та ТЕА наведена в рисунку 1.

Оцінка показників гемодинаміки через 3, 6, 12, 24 та 32 години після оперативного втручання статистично не відрізнялась між усіма групами дослідження (p>0,05) та була в межах 115-125/75-85 мм.рт.ст., проте було відмічено збільшення частоти ускладнень у вигляді зниження артеріального тиску, свербіжа в місці ін'єкції та затримки сечі в групах МА та ТЕА.

Після проведення торакотомії всі пацієнти переводились у відділення інтенсивної терапії для подальшого нагляду та лікування. Оскільки адекватна вентиляція зі збереженням кашльового рефлексу знижує вірогідність розвитку післяопераційних ускладнень, серед яких переважає пневмонія та ателектаз [18], нами було проведено оцінку показників гемодинаміки та параметрів оксигенації в післяопераційному періоді.

Для оцінки параметрів оксигенації пацієнтам всіх було забрано зразок артеріальної крові, де в подальшому було оцінено показники PaO<sub>2</sub> та PaCO<sub>2</sub> через 3 та 24 годин після оперативного втручання. Всім пацієнтам після екстубації трахеї була проведена інсуфляція зволоженого кисню через назальні канюлі з потоком 2-3 л/хвилину (FiO<sub>2</sub>~30%). Показники

через 3 години становили: для пацієнтів групи МА – PaO<sub>2</sub> 124,1±15,7 мм.рт.ст., PaCO<sub>2</sub> 40,4±4,07 мм.рт.ст.; для групи ТЕА- PaO<sub>2</sub> 129,5±14,8 мм.рт.ст., PaCO<sub>2</sub> 41,05±3,77 мм.рт.ст.; групи РА- PaO<sub>2</sub> 129,1±7,3мм.рт.ст., PaCO<sub>2</sub> 38,8±3,07 мм.рт.ст.; та групи С- PaO<sub>2</sub> 128,4±10,4 мм.рт.ст., PaCO<sub>2</sub> 38,9±3,1 мм.рт.ст. Показники у чотирьох групах статистично не відрізнялись (p<0,05). Через добу після оперативного втручання пацієнти знаходились на диханні атмосферним киснем (FiO<sub>2</sub>-21%) з такими показниками артеріальної крові: пацієнти групи МА- PaO<sub>2</sub> 89,5±4,6 мм.рт.ст., PaCO<sub>2</sub> 39,1±3,9 мм.рт.ст.; для групи ТЕА- PaO<sub>2</sub> 86,9±6,2 мм.рт.ст., PaCO<sub>2</sub> 39,4±3,6 мм.рт.ст.; групи РА- PaO<sub>2</sub> 87,1±6,2мм.рт.ст., PaCO<sub>2</sub> 40,05±3,8 мм.рт.ст.; та групи С- PaO<sub>2</sub> 89,5±3,9 мм.рт.ст., PaCO<sub>2</sub> 39,3±2,9мм.рт.ст., статистичної різниці не відмічено (p<0,05), динаміка наведена в рисунку 2.

## ВИСНОВКИ

Незважаючи на тривале застосування епідурального знеболення, як золотого стандарту у пацієнтів при виконанні хірургічного видалення легені або її долі, більшість сучасних публікацій наводять докази про еквівалентну ефективність альтернативних регіонарних методів знеболення, але питання ефективності нерегіонарних методів є відкритим. У пацієнтів групи МА та ТЕА відмічено зниження рівня артеріального тиску та пульсу після встановлення епідурального забезпечення, що негативно впливає

на анестезіологічну інтраопераційну підтримку перед введенням пацієнта в загальну анестезію.

У пацієнтів після оперативних втручань на органах дихання важливим є збереження адекватного дихання, щоб забезпечити адекватну вентиляцію. Згідно отриманих результатів показників оксигенації в чотирьох групах не відмічено статистичної різниці ( $p > 0,05$ ). Враховуючи вищезазначене, мультимодальний підхід до знеболення в торакальній хірургії без застосування епідурального знеболення дозволяє зменшити прояви гемодинамічних змін у пацієнтів, частоти проявів гіпотензії, свербіжу в місці ін'єкції та затримки сечі в післяопераційному періоді.

Фінансування / Funding  
Немає джерела фінансування / There is no funding source.  
Конфлікт інтересів / Conflicts of interest  
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 02.10.2022

Після доопрацювання / Revised: 22.10.2022

Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2022

Опубліковано онлайн / Published online: 31.12.2022

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Siegel, RL, Miller, KD, Wagle, NS, Jemal, A. *Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023; 73(1): 17- 48. https://doi:10.3322/caac.21763*
2. Siegel, RL, Miller, KD, Fuchs, HE, Jemal, A. *Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022. https://doi.org/10.3322/caac.21708*
3. G Curigliano , S Banerjee , A Cervantes , M C Garassino , P Garrido , N Girard , J Haanen , K Jordan , F Lordick , J P Machiels *Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus Ann Oncol 2020 Oct;31(10):1320-1335. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.010. Epub 2020 Jul 31.*
4. Timothy J P Batchelor , Neil J Rasburn , Etienne Abdelnour-Berchtold , Alessandro Brunelli , Robert J Cerfolio 5, Michel Gonzalez 3, Olle Ljungqvist 6, René H Petersen 7, Wanda M Popescu 8, Peter D Slinger 9, Babu Naidu

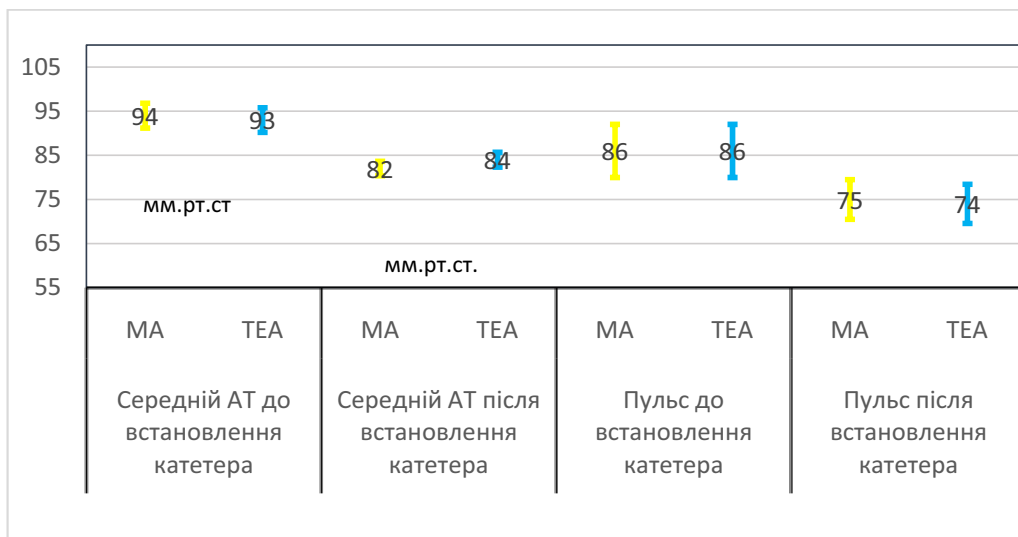


Рис.1. Динаміка зміни середнього артеріального тиску (мм. рт. ст.) та пульсу до та після встановлення епідурального катетера в групах МА та ТЕА.

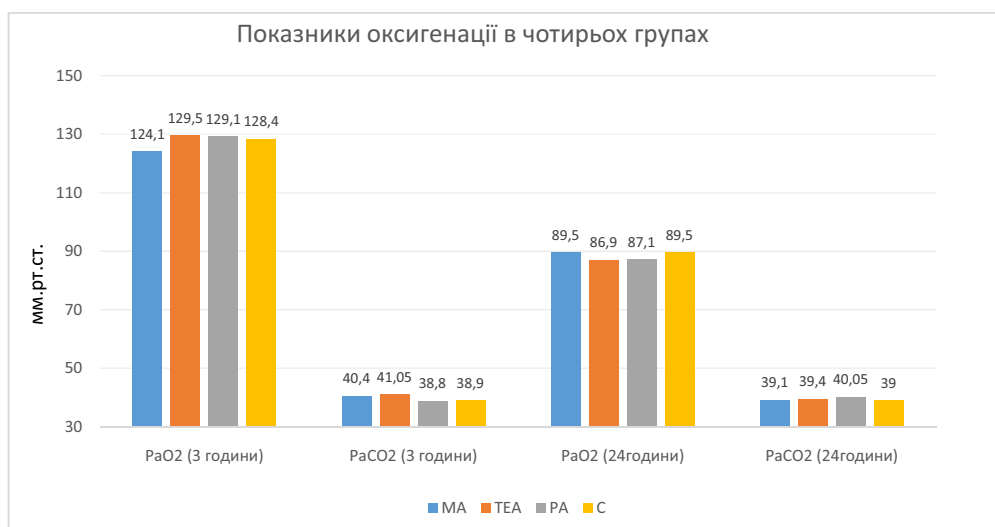


Рис.2. Динаміка зміни показників PaO2 та PaCO2 через 3 та 24 години після оперативного втручання в чотирьох групах.



- Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Jan 1;55(1):91-115. doi: 10.1093/ejcts/ezy301.
- Niedmers H, Defosse JM, Wappler F, Lopez A, Schieren M; Arbeitsgruppe des Deutschen Thoraxregisters. *Anästhesiologisches Management bei operativen Eingriffen am Thorax – eine Auswertung aus dem Deutschen Thoraxregister [Current approaches to anesthetic management in thoracic surgery-An evaluation from the German Thoracic Registry]*. *Anästhesiologie*. 2022 Aug;71(8):608-617. German. doi: 10.1007/s00101-022-01093-z. Epub 2022 May 4. PMID: 35507027.
  - Vesna Novak-Janković, Jasmina Marković-Božić REGIONAL ANAESTHESIA IN THORACIC AND ABDOMINAL SURGERY *Acta Clin Croat* 2019 Jun;58(Suppl 1):96-100. doi: 10.20471/acc.2019.58.s1.14.
  - Hannah Listing, Daniel Pöpping *Epidural Analgesia Remains the Gold Standard for Abdominal and Thoracic Surgery Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018 Apr;53(4):237-244. doi: 10.1055/s-0043-104668. Epub 2018 May 9.
  - I. W. Christie, S. McCabe *Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey J. anaesthesia peri-operative medicine Volume 62, Issue 4 April 2007 Pages 335-341 https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.04992.x*
  - Juying Jin, Su Min, Qibin Chen, Dong Zhang *Patient-controlled intravenous analgesia with tramadol and lornoxicam after thoracotomy: A comparison with patient-controlled epidural analgesia Medicine (Baltimore)* 2019 Feb;98(7):e14538. doi: 10.1097/MD.00000000000014538.
  - Özden Omaygenç D, Çıtak N, İsgöriücü Ö, Ulukol A, Bıyıkçale S, Obuz Ç, Dođru M, Sayar A. *Comparison of Thoracic Epidural and Intravenous Analgesia from the Perspective of Recovery of Respiratory Function in the Early Post-Thoracotomy Period in Lung Cancer Surgery* 2021 Jan;22(1):31-36. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2021.19114. Epub 2021 Jan 1.
  - Lin-Xin Zheng, Li Li, Jin-Hai Huang, Yu-Mei Mai, Can Chen, Jia-Hui Dong, Zhi-Yong Xu, Wei-Feng Li, Xiao-Rong Chen *Venous thromboembolism in patients with severe lung cancer: a narrative review Ann Palliat Med* 2021 Jun;10(6):6957-6967. doi: 10.21037/apm-21-1281. Epub 2021 Jun 7.
  - Xiao-Min Ling, Fang Fang, Xiao-Guang Zhang, Ming Ding, Qiu-A-Xue Liu, Jing Cang *Effect of parecoxib combined with thoracic epidural analgesia on pain after thoracotomy J Thorac Dis* 2016 May;8(5):880-7. doi: 10.21037/jtd.2016.03.45.
  - Mehmet Comez, Mine Celik, Aysenur Dostbil, Mehmet Aksoy, Ali Ahiskalioglu, Ali Fuat Erdem, Yener Aydin, Ilker Ince *The effect of pre-emptive intravenous Dexketoprofen + thoracic epidural analgesia on the chronic post-thoracotomy pain Int J Clin Exp Med* 2015 May 15;8(5):8101-7. eCollection 2015.
  - SR Humble, A J Dalton, L Li *A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy Eur J Pain* 2015 Apr;19(4):451-65. doi: 10.1002/ejp.567. Epub 2014 Aug 4.
  - Hirotsugu Miyoshi, Ryuji Nakamura, Hiroyuki Kido, Soushi Narasaki, Tomoyuki Watanabe, Mayuko Yokota, Tomomi Ishii, Takahiro Kato, Noboru Saeki, Yasuo M Tsutsumi *Impact of fentanyl on acute and chronic pain and its side effects when used with epidural analgesia after thoracic surgery in multimodal analgesia: a retrospective cohort study Ann Palliat Med* 2021 May;10(5):5119-5127. doi: 10.21037/apm-21-136. Epub 2021 Apr 17.
  - Ding X, Jin S, Niu X, Ren H, Fu S, Li Q. *A comparison of the analgesia efficacy and side effects of paravertebral compared with epidural blockade for thoracotomy: an updated meta-analysis. PLoS One.* 2014 May 5;9(5):e96233. doi: 10.1371/journal.pone.0096233. PMID: 24797238; PMCID: PMC4010440.
  - Bos EME, Hollmann MW, Lirk P. *Safety and efficacy of epidural analgesia. Curr Opin Anaesthesiol.* 2017 Dec;30(6):736-742. doi: 10.1097/ACO.0000000000000516. PMID: 28938298.
  - Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat M.S., et al. *Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? Thorax.* 2010 Sep;65(9):815-8. doi: 10.1136/thx.2009.123083.

PONIATOVSKA H., DUBROV S.

## CHANGES IN HEMODYNAMICS INDICATORS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS IN THORACIC SURGERY

**Introduction.** The covid pandemic has caused a delay in diagnosis and early detection of oncological diseases, which in the future will be accompanied by a short-term decrease in the registration of new cancer cases, and then an increase in the number of surgical interventions, including on the respiratory organs. Anesthesiological support in thoracic surgery includes perioperative control of oxygenation and hemodynamic parameters, changes in which can negatively affect the postoperative period and increase the frequency of perioperative complications.

**Objective:** To study the specifics of the impact of various methods of perioperative anesthesia during surgeries on the respiratory organs, using the evaluation of the hemodynamics and oxygenation indicators.

**Materials and methods.** There were included 180 patients with lung cancer who underwent thoracotomy at the Kyiv City Clinical Hospital No. 17 from 2018 to 2021 within an open noncommercial randomized controlled clinical trial. Patients were randomized into four groups. Multimodal analgesia (MA) group: according to the concept of pre-emptive analgesia, 1 hour before incision - patients received 1000 mg of paracetamol intravenous, as well as dexketoprofen 50 mg intravenous, in the postoperative period dexketoprofen and paracetamol were administered every 8 hours, + epidural anesthesia: administration of 40 mg of 2% lidocaine solution during catheter placement, in the postoperative period - ropivacaine 2 mg/ml (3-14 ml/h). Thoracic epidural analgesia (TEA) group: epidural anesthesia: administration of 40 mg of 2% lidocaine solution during catheter placement, in the postoperative - ropivacaine 2 mg/ml (3-14 ml/h). Preemptive analgesia (PA) group: according to the concept of preemptive analgesia, 1 hour before incision - patients received 1000 mg of paracetamol intravenous, as well as dexketoprofen 50 mg intravenous, in the postoperative period dexketoprofen and paracetamol were administered every 8 hours.

**Control (C) group:** patients received dexketoprofen 50 mg intravenous and opioid analgesic intramuscularly as needed.

Results. There were not observed any statistically significant differences in the groups by age, height, weight, degree of anesthetic risk (ASA), blood loss, duration and volume of surgery ( $p > 0.05$ ). A 10-15% decrease in hemodynamics was noted after epidural support with subsequent need for infusion therapy prior to induction of general anesthesia. An increase of the frequency of manifestations of hypotension, itching at the injection site, and urinary retention were observed in the MA and TEA groups in the postoperative period.

**Conclusion.** Epidural analgesia in thoracic surgery has a number of negative complications in the perioperative period, taking into account the lack of statistical difference ( $p > 0.05$ ) in groups according to oxygenation indicators, the use of a multimodal approach without the use of epidural support reduces the frequency of complications at all stages of complex treatment of patients.

**Key words.** Thoracotomy, multimodal analgesia, thoracic epidural anesthesia, hemodynamic changes.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:  
 ПОНЯТОВСЬКА Г.Б. – збір, обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання статті, робота з пацієнтами,  
 ДУБРОВ С.О. – концепція і дизайн дослідження.

# КВАНАДЕКС

## ЗАБЕЗПЕЧУЄ МОЖЛИВІСТЬ ВЗАЄМОДІЇ З ПАЦІЄНТОМ!



### НАПРЯМКИ ЗАСТОСУВАННЯ:

- седація в умовах ВРІТ
- седація неінтубованих пацієнтів під час хірургічних втручань
- процедурна седація
- у якості компонента загальної анестезії

#### КВАНАДЕКС (DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE)

**Склад:** діюча речовина: Dexmedetomidine hydrochloride. 1 мл містить дексмететомідину гідрохлорид 118 мкг, що еквівалентно 100 мкг дексмететомідину.

**Фармакотерапевтична група:** психолептики та інші снодійні та седативні засоби. Код АТХ N05C M18.

**Показання:** для седації в госпітальних умовах (у відділеннях інтенсивної терапії, анестезіології та реанімації) пацієнтів, які потребують рівня седації не глибше, ніж пробудження у відповідь на голосову стимуляцію (відповідає діапазону від 0 до -3 балів за шкалою агітації-седації Річмонда (шкала RASS))

Для седації неінтубованих пацієнтів до/або під час діагностичних або хірургічних процедур, для яких потрібна седація/процедурна седація.

**Противопоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

**Спосіб застосування та дози:** дозу дексмететомідину гідрохлориду необхідно підбирати для кожного окремого пацієнта індивідуально, з подальшим титруванням до досягнення бажаного клінічного ефекту.



# Вільний від болю!



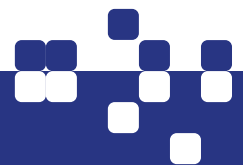
## Кейдекс ін'єкт — необхідний крок в схемі мультиmodalьної аналгезії

- Початок дії — на 20 хв<sup>1</sup>
- Блокує усі ланки больового процесу: виникнення, передачу та сприйняття болю<sup>2</sup>
- Забезпечує контроль над рівнем болю в комбінації з парацетамолом<sup>2</sup>
- При одночасному застосуванні з низькомолекулярними гепаринами (НМГ) не збільшує кровоточивість з післяопераційної рани, крововтрати по хірургічних дренажах<sup>3</sup>

1. Інструкція до медичного застосування

2. Черній В.І. Післяопераційний біль і мультиmodalьна аналгезія в рамках FTS і ERAS. Здоров'я України №1, 2021

3. Ю.Л. Кучін Проблеми знеболювання травматологічних та ортопедичних хворих у післяопераційному періоді, яким проводиться тромбoproфілактика: безпе́чність одночасного призначення нестероїдних протизапальних лікарських засобів та низькомолекулярних гепаринів. Журнал «Травма» том 15, №5, 2014.



ПЛЕЧИСТА Є.Є.<sup>1,2</sup>, ДУБРОВ С.О.<sup>1</sup>

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ СЕДАЦІЄЮ, ВИХІДНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ЧАСТОТОЮ ВИНИКНЕННЯ НЕОБХІДНОСТІ СИМПАТОМІМЕТИЧНОЇ ТА ІНОТРОПНОЇ ПІДТРИМКИ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця<sup>2</sup> ТОВ «ЛДЦ «Добробут-Поліклініка»

**Вступ:** Більшість пацієнтів, яким показано кардіохірургічне лікування, це пацієнти зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночку (ФВ ЛШ). Також більшість пацієнтів після кардіохірургічного втручання отримують седацію, що у поєднанні зі зниженою ФВ ЛШ може призводити до виражених гемодинамічних порушень. Чи є наявний зв'язок між препаратом для седації в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів після кардіохірургічного втручання та вихідною фракцією викиду лівого шлуночку до кінця до сих пір немає єдиного консенсусу.

**Мета:** Відстежити зв'язок між препаратом для седації, вихідною фракцією викиду лівого шлуночка пацієнтів та частотою виникнення необхідності симпатоміметичної підтримки та інотропної підтримки в ранньому післяопераційному періоді.

**Матеріали та методи:** Було проведено рандомізоване контрольоване паралельне дослідження. В дослідження було включено 194 пацієнта старше 18 років, яким проводилось кардіохірургічне оперативне лікування з використанням штучного кровообігу. Контрольною точкою оцінки впливу седації на гемодинаміку стало застосування інотропної та симпатоміметичної терапії та аналіз частоти застосування в групах з різною фракцією викиду лівого шлуночка. Також була проведена оцінка частоти застосування вазопресорної/інотропної терапії без урахування стратегії седації. Статистична обробка даних проводилась на базі програмного забезпечення GraphPad Prism 9.0.

**Результати:** У групі, яка отримувала седацію пропофолом (n=95) 83.16 % (n=79) пацієнтів отримували інотропну/вазопресорну терапію, що складає 40.72 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах (n=194). У групі, яка отримувала седацію дексмететомідном (n=16) 81.25 % (n=13) отримали підтримуючу інотропну/вазопресорну терапію, що складає 6.7 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах (n=194). Пацієнти, яким проводили седацію комбінацією цих препаратів (n=83) отримали підтримуючу інотропну/вазопресорну терапію у 91.57 % (n=76) випадках, що складає 39.18 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах (n=194) (p= 0.2093). При аналізі частоти використання інотропної терапії у кожній групі ФВ без урахуванням типу седації було виявлено, що частота використання залежала від фракції викиду ФВ нижче 55 % (p=0.0484). При порівнянні груп пацієнтів з ФВ ≥ 55% та ФВ 40 – 30 % інотропну підтримку отримували більше пацієнти з ФВ 40 – 30% (p=0.0299 RR 0.7878 95%CI 0.6542-0.9528). Не було виявлено різниці у частоті використання інотропної підтримки при порівнянні ФВ ≥ 55 % та ФВ ≤ 30 % (p=0.7474 RR 0.9103 95 % CI 0.7255-1.275), ФВ 55 – 40 % та ФВ 40 – 30 % (p=0.4527 RR 0.9243 95 %CI ), ФВ 55 – 40 % та ФВ ≤ 30 % (p=0.4474 RR 1.068 95 %CI 0.9120-1.473), ФВ 40 – 30 % та ФВ ≤ 30 % (p=0.1344 RR 1.156 95% CI 0.9471- 1.592)

**Висновки:** Згідно до проведеного дослідження у пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді після кардіохірургічних втручань не виявлено впливу між стратегією седації, вихідною фракцією лівого шлуночка та частотою застосування норадреналіну, добутаміну, допаміну або їх комбінації. (p=0.2093). Але виявлено, що інотропна/вазопресорна терапія частіше була необхідна пацієнтам із ФВ менше 55 % в незалежності від стратегії седації. Дози добутаміну та допаміну були однаковими в усіх 3-х групах седації, що може говорити на користь відсутності різниці частоти виникнення синдрому зниження серцевого викиду.

Під час аналізу також виявлено, що дози та частота використання норадреналіну були вищими в групі, де седація проводилась пропофолом (p=0.0011), що може свідчити про те, що седація пропофолом призводить до більшої частоти виникнення гіпотензії, корекція якої потребує більш високих доз норадреналіну.

**Ключові слова:** фракція викиду лівого шлуночка, гемодинаміка, норадреналін, добутамін, допамін, синдром зниження серцевого викиду, вазоплегія, пропофол, дексмететомідин, седація.



Менеджмент пацієнтів після кардіохірургічних втручань має багато викликів, враховуючи знижену ФВ, вазоплегію та тривалість оперативного втручання. Одним з основних викликів є балансування між достатнім рівнем седації та мінімізацією впливу на тонус судин, зниження серцевого викиду, переднавантаження та постнавантаження.

Більшість пацієнтів після кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу потребують час для відновлення, стабілізації температури тіла та гемодинаміки, досягнення відновлення респіраторної функції в повному обсязі та потребують пролонгованої седації для досягнення післяопераційного гемостазу. Незважаючи на прогрес та досягнення в анестезіології, на жаль, на даний момент не існує ідеального гіпнотика, який би не впливав на ту чи іншу систему. Багато з сучасних препаратів, що використовуються для седації у відділенні інтенсивної терапії, спочатку використовувались для загальної анестезії або короткотривалої седації. Можливо саме тому багато з сучасних седативних засобів ніколи формально не оцінювались з точки зору безпеки та ефективності седації у відділеннях палати інтенсивної терапії.

Пацієнти після кардіохірургічних втручань зазвичай потребують інотропної та/або симпатоміметичної підтримки. Вазоактивна терапія у цієї категорії іноді займає декілька діб [1, 2–4]. Проведені дослідження були зосереджені головним чином на введенні інотропів під час відключення пацієнтів від апарату штучного кровообігу (АШК) або в перші години після операції [5, 6, 7–9]. Також були проведені дослідження, які були зосереджені на відмінностях в практиці між клініцистами [10, 11, 12] і лікарнями [9, 10, 13].

Кардіосудинна нестабільність може бути зумовлена декількома факторами, а саме такими як неадекватне переднавантаження, порушення скоротливої здатності міокарду, вазоплегія або зниження судинного опору, брадикардія або тахікардія, або інші порушення ритму. Всі вище перераховані причини ведуть до зниження перфузії та підвищують ризики післяопераційних ускладнень, тривалість перебування пацієнтів в лікарні, а також смертність.

Згідно до опитування серед французьких центрів в 81 % випадках використовувалась інотропна терапія [18]. Іншими причинами використання інотропної терапії були зниження темпу діурезу (31 %), серцевого викиду (30 %) та неефективної фракції викиду лівого шлуночка (16 %) [18].

Основні причини післяопераційної гіпотензії у пацієнтів після кардіохірургічних оперативних втручань – це вазоплегія або синдром низького серцевого викиду (СНСВ). Синдром низького серцевого викиду часто зустрічається після кардіохіру-

ргічних операцій і є постійною проблемою для кардіо-анестезіологів та реаніматологів [14]. Факторами ризику розвитку синдрому низького серцевого викиду виділяють вік пацієнтів старше 60 років, використання апарату штучного кровообігу, ургентне кардіохірургічне втручання, неефективна реваскуляризація міокарду та зниження фракції викиду менше 50 % [19].

Щоб уникнути синдрому низького серцевого викиду та його наслідків, стандартне лікування в багатьох центрах включає введення інотропів усім пацієнтам, яким проводять кардіохірургію [15, 16, 17]. У звіті Товариства торакальних хірургів описано, що у Сполучених Штатах понад 90 % пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування, отримували вазоактивну терапію [15].

Згідно до рекомендації Європейської Асоціації кардіоторакальних анестезіологів рекомендовано підтримувати середній артеріальний тиск вище 80 мм.рт.ст. Такі рекомендації було зроблено на основі проведених досліджень, наприклад, ССАВОТ, які розподілили пацієнтів на дві групи з високим таргетним тиском (СрАТ 80-100 мм.рт.ст) та низьким таргетним тиском (СрАТ 50-60 мм.рт.ст) відсоток виникнення кардіальних та неврологічних ускладнень склав 4.8 % у групі з високим таргетним тиском та 12.9 % у групі з низьким таргетним тиском ( $p = 0.026$ ) [20].

Всі ці суперечливі дані кидають виклик встановити, яка седація може мати мінімальний ефект на гемодинамічний статус, особливо у пацієнтів зі зниженою ФВ і тим самим бути більше безпечною.

## МЕТА

Метою дослідження було відстежити зв'язок між препаратом для седації, вихідною фракцією викиду лівого шлуночка пацієнтів та частоту виникнення необхідності симпатоміметичної підтримки та інотропної підтримки в ранньому післяопераційному періоді.

## МЕТОДИ

Дослідження проводилось на базі ТОВ «Медичний центр «Добробут-Поліклініка», відділення кардіохірургії з блоком інтенсивної терапії. Дослідження схвалено етичним комітетом Національного медичного університету О.О. Богомольця у рамках дисертаційної роботи «Вибір оптимального вибору седації в ранньому післяопераційному періоді пацієнтів після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу: порівняння застосування пропофолу, дексметомідину або їх комбінації». Дослідження відповідає вимогам Гельсінської декларації.

У дослідження було включено 224 пацієнта, яким було виконано кардіохірургічне втручання

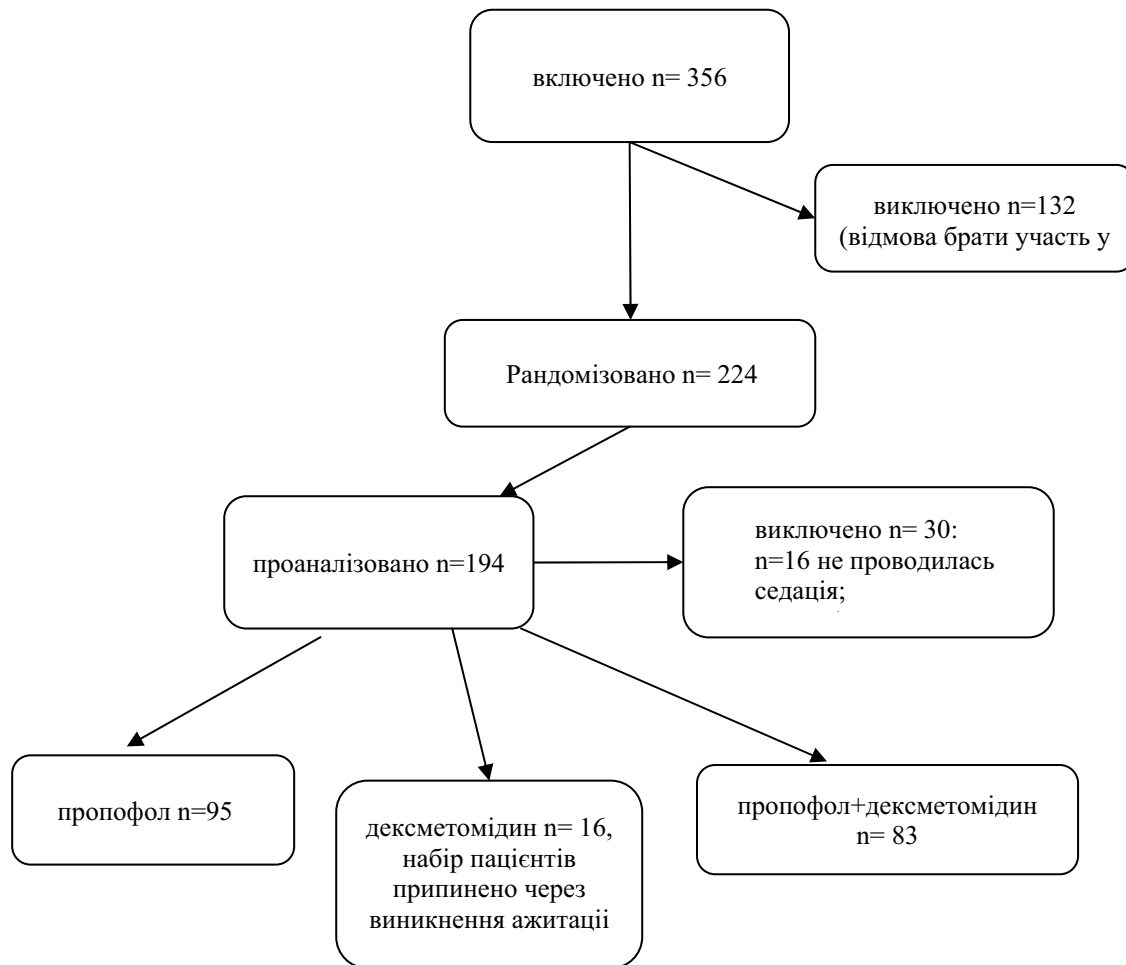


Рис.1. Діаграма розподілу учасників дослідження

із застосування штучного кровообігу на базі ТОВ «Медичний центр «Добробут-Поліклініка».

З 2017 по 2019 рік було включено 356 пацієнтів. 132 пацієнта виключено з дослідження через відмову пацієнта приймати участь у дослідженні. Рандомізовано 224 пацієнта. 32 пацієнта було виключено з дослідження (n= 16, не проводилась післяопераційна седація, n= 11 післяопераційна кровотеча, яка потребувала спостереження більше 12 годин, n= 1 реторакотомія, n= 1 гостре порушення мозкового кровообігу). Зі 194 пацієнта 95 отримували моноседацію пропофолом, 16 моноседацію дексметомідином та 83 пацієнтам була проведена комбінована седація пропофолом та дексметомідином після кардіохірургічного втручання із застосування штучного кровообігу. Розподіл до групи дексметомідину було припинено у зв'язку з частим виникненням ажитації (n=8). (Рис.1)

Критерії включення до дослідження: багатосудинне ураження коронарних артерій згідно даних коронарографії; ураження клапанів серця, під-

твержене на ЕХО- КГ, яке підлягає оперативній корекції (аортальний стеноз III ст з градієнтом на аортальному клапані більше 42 мм.рт.ст., аортальна недостатність III, стеноз мітрального клапану II- III, мітральна недостатність II-III), вік пацієнтів від 18-80 років; згода пацієнтів на участь в дослідженні; жінки, які мають негативний тест на вагітність і використовують ефективні засоби контрацепції протягом усього дослідження і протягом 3-х тижнів після його закінчення, або жінки, нездатні до дітородіння (жінки, які перенесли гістеректомію (видалення матки) або перев'язку маткових труб, жінки з клінічним діагнозом безпліддя) або знаходяться в менопаузі більше 1 року (відсутність менструації протягом як мінімум 12 місяців). До адекватних методів контрацепції відносяться: хірургічна стерилізація, подвійний бар'єрний метод контрацепції, місцева контрацепція. Критерії виключення: підвищена чутливість до пропофолу, дексметомідину; пролонгована ШВЛ у випадку виникнення хірургічних ускладнень (кро-

вотеча, неадекватна перфузія міокарду); виниклий ГПМК під час застосування ШК або в ранньому післяопераційному періоді; перенесений ГПМК в анамнезі; нейродегенеративні захворювання в анамнезі; психічні розлади в анамнезі; застосування нейролептиків, антидепресантів впродовж останніх 5 років; перенесені кардіохірургічні втручання в минулому; пацієнти, які хворіють на ХОЗЛ (ст. GOLD 3-4); пацієнти, які хворіють на БА (персистуюча форма середнього або важкого ступеню), участь в будь-якому іншому клінічному випробуванні; виразкова хвороба шлунка або 12-палої кишки з ризиком виникнення кровотечі; хронічна ниркова недостатність (СІСг менше 50 мл/год). Гостра ниркова недостатність, яка виникла під час оперативного втручання (СІСг менше 50 мл/год, або зниження темпу діурез до 0.1 мл/год в перші 4 години після оперативного втручання та не відповідає на терапію діуретиками); хронічна печінкова недостатність у випадку, якщо є лабораторні ознаки гіпокоагуляції без використання антикоагулянтної терапії (INR > 1.5, РТІ < 75); якщо пацієнт не припинив прийом антикоагулянтів або антиагрегантів в предопераційному періоді: варфарин за 5 днів до операції, клопидогрель за 5-7 днів до операції, ксарелто/прадакса за 3 дні до операції); наявність у пацієнта на даний момент або в анамнезі будь-якого гематологічного захворювання; зловживанням алкоголем в анамнезі (3-4 рази на тиждень); стан після хіміотерапії; вагітність, лактація.

В дослідженні було виділено три групи:

1 група (PR): пацієнти, які отримували седацію пропофолом 1-1.5 мг/кг/г,

2 група (DEX): пацієнти, які отримували седацію дексметомідіном 0.5- 1.0 мкг/кг/г,

3 група (DEX+PR): комбінація пропофолу 0.5-1.5 мг/кг/г та дексметомідину 0.2-0.7 мкг/кг/г.

Знеболення пацієнтів після оперативного втручання проводилось за однотиповою схемою для всіх пацієнтів: декскетпрофен 50 мг кожні 8 год., парацетамол 1000 мг кожні 8 год., пролонгована інфузія морфіну гідрохлориду 10-20 мкг/кг/год.

Розподіл пацієнтів по групам відбувався за допомогою простої рандомізації. Вплив на гемодинамічний статус пацієнта оцінювався шляхом безперервного вимірювання інвазивного артеріального тиску монітором Nicon Kohden. Реєстрація тиску в чек-листі проводилась погодинно. Рішення щодо ініціації вазоактивної терапії приймав черговий лікар інтенсивної терапії. Використовувався норадреналін, допамін, добутамін або комбінація цих препаратів. Фармакологічна терапія призначалась в залежності від причини нестабільності (синдром зниження серцевого викиду чи вазоплегія). Тригером для ініціації застосування сим-

патоміметичної терапії був СрАТ нижче 70 мм.рт.ст. Тригером для ініціації застосування інотропної терапії були ознаки зниження фракції викиду, зниження темпу діурезу, порушення артеріовенозної різниці, зниження сатурації венозної крові або наростання лактату. Також в чек-лист вносились дані щодо застосування симпатоміметичної та/або інотропної підтримки. Спостереження за пацієнтами відбувалось перші 12 годин після оперативного втручання або до припинення використання норадреналіну. Після набору 15 пацієнтів у групу седації тільки дексметомідин набір в дану групу було припинено у зв'язку з частими випадками ажитації пацієнтів та знижену спроможність толерування ендотрохеальної трубки.

Математична обробка даних проводилась на програмному забезпеченні GraphPad Prism 9.0 компанії GraphPad Software LLC на ліцензійних умовах. Статистична обробка проводилась непараметричними методами, а саме аналіз Краскела – Уолліса, тест Фішера або  $\chi^2$  – квадрат. Для надання кількісних ознак розраховувалися середнє значення показника та стандартне відхилення ( $\pm$  SD). Для порівняння показників у трьох групах використано критерій Крускала – Уолліса (закон розподілу відрізнявся від нормального), постеріорне порівняння проводилося за критерієм Данна. Аналіз зміни показників із часом виконано за критерієм Фрідмана (для повторних вимірювань). Рівень статистичної значущості було прийнято  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

Згідно до результатів аналізу середній вік у трьох групах становив  $61.7 \pm 10.8$  років, в групі пропофол-орієнтованої седації  $62.8 \pm 9.8$  років, в групі дексметомідин-орієнтованої седації  $65.2 \pm 10.07$  років, в групі комбінації цих препаратів  $59.7 \pm 11.7$  років (Рис.2).

Більшість пацієнтів у дослідженні склали пацієнти чоловічої статі  $n = 149$ , а пацієнтів жіночої статі у дослідженні  $n = 42$ . Інші демографічні ознаки вказані в таблиці 1.

Кількість пацієнтів в групі седації пропофолу з фракцією викиду (ФВ)  $\geq 55\%$  склала  $n = 39$  (41.05%), з ФВ 55 – 40% –  $n = 29$  (30.53%), з ФВ 40-30%  $n = 13$  (13.68%), а з ФВ  $\leq 30\%$   $n = 14$  (14.74%). В групі, де пацієнтам проводилась седація виключно дексметомідіном, ФВ  $\geq 55\%$  була у  $n = 8$  (50%), ФВ 55 – 40%  $n = 6$  (37.5%), ФВ 40-30%  $n = 1$  (6.25%), ФВ  $\leq 30\%$   $n = 1$  (6.25%). Пацієнти в групі комбінації двох препаратів (пропофол та дексметомідин) мали ФВ  $\geq 55\%$ , склали  $n = 37$  (44.56%), ФВ 55 – 40%  $n = 31$  (37.35%), ФВ 40-30%  $n = 12$  (14.46%) та з ФВ  $\leq 30\%$   $n = 3$  (3.61%) ( $p = 0.1863$ ).

Таблиця 1. Демографічні ознаки (примітка: <sup>1</sup> – аналіз Краскела – Уолліса, <sup>2</sup> – тест Фішера)

Показники в групах	PR n=95	DEX n=16	PR+DEX n=83	p value
Вік	62.87±9.84	65.19±10.07	59.65±11.60	p >0.05 <sup>1</sup>
Стать				
- жіноча	25(73.68%)	3(18.75%)	15 (18.07%)	p >0.05 <sup>2</sup>
- чоловіча	70(26.32%)	13 (81.25%)	68 (81.93%)	
Вага	82.31±13.23	84.94±14.36	86.57±17.44	p >0.05 <sup>1</sup>
Індекс маси тіла	28.36±3.93	28.5±3.633	29.28±5.140	p >0.05 <sup>1</sup>
Ішемічна хвороба серця:				
- так	84(88.42%)	4(87.5%)	71(85.54%)	p >0.05 <sup>2</sup>
- ні	11(11.58%)	2(12.5%)	12(14.46%)	
Серцева недостатність:				
- I ст.	93(97.89%)	16(100%)	83(100%)	p >0.05 <sup>2</sup>
- II А ст	26(27.37%)	5(31.25%)	40(48.19%)	
- II Б ст.	63(66.32%)	11(68.75%)	38(45.78%)	
- III	2(2.11%)	0	2(2.41%)	
- III	1(1.05%)	0	1(1.2%)	
Гіпертонічна хвороба:				
- так	75(78.95%)	14(87.5%)	66(79.52%)	p >0.05 <sup>2</sup>
- ні	20(21.05%)	2(12.5%)	17(20.48%)	
Фракція викиду(ФВ) лівого шлуночка ( рис.3)				
ФВ ≥ 55%	39(41.05%)	8(50%)	37(44.56%)	p >0.05 <sup>2</sup>
ФВ 55 – 40%	29(30.53%)	6(37.5%)	31(37.35%)	
ФВ 40-30%	13(13.68%)	1(6.25%)	12(14.46%)	
ФВ ≤ 30 %	14(14.74%)	1(6.25)	3(3.61%)	

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів між групами седатії, ФВ та вазоактивними препаратами.

	PR <sup>1</sup>				DEX <sup>1</sup>				DEX+PR <sup>1</sup>				Всього
	ФВ ≥55%	ФВ 55% – 40%	ФВ 40% – 30%	ФВ <30%	ФВ ≥55%	ФВ 55% – 40%	ФВ 55% – 40%	ФВ <30%	ФВ ≥55%	ФВ 55% – 40%	ФВ 55% – 40%	ФВ <30%	
NE- <sup>2</sup> Dob- <sup>3</sup> Dop- <sup>4</sup>	9	5	1	3	2	1	0	0	3	4	0	0	n= 28
NE- <sup>2</sup> Dob- <sup>3</sup> Dop+ <sup>4</sup>	6	4	4	2	0	2	0	0	0	0	0	0	n= 18
NE- <sup>2</sup> Dob+ <sup>3</sup> Dop- <sup>4</sup>	6	12	7	2	2	3	0	1	17	35	11	3	n= 99
NE- <sup>2</sup> Dob+ <sup>3</sup> Dop+ <sup>4</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n= 0
NE+ <sup>2</sup> Dob- <sup>3</sup> Dop- <sup>4</sup>	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n= 8
NE+ <sup>2</sup> Dob- <sup>3</sup> Dop+ <sup>4</sup>	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	n= 5
NE+ <sup>2</sup> Dob+ <sup>3</sup> Dop- <sup>4</sup>	3	12	1	5	2	2	1	0	3	5	2	0	n= 36
NE+ <sup>2</sup> Dob+ <sup>3</sup> Dop+ <sup>4</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n= 0
Всього	n= 29	n= 39	n= 13	n= 14	n= 6	n= 8	n= 1	n= 1	n= 23	n= 44	n= 13	n= 3	194

## Примітки:

<sup>1</sup> PR- група седатії пропофолом, DEX – група седатії дексмететомідіном, DEX+PR- комбінація пропофолу та дексмететомідіна.<sup>2</sup> NE + норадреналін застосовувався, NE – норадреналін не застосовувався.<sup>3</sup> Dob+ добутамін застосовувався, Dob – добутамін не застосовувався.<sup>4</sup> Dop+ допамін застосовувався, Dop – допамін не застосовувався.



Таблиця 3. Дози вазоактивних препаратів в 3-х групах седації.

PR	Mean	Std. Deviation ±	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean
Норадреналін (NE)	0,2437	0,1792	0,03074	0,1812	0,3063
Добутамін (Dob)	3,487	1,067	0,1540	3,177	3,797
Допамін (Dop)	5,000	1,225	0,2673	4,443	5,557
DEX	Mean	Std. Deviation ±	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean
Норадреналін (NE)	0,4700	0,4190	0,1874	-0,05031	0,9903
Добутамін (Dob)	3,927	1,494	0,4505	2,924	4,931
Допамін (Dop)	4,500	0,7071	0,5000	-1,853	10,85
DEX+PR	Mean	Std. Deviation ±	Std. Error of Mean	Lower 95% CI of mean	Upper 95% CI of mean
Норадреналін (NE)	0,1740	0,1059	0,03347	0,09828	0,2497
Добутамін (Dob)	3,396	1,091	0,1252	3,147	3,645
Допамін (Dop)	-	-	-	-	-

Основними фармакологічними препаратами, які використовувались, були норадреналін (NE), добутамін (Dob), допамін (Dop) або їх комбінації (Табл. 2).

В групі седації пропофолу середні дози норадреналіну були  $0.2437 \pm 0.1792$  мкг/кг/хв, в групі DEX  $0,4700 \pm 0,4190$  мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів DEX+PR  $0,1740 \pm 0,1059$  мкг/кг/хв. ( $p=0.0011$ ) (Табл.3).

При аналізі отриманих даних щодо доз норадреналіну при порівнянні групи PR та DEX не виявлено різниці у дозах, які були застосовані,  $p=0.2976$  (95 % CI -0.1541- 0.03485). Дози норадреналіну були вищі у групі PR в порівнянні з групою DEX+PR,  $p=0.0091$  (95% CI 0.01373 – 0.1188), а при порівнянні груп DEX та DEX+PR вищі дози симпатоміметиків використовувались у пацієнтів, які отримували седацію дексмедетомідином,  $p=0.006$  (95% CI 0.03043 – 0.2214).

В групі седації пропофолом середні дози добутаміну були  $3,487 \pm 1,067$  мкг/кг/хв, в групі DEX  $3,927 \pm 1,494$  мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів DEX+PR  $3,396 \pm 1,091$  мкг/кг/хв. ( $p=0.3389$ ) (Табл.3).

При аналізі отриманих даних щодо доз добутаміну при порівнянні групи PR та DEX  $p=0.4687$  (95 % CI -1.326- 0.4460), PR в порівнянні з групою DEX+PR  $p=0.8982$  (95 % CI -0.3978- 0.5798), DEX та DEX+PR  $p=0.3075$  (95 % CI -0.3240- 1.386) різниці виявлено не було.

В групі седації пропофолом середні дози допаміну були  $5 \pm 1,225$  мкг/кг/хв, в групі DEX  $4,5 \pm 0,7071$  мкг/кг/хв, а в групі комбінації препаратів DEX+PR допамін не використовувався (Табл. 3)

При аналізі отриманих даних щодо доз допаміну при порівнянні групи PR та DEX  $p=0.5810$  (95 % CI -2.355- 1.355).

У групі, яка отримувала седацію пропофолом ( $n=95$ ) 83.16 % ( $n=79$ ) пацієнтів отримували інотропну/вазопресорну терапію, що складає 40.72 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах ( $n=194$ ) ( $p=0.2093$ ).

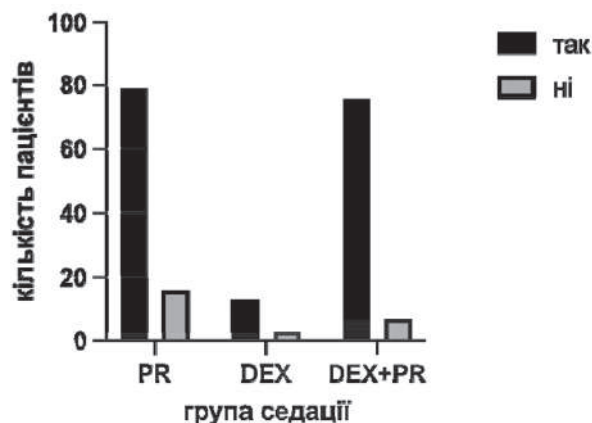
Пацієнти цієї групи седації з ФВ  $\geq 55\%$  ( $n=29$ ) в 68.97 % ( $n=20$ ) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. Пацієнти цієї групи седації з ФВ 55 – 40 % ( $n=39$ ) в 87.18 % ( $n=34$ ) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки, а з ФВ 40-30 % ( $n=13$ ) у 92.31 % ( $n=12$ ) випадків 92.89 % ( $n=13$ ), пацієнти з ФВ  $\leq 30\%$  ( $n=14$ ) з седацією пропофолом отримали пролонговану інфузію інотропів/вазопресорів. ( $p=0.0963$ ).

У групі DEX ( $n=16$ ) 81.25 % ( $n=79$ ) отримали підтримуючу інотропну/вазопресорну терапію, що складає 6.7 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах ( $n=194$ ), ( $p=0.2093$ ) (Мал. 1).

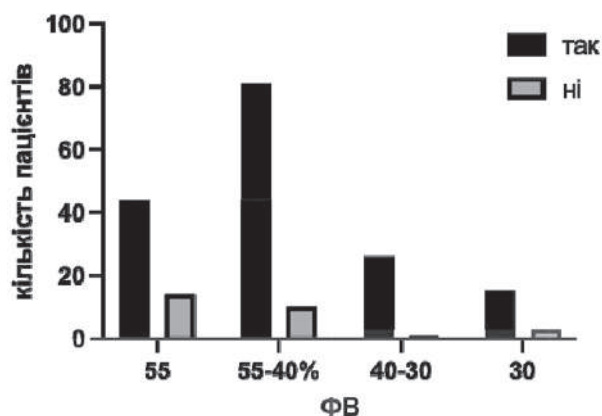
Пацієнти цієї групи седації з ФВ  $\geq 55\%$  ( $n=6$ ) в 66.67 % ( $n=4$ ) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. Пацієнти цієї групи седації з ФВ 55 – 40 % ( $n=8$ ) в 87.5 % ( $n=7$ ) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки, а з ФВ 40-30 % ( $n=1$ ) у 100 % ( $n=1$ ) випадків. 100% ( $n=1$ ) пацієнти з ФВ  $\leq 30\%$  ( $n=1$ ) з седацією пропофолом отримали пролонговану інфузію інотропів/вазопресорів ( $p=0.6813$ ).

Пацієнти, яким проводили седацію комбінацією цих препаратів ( $n=83$ ) отримали підтримуючу інотропну/вазопресорну терапію у 91.57 % ( $n=76$ ) випадках, що складає 39.18 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах ( $n=194$ ) ( $p=0.2093$ ).

Пацієнти цієї групи седації з ФВ  $\geq 55\%$  ( $n=23$ ) в 89.96 % ( $n=20$ ) випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки. Пацієнти цієї групи седації з ФВ 55 – 40 % ( $n=40$ ) в 90.91 % ( $n=40$ )



Мал. 1. Застосування інотропної/вазопресорної терапії в 3х групах седації



Мал. 2. Застосування інотропної/вазопресорної терапії в різних групах ФВ

випадків потребували інотропної/вазопресорної підтримки, а з ФВ 40-30 % (n=13) у 100% (n=13) випадків. 100% (n=3) пацієнтів з ФВ  $\leq$  30 % (n=3) в седацією пропофолом отримали пролонговану інфузію інотропів/вазопресорів. (p= 0.5456)

При аналізі частоти використання інотропної терапії у кожній групі ФВ без урахування типу седації було виявлено, що в групі ФВ  $\geq$  55 % (n=58) інотропну підтримку проводили у 75.86 % (n=44), що складає 22.68 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах. У ФВ 55 – 40 % (n=91) інотропну підтримку проводили у 72.82 % (n=81) випадках, що складає 41.74 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3-х групах. У ФВ 40 – 30% (n=27) інотропну підтримку проводили у 96.3 % (n=26), що складає 13.4 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах. У ФВ  $\leq$  30 % (n=18) інотропну підтримку проводили у 61.11 % (n=15), що складає 83.3 % від загальної кількості пацієнтів у всіх 3х групах (p=0.0484). При порівнянні груп ФВ  $\geq$  55% та ФВ 55 – 40 % інотропну підтримку отримували більше пацієнти з ФВ 55 – 40 % (p=0.0333 RR 0.8523 95% CI 0.7059-0.9878). При порівнянні груп пацієнтів з ФВ  $\geq$  55 % та ФВ 40 – 30 % інотропну підтримку отримували більше пацієнти з ФВ 40 – 30 % (p=0.0299 RR 0.7878 95%CI 0.6542-0.9528). Не було виявлено різниці у частоті використання інотропної підтримки при порівнянні ФВ  $\geq$  55 % та ФВ  $\leq$  30 % (p=0.7474 RR 0.9103 95% CI 0.7255-1.275), ФВ 55 – 40 % та ФВ 40 – 30 % (p=0.4527 RR 0.9243 95%CI), ФВ 55 – 40 % та ФВ  $\leq$  30 % (p=0.4474 RR 1.068 95%CI 0.9120-1.473), ФВ 40 – 30 % та ФВ  $\leq$  30 % (p=0.1344 RR 1.156 95% CI 0.9471- 1.592) (Мал. 2).

## ОБГОВОРЕННЯ

Фармакологічна вазоактивна терапія, яка використовується у пацієнтів після кардіохірургічних втручань направлена на покращення серцевого

викиду, перфузії органів та периферичних тканин. Адекватний перфузійний тиск вкрай важливий для зниження ускладнень, зниження тривалості перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, лікарні, а також зниження тривалості перебування на стаціонарному лікуванні. Згідно до дослідження «Incidence, Severity, and Detection of Blood Pressure Perturbations after Abdominal Surgery: A Prospective Blinded Observational Study» [21], проведеного колегами, свідчать про те, що близько 25 % пацієнтів в післяопераційному періоді мали епізоди гіпотензії тривалістю мінімум 30 хвилин з середнім артеріальним тиском нижче  $<$  70 мм рт.ст., а у 18 % були епізоди гіпотензії тривалістю мінімум 15 хвилин при САТ  $<$  65 мм рт.ст. Це дослідження стосувалось пацієнтів після абдомінальної хірургії.

Інше велике рандомізоване контрольоване дослідження [22] показало, що артеріальна гіпотензія, яка виникла між 1-м і 4-м днями після операції, була пов'язана зі збільшенням, а саме на 18.3 % післяопераційних пошкоджень міокарда та смерті. Для порівняння, 10-хвилинна гіпотензія під час операції була пов'язана зі значним, але в 23 рази меншим (8 %) збільшенням післяопераційного пошкодження міокарда та смерті. В даному дослідженні клінічно значимим вважався систолічний тиск менший 90 мм рт. ст.

Згідно до результатів ще одного дослідження [23], яке було зорієнтовано вже на пацієнтів саме після кардіохірургічних втручань гіпотензія виникає набагато частіше, ніж про це повідомляється. Гіпотензія у цієї категорії пацієнтів вважається недооціненою і має велике клінічне значення гіпотензії в післяопераційному періоді. Згідно до даних більш часті епізоди гіпотензії виникали у пацієнтів з цукровим діабетом та пацієнтів з більш тривалим використанням штучного кровообігу.

Існує добре відоме дослідження щодо гіпотензії [24], яке пояснює це виникнення вазоплегії в

післяопераційному періоді. Причиною вазоплегії у такої категорії пацієнтів є використання штучного кровообігу під час кардіохірургічних втручань.

Відомо, що зниження фракції викиду лівого шлуночка збільшує ризик виникнення післяопераційних ускладнень і підвищує рівень смертності пацієнтів після кардіохірургічного втручання [25, 26]. Низька фракція викиду лівого шлуночка призводить до виникнення синдрому низького серцевого викиду, який потребує інотропної підтримки [27, 28]. Іншими можливими ускладненнями можуть стати гостре порушення нирок, пневмонія, порушення ритму та інші [26, 29, 30].

Тому мінімізація ризиків виникнення гіпотензії та сприяння підтримання стабільного та достатнього перфузійного тиску є вкрай важливим, особливо у пацієнтів з попередньо скомпрометованим серцевим викидом та вираженою супутньою патологією.

## ВИСНОВКИ

Згідно проведеного дослідження, у пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді після кардіохірургічних втручань не виявлено впливу між стратегією седації, вихідною фракцією лівого шлуночка та частотою застосування норадреналіну, добутаміну, допаміну або їх комбінації. ( $p=0.2093$ ). Але виявлено, що інотропна/вазопресорна терапія частіше була необхідна пацієнтам із ФВ менше 55 % в незалежності від стратегії седації. Дози добутаміну та допаміну були однаковими в усіх 3-х групах седації, що може говорити на користь відсутності різниці частоти виникнення синдрому зниження серцевого викиду.

Під час аналізу також виявлено, що дози та частота використання норадреналіну були вищими в групі, де седація проводилась пропофолом ( $p=0.0011$ ), що може свідчити про те, що седація пропофолом призводить до більшої частоти виникнення гіпотензії, корекція якої потребує більш високих доз норадреналіну.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 16.09.2022

Після доопрацювання / Revised: 10.10.2022

Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2022

Опубліковано онлайн / Published online: 31.12.2022

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Shahin J, DeVarennes B, Tse CW, Amarica DA, Dial S. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011;15:R162
- Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, et al. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia* 2006;61:938–942.
- Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen CJ. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology* 2014;120:1098–1108.
- Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietiläinen L, Uusaro A, Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2019;122: 428–436.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139–e596
- Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998;39:619–623
- McKinlay KH, Schindlerle DB, Swaminathan M, Podgoreanu MV, Milano CA, Messier RH, et al. Predictors of inotrope use during separation from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18: 404–408.
- Müller M, Junger A, Braß M, Kwapisz MM, Schindler E, Akintu İK, et al. Incidence and risk calculation of inotropic support in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass using an automated anaesthesia record-keeping system. *Br J Anaesth* 2002; 89:398–404.
- Williams JB, Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Smith PK, et al. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: outcome data from the CAPS-care study. *J Card Surg* 2011;26:572–578.
- Nielsen DV, Johnsen SP, Madsen M, Jakobsen CJ. Variation in use of perioperative inotropic support therapy in cardiac surgery: time for reflection? *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:352–358.
- Butterworth JF IV, Legault C, Royster RL, Hammon JW Jr. Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery. *Anesth Analg* 1998;86:461–467.
- Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, et al. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:347–358.
- Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED. Variation in perioperative vasoactive therapy in cardiovascular surgical care: data from the Society of Thoracic Surgeons. *Am Heart J* 2009;158:47–52.
- Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karasov AM. Low-cardiac-output syndrome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:291–308.
- Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED. Variation in perioperative vasoactive therapy in cardiovascular surgical care: data from the Society of Thoracic Surgeons. *Am Heart J.* 2009;158:47–52.
- Williams JB, Hernandez AF, Li S, Dokholyan RS, O'Brien SM, Smith PK, et al. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: outcome data from the CAPS-care study. *J Card Surg.* 2011;26:572–8.
- Sponholz C, Schelenz C, Reinhart K, Schirmer U, Stehr SN. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany—results from a postal survey. *PLoS ONE.* 2014;9:e103996.
- Bastien O, Vallet B; French Study Group AGIR. French multicentre survey on the use of inotropes after cardiac surgery. *Crit Care* 2005;9:241–242.
- Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá et al Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Bras Cir Cardiovasc.* 2012 Apr-Jun;27(2):217–23.doi: 10.5935/1678-9741.20120037
- Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Sztatowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1302–11.
- Alparslan Turan, Christine Chang, Barak Cohen, Wael Saasouh, Hani Essber, Dongsheng Yang, Chao Ma, Karen Hovsepian, Ashish K Khanna, Joseph Vitale, Ami Shah, Kurt Ruetzler, Kamal Maheshwari, Daniel I Sessler Incidence” Severity, and Detection of Blood Pressure Perturbations after Abdominal Surgery: A Prospective Blinded Observational Study” *Anesthesiology* 2019 Apr;130(4):550–559.
- Daniel I Sessler, Christian S Meyhoff, Nicole M Zimmerman, Guangmei Mao, Kate Leslie, Skarlet M Vásquez, Packianathaswamy Balaji, Jesús Alvarez-García, Alexandre B Cavalcanti, Joel L Parlow, Prashant V Rahate, Manfred D Seeberger, Bruno Gossetti, S A Walker, Rajendra

- K Premchand, Rikke M Dahl, Emmanuelle Duceppe, Reitze Rodseth, Fernando Botto, P J Devereaux "Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial" *Anesthesiology* 2018 Feb;128(2):317-327.
23. Cengic S, Zuberi M, Bansal V, Ratzlaff R, Rodrigues E, Festic E. Hypotension after intensive care unit drop-off in adult cardiac surgery patients. *World J Crit Care Med.* 2020;9(2):20-30. Published 2020 Jun 5. doi:10.5492/wjccm.v9.i2.20
  24. Gold JP, Roberts AJ, Hoover EL, Blank S, Gay WA Jr, Subramanian VA. Effects of prolonged aortic cross-clamping with potassium cardioplegia on myocardial contractility in man. *Surg Forum.* 1979;30:252.
  25. Marina Pieri, Alessandro Belletti, Fabrizio Monaco, Antonio Pisano, Mario Musu, Veronica Dalessandro, Giacomo Monti, Gabriele Finco, Alberto Zangrillo & Giovanni Landoni "Outcome of cardiac surgery in patients with low preoperative ejection fraction" *BMC Anesthesiology* 16, Article number: 97 (2016)
  26. Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S, Mercado ML, Cheema AF, Namerow PB, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction. *Circulation.* 2005;112(9 Suppl):I344-50.
  27. Royster RL, Butterworth 4th JF, Prough DS, Johnston WE, Thomas JL, Hogan PE, et al. Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg.* 1991;72:729-36.
  28. Butterworth 4th JF, Legault C, Royster RL, Hammon Jr JW. Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery. *Anesth Analg.* 1998;86:461-7. doi:10.1213/00000539-199803000-00002.
  29. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:442-5. doi:10.1053/j.jvca.2004.05.021.
  30. Landoni G, Bove T, Crivellari M, Poli D, Fochi O, Marchetti C, et al. Acute renal failure after isolated CABG surgery: 6 years of experience. *Minerva Anestesiol.* 2007;73:559-65.

PLECHYSTA Y., DUBROV S.

### RELATIONSHIP BETWEEN SEDATION, PATIENTS' LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION AND FREQUENCY OF NEED FOR SYMPATHOMIMETIC AND INOTROPIC SUPPORT IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

**Introduction:** Most patients who are indicated for cardiac surgery are patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). Also, most patients after cardiac surgery receive sedation, which, in combination with reduced LVEF, can lead to severe hemodynamic disturbances. Whether there is a relationship between the drug for sedation in the early postoperative period in patients after cardiac surgery and the initial left ventricular ejection fraction until the end, there is still no consensus.

**Purpose:** To monitor the relationship between the drug for sedation, the patients' initial left ventricular ejection fraction and the frequency of the need for sympathomimetic support and inotropic support in the early postoperative period.

**Materials and methods:** A randomized controlled parallel study was conducted. The study included 194 patients over 18 years of age who underwent cardiac surgical treatment using artificial blood circulation. The control point for evaluating the effect of sedation on hemodynamics was the use of inotropic and sympathomimetic therapy and the analysis of the frequency of use in groups with different ejection fractions of the left ventricle. An assessment of the frequency of vasopressor/inotropic therapy without taking into account the sedation strategy was also carried out. Statistical data processing was carried out on the basis of GraphPad Prism 9.0 software.

**Results:** In the group receiving propofol sedation (n=95), 83.16 % (n=79) of patients received inotropic/vasopressor therapy, which is 40.72 % of the total number of patients in all 3 groups (n=194). In the group receiving sedation with dexmedetomidine (n=16), 81.25 % (n=13) received supportive inotropic/vasopressor therapy, which is 6.7 % of the total number of patients in all 3 groups (n=194). Patients who were sedated with a combination of these drugs (n=83) received supportive inotropic/vasopressor therapy in 91.57 % (n=76) of cases, which is 39.18 % of the total number of patients in all 3 groups (n=194). (p = 0.2093). When analyzing the frequency of use of inotropic therapy in each LVEF group, regardless of the type of sedation, it was found that the frequency of use depended on the fraction of LVEF emission below 55 % (p=0.0484). When comparing the groups of patients with LVEF ≥ 55 % and LVEF 40 – 30 %, more patients with PV 40 – 30 % received inotropic support (p=0.0299 RR 0.7878 95 % CI 0.6542-0.9528). No difference was found in the frequency of use of inotropic support when comparing LVEF ≥ 55 % and LVEF ≤ 30% (p=0.7474 RR 0.9103 95% CI 0.7255-1.275), PV 55 – 40% and PV 40 – 30 % (p=0.4527 RR – 1.592)

**Conclusions:** According to the conducted study, in patients in the early postoperative period after cardiac surgery, no influence was found between the strategy of sedation, the output fraction of the left ventricle and the frequency of use of norepinephrine, dobutamine, dopamine or their combination (p=0.2093). But it was found that inotropic/vasopressor therapy was more often needed in patients with LVEF less than 55 % regardless of the sedation strategy. The doses of dobutamine and dopamine were the same in all 3 sedation groups, which can speak in favor of the absence of a difference in the frequency of the syndrome of decreased cardiac output.

During the analysis, it was also found that the doses and frequency of norepinephrine use were higher in the group where sedation was carried out with propofol (p=0.0011), which may indicate that sedation with propofol leads to a higher frequency of hypotension, the correction of which requires higher doses of norepinephrine.

**Key words:** left ventricular ejection fraction, hemodynamics, norepinephrine, dobutamine and dopamine, reduced cardiac output syndrome, vasoplegia, propofol, dexmedetomidine, sedation.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

ПЛЕЧИСТА Є.Е. – дизайн статті, назва роботи; участь в лікуванні пацієнтів, аналіз даних; збір даних, написання статті;  
ДУБРОВ С.О. – дизайн статті, науковий інтерес і керівництво роботою, критичний аналіз.



ПИЛИПЕНКО М.М.<sup>1</sup>, МИХАЙЛОВ Б.В.<sup>2</sup>

## ФАРМАКОКІНЕТИКА І ФАРМАКОДИНАМІКА ПРОПОФОЛУ ТА ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПЛАНОВИХ ПРОЦЕДУРНИХ СЕДАЦІЙ І ОСОБЛИВОСТІ ЇХ КОМБІНАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

<sup>1</sup>ДУ Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ<sup>2</sup>Стоматологічна клініка «Фамілія», ТОВ «Стоматологічна клініка «Бліц», ТОВ «Центр стоматологічної імплантації», м. Запоріжжя

**Резюме.** В попередній публікації ми окреслили загальні принципи проведення процедурних седацій (ПС), глибину пригнічення свідомості та спонтанної рухової активності, мінімальний об'єм передпроцедурного обстеження хворих та особливості отримання інформованої згоди. Акцент було також зроблено на особливостях фіксації хворих під час ПС, принципах проведення моніторингу, а також виявлення та корекції небажаних явищ. Ключовим аспектом ПС є готовність до забезпечення прохідності ДШ та оксигенації мінімум на один рівень глибше, ніж наявний рівень ПС.

В цій публікації увагу сфокусовано на фармакокінетиці та фармакодинаміці основних препаратів для проведення планових ПС (пропофолу та дексмететомідину), а також на взаємодіях між цими препаратами. В наступній публікації ми плануємо охарактеризувати інші ключові медикаменти для ПС, такі як мідазолам, кетамін, тіопентал натрію, фентаніл, а також навести результати досліджень щодо їх комбінації з пропофолом, дексмететомідином та між собою.

Серед анестетиків, які застосовують при ПС у 21 столітті найбільшого розповсюдження отримав пропофол, що має короткі слідові реакції, тому після його застосування у хворих швидко та повною мірою відновлюється свідомість. Разом з тим, для досягнення необхідного рівня седації і попередження невимушених рухів пацієнта нерідко доводиться застосовувати такі дози пропофолу, які можуть викликати клінічно значимі порушення прохідності верхніх дихальних шляхів (ДШ), глибини дихання та гемодинаміки. Тому в цій публікації ми обґрунтовуємо проведення мультимодальної седації та анагезії із застосуванням помірних доз декількох препаратів, які дозволяють суттєво знизити дози пропофолу і тим самим підвищити безпеку ПС. Поміж таких препаратів ключовим і на сьогоднішній день найбільш доступним є дексмететомідин, який поєднує в собі седативні та анагетичні властивості при мінімальному впливі на прохідність верхніх ДШ та глибину дихання.

У дітей важливим способом введення дексмететомідину та мідазоламу є інтраназальний, який забезпечує м'яке входження в седацію і попереджує стресові реакції дитини на постановку венозного катетера. Хоча застосування дексмететомідину в дитячій практиці є все ще поза межами показів, які відображені в інструкції до препарату, тобто «off-label», проте в цій публікації ми наводимо докази, що обґрунтовують безпечність та ефективність його застосування для ПС у дітей.

**Ключові слова:** процедурна седація, пропофол, дексмететомідин, фармакокінетика, фармакодинаміка, індукція в седацію, підтримка седації, анагезія, депресія дихання.

### ВСТУП

В період активної фази військових дій кількість малих оперативних втручань, які потребують седації, зростає в багато разів. Ургентна седація передусім із використанням кетаміну як моноанестетика, так і його комбінацій з бензодіазепінами, тіопенталом натрію, пропофолом, фентанілом

детально описана в протоколах і гайдлайнах надання допомоги пораненим. З іншого боку багато поранених із хронічними больовими синдромами чи посттравматичними стресовими розладами в підгострому чи відстроченому періоді хвороби можуть потребувати проведення процедурної седації у випадках, коли можна було обмежитися і місцевим знеболенням. Отже потреба в проведен-

Для кореспонденції: MAKSYM PYLYPENKO, Head of anaesthesia and ICU department No 2 in the Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 32 Platona Mayborody Str, Kyiv, 04050, Ukraine, maxpyl@yahoo.com

ні напівургентних чи планових ПС у військовий час теж може бути збільшеною, проте методологія проведення планових ПС все ще рідко де увійшла в рутинну клінічну практику. Крім того, в Україні все ще бракує методичних розробок щодо особливостей застосування анестетиків для планових процедурних седацій, і все це підтверджує актуальність обраної нами теми.

При проведенні ургентних процедур основний акцент завжди роблять на ефективності знеболення та зменшенні ноцицептивної стимуляції, а швидкість та повнота прокидання є другорядними. На протипагу цьому, при планових процедурах швидкості прокидання, та можливості вертикалізації, відновленню спроможності до самостійних рухів (наприклад для того, щоб після процедури сходити в туалет) слід приділяти значно більшої уваги. До появи препаратів з короткими слідовими реакціями, такими як пропофол, вихід з седації був тривалим і пацієнти прокидалися в стані залишкової седації. З появою пропофолу ситуація значно покращилася і питання про вибір анестетика полягає в основному у розрізі чи застосовувати цей препарат самостійно (як моноанестетик), чи комбінувати його з іншими препаратами. Метою комбінації є суттєве зменшення доз пропофолу для зниження ступеню вираженості його побічних ефектів (передусім депресії дихання та артеріальної гіпотензії).

Стосовно вибору доз анестетиків для проведення ПС багато спеціалістів (передусім анестезіологів) узагальнюють це питання таким чином: дозу вибирають приблизно на половину меншою від тієї, яку б обирали для загальної анестезії. Разом з тим доза анестетика для загальної анестезії може варіювати в широких межах – вона може бути значно вищою від середньої у осіб, які регулярно вживають алкоголь і наркотичні засоби, а може бути суттєво нижчою, у осіб з порушенням функції серця, легень та печінки. Крім того інвазивність самих процедур, а відповідно і викликані ними біль (коли свідомість збережена) чи ноцицептивна стимуляція (коли свідомість пригнічена) протягом однієї процедури можуть варіювати в широких межах. Суттєве збільшення інтенсивності ноцицептивної стимуляції диктує необхідність збільшення темпу введення препаратів, проте ефекти поглиблення ПС можуть бути відстроченими і пацієнт встигне на стимуляцію відреагувати інтенсивними рухами. Якщо під час загальної анестезії на ШВЛ рухи пацієнта можуть бути попереджені застосуванням міорелаксантів, то під час процедурної седації така можливість відсутня. Тому, якщо міорелаксація чи принаймні знерухомлення пацієнта є одним із характеристик загальної анестезії, то під час ПС седації радше ставлять ціль обмеження рухів, а дози

анестетиків обирають саме для досягнення цієї цілі. Якщо під час загальної анестезії досягнення повної амнезії на період оперативного втручання є беззаперечною ціллю і вибір доз анестетиків здійснюється для її досягнення, то під час ПС часткове пробудження і окремі спогади часто є цілком прийнятними. Тому для того, щоб пробудження і спогади пацієнти сприймали як позитивну характеристику їх треба переконати, що під час пробудження вони не будуть відчувати сильний біль, а якщо певний біль і буде, то він буде короткотривалим, стерпним і відчуватися по іншому, «ніби болить, але не у Вас», «ніби болить, але це Вас не турбує». Ретельна та якісна розмова з пацієнтом у цьому напрямку дозволяє його підбадьорити, заспокоїти та посприяти спокійному ставленню до дискомфортних і болючих моментів під час ПС, навіть якщо у пацієнта збережуться певні спогади про такі моменти.

Таким чином, на вибір анестетиків та їх доз під час ПС, впливають багато чинників і в цій публікації ми спробуємо окреслити їх та обґрунтувати оптимальні підходи цього вибору, які підвищують ефективність та безпечність ПС. Крім того, ми аргументуємо доцільність застосування мультимодальної седації та аналгезії, що дозволяє створити певний стабільний анксиолітичний (при поверхневій седації) чи більш глибокий седативний фон, який буде зменшувати чи упереджувати різку реакцію на посилену ноцицептивну стимуляцію. Створення мультимодального седативного фону, при якому різні препарати потенціюють седативні та аналгетичні ефекти один-одного, дозволяє суттєво знизити дози кожного з седативних препаратів. Зниження доз седативних препаратів створює передумови і для зниження ризику виникнення викликаних ними побічних ефектів. Згідно рекомендації американського консенсусного гайдлайну з седації 2018 р. комбінація декількох препаратів має переваги перед застосуванням моноседації [1].

Вибір препаратів для ПС та їх доз залежить від тривалості самих процедур. Хоча чіткої класифікації тривалості ПС, як і анестезії не існує, для полегшення розуміння підходів до вибору препаратів та їх доз в цій публікації ми всі ПС будемо умовно розділяти на:

- дуже короткі – до 10 хв;
- короткі – до 30 хв;
- середні – до 60 хв;
- тривалі – до 120 хв;
- довготривалі – понад 120 хв.

Слід підкреслити важливість ретельного обговорення тривалості процедури та можливих відхилень від плану та ускладнень з хірургами, стоматологами, ендоскопістами, радіологами чи іншими спеціалістами, що будуть виконувати процедуру.

Особливий фокус слід приділити питанню коли під час процедури очікується найбільш інтенсивна больова/ноцицептивна стимуляція та запропонувати спеціалісту попередити про неї хоча б за кілька хвилин.

Серед анестетиків, які в Україні стали доступними відносно недавно, для проведення ПС найбільш перспективними та безпечними є дексметомідин та мідазолам, які вже довели свою ефективність та безпечність в багатьох клінічних дослідженнях. Успішний досвід використання дексметомідину в поєднанні з пропофолом за останні роки вже почали отримувати багато лікарів, але це більше стосується анестезіологічної практики і менше ПС. Тому в цій публікації ми спробуємо навести дані літератури та власний досвід ПС, які, на нашу думку, дозволять похитнути повну гегемонію пропофолу і дозволять його успішно комбінувати з дексметомідином. В наступній публікації ми плануємо детально описати комбінації пропофолу з мідазоламом, кетаміном, фентанілом та іншими препаратами для ПС.

## ВИКОРИСТАННЯ ПРОПОФОЛУ ДЛЯ ПС

### Обґрунтування застосування пропофолу

Серед седативних засобів чи внутрішньовенних анестетиків за останнє десятиліття найбільш популярними стали потужні анестетики з коротким періодом напіввиведення, що забезпечують анестезію з короткими слідовими реакціями (short track anesthesia). Пропофол, повною мірою відповідає визначенню препарату з короткими слідовими реакціями і при його застосуванні анестезія може бути достатньо глибока, але короткотривала і після її завершення хворі швидко та повною мірою пробуджуються навіть після тривалих чи довготривалих ПС. Як поступове введення в седацию так і вихід з неї супроводжуються приємними позитивними емоціями без ейфорії чи надмірного задоволення, як це буває при використанні опіоїдів чи бензодіазепінів (коли вони використовуються самостійно, без поєднання з пропофолом чи іншим анестетиком з швидкою дією).

### Фізико-хімічні та фармакологічні властивості пропофолу

**Форма випуску.** Пропофол випускається у вигляді 1 % та 2 % емульсії у ампулах по 20 мл та флаконах по 50 мл.

**Фізико-хімічні властивості.** Пропофол є дериватом алкілфенолу, який погано розчинний у воді, тому його випускають (з 1986-х р.) у вигляді ліпідної емульсії на основі тригліцеридів соєвої олії (10 %) та яєчного жовтка (1,2 % як емульгатора). У деяких пацієнтів існує підвищена чутливість, чи навіть непереносимість цих ліпідів, що може розглядатися як протипоказ до застосування пропо-

фолу. А от алергія на яйця (найчастіше на яєчний білок) якраз і не є протипоказом до застосування пропофолу.

**Фармакокінетика.** Препарат має високу жиророзчинність, його розподіл в організмі більше відповідає двохкомпонентній моделі, а рівноважний об'єм перерозподілу препарату 2-10 л/кг. Об'єм перерозподілу напряму впливає на концентрацію препарату в крові при тривалій його інфузії.

Початковий період перерозподілу з плазми крові ( $t_{1/2\alpha}$ , при болюсному введенні) становить 2-8 хв. Так-званий контекстно-чутливий період напіввиведення пропофолу всього 10 хв при інфузії тривалістю 1-3 год і не набагато довший (до 40 хв) при інфузії від 3 до 8 год. Кліренс пропофолу вкрай високий – 1,5-2,2 л/хв, що перевищує величину печінкового кровотоку і свідчить про його додатковий позапечінковий метаболізм. Швидкість перерозподілу і напіввиведення збільшується при зростанні серцевого викиду та хвилинного об'єму кровообігу і скорочується при його зниженні.

Пропофол метаболізується (окислюється, а потім кон'югується) переважно печінкою і після цього виводиться нирками. Понад 30 % пропофолу метаболізується позапечінково (в нирках та легенях), що може мати значення у хворих з печінковою недостатністю [2]. З однієї сторони, дозу препарату при печінковій недостатності слід знижувати, а з іншої – наявність печінкової недостатності не є протипоказом до застосування пропофолу.

Оскільки пропофол, мідазолам і альфентаніл є конкурентними інгібітором ферменту CYP3A4, то ці препарати можуть уповільнювати метаболізм один одного та взаємно подовжувати період напіввиведення [3]. Проте величина ефекту взаємоуповільнення метаболізму помірною (в середньому 20-30 %) і не завжди має вагомий клінічний значення.

Оскільки метаболізм пропофолу залежить від перфузії печінки, то виражена артеріальна гіпотензія зі зниженням печінкового кровотоку подовжують період напіввиведення пропофолу. Крім того, при вираженій артеріальній гіпотензії сповільнюється перерозподіл пропофолу між компартментами (кров'ю та жировою тканиною), що призводить до підвищення його плазменної концентрації. Все це диктує необхідність значного зменшення дозування пропофолу у таких пацієнтів.

**Фармакодинаміка та побічні ефекти.** Пропофол, як і барбітурати, активує тип А рецепторів гама-аміномасляної кислоти (ГАМК-А, GABA-А), передусім його  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  і  $\beta_3$  субчастини і меншою мірою його  $\alpha$   $\gamma_2$  субчастини. Це призводить до активації каналів хлору в нейронах, що супроводжується їх гіперполяризацією. Характерно, що в низьких концентраціях пропофол стимулює природню активацію ГАМК рецепторів самою

гама-аміно масляною кислотою (ефект сенситизації), тоді як у високих концентраціях, пропофол безпосередньо активує ГАМК рецептори напряму [4]. Окрім сенситизації та активації ГАМК рецепторів головного мозку, пропофол через ГАМК та гліцинові рецептори впливає і на нейрони спинного мозку, викликаючи пригнічення їх активності. Крім того, пропофол може певною мірою впливати на інші рецептори в ЦНС, а саме:

- помірно інгібує NMDA рецептори, хоча цей ефект не має вагомого клінічного значення;
- стимулює дофамінові рецептори в прилежному ядрі (nucleus accumbens), що обумовлює позитивні відчуття благополуччя у хворих після ПС;
- блокує серотонінові рецептори в задній ділянці стовбуру мозку (area postrema), що проявляється потужним протинудотним ефектом.

Пропофолу властиві швидкий початок седативної чи анестезії. Швидкість залежить від початкової болюсної дози чи темпу введення препарату при його постійній інфузії. Так при введенні середньої рекомендованої болюсної дози (відповідно до віку пацієнта) початкові зміни на електроенцефалографії спостерігаються через 20 с, клінічний ефект спостерігається через 30-40 с, а максимум ефекту – через 90-100 с. Тривалість дії 6-8 хв [5]. При менших дозах початок дії може сповільнюватися, а тривалість ефекту скорочуватися, а при вищих дозах, навпаки, початок може пришвидшуватися, а тривалість ефекту подовжуватися (див нижче).

Середня доза, при якій половина пацієнтів втрачає свідомість, варіює від 1 до 1,5 мг/кг. Найвища доза для досягнення ефекту необхідна у дітей до 2 років – 2,88 мг/кг для втрати свідомості у 95% дітей ( $ED_{95}$ ). Необхідність застосування у дітей вищих доз пов'язані зі збільшенням у дітей центрального компартменту перерозподілу пропофолу, а також підвищенням кліренсу пропофолу [6].

В деяких дослідженнях визначають концентрації пропофолу в плазмі крові, які необхідні для досягнення певного клінічного ефекту. З урахуванням різних об'ємів перерозподілу препарату та різної швидкості його метаболізму, а також малодоступності визначення концентрацій пропофолу в крові ці дані не мають вагомого клінічного значення. Проте, вони можуть бути корисними для розуміння того, що, наприклад, для попередження рухів пацієнта на розріз концентрація пропофолу (коли його використовують як моноанестетик, без додавання опіоїдів) в крові повинна бути в 5-6 разів вища (16 мкг/мл) ніж для попередження виконання вербальної команди (2,3 до 3,5 мкг/мл) [7]. Якщо ж до пропофолу додавали опіоїди, діазоту оксид ( $N_2O$ ) та

бензодіазепіни, то для досягнення знерухомлення на розріз шкіри необхідно було досягти значно нижчої концентрації пропофолу в плазмі.

Повна відсутність аналгетичного ефекту зумовлює необхідність його комбінації з препаратами для знеболення (на цьому плануємо детально зупинитися в наступній публікації).

Пропофол з одного боку суттєво знижує інтенсивність метаболізму мозку, і це призводить до компенсаторного звуження мозкових судин зниження церебрального кровотоку [8]. При цьому також знижується і внутрішньо-черепний тиск. Якщо ж введення пропофолу призводить навіть до клінічно значимого зниження АТ, то в абсолютній більшості випадків мозок не страждає, оскільки спрацьовує авторегуляція мозкового кровотоку і його величина підтримується достатньою для забезпечення знижених метаболічних потреб мозку.

**Біль по ходу вени.** Найчастішим небажаним явищем при використанні пропофолу є саме біль по ходу вени, в яку проводять його болюсне введення (біль відмічають до 70 % пацієнтів) [9]. Чим менша вена, в яку вводять пропофол, тим частіше відмічається біль і тим він інтенсивніший. Хоча доведено, що біль суттєво зменшує попереднє (за 45-60 с до пропофолу) введення у вену лідокаїну (0,5-1 мг/кг, під джутом чи без), проте цей метод так і не увійшов в рутинну клінічну практику. Завчасне інформування пацієнта про помірну печію під час введення заспокоює його і попереджує психоемоційне збудження, яке може виникати у відповідь на неочікуваний біль. Премедикація дексметомідіном чи мідазоламом можуть зменшувати інтенсивність болю початку інфузії пропофолу та згладжувати спогади про цей біль.

В помірних дозах пропофол може мати антиоксидантний, протизапальний та імуномодулюючий ефекти, проте клінічне значення цих ефектів ще не встановлене [10]

**Вплив на дихальну систему.** Пропофол може викликати дозозалежну депресію дихання і при неадекватному виборі доз, можуть виникати клінічно значимі гіпоксемія та гіперкапнія. Застосування болюсної дози пропофолу, яка викликає анестезію (1,5-2,5 мг/кг) призводить до апное в 20-30 % випадків [11]. Апное виникає не тільки за рахунок транзиторного пригнічення респіраторного драйву, а й за рахунок дискоординації роботи м'язів, що підтримують прохідність ДШ, «западіння» щелепи і порушення прохідності верхніх ДШ. Найбільш виражені ефекти депресії дихання спостерігаються при поєднаному застосуванні болюсу пропофолу та опіоїдів [12]. В дозах, які використовують для ПС і при постійній інфузії пропофолу ефекти пригнічення дихання та порушення прохідності верхніх ДШ пропофолу виражені менше.



В дозах, які викликають анестезію, пропофол пригнічує гіпоксичний та гіперкапнічний респіраторний драйв, тобто попереджує поглиблення дихання з розвитком спонтанної гіпервентиляції при наростанні  $\text{PaCO}_2$  та зниженні  $\text{PaO}_2/\text{SpO}_2$ . Ці ефекти відбуваються за рахунок пригнічення пропофолом холінергічної хемотрансдукції в каротидних тільцях [13]. В дозах, які використовують для ПС і при постійній інфузії пропофолу ці ефекти пропофолу виражені менше. При інфузії пропофолу зі швидкістю 100 мкг/кг/хв (6 мг/кг/год) спостерігалось зниження величини  $\text{DO}$  на 40 % та підвищення частоти дихання на 20 %, тобто помірна гіповентиляція [14]. Підвищення швидкості інфузії до 200 мкг/кг/хв призводило до подальшого помірного зниження  $\text{DO}$  при незмінній ЧД, що підтверджує пригнічення гіперкапнічного респіраторного драйву.

Пропофолу властивий помірний бронходилаторний ефект. Пропофол практично не пригнічує гіпоксичну вазоконстрикцію в легневих артеріях.

**Вплив на серцево-судинну систему (ССС).** Пропофол може викликати дозозалежну депресію ССС переважно за рахунок як венодилатації так і артеріодилатації з розвитком артеріальної гіпотензії. Превалює ефект венодилатації зі зниженням тиску наповнення правого передсердя і це може бути обумовлено передусім зниженням активності симпатичної нервової системи [15]. Хоча при індукцію в анестезію пропофолом в дозі 2-2,5 мг/кг, спостерігають зниження АТ на 25-40 % це, як правило, не супроводжується клінічно значимим зниженням серцевого викиду [16]. Депресію міокарда пропофол викликає лише у високих дозах. Пропофол навіть в помірних дозах пригнічує баро-рефлекс від рецепторів з каротидного синусу та дуги аорти і пацієнти не реагують підвищенням ЧСС при зниженні АТ. Це можна вважати позитивним моментом у хворих із багатьма захворюваннями серця, що чутливі до тахікардії.

Пропофол одночасно знижує і перфузію міокарду, і потребу міокарда в кисні, зберігаючи сталим співвідношення забезпечення до потреби. При правильному виборі доз, клінічно значима артеріальна гіпотензія, яка призводить до ішемії внутрішніх органів при ПС виникає дуже рідко (переважно у осіб, що чутливі до препарату).

**Вплив на печінку.** При тривалій артеріальній гіпотензії, яку може викликати пропофол під час надмірно глибокої седатії, знижується печінковий кровоток. Це може бути причиною сповільнення печінкового метаболізму як самого пропофолу, так і інших медикаментів, в т.ч. засобів для седатії.

Пропофол є конкурентним інгібітором ферменту  $\text{CYP3A4}$  і пригнічує активність, що може уповільнювати метаболізм мідазоламу та подов-

жувати його період напіввиведення [17]. В свою чергу, мідазолам теж знижує швидкість метаболізму пропофолу печінкою, проте оскільки дози мідазоламу значно менші, то клінічне значення цього ефекту незначне. Завантаження пропофолом ферментів печінки, може подовжувати метаболізм й інших препаратів, наприклад, реміфентанілу.

**Вплив на нервово-м'язовий блок.** Пропофол, на відміну від інгаляційних анестетиків не підсилює нервово-м'язовий блок і не пригнічує моторні викликані потенціали.

**Синдром інфузії пропофолу** іноді виникає у ВІТ при тривалій інфузії пропофолу (зазвичай не менше 48 год) у високих дозах (не менше 4 мг/кг/год), але існують окремі клінічні випадки коли він зустрічається і при коротших термінах інфузії [18]. Він найчастіше проявляється гіпертригліцеридемією, рабдоміолізом (як скелетних м'язів, так і міокарду), збільшенням печінки і розвитком її жирової дистрофії, порушенням коагуляції, гіперкаліємією, лихоманкою і супроводжується високою летальністю. Хоча навіть при тривалій анестезії чи ПС, коли використовують високі дози пропофолу розгорнута картина синдрому інфузії пропофолу буває вкрай рідко. Разом з тим, при ПС іноді можуть виникати окремі його симптоми, пов'язані передусім з інфузією значних об'ємів ліпідного розчину.

**Високий рівень тригліцеридів,** пов'язаний з тривалою інфузією пропофолу у високих дозах може сприяти загостренню паркратиту, виникненню ацидозу і пов'язаних з ним аритмій. При тривалому застосуванні пропофолу у високих дозах і виникненні не зрозумілих метаболічних ускладнень доцільно лабораторно визначити рівень тригліцеридів.

**Вплив на апоптоз нейронів.** В дослідженнях на мишах та щурах було продемонстровано, що інфузія пропофолу у високих дозах супроводжується підвищенням концентрації маркерів апоптозу [19, 20]. Разом з тим, дози пропофолу, які викликали активацію апоптозу, 25 мг/кг [19] і понад 50 мг/кг [20] значно перевищують ті, що використовують в рутинній клінічній практиці, тому значення цих досліджень і практичні рекомендації, які з них можуть витікати поки що не встановлені. Негативні ефекти пропофолу можуть бути більш вираженими у плода і новонароджених, особливо недоношених, в яких мозок продовжує активно розвиватися [21]. У новонароджених та немовлят ПС проводиться вкрай рідко, але це може мати значення у вагітних, яким планується тривала ПС пропофолом [22].

**Інші ефекти.** Пропофол не впливає на адренкортикотропну систему, не спричиняє гістамінолібератії і не викликає злоякісної гіпертермії.

При тривалому введенні у високих дозах, ліпідна емульсія, в якій розчинний пропофол може викликати пригнічення активності тромбоцитів та пригнічення хемотаксису поліморфонуклеарних лейкоцитів. Крім того, ліпідна емульсія може бути середовищем для розмноження бактерій, тому після завершення ПС пропофол, що залишився слід неодмінно утилізувати.

**Пояснення пацієнту.** Окрім стандартних аспектів інформування пацієнта про хід процедур та аспекти ПС, а також отримання інформованої згоди на їх проведення в розмові з пацієнтом та його родичами варто зупинитися і на характеристичці основних препаратів для ПС. Особливо це стосується пропофолу та його використання за межами операційної. Оскільки деякі пацієнти все ще пам'ятають сумну історію нецільового застосування пропофолу у відомого американського співака кінця 20 ст. Майкла Джексона, то у багатьох з них пропофолу все асоціюється з цим прикрим летальним випадком. Для того, щоб з одного боку заспокоїти пацієнта, а з іншого поінформувати його про можливі ризики, про пропофол, як основний препарат для ПС слід згадати і надати пацієнту певну інформацію, межах його розуміння. В своїй практиці ми зазвичай розповідаємо, що препарат вже давно використовується для загальної анестезії (наркозу) але при ПС його дозування будуть суттєво меншими. Препарат може пригнічувати дихання, але в дозуваннях для ПС вірогідність цих порушень чи ускладнень значно нижча. Крім того, під час ПС буде проводитися відповідний моніторинг функції зовнішнього дихання і сатурації, а у разі необхідності буде проводитися оксигенотерапія. Препарат може пригнічувати функцію ССС, але в дозуваннях для ПС вірогідність цих порушень чи ускладнень значно нижча. Крім того, під час ПС проводиться моніторинг АТ та ЧСС, а при необхідності і ЕКГ і у разі виникнення порушень команда, що проводить ПС готова до проведення їх корекції. Тому використання пропофолу для ПС з необхідним моніторингом цілком безпечне.

#### Дозування пропофолу

Якщо для індукції в анестезію пропофолом перед інтубацією трахеї зазвичай використовують його болюсні дози близько 2 мг/кг у «середнього

дорослого», 3 мг/кг у дітей, то для ПС індукційна доза може бути суттєво меншою (приблизно в 2 рази), див. табл. 1. Крім того, при ПС темп введення пропофолу може бути повільнішим, ніж при анестезії. Для досягнення цільового рівня седативності слід проводити як болюс пропофолу так і його постійну інфузію.

У дорослих для досягнення втрати свідомості у половини осіб необхідно в середньому дозу 1 мг/кг. Ще раз наголошуємо, що на практиці дози варіюють в широких межах від 0,5 у літніх та ослаблених (ASA III) до 2 і навіть 3 мг/кг у молодих і здорових (ASA I-II) особливо у тих, хто зловживає алкоголем чи седативними/психотропними/наркотичними засобами. Для досягнення стану амнезії у здорових добровольців, яким не наносять болювих подразників часто достатньо застосування субгіпноотичних доз – 0,3 мг/кг болюсно (2,4 мл 1% розчину для людини середньої маси тіла – 80 кг) чи 2 мг/кг/год шляхом постійної інфузії (16 мл/год 1% р-ну на 80 кг) Для отримання протинудотного (антиеметичного) ефекту необхідна найнижча субгіпноотична доза – 0,1 мг/кг.

На практиці далеко не всі анестезіологи наважуються одномоментно ввести всю розраховану дозу для індукції в седативну, особливо поза межами операційної чи ВІТ, там умови для роздикування пацієнта неповноцінні. Більшість анестезіологів чи інших спеціалістів для попередження виникнення гіповентиляції та апное на індукцію у той чи інший спосіб титрують введення пропофолу до досягнення цільового рівня седативності. Титрація пропофолу може бути з будь-яким кроком його введення, але найбільш систематизованим виглядає крок 0,5 мг/кг (для тих, в кого передбачаються високі дози) або 0,25 мг/кг (для осіб, в кого передбачаються низькі дози) через кожні 30 с. Для зменшення кількості помилок іноді анестезіологи набирають пропофол в декілька шприців по 0,5 мг/кг і ними титрують седативну. У такий спосіб легше підрахувати як загальну дозу, так і дозу на одиницю маси тіла.

Якщо індукцію в ПС можна зробити спокійно і без поспіху, то для зменшення викликаного болюсом пропофолу депресії дихання для індукції в ПС можна використовувати постійну інфузію пропофолу інфузоматом. Для того, щоб орієнтуватись в

**Таблиця 1.** Болюсні дози пропофолу для індукції в анестезію та седативну для дітей та дорослих з різною масою тіла (м.т.).

Доза	Маса тіла	10 кг (1 р.)	20 кг (5 р.)	40 кг (10 р.)	60 кг (середня м.т. жін.)	80 кг (середня м.т. чол.)
3 мг/кг болюс		30 мг, 3 мл	60 мг, 6 мл	120 мг, 12 мл	*	*
2 мг/кг болюс		20 мг, 2 мл	40 мг, 4 мл	80 мг, 8 мл	120 мг, 12 мл	160 мг, 16 мл
1 мг/кг болюс		*	*	40 мг, 4 мл	40 мг, 4 мл	80 мг, 8 мл

\* Дози не наведено, оскільки вони виходять за клінічно значимих величин.

дозуваннях, бажано напрацювати стандартизовані підходи для вибору швидкості інфузії – її можна підбирати під масу пацієнта (мг/кг/год) або використовувати стандартну. У першому випадку швидкість інфузії можна встановлювати із розрахунку 10 мг/кг/год (на 80 кг – 80 мл/год 1% пропофолу) і тоді індукційна доза 1 мг/кг завжди буде введена на 6 хв. При виборі стандартної швидкості інфузії 60 мл/год, кожну хвилину буде введено 1 мл 1% пропофолу, а швидкість настання ефекту вже буде варіювати – наприклад, на 80 кг, доза 1 мг/кг буде введена за 8 хв. Ще раз наголошуємо, що обидва методи роблять індукцію в ПС повільнішою, але більш прогнозованою, і безпечною, ніж при болосному введенні пропофолу.

Для зменшення викликаного пропофолом депресії дихання у своїй практиці ми для індукції в ПС часто використовуємо пропофол після внутрішньовенної чи інтраназальної (частіше у дітей) премедикації дексмететомідіном чи мідазоламом. Для короткої седатії дозу дексмететомідину чи мідазоламу ми вибираємо так, щоб доза пропофолу на індукцію була на третину меншою, а для тривалої седатії – на половину. Якщо вибрана доза дексмететомідину чи мідазоламу спрацювала ефективно, то додаткову індукцію пропофол можна проводити не болосно, а шляхом постійної інфузії, у спосіб, який описаний вище. Крім того, ми намагаємось якнайчастіше індукцію в седатію проводити під контролем BIS моніторингу.

**Підтримання седатії.** Для підтримання ПС чим далі, тим частіше використовують не болос, а постійну інфузію пропофолу, темп якої може варіювати в широких межах. Темп введення пропофолу прийнято розраховувати в мкг/кг/хв або в мг/кг/год. Оскільки протягом години темп введення пропофолу може змінюватися декілька разів, тому розрахунок в мкг/кг/хв точніший. Похвилинний розрахунок в мкг/кг/хв частіше використовують у дітей, оскільки дози пропофолу на кг маси тіла (м.т.) суттєво варіюють (у дітей молодшого віку вони вищі). Разом з тим, перерахунок з мкг/гк/хв в швидкість введення пропофолу на інфузоматі в мл/год вручну вкрай складний, тому на практиці простіше використовувати усереднену калькуляцію в мг/кг/год. Для перерахунку темпу введення з мкг/кг/хв в мг/кг/год треба число мкг пропофолу, що вводиться за хвилину помножити на 60 (хв в 1 год) і розділити на 1000 (мкг в 1 мг). Перерахунок з мг/кг/год в мкг/кг/хв здійснюється навпаки розділенням числа мг/кг/год на 60 та множенням на 1000. Для полегшення розуміння розберемо на прикладах з ключовими цифрами, що наводяться в літературних джерелах і представим їх в табл. 2.

Приклад 1: темп 100 мг/кг/хв (низький для седатії у дітей до 5 р., середня для дітей старшого

віку і висока для дорослих) множимо на 60 (хв і розділяємо на 1000 (мкг) і отримуємо 6 мг/кг/год. Тобто цифру в мг/кг/хв ми множимо на коефіцієнт 0,06.

Приклад 2. Для дітей до 5 р. досвідчені практичні лікарі часто вибирають темп інфузії 1 % пропофолу на шприцевому дозаторі 1 мл на кожні 10 кг маси тіла на год, що відповідає 10 мг/кг/год. Розділяємо 10 на 60 і множимо на 1000 і отримуємо темп 166,7 мкг/кг/хв, що може бути використано для реєстрації в медичній документації. Тобто цифру в мг/кг розділяємо на коефіцієнт 0,06.

Приклад 3. Для дорослих лікарі часто вибирають темп інфузії 1 % пропофолу на дозаторі 0,5 мл на кожні 10 кг маси тіла на год – 5 мг/кг/год. Розділяємо 5 на 0,06 і отримуємо темп 83,4 мкг/кг/хв.

Для підтримання середньо-глибокої седатії, з можливими рухами пацієнта на стимули середньої інтенсивності темп інфузії пропофолу у дорослих може бути 25-75 мкг/кг/хв (1,5-4,5 мг/кг/год або 12-36 мл/год на 80 кг), див. табл. 2. Для глибокої седатії пропофолом (без поєднання з іншими анестетиками) з мінімальними рухами пацієнта на стимули високої інтенсивності може знадобитись значно вищий піковий темп інфузії – 75-150 мкг/кг/хв (4,5-9 мг/кг/год або 36-72 мл/год на 80 кг).

Виходячи з того, що при ПС є цілий ряд факторів, що впливають на дозування, рекомендувати якісь конкретні середні дози чи темп введення пропофолу практично не можливо.

Фактори, які обумовлюють вибір підвищених доз чи темпу введення пропофолу:

- висока інвазивність процедури;
- болючість процедури чи висока ноцицептивна стимуляція при її виконанні;
  - неможливість адекватного знеболення процедури;
- толерантність до пропофолу (та інших в/венних анестетиків);
  - зловживання алкоголем чи природня толерантність до алкоголю (можливість вживати у великих дозах без сп'яніння);
  - регулярне вживання наркотичних чи психотропних засобів;
  - тривале вживання седативних засобів, трициклічних антидепресантів тощо;
  - висока функціональний стан пацієнта (заняття спортом, здатність переносити надмірні навантаження);
  - молодий вік;
- виражений стрес, психомоторне збудження, та інші причини, які унеможливають перенесення хворим виконання процедури з помірним рівнем пригнічення свідомості;
- виражений больовий синдром;

**Таблиця 2.** Темп інфузії 1% пропофолу в мг/хв, мг/год та мл/год для підтримки седативності для дітей та дорослих з різною масою тіла (м.т.) залежно від різних рекомендованих розрахункових доз в мг/кг/год та мкг/кг/хв.

Дози в мг/кг/год та мкг/кг/хв	Маса тіла (кг), вік	10 кг (1 р.)	20 кг (5 р.)	40 кг (10 р.)	60 кг (середня м.т. жін.)	80 кг (середня м.т. чол.)
12 мг/кг/год 200 мкг/кг/хв		2 мг/хв 120 мг/год 12 мл/год	4,0 мг/хв 240 мг/год 24 мл/год	8,0 мг/хв 480 мг/год 48 мл/год	*	*
10 мг/кг/год 167 мкг/кг/хв		1,7 мг/хв 100 мг/год 10 мл/год	3,3 мг/хв 200 мг/год мл/год	6,7 мг/хв 400 мг/год 40 мл/год	10,0 мг/хв 600 мг/год 60 мл/год	13,3 мг/хв 800 мг/год 80 мл/год
9 мг/кг/год 150 мкг/кг/хв		1,5 мг/хв 90 мг/год 9 мл/год	3,0 мг/хв 180 мг/год 18 мл/год	6,0 мг/хв 360 мг/год 36 мл/год	9,0 мг/хв 540 мг/год 54 мл/год	12,0 мг/хв 720 мг/год 72 мл/год
6 мг/кг/год 100 мкг/кг/хв		1,0 мг/хв 60 мг/год 6 мл/год	2,0 мг/хв 120 мг/год 12 мл/год	4,0 мг/хв 240 мг/год 24 мл/год	6,0 мг/хв 360 мг/год 36 мл/год	8,0 мг/хв 480 мг/год 48 мл/год
5 мг/кг/год 83 мкг/кг/хв		0,8 мг/хв 50 мг/год 5 мл/год	1,7 мг/хв 100 мг/год 10 мл/год	3,3 мг/хв 200 мг/год 20 мл/год	5,0 мг/хв 300 мг/год 30 мл/год	6,7 мг/хв 400 мг/год 40 мл/год
3 мг/кг/год 50 мкг/кг/хв		0,5 мг/хв 30 мг/год 3 мл/год	1,0 мг/хв 60 мг/год 6 мл/год	2,0 мг/хв 120 мг/год 12 мл/год	3,0 мг/хв 180 мг/год 18 мл/год	4,0 мг/хв 240 мг/год 24 мл/год
1.5 мг/кг/год 25 мкг/кг/хв		*	*	1,0 мг/хв 60 мг/год 6 мл/год	1,5 мг/хв 90 мг/год 9 мл/год	2,0 мг/хв 120 мг/год 12 мл/год

\* Дози не наведено, оскільки вони виходять за межі клінічно значимих величин.

Фактори, які обумовлюють вибір знижених доз пропофолу:

- низька інвазивність та болючість процедури;
- літній чи старечий вік, наприклад, у віці 80 років дози пропофолу як на індукцію, так і на седативність в середньому вдвічі нижчі, ніж у віці 20 р.;
- виражена слабкість та знижена толерантність до навантаження;
- дихальна недостатність чи хронічна гіпоксемія;
- схильність до депресії дихання (хронічні обструктивні захворювання легень, синдром Піквіка та ін.);
- серцево-судинна недостатність (серцева слабкість, вазодилатація);
- схильність до артеріальної гіпотензії (гіповолемія, та ін. порушень гемодинаміки);
- не толерантність до в/венних анестетиків;
  - не толерантність до алкоголю;
  - не толерантність до седативних засобів;
- пригнічення свідомості;

У виборі доз пропофолу можна використовувати наступні дані та показники:

- електроенцефалографічні індекси BIS чи Entropy, а також необроблену електроенцефалографію (для спеціалістів);
- показники частоти, глибини дихання та прохідності дихальних шляхів;

- дані пульсоксиметрії (SpO<sub>2</sub>) та капнографії (EtCO<sub>2</sub>);
- показники гемодинаміки (ЧСС, АТ, пульсовий індекс);
- інтенсивність спонтанних рухів пацієнта.

**Електроенцефалографія (ЕЕГ) та електроенцефалографічний індекс BIS.** При введенні середніх анестетичних доз спостерігається швидкий перехід від низькоамплітудних хвиль високої частоти – бета-хвиль (12-25 Гц) і гама-осциляцій (25-85 Гц), характерних для свідомості до високоамплітудних хвиль низької частоти, характерних для седативності та анестезії. Спочатку відбувається підвищення потужності (електричної інтенсивності) середньо-частотних альфа-хвиль (8-12 Гц), а потім, при поглибленні седативності, зростає потужність в спектрі повільних хвиль (до 1 Гц) та дельта-хвиль (1-4 Гц). На практиці дуже мало анестезіологів можуть візуально оцінити та повною мірою усвідомити характер вказаних змін на «сирій» ЕЕГ, тому вже понад 2 десятиліття як в клінічну практику впроваджено узагальнення ЕЕГ за допомогою підрахунку біспектрального індексу BIS та його аналогів.

Якщо після введення пропофолу BIS знижується від показника понад 95 од. (в свідомості) до 63, то в середньому половина пацієнтів здатні на вербальні команди, а половина – вже ні. При цьому середня концентрація пропофолу в крові складає 2,35 мкг/мл. Коли BIS знижується до 51, то вже 95% пацієнтів не відповідають на команди.



Амнезія після введення пропофолу виникає при значно нижчому рівні пригнічення свідомості – при BIS 77 од. 95% здорових добровольців не могли згадати що відбувалося навколо них в цей час [23]. Слід підкреслити, що при дії сильних больових подразників, які нерідко бувають під час ПС, пацієнт прокидається і пам'ятає ці події при значно нижчих показниках BIS ніж волонтери, яким больових подразників не наносять.

**Вплив на епілептичну активність і судоми.** Пропофол за рахунок стимуляції ГАМА рецепторів і часткової блокади NMDA рецепторів проявляє потужну антиепілептичну активність. Проте за рахунок антагонізму з гліциновими рецепторами, пропофол іноді може викликати судоми і на ЕЕГ виявляються характерні епілептиформні зміни [24]. Судоми рідко спостерігаються при використанні пропофолу, здебільшого під час індукції в седацію та виходу з неї.

**Використання у пацієнтів з ожирінням.** Для профілактики депресії дихання та ССС у пацієнтів з ожирінням дозу пропофолу розраховують не на реальну, а на ідеальну масу тіла. Разом з тим, у таких пацієнтів часто підвищений серцевий індекс і пропофол швидко перерозподіляється в тканини (особливо в жирову), що призводить до швидкого зниження його плазменної концентрації і схильності до пробудження. Тому у таких хворих важливо ретельно титрувати препарат до досягнення ефекту.

**Підтримання седації у дітей.** У дітей молодшого віку дозування пропофолу для підтримки седації на кг маси тіла приблизно вдвічі вищі і піковий темп інфузії іноді може досягати 200 мкг/кг/хв (12 мг/кг/год або 24 мл/год для 5 річної дитини з м.т. 20 кг). Вкотре наголошуємо, що дози у дітей можуть варіювати в широких межах і це залежить те тільки від віку, а і від інших факторів (див. нижче). Значно вищі дози, які використовують у дітей, пов'язані з двома провідними фізіологічними чинниками:

1. Так-званим дозис фактором, що дітей молодшого віку підвищує дозування практично всіх ліків на кг маси тіла.

2. Неможливістю дітей молодшого віку переносити багато процедур при помірному чи середньому рівні седації у зв'язку з розвитком психомоторного збудження, що обумовлює необхідність глибокої седації.

#### **Обмеження застосування пропофолу**

**Основними обмеженнями пропофолу** є відсутність аналгетичного ефекту та пов'язані з цим рухи пацієнта у відповідь на потужну ноцицептивну стимуляцію. Основними клінічно значимими побічними ефектами пропофолу під час застосування при ПС його високих доз можна вважати

порушення прохідності верхніх ДШ внаслідок дискоординації м'язів ротоглотки, депресію дихання та артеріальну гіпотензію. Зазначені побічні ефекти найчастіше відзначаються або при швидкій індукції в седацію болюсом, або при використанні болюсу пропофолу для зменшення інтенсивності рухів пацієнта. Іншим частим побічним ефектом застосування пропофолу є біль по ходу вени на етапі індукції в ПС. Під час тривалої інфузії пропофолу у високих дозах в умовах ВІТ вкрай рідко може виникати таке грізне ускладнення як синдром інфузії пропофолу, але під час ПС ризик його виникнення мінімальний.

**Пропофол не володіє ефектом знеболення чи зниження ноцицептивної стимуляції** і на виникнення болю хворі можуть досить інтенсивно рухати головою та кінцівками. Так, навіть в інструкції до пропофолу зазначено: «При застосуванні препарату Пропофол для седації під час хірургічних процедур у пацієнта можуть виникати мимовільні рухи. При проведенні процедур, які вимагають іммобілізації, дані рухи можуть становити небезпеку для хворого».

**Мимовільні рухи пацієнта** можуть заважати виконанню процедур, тому за відсутності адекватної аналгезії іншими методами седацію пропофолом нерідко прагнуть поглибити. Таке рішення далеко не завжди можна вважати обґрунтованим, оскільки при досягненні глибокої седації пропофолом може відбуватися депресія дихання та ССС. Крім того, викликана високими дозами пропофолу депресія дихального центру, а також втрата тону м'язів, що відповідають за підтримку прохідності верхніх дихальних шляхів супроводжується зниженням частоти та глибини дихання. В результаті цього при його застосуванні в дозах, що викликають глибоку седацію, у деяких хворих може розвиватися гіпоксемія та гіперкапнія, а в дозах, що викликають анестезію, гіпоксемія та гіперкапнія часто бувають клінічно значимими. На практиці часто можна спостерігати сценарій, коли у відповідь на мимовільні рухи пацієнта болюсно вводять 2-3 мл пропофолу (а іноді і більше), а через хвилину у пацієнта, що лежить на спині, виникає западіння нижньої щелепи та характерне хрипіння. Якщо ці симптоми були не розпізнані вчасно і прохідність ДШ не була відновлена, то ще через хвилину у нього вже спостерігається прогресивне та клінічно значиме зниження сатурації, яке потребує не тільки відновлення прохідності ДШ, але і підвищення  $FiO_2$ , а нерідко і роздихування хворого з допомогою мішка Амбу чи дихального апарату.

**Дозозалежна депресія серцево-судинного центру**, а також вазодилатація можуть призводи-

ти до зниження АТ аж до розвитку транзиторної ішемії мозку та інших органів. Клінічно значима ішемія виникає вкрай рідко.

**За умови адекватного моніторингу** дихальної та серцево-судинної функцій, та за вчасної корекції виявлених порушень глибока седація пропофолом і навіть анестезія можуть бути цілком безпечними, навіть на спонтанному диханні без проведення респіраторної підтримки (РП). Проблема часто полягає в тому, що ПС часто проводять поза межами операційної чи ВІТ, в неналежащим чином підготовлених приміщеннях. В умовах, де немає змоги забезпечити ефективний моніторинг дихальної та серцево-судинної функцій, важче здійснити і контроль порушень, що виникають під час введення високих доз пропофолу. Тому в не достатньо укомплектованих місцях для проведення пропофолових седацій ускладнення можуть виникати значно частіше. Це передусім стосується недоукомплектованих кабінетів комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, стоматології, гастро- та колоноскопії, вакуумрегуляції менструального циклу, а також травмунктів, перев'язувальних тощо. Оснащення згаданих кабінетів дихальною апаратурою, засобами моніторингу, а також витратними матеріалами для контролю ДШ, засобами для проведення інфузії, як правило, значно поступається тому, що є в операційних. Тому існує нагальна потреба обмежувати дози пропофолу тими, що є безпечними відносно депресії дихання та ССС, а необхідного рівня седації досягати за рахунок комбінації з іншими седативними препаратами чи анестетиками. Серед препаратів, які меншою мірою, ніж пропофол викликають депресію дихання і є найбільш перспективними є мідазолам, кетамін та дексмететомідин. Ці препарати з успіхом можуть бути застосованими в поєднанні з пропофолом.

При введенні пропофолу іноді **виникають судомо-подібні скорочення м'язів** з частотою приблизно 1 скорочення на секунду. Причини цих судом і можливий зв'язок з окремими виробниками пропофолу поки що не відомі.

**Зловживання пропофолом в домашніх умовах.** Описані випадки зловживання пропофолом в домашніх умовах для отримання насолоди чи для індукції медикаментозного сну. Це вкрай небезпечно і супроводжується високою частотою ускладнень і окремими летальними випадками (яскравий приклад – Майкл Джексон). Оскільки викликаний пропофолом сон не фізіологічний – він не приносить відчуття відпочинку і висипання. Крім того, до пропофолу швидко виникає толерантність, що вимагає застосування все вищих і вищих доз препарату, що неодмінно підвищує ризики виникнення серйозних ускладнень.

## ВИКОРИСТАННЯ ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ДЛЯ ПС

### Обґрунтування застосування дексмететомідину

Починаючи з 1970-х років дексмететомідин широко застосовувався у ветеринарії, де зарекомендував себе як ефективний і особливо безпечний препарат для седації під час різноманітних процедур, який не викликав депресії дихання. В 1999 р. він був вперше зареєстрований FDA в США для використання у людей, під торговою маркою Precedex для седації тривалістю до 24 год у ВІТ. Хоча з того часу FDA не затвердила інші покази для використання дексмететомідину, він вже понад півтора десятиліття як міцно увійшов в практику анестезіологів та спеціалістів з процедурної седації як у дорослих [25], так і у дітей [26].

Дексмететомідин активує  $\alpha_2$ -адренорецептори, тобто має інший механізм дії, ніж пропофол, барбітурати та бензодіазепіни, які активують ГАМК чи GABA рецептори, тому його седативні та анксиолітичні ефекти можуть доповнювати ефекти пропофолу чи мідазоламу. Крім того, він володіє анальгетичними ефектами, що не пов'язані ані з опіоїдними рецепторами, ані з інгібіцією циклооксигенази, тому дексмететомідин може доповнювати анальгетичні ефекти фентанілу чи ненаркотичних анальгетиків.

### Фармакологічні властивості дексмететомідину

**Форма випуску.** Дексмететомідин випускається у вигляді 0,01% розчину у ампулах та флаконах по 2 мл (100 мкг в 1 мл, 200 мкг в ампулі чи флаконі).

**Хімічні та фізичні властивості.** Дексмететомідин, як і клонідин відноситься до імідазолів і має формулу  $C_{13}H_{16}N_2$ . Препарат добре розчинний у воді і сумісний з розчинами NaCl, глюкози, Рінгера лактату, манітолу. Дексмететомідин не сумісний із діазепамом, фенітоїном та пантопрозолем.

**Шляхи введення і біодоступність при інтраназальному введенні.** Дексмететомідин вводять в/венно, інтраназально та трансбукально. При інтраназальному введенні біодоступність препарату висока і перевершує цей показник для переважної більшості інших препаратів. Біодоступність вища при розпиленні препарату спеціальною насадкою на шприц (отомайзером) і нижча при крапельному введенні препарату в ніс та коливається в межах від 40 до 82 % [27, 28]. Якщо препарат розпилюється, то значна його частка абсорбується в кров зі слизової оболонки носової порожнини, проте частина попадає в порожнину черепа через канали нюхового нерву (n. olfactorius), що проходить через гратчасту пластинку решітчастої кістки. В той же час

лише незначна частина дексмететомідину проковтується і попадає в шлунок. Біодоступність цієї частки дексмететомідину значно нижча (близько 16 %), оскільки після всмоктування в кишківнику препарат проходить через печінку і там майже весь метаболізується (первинний печінковий метаболізм) [28]. У разі одномоментного болюсного введення дексмететомідину в ніс та частка, що всмоктується в носі, нижча, а та, що проковтується і метаболізується печінкою, вища.

**Фармакокінетика.** В плазмі крові дексмететомідин зв'язується з білком (переважно з альбуміном) на 94 %. У пацієнтів із вираженою гіпопротеїнемією (наприклад, при нирковій недостатності) збільшується відсоток дексмететомідину, що не зв'язаний з білком, що підсилює седативні ефекти препарату.

Препарат має нерівномірний розподіл між плазмою та тканинами і його перерозподіл в організмі більше відповідає двох-компонентній моделі, хоча деякі автори схилиються і до трьох-компонентної моделі. Рівноважний об'єм перерозподілу препарату (згідно інструкції) може коливатися в широких межах 1,16 – 2,16 л/кг, що, наприклад, у хворого з масою тіла 80 кг відповідає 93 та 173 л. Тому одна й та ж доза насичення, наприклад, 80 мкг у хворого 80 кг при рівноважному об'ємі перерозподілу 1,16 л/кг може давати плазменну концентрацію 0,86 пкг/л, а при 2,16 л/кг – 0,46 пкг/л. Фармакодинамічні дослідження теж продемонстрували певну варіабельність між плазменими концентраціями препарату та вираженістю його седативного ефекту. Так клінічно значимий седативний ефект з можливістю легкого пробудження проявлявся при плазмених концентраціях 0,2-0,3 пкг/л, тоді як для досягнення вкрай глибокої седатії без можливості пробудження необхідна була вже значно вища концентрація – 1,9 пкг/кг [29].

Період напіврозподілу препарату з плазми крові ( $t_{1/2\alpha}$ , при болюсному введенні) становить всього 6 хв, тоді як період напіввиведення препарату значно довший – в середньому 1,9-2,5 год. Період напіввиведення пов'язаний зі швидкістю метаболізму препарату і може подовжуватися у осіб літнього віку, з надмірною масою тіла, зниженим серцевим індексом, зниженою активністю печінки [30]. Дексмететомідин кон'югується печінкою з глюкуроновою кислотою, а також метаболізується із залученням цитохрому P450, зокрема його варіанту CYP2A6. Поліморфізм генів цитохромів лише помірно впливає на швидкість метаболізму препарату [31]. В незмінному вигляді з сечею та калом екскретується лише незначна частка дексмететомідину. Кліренс препарату коливається від 10 до 30 мл/кг/хв.

Контекстно-чутливий період напіввиведення дексмететомідину суттєво збільшується при подовженні його інфузії [32]. Так при 4-хвилинній

інфузії він складає всього 10 хв, тоді як при інфузії тривалістю 8 год – 250 хв.

**Механізм дії** полягає в переважній активації  $\alpha_2$ -адренорецепторів в стовбурі головного мозку (в блакитній плямі – locus Coeruleus) і тим самим викликає гіперполяризацію і зниження збудливості цих нейронів. Співвідношення активації  $\alpha_2$ -адренорецепторів до  $\alpha_1$  складає 1610:1, тоді як у клонідину воно 220:1, тобто дексмететомідин більш високо-селективний  $\alpha_2$ -агоніст. Симпатолітичні, седативні та анагетичні ефекти препарату пов'язані переважно з активацією пресинаптичних  $\alpha_{2A}$ - та  $\alpha_{2C}$  адренорецепторів в locus Coeruleus. В периферичних судинах є невелика кількість постсинаптичних  $\alpha_{2B}$  адренорецепторів, активація яких супроводжується вазоконстрикцією. Вазоконстрикторні ефекти  $\alpha_{2B}$  адренорецепторів подібні до ефектів, які викликає активація  $\alpha_1$  адренорецепторів. Ці рецептори активно стимулюються адреналіном, норадреналіном та мезатоном (фенілефріном) та мінімально дексмететомідином. Оскільки кількість пресинаптичних  $\alpha_{2A}$ - та  $\alpha_{2C}$  адренорецепторів в головному та спинному мозку значно перевищує кількість периферичних постсинаптичних  $\alpha_{2B}$  адренорецепторів, то при низьких концентраціях дексмететомідину в крові превалюють його гіпотензивні ефекти [33]. Разом з тим, центральний гіпотензивний ефект стимуляції дексмететомідином  $\alpha_{2A}$ - та  $\alpha_{2C}$  адренорецепторів має пік своєї інтенсивності і збільшення плазмової концентрації препарату не проявляється поглибленням артеріальної гіпотензії. При підвищенні доз навпаки починають все більше і більше стимулюватися периферичні постсинаптичні  $\alpha_1$  і  $\alpha_{2B}$  адренорецептори і їх вазоконстрикторний ефект наростає і на якомусь етапі перевищує центральні вазодилаторні ефекти стимуляції  $\alpha_{2A}$ - та  $\alpha_{2C}$  адренорецепторів. Тому при швидкому введенні препарату навіть в стандартній дозі насичення 1 мкг/кг іноді досягається та пікова концентрація дексмететомідину, при якій периферичні вазоконстрикторні ефекти препарату вже переважають над центральними вазодилаторними. У таких випадках підвищення АТ супроводжується компенсаторною брадикардією, хоча ці гемодинамічні зміни рідко бувають клінічно значимими.

Ефект дексмететомідину в попередженні післянаркозного делірію, а також інших когнітивних розладів після тривалої седатії може бути пов'язаний з попередженням надмірної стимуляції  $\alpha_5$ -підтипу А-типу рецептора гама-аміномасляної кислоти, передусім в нейронах гіпокампу [34].

Гіперполяризація нейронів блакитної плями призводить до прямої супресії деяких нервових шляхів, що активують кору та підкірку, а також до непрямого впливу – активації інгібіторних нейронів преоптичної ділянки і супресії ядер, що активують ретикулярну формацію. Саме з пригніченням активності ретикулярної формації пов'язаний ефект



анксиолізу і дрімоти (в малих дозах), в середніх дозах – седації, що нагадує природній сон (зокрема його фазу без швидкого руху очей – NREM). Деякі автори підсумовують ефект дексмететомідину як активацію сон-промотуючих шляхів [35, 36]. Подібність поверхневої седації дексмететомідином до природного сну зумовлює можливість пробудження пацієнта у відповідь на голосне звернення. При седації середнього ступеню пробудження можливе вже у відповідь на інтенсивну больову стимуляцію, з наступним голосним зверненням до пацієнта. При застосуванні дексмететомідину у високих дозах він викликає глибоку седацію на межі з анестезією і хворого певний час важко розбудити, проте функція зовнішнього дихання порушується мінімально. В умовах стаціонару високі дози дексмететомідину для ПС можуть викликати тривалий післяпроцедурний сон (до 4-8 год), але після пробудження пацієнти часто не відчувають сонливості та дискомфорту. В амбулаторній практиці саме залишкова сонливість є одним з незручних ефектів при застосуванні середніх та високих доз дексмететомідину.

**Аналгезія**, яку викликає дексмететомідин, передусім пов'язана з його центральними ефектами в стовбурі головного мозку та задніх рогах спинного мозку. Центральні механізми реалізуються через гальмування передачі нервових імпульсів в адренергічних синапсах за рахунок активації гальмівних нейронів і конкуренції з активаторними норадренергічними системами. Певну роль експерти відводять і периферичним механізмам – гіперполяризації тонких сенсорних С-волокон. Проте такі ефекти можуть проявлятися передусім при введенні дексмететомідину в периневральний простір, коли його застосовують в якості ад'юванту під час регіонарної анестезії [37].

Аналгетичний ефект дексмететомідину може зберігатися протягом 12-24 год після завершення ПС [38]. У багатьох пацієнтів через кілька годин після проведення високо-інвазивних чи больючих процедур під ПС із застосуванням дексмететомідину біль суттєво менший, ніж без застосування препарату. Крім того, у пацієнтів з хронічним болем після виконання больючих процедур часто виникають епізоди так-званого прориву гострого болю (break through pain). Застосування дексмететомідину під час ПС у таких пацієнтів зменшує кількість епізодів прориву гострого болю.

Серед клінічно важливих ефектів потрібно вказати на післяопераційний больовий комфорт (по ВАШ 0-1 бал) та відсутність прориву гострого болю у пацієнтів, які під час ПС отримували дексмететомідин.

**Ефекти на ЕЕГ.** Якщо в низьких дозах дексмететомідин викликає поверхневу седацію і вона нагадує сон без швидких рухів очних яблук (NREM), то в підвищених дозах седація вже глибока і на

ЕЕГ спостерігаються повільні дельта-осциляції, що нагадують загальну анестезію. Застосування дексмететомідину у вигляді моноседації може показувати хибно-низький BIS, що свідчить про глибшу анестезію, ніж насправді, бо інтенсивний больовий/ноцицептивний стимул може призводити до короткочасного пробудження.

При помірній седації як пропофол, так і дексмететомідин підвищують spindle power, але дексмететомідин знижує глобальну потужність альфа/бета/гама хвиль в той час як пропофол знижує потужність альфа хвиль в потиличній ділянці, але підвищує глобальну потужність альфа/бета/гама хвиль. Під час глибокої седації дексмететомідин асоціюється з підвищенням потужності spindle power в фронтально-центральній ділянці і знижує глобальну потужність альфа/бета/гама хвиль.

Дексмететомідин, як при середній так і глибокій седації, відмінно від пропофолу, впливає на електроенцефалографічні показники (патерни) і на інтегральний показник біспектрального індексу потужності електричних хвиль мозку. Тому при одній і тій самій глибині седації дексмететомідином та пропофолом показники глибини седації на BIS-моніторі можуть суттєво відрізнитися. Виходячи з цього, застосування BIS-моніторингу не набуло широкого розповсюдження при моноседації дексмететомідином. В той же час BIS-моніторинг може успішно застосовуватися при сумісному використанні дексмететомідину з пропофолом [39].

Дексмететомідин практично не впливає на сенсорні та моторні викликані потенціали, тому може використовуватися під час процедур нейромоніторингу. Препарат суттєво не впливає на епілептичну готовність мозку, тому його можна застосовувати при картуванні судомної активності перед проведенням хірургічного втручання на епілептогенній ділянці мозку [40].

**Ефекти на ССС.** В експериментальному дослідженні на щурах було продемонстровано, що дексмететомідин в дозі 5 мкг/кг призводив до помірного зниження АТ (16 мм рт. ст.), в той час як дуже високі його дози (50 мкг/кг) супроводжувались значним підвищенням АТ (45 мм рт. ст.). [41].

У людей в низьких та середніх дозах дексмететомідин знижує ЧСС та АТ. У високих дозах вплив на АТ може бути варіабельним – за рахунок стимуляції периферичних  $\alpha_1$ - і  $\alpha_{2B}$  адренорецепторів судинозвужувальні ефекти можуть бути клінічно значимими. При швидкому введенні дексмететомідину у повній дозі для насичення периферичні судиннозвужувальні  $\alpha_1$  ефекти можуть перевищувати центральні судиннорозширювальні  $\alpha_2$  ефекти, що призводило до транзитного підвищення АТ. У таких випадках ефект зниження ЧСС найбільш виражений, і брадикардія може здаватися загрозовою. Разом з тим, брадикардія рідко буває клінічно значимою і такою, що супроводжується арит-



міями і, тим більше, епізодами синкопе чи зупинки серця, тому вона не потребує введення атропіну. Вже через кілька хвилин після швидкого введення дексмететомідину, його концентрація в крові суттєво зменшується за рахунок перерозподілу між компартементами і периферичні вазоконстрикторні реакції припиняються. Крім того, центральні ефекти дексмететомідину проявляються в зниженні концентрації в крові катехоламінів. При цьому АТ поступово знижується, а ЧСС може залишатися зниженою, або поволі підвищується. Введення атропіну необхідне у лише тих випадках, коли брадикардія поєднується з клінічно значимим зниженням АТ, тобто таким, що супроводжується зниженням перфузії мозку, серця, органів черевної порожнини.

Таким чином, для попередження неочікуваної гіпертензивної чи нормотензивної реакції на дексмететомідин під час ПС навантажувальну дозу дексмететомідину необхідно використовувати меншу за 1 мкг/кг, або її вводити не швидше, ніж за 10 хв. Якщо ж дексмететомідин для індукції поєднується з пропофолом, то початкова гіпертензивна реакція спостерігається вкрай рідко.

Проведення під час пропофол-дексмететомідинової анестезії трансезофагальної ехокардіографії продемонструвало тенденцію до тривалого зниження АТ зі збереженням як систолічної, так і діастолічної функції міокарду навіть під час епізодів клінічно значимої артеріальної гіпотензії [42]. Разом з тим, при поєднанні дексмететомідину з іншими анестетиками (пропофолом, мідазоламом), або комбінації з опіоїдними анальгетиками гіпотензивні ефекти дексмететомідину можуть потенціюватися. При цьому епізоди клінічно значимої гіпотензії можуть бути досить тривалими і потребувати корекції. Особливу увагу слід приділяти впливу комбінації декількох препаратів з гіпотензивним ефектом у літніх людей. У них необхідно проводити ретельний моніторинг АТ (зі скороченням інтервалу між вимірюваннями), ЧСС, а також амплітуди плетизмограми (пульсової хвилі), а при можливості, ще й ЕКГ.

Найчастіше зустрічається артеріальна гіпотензія та брадикардія, а також сухість у роті. Рідше буває короткотривала артеріальна гіпертензія [43]. Брадикардія обумовлена симпатолізмом, а також парасимпатичною активацією у відповідь на барорефлекс, пов'язаний з вазоконстрикцією.

**Ефекти на мозковий кровоток і споживання кисню.** В дозах, що призводять до зниження АТ, дексмететомідин знижує і об'ємну швидкість мозкового кровотоку. Поряд з цим на аналогічну величину знижується і інтенсивність метаболізму мозку, тому показник екстракції кисню мозком із крові ( $Sv_jO_2$  – сатурація у внутрішній яремній вені) залишається сталим [44]. Це свідчить про

безпеку артеріальної гіпотензії у відношенні розвитку ішемії мозку у осіб без вихідних порушень мозкового кровообігу.

**Ефекти на дихальну систему.** В нещодавно проведених експериментальних дослідженнях на щурах продемонстровано, що навіть високі дози дексмететомідину (5 мкг/кг) призводили лише до помірного зниження частоти дихання, і пропорційного збільшення дихального об'єму за незмінних величин  $PaCO_2$  та незначного зниження  $PaO_2$ . Лише у дуже високих дозах (50 мкг/кг) дексмететомідин клінічно значимо знижував частоту дихання і зростання дихального об'єму не повною мірою компенсувало цей ефект [45]. В результаті підвищення  $PaCO_2$  було помірним (8 мм рт. ст.) і у жодній експериментальній тварини не досягало загрозливого рівня, так і зниження  $PaO_2$  теж не досягало рівня межі гіпоксемії.

У людей дексмететомідин ні в малих, ні в середніх, ні навіть у високих дозах практично не знижує рівень насичення киснем артеріальної крові і рН крові. При застосуванні високих доз препарату спостерігаються помірно зниження частоти та глибини дихання, але до певної міри залишається збереженою відповідь дихального центру на концентрацію вуглекислоти ( $PaCO_2$ ) [46, 47]. Тому у разі виникнення помірної гіперкапнії спостерігається ефект пробудження, який характерний для природного сну людини. З іншого боку, при поєднанні з іншими анестетиками дексмететомідин може потенціювати їх седативні ефекти, а також ефекти пригнічення респіраторного драйву [48]. Особливу увагу слід приділяти впливу комбінації декількох анестетиків у літніх осіб з фокусом на посиленій моніторингу функції зовнішнього дихання.

Препарат не має й інших клінічно значимих ефектів на дихальну систему.

**Сухість у ротовій порожнині.** Переважна більшість пацієнтів, у яких для проведення ПС дексмететомідин використовують у сумарній дозі не менше 1 мкг/кг, після пробудження відмічають сухість у роті. З одного боку, це відчуття радше не приємне, але з іншого, воно свідчить про зниження саливації. Цей ефект може бути корисним зокрема при проведенні ПС в стоматології, при проведенні фаринго- та бронхоскопії, а також інтубації трахеї у свідомості [49]. Крім того, зниження виділення слини може зменшувати ризику подразнення нею рефлекторних зон гортані у пацієнтів, яким проводять тривалі процедури в положенні на спині. У певної категорії пацієнтів зниження дексмететомідином саливації дозволяє уникнути необхідності введення їм атропіну. Це може бути актуально передусім для пацієнтів, яким вводять кетамін.

**Ефекти на сечовидільну систему.** Метааналіз використання дексмететомідину у хірургічних вживих демонструє його нефропротективні ефекти

[50]. Навіть у разі виникнення тривалої артеріальної гіпотензії несприятливі ниркові ефекти виникали рідше, коли ця гіпотензія була пов'язана із застосуванням дексмететомідину, ніж коли вона була викликана іншими причинами.

**Ефекти на температуру тіла і м'язове тремтіння.** При тривалій інфузії дексмететомідин може помірно підвищувати температуру тіла, хоча клінічне значення цього ефекту не до кінця зрозуміле. Механізм цього ефекту теж остаточно не досліджений, але, можливо, це пов'язано з розширенням периферичних судин, що підвищує температуру шкіри. З іншого боку, дексмететомідин попереджує розвиток м'язового тремтіння.

#### **Потенціювання ефектів інших анестетиків.**

За рахунок застосування дексмететомідину може бути досягнуто зменшення доз пропофолу та наркотичних анальгетиків при тривалих операціях та зменшення частоти виникнення їх побічних ефектів. В подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях було продемонстровано, що введення дексмететомідину в низьких дозах дозволяє покращити якість сну в післяопераційному періоді [51] та зменшити частоту виникнення делірію протягом тижня після некардіальних операцій [52].

**Пояснення пацієнту.** Якщо при ПС в якості доповнення до пропофолу використовують дексмететомідин, то в розмові з пацієнтом та його родичами (особливо, коли пацієнт – дитина) доцільно зупинитися на характеристиці цього препарату для ПС. Для того, щоб заспокоїти пацієнта, ми наголошуємо, що за допомогою цього нового, але вже добре дослідженого за кордоном препарату вдається суттєво знизити дози більш сильного анестетика пропофолу і це дозволяє при проведенні ПС не так глибоко пригнічувати свідомість, як при наркозі. Крім того, ми пояснюємо пацієнту/родичам той факт, що дексмететомідин значно менше, ніж пропофол пригнічує дихання і це підвищує безпеку проведення ПС. Нарешті, садація дексмететомідином більше, ніж іншими препаратами нагадує природній сон, тому вірогідність післяопераційних порушень пам'яті та інших психоемоційних розладів (когнітивних дисфункцій) при використанні цього препарату нижча. До того ж у разі прокидання у пацієнта зберігається спокій (анксиолітичний ефект) та певний рівень знеболення, тому якщо пацієнт і буде відчувати біль, то цей біль ніби не його і ніби не турбує. Тобто, навіть у разі прокидання біль сприймається по-іншому, легше, ніж без застосування цього новітнього препарату. Але окрім згаданих позитивних властивостей є і помірні негативні – певна сонливість. Проте ця сонливість межує з гарним знеболенням і тривалою відсутністю післяопераційного больового стресу. Те, що трапляються випадки, коли препарат може пригнічувати функцію ССС, не повинно сильно

турбувати пацієнта, оскільки вибрані дозування цілком безпечні. Крім того, під час ПС проводиться моніторинг АТ та ЧСС, а при необхідності і ЕКГ і у разі виникнення порушень команда, що проводить ПС, готова до проведення їх корекції.

Якщо дитина мала і боїться пункції вени або навіть місця де проводять пункцію чи саму ПС, то батькам можна запропонувати метод інтраназального введення дексмететомідину і пояснити його особливості. Більше того, якщо розраховану і набрану дозу батьки самі закапають в ніс дитини, то це спричиняє дитині менший стрес. Іноді проведення венепункції бояться і дорослі, тому їм теж може бути запропонована інтраназальна премедикація після відповідних пояснень.

Наведене вище пояснення у більшості випадків заспокоює пацієнта та його родичів і вони без вагомих сумнівів надають усну інформовану згоду на проведення ПС навіть з урахуванням можливих відхилень та ускладнень, а також закріплюють інформовану згоду підписом відповідної форми.

#### **Дексмететомідин для премедикації**

Якщо в кінці 20 ст. більшість анестезіологів премедикацію вважали невід'ємною частиною ефективного знеболення, то на сьогодні її застосовують значно рідше. Перед проведенням ПС у дорослих премедикація доцільна у випадках надмірного нервування пацієнта або наявності у нього/неї надмірного болю. У дітей, які бояться не тільки виконання самих процедур, а навіть самого перебування в медичному закладі чи операційній, чи стоматологічному кабінеті покази до премедикації значно ширші.

Дексмететомідин в дозі 0,3-0,5 мкг/кг можна вважати одним з оптимальних препаратів для премедикації (поряд із мідазоламом) і його можна вводити за 5-15 хв до входу пацієнта в стоматологічний кабінет, маніпуляційну, операційну чи інше місце виконання процедур. Разом з тим, постановка венозного доступу поза межами місця виконання процедур може бути проблематичною. Особливо це стосується дітей. Тому спочатку в педіатричній практиці, а згодом і у дорослих в клінічну практику почав впроваджуватися метод інтраназального розпилення (небулізації) або крапельного введення дексмететомідину. З часом накопичується все більше даних про ефективність та безпечність інтраназального застосування дексмететомідину в дозі близько 1 мкг/кг у дорослих і, особливо, у дітей (2-4 мкг/кг) [53]. Ефект премедикації від такого введення настає в середньому через 10-20 хв, а його пік – ч/з 30-45 хв. Усвідомлення цієї затримки початку садації і раннє застосування препарату в якості премедикації допомагає підвищити його ефективність для знеболення і зняття стресу на пункцію вени [54]. Біодоступність дексмететомі-

дину при інтраназальному введенні коливається в межах від 40 до 82 % [28, 55].

#### Індукція в седацію

**Дозування дексмететомідину для індукції в ПС.** В інструкції до препарату зазначається доза для індукції у тривалу седацію 1 мкг/кг і це стосується передусім використання дексмететомідину як самостійного засобу переважно у ВІТ. Для проведення коротко- чи середньо-тривалої ПС в комбінації з пропофолом доза для індукції може бути суттєво зменшена. Навіть при тривалій ПС дозу для індукції доцільно зменшити у потенційно гемодинамічно не стабільних пацієнтів і тих, хто має клінічно значимі порушення функції ССС, а також літніх людей (віком понад 65 р.).

**Швидкість введення в седацію.** В інструкції до препарату Precedex 1999 р. зазначається доза для індукції в седацію 1 мкг/кг протягом 10 хв, що відповідає темпу введення 0,1 мкг/кг/хв. В цілому ряді досліджень для індукції в седацію використовували більші дози (на кг маси тіла), особливо у дітей. Так в одному з досліджень у дітей віком в середньому 3 р. навантажувальна доза була вищою, ніж звичайна – 1-2 мкг/кг і її вводили за 10 хв. [56]. В іншому дослідженні у дітей віком в середньому 3,8 р. навантажувальна доза варіювала ще в ширших межах – 1-6 мкг/кг, але її теж вводили за 10 хв [57]. В цих і декількох інших дослідженнях, де темп введення навантажувальної дози був суттєво вищий, ніж це зазначено в інструкції, більшість побічних ефектів від швидкої інфузії було пов'язано з початковим підвищенням АТ, а не з його зниженням. Деякі автори вважають, що обмеження темпу введення навантажувальної дози якраз і пов'язано з намаганням уникнути початкової парадоксальної гіпертензії. В подальшому, в інструкціях як до оригінального, так і до генеричних препаратів дозу 1 мкг/кг вже було рекомендовано вводити за 20 хв (темп введення 0,05 мкг/кг/хв). Слід також підкреслити, що препарат був розроблений переважно для використання у ВІТ, де значна кількість пацієнтів має нестабільну гемодинаміку (або потенційно нестабільну). Тому для запобігання небажаних гемодинамічних порушень – як початкової артеріальної гіпертензії, так і наступної гіпотензії в інструкції і був рекомендований знижений темп індукції в седацію (10 хв) або суттєво знижений (20 хв). Оскільки ПС найчастіше виконують в плановому порядку у гемодинамічно стабільних пацієнтів, без значимих порушень функції ССС, то перестороги можуть бути зайвими. Більше того, доза препарату для ПС часто менша, ніж 1 мкг/кг, а процедура може бути болючою, тому на момент початку процедури часто очікується не гіподинамічна відповідь ССС з артеріальною гіпотензією, а гіпердинамічна з артеріальною гіпертензією. Крім того, на початку ПС, як правило, існує поспіх і

брак часу, що пов'язано з необхідністю введення декількох медикаментозних препаратів та необхідністю проведення декількох маніпуляцій (налагодження моніторингу, інгаляції кисню, вкладення пацієнта в специфічне положення та ін.). Виражений дефіцит часу на початку ПС робить 10-ти, а тим більше 20-хвилинну індукцію в седацію дексмететомідином утрудненою, або неможливою. Саме небажання лікарів затягувати початок ПС на 10 хв для введення індукційної дози дексмететомідину і є однією з ключових причин все ще низької розповсюженості його використання для ПС. Все це диктує необхідність скорочення тривалості індукції в седацію (принаймні у гемодинамічно-стабільних пацієнтів) і ми на цьому детально зупинимось нижче. Разом з тим, у гемодинамічно не стабільних пацієнтів і тих, хто має клінічно значимі порушення функції ССС, а також літніх людей (віком понад 65 р.) пришвидшення темпу введення седацію не рекомендується.

**Застосування дексмететомідину у дітей.** Докази ефективності та безпечності використання дексмететомідину в інтенсивній терапії, анестезіології, а також для ПС у дітей були отримані в цілому ряді якісно проведених контрольованих досліджень [53, 58, 59, 60]. Зокрема, ще десятиліття тому метааналізи використання дексмететомідину в анестезіологічній практиці у дітей включали близько 20 досліджень [61].

Кліренс препарату у дітей від 2 міс до 6 р. швидший, ніж у дорослих [62, 63].

Гемодинамічні ефекти після застосування дексмететомідину при ПС виникають рідше, ніж у дорослих. В межах дитячої популяції, у дітей старшого віку гемодинамічні розлади зустрічаються порівняно частіше, ніж у молодшого. Безпечність використання дексмететомідину у дітей доводять дослідження, в яких застосовували дозування препарату, що значно перевищують ті, які використовували у дорослих – до 6 мкг/кг протягом 10 хв [63].

Використання дексмететомідину у дітей дозволяє зменшити частоту виникнення психомоторного збудження при виході з анестезії та тривалої седації [61].

#### Практичні аспекти індукції в седацію та її підтримання

**Узагальнення вибору доз дексмететомідину для ПС.** На початку наводимо приклад вибору доз дексмететомідину залежно від тривалості ПС:

- При дуже коротких (до 10 хв) ПС застосування дексмететомідину не обґрунтоване.
- При коротких (до 30 хв) ПС застосування дексмететомідину може бути обґрунтованим у випадках коли є технічні складнощі з проведенням інфузії пропофолу (наприклад, в умовах МРТ) або існує необхідність поверхневої



седації для збереження контакту з пацієнтом. У таких випадках глибина седації за рахунок дексмететомідину повинна бути помірною і навантажувальна доза може складати половину від стандартної (наприклад 0,3-0,5 мкг/кг в/венно). У разі необхідності проведення глибокої седації – цього ліпше досягати за рахунок інфузії пропофолу. У такому разі, для пришвидшення прокидання доцільно, щоб пропофол забезпечував приблизно 70-80 % седативного ефекту. Тобто доза пропофолу може бути зниженою лише на 20-30 %.

- При ПС середньої тривалості (до 60 хв) підходи до застосування дексмететомідину схожі з попередніми, але дозу можна збільшити – 0,5-0,7 мкг/кг в/венно. При цьому седація дексмететомідином може бути глибшою, але через годину седації пацієнт може вже метаболізувати цю дозу і в кінці прокинутися із середнім рівнем сонливості. За необхідності глибокої седації її доцільно проводити пропофолом, але він на початку вже буде забезпечувати приблизно 60-70 % седативного ефекту, а в кінці ті самі – 70-90%. Тобто доза пропофолу може бути зниженою більш суттєво.
- При тривалій ПС (до 120 хв) навантажувальну дозу можна збільшити до стандартної – 0,7-1 мкг/кг в/венно. При цьому седація дексмететомідином може бути ще глибшою, але через 2 год седації пацієнт теж може метаболізувати цю дозу і в кінці прокинутися із помірним чи середнім рівнем сонливості. За необхідності глибокої седації її, як і в попередніх випадках доцільно проводити пропофолом, але він на початку вже буде забезпечувати лише приблизно 50 % седативного ефекту, а в кінці ті ж самі – 70-90%. Тобто доза пропофолу може бути зниженою ще більше.
- При довготривалих ПС (понад 120 хв) вже доцільно не тільки вводити навантажувальну дозу пропофолу, але після неї і проводити постійну інфузію.

**Спосіб розведення дексмететомідину.** Зазвичай ампулу (чи флакон) з препаратом, що містить 200 мкг розводять 0,9% розчином NaCl до 50 мл в шприці для інфузії з допомогою шприцевого насоса (інфузомату, перфузора). При цьому в 1 мл розчину міститься 4 мкг дексмететомідину. Якщо індукцію в глибоку седацію проводять лише дексмететомідином, то на середню масу тіла 80 кг за 20 хв необхідно ввести 80 мг, тобто 20 мл. Відповідно швидкість введення на шприцевому насосі протягом цих 20 хв. слід обрати 60 мл/год. Якщо ж існує нагальна необхідність введення в седацію провести ще швидше – за 10 хв, то протягом цього часу швидкість інфузії (за умови концентрації роз-

чину 4 мкг/мл) слід підтримувати вже на рівні 120 мл/год. Після індукції темп введення препарату необхідно суттєво зменшити, або взагалі зупинити інфузію.

Разом з тим, індукцію в седацію самим дексмететомідином проводять рідко, а його комбінують з іншими препаратами (найчастіше з пропофолом) тому за ті ж 10 чи 20 хв треба ввести значно менше дексмететомідину, наприклад 0,5 мкг/кг.

**За відсутності шприцевого насоса** дексмететомідин можна розводити у 100, 200, 400 чи 500 мл флаконах з 0,9 % розчином NaCl чи 5 % глюкози. При розведенні 200 мкг в 200 мл 0,9% розчину NaCl в кожному мл буде 1 мкг препарату, що є зручним для підрахунку доз для індукції та підтримки седації. Таким чином, коли індукцію в глибоку седацію проводять лише дексмететомідином, то у пацієнта масою 80 кг за 20 хв необхідно ввести 80 мл такого розчину. Тобто швидкість введення у перші 20 хв буде 4 мл/хв чи 240 мл/год.

У разі, коли немає пристрою, який точно дозує швидкість введення розчину, то цю швидкість розраховують за кількістю крапель на хвилину із розрахунку 20 крапель в 1 мл водного розчину. В результаті, 20-хв індукція зі швидкістю інфузії 4 мл/хв відповідає 80 краплям/хв. Виходячи з важкості точного розрахунку темпу інфузії по кількості крапель на хвилину для точного дозування ми рекомендуємо використовувати спеціальні електронні інфузійні пристрої (одним з перших з таких приладів був, Infusomat fmS). За відсутності електронного дозатора швидкості інфузії можна механічні (одним з найбільш розповсюджених був Exadrop). При швидкій індукції – 1 мкг/кг за 10 хв швидкість введення повинна бути вдвічі більшою – 8 мл/хв, 160 крапель/хв, 480 мл/год. Але при цьому слід ретельно відслідковувати, щоб така швидкість введення тривала не більше 10 хв, щоб не ввести занадто високу дозу препарату, яка може призводити до більш виражених гемодинамічних ефектів – гіпотензії та брадикардії.

Для попередження ненавмисного введення більшої дози дексмететомідину за короткий час іноді дозу для насичення та індукції в седацію (наприклад, 80 мг) вводять в флакон з 0,9% розчину NaCl меншого об'єму – 100 мл. Нагадаємо, що стандартний план насичення на тривалу ПС – 20 хв (темп введення 4 мкг/хв або 0,05 мкг/кг/хв), а швидкий – 10 хв (темп введення 8 мкг/хв або 0,1 мкг/кг/хв). При цьому анестезіолог та анестезист(ка) знають, що навіть якщо цей флакон «відкапає» швидше, ніж заплановано (у зв'язку із зайнятістю та фокусом на інші важливі моменти під час початку проведення седації), то вірогідність виникнення у пацієнта значних гемодинамічних чи інших проблем не висока.

**Дози при поєднанні з пропофолом.** Як ми вже підкресливали, для більшості ПС дексмететомідин застосовують як фоновий препарат для седації



в поєднанні з пропофолом та ін., тому повну навантажувальну дозу застосовувати не завжди доцільно. Навіть на тривалу ПС в більшості випадків для індукції достатньо половинної дози дексмететомідину – 0,5 мкг/кг. Якщо ж ПС середньо-тривала, то для досягнення анкіолітичного ефекту і зменшення болю по ходу вени на індукцію пропофолом цілком достатньо дози 0,3-0,4 мкг/кг. Дози 0,5-1 мкг/кг доцільно застосовувати у випадках, коли від дексмететомідину очікується анагетичний ефект, якого складно досягнути іншими препаратами чи методами місцевої/регіонарної анестезії.

У разі вибору для насичення половинної дози дексмететомідину – 0,5 мкг/кг (наприклад, 40 мкг для 80 кг) її введення може бути безпечно виконано за 5 хв (темپ введення 8 мкг/хв, або 0,1 мкг/кг/хв) і навіть швидше. Звісно, що найбільш оптимальним шляхом є використання шприцевого насосу зі стандартним розведенням дексмететомідину 4 мкг/мл і швидкістю введення 120 мл/год протягом 5 хв. Прийнятним є і застосування електронного чи механічного дозатору швидкості крапельного введення, проте такі дозатори все ще мало розповсюджені в Україні.

**Болюсне введення зменшеної дози для індукції.** Виходячи з незручностей визначення дози препарату, що вводиться крапельно без дозатора, деякі лікарі практикують помірні дози дексмететомідину (наприклад, 0,5 мкг/кг, що відповідає 40 мкг для 80 кг) вводити шприцом в розведенні на 20 мл 0,9 % розчину NaCl повільно болюсно. Тривалість такого введення відповідно до інструкції до препарату повинна становити не менше 5 хв. Разом з тим в клінічній практиці неодноразово виникали ситуації, коли дозу 0,5 мкг/кг вводили не за 5, а за 1-2 хв, а іноді і швидше і окрім брадикардії, інших, клінічно значимих симптомів чи ускладнень не виникало. Швидший темп введення доз від 0,3 до 1 мкг/кг іноді відбувався внаслідок неадекватної комунікації між анестезіологом та анестезисткою, яка з певних причин не усвідомлювала про необхідність введення дексмететомідину повільніше, ніж введення інших в/венних анестетиків чи наркотичних анальгетиків. Тобто таке введення можна було розцінити як помилково-швидке. Характерно, що значного зниження АТ при швидкому введенні дексмететомідину в якості єдиного седативного засобу теж не виникало. За нашим практичним досвідом, при поєднанні швидкого насичення дексмететомідином з пропофолом – артеріальна гіпотензія виникала частіше. Проте навіть у таких випадках вона вкрай рідко була клінічно значимою і такою, що вимагала проведення інфузії кристалодів в швидкому темпі чи застосування вазопресорів.

**Пікова седация на момент виконання процедури.** Ідеальною є ситуація, коли пік гіпотензивного ефекту дексмететомідину або його комбінації з пропофолом співпадає з піком больових чи но-

цицептивних стимулів та гіпертензивних гемодинамічних реакцій від проведення самої процедури. Тоді потилежноспрямовані гемодинамічні реакції урівноважують одна одну і артеріальний тиск залишається стабільним. У разі, коли насичення дексмететомідином та пропофолом проводиться повільніше, а вимірювання АТ якомога частіше, тоді бажане співпадіння у часі гіпотензивних ефектів анестетиків та гіпертензивних ефектів процедур може відбуватися частіше. Завжди доцільно, щоб хірург чи інший спеціаліст, який проводить процедури чітко знав про швидкість введення хворого в седацию, гемодинамічні та респіраторні ефекти анестетиків. Тоді його дії (по інтенсивності проведення процедур) можуть ліпше узгоджуватися з діями анестезіолога, і у таких випадках гемодинаміка і респіраторна функція пацієнта залишаються значно стабільнішими, а небажані рухи пацієнта зводяться до мінімуму.

Таким чином щодо насичення дексмететомідином можна зробити наступні висновки.

1. Чим повільніше іде насичення організму пацієнта дексмететомідином, тим менше виникає гемодинамічних реакцій і тим менше вони бувають клінічно значимими.

2. Чим частіше йде вимірювання АТ під час насичення анестетиками, тим більш передбачувано можна координувати зниження АТ внаслідок цього насичення з виконанням хірургом (чи іншим спеціалістом) процедур, що підвищують АТ внаслідок больових чи ноцицептивних стимуляцій.

3. В абсолютній більшості випадків навіть при виборі швидшої, ніж рекомендована в інструкції швидкості введення дексмететомідину, окрім брадикардії, інші клінічно значимі порушення функції дихання та ССС виникають вкрай рідко. Брадикардія є безпечною для пацієнта допоки АТ перебуває в прийнятних межах і не виникає клінічно значима артеріальна гіпотензія.

4. Чим більша частка ефекту седации досягається за рахунок дексмететомідину і чим менша за рахунок пропофолу, тим менша вірогідність виникнення на етапі індукції в седацию клінічно значимих ефектів порушення прохідності верхніх ДШ та депресії дихання.

**Дозування дексмететомідину для підтримки седации.** В амбулаторних умовах після введення навантажувальної дози дексмететомідину, підтримку седации за рахунок постійної інфузії препарату доцільно проводити лише під час процедур, тривалість яких перевищує годину, а то й дві. Для коротших процедур, де бажаним ефектом є швидке та повне пробудження хворого, цілком достатньо застосування індукційної дози дексмететомідину, та підтримка седации виключно з допомогою інфузії пропофолу.

В інструкціях до дексмететомідину початкову швидкість інфузії, що підтримує седацию, реко-

мендовано 0,6-0,7 мкг/кг/год, а потім, по досягненню ефекту, її зменшувати до 0,3 мкг/кг/год (0,05 мкг/кг/хв).

Виходячи із фармако-економічних аспектів, темп введення вибирають таким чином, щоб загальна доза препарату навіть на вкрай тривалій ПС (понад 6 год) не перевищувала 200 мкг (1 ампула). Іншим чинником у виборі доз для підтримки є необхідність пробудження хворого (при амбулаторній седатії), що диктує необхідність суттєвого обмеження дози в останні 1-2 год ПС.

## ВИСНОВКИ

1. Пропрофол залишається основним препаратом для проведення короткотривалих ПС, проте проведення ним моноседатії, що не достатньо глибока, може супроводжуватися рухами пацієнта, а поглиблення ним седатії може спричинити порушення функції зовнішнього дихання.

2. Для проведення тривалої ПС оптимальними часто є поєднання пропрофолу з дексметомідіном, що дозволяє зменшити рухову активність пацієнта, суттєво знизити дози пропрофолу і викликавану ним депресію дихання.

3. З урахуванням довшого початку дії дексметомідину цей препарат доцільно вводити першим, мінімум за 3-5 хв до проведення болочих маніпуляцій чи неприємних маніпуляцій; у гемодинамічно стабільних пацієнтів болосний спосіб введення дози до 1 мкг/кг протягом кількох хвилин є цілком безпечним та ефективним.

4. З урахуванням довшого періоду напіввиведення дексметомідину основну дозу препарату бажано вводити на початку середньотривалої ПС або в першій половині довготривалої ПС; для пришивдшення прокидання пацієнта після ПС припиняти введення дексметомідину бажано не пізніше, ніж за годину до її завершення.

5. У дітей молодшого та середнього віку, які мають страх чи виражений дискомфорт перед входом до місця проведення процедури чи погано переносять встановлення венозного доступу, безпечним та ефективним способом премедикації є інтраназальне введення дексметомідину.

Фінансування / Funding  
Немає джерела фінансування / There is no funding source.  
Конфлікт інтересів / Conflicts of interest  
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest  
Етичне схвалення / Ethical approval  
Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.  
Надійшла до редакції / Received: 02.12.2022  
Після доопрацювання / Revised: 15.12.2022  
Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2022  
Опубліковано онлайн / Published online: 31.12.2022

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Moderate*

1. *Procedural Sedation and Analgesia, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology. Anesthesiology. 2018; 128(3):437-479.*
2. Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, et al. Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology. 2005;102(2):327-30.*
3. Lichtenbelt BJ, Olofsen E, Dahan A, et al. Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. *Anesth Analg. 2010;110(6):1597-606.*
4. Ruesch D, Neumann E, Wulf H, Forman SA. An allosteric coagonist model for propofol effects on  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$   $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptors. *Anesthesiology. 2012;116(1):47-55.*
5. Miner JR, Burton JH. Clinical practice advisory: Emergency department procedural sedation with propofol. *Ann Emerg Med. 2007; 50:182.*
6. Rigby-Jones AE, Sneyd JR. Propofol and children – what we know and what we do not know. *Paediatr Anaesth. 2011;21(3):247-54.*
7. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, et al. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology. 1997;87(6):1549-62.*
8. Kaisti KK, Metsähonkala L, Teräs M, et al. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology. 2002;96(6):1358-70.*
9. Jalota L, Kalira V, George E, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ. 2011; 342:d1110.*
10. Irwin MG, Chung CKE, Ip KY, Wiles MD. Influence of propofol-based total intravenous anaesthesia on peri-operative outcome measures: a narrative review. *Anaesthesia. 2020; 75 Suppl 1:e90.*
11. Dahan A, Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E. Influence of propofol on the control of breathing. *Adv Exp Med Biol. 2003;523:81-92.*
12. Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E, Romberg RR, et al. Response surface modeling of remifentanyl-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology. 2003;98(2):312-22.*
13. Jonsson MM, Lindahl SG, Eriksson LI. Effect of propofol on carotid body chemosensitivity and cholinergic chemotransduction. *Anesthesiology. 2005;102(1):110-6.*
14. Goodman NW, Black AM, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. *Br J Anaesth. 1987; 59(12):1497-503.*
15. Zucker M, Kagan G, Adi N, et al. Changes in mean systemic filling pressure as an estimate of hemodynamic response to anesthesia induction using propofol. *BMC Anesthesiol. 2022; 22:22(1):234.*
16. de Wit F, van Vliet AL, de Wilde RB, et al. The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *Br J Anaesth. 2016;116(6):784-9.*
17. Lichtenbelt BJ, Olofsen E, Dahan A, et al. Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. *Anesth Analg. 2010;110(6):1597-606.*
18. Fodale V, La Monaca E. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf. 2008;31(4):293-303.*
19. Pesić V, Milanović D, Tanić N, et al. Potential mechanism of cell death in the developing rat brain induced by propofol anesthesia. *Int J Dev Neurosci. 2009;27(3):279-87.*
20. Cattano D, Young C, Straiko MM, Olney JW. Subanesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain. *Anesth Analg. 2008;106(6):1712-4.*
21. Olutoye OA, Baker BW, Belfort MA, Olutoye OO. Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol. 2018 Jan;218(1):98-102.*
22. Malhotra A, Yosh E, Xiong M. Propofol's Effects on the Fetal Brain for Non-Obstetric Surgery. *Brain Sci. 2017 Aug 18;7(8):107.*
23. Glass PS, Bloom M, Kearse L, et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology. 1997;86(4):836-47.*
24. San-juan D, Chiappa KH, Cole AJ. Propofol and the electroencephalogram. *Clin Neurophysiol. 2010;121(7):998-1006.*
25. Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother. 2007;41(2):245-52.*
26. Tobias JD. Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med. 2007;8(2):115-31.*
27. Irola T, Vilo S, Manner T, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol. 2011;67(8):825-31.*
28. Yoo H, Irola T, Vilo S, et al. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol. 2015;71:1197-207.*
29. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology. 2000;93:382-94.*
30. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet. 2017;56(8):893-913.*
31. Wang L, Wang S, Qi J, et al. Impact of CYP2A6 gene polymorphism on the pharmacokinetics of dexmedetomidine for premedication. *Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(9):917-922.*
32. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. *Br J Anaesth. 2002;88(5):669-75.*

33. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382–94.
34. Wang DS, Kaneshwaran K, Lei G, et al. Dexmedetomidine Prevents Excessive  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Type A Receptor Function after Anesthesia. *Anesthesiology*. 2018;129(3):477–489.
35. Angst MS, Ramaswamy B, Davies MF, Maze M. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology*. 2004;101(3):744–52.
36. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous anesthetics. In: Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, et al., editors. *Miller's anesthesia*. 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. p. 854–9.
37. Marhofer D, Kettner SC, Marhofer P, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):438–42.
38. Мінка Н.В., Кобеляцький Ю.Ю. Досвід використання дексмедетомідину в якості ад'юванту анестезіологічного забезпечення в офтальмохірургії. *Медицинські перспективи*. 2021. Т. 26, № 1. С. 128–135.
39. Xi C, Sun S, Pan C, et al. Different effects of propofol and dexmedetomidine sedation on electroencephalogram patterns: Wakefulness, moderate sedation, deep sedation and recovery. *PLoS One*. 2018; 13(6):e0199120. doi:10.1371/journal.pone.0199120.
40. Talke P, Stapelfeldt C, Garcia P. Dexmedetomidine does not reduce epileptiform discharges in adults with epilepsy. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2007;19(3):195–9.
41. Kitajima Y, Hashizume NS, Saiki C, et al. Effect of dexmedetomidine on cardiorespiratory regulation in spontaneously breathing adult rats. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262263. Published 2022 Jan 14. doi:10.1371/journal.pone.0262263.
42. Lee SH, Choi YS, Hong GR, Oh YJ. Echocardiographic evaluation of the effects of dexmedetomidine on cardiac function during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*. 2015;70:1052–9.
43. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893–913.
44. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, et al. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology*. 2008;108(2):225–32.
45. Kitajima Y, Hashizume NS, Saiki C, et al. Effect of dexmedetomidine on cardiorespiratory regulation in spontaneously breathing adult rats. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262263. Published 2022 Jan 14. doi:10.1371/journal.pone.0262263.
46. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I. crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004;101(5):1066–76.
47. Lodenius A, Ebberyd A, Ha'rdemark Cedborg A, et al. Sedation with dexmedetomidine or propofol impairs hypoxic control of breathing in healthy male volunteers: a nonblinded, randomized crossover study. *Anesthesiology*. 2016;125:700–15.
48. Ho AM-H. Central apnoea after balanced general anaesthesia that included dexmedetomidine. *Br J Anaesth*. 2005;95:773–5.
49. Maroof M, Khan RM, Jain D, Ashraf M. Dexmedetomidine is a useful adjunct for awake intubation. *Can J Anaesth*. 2005;52(7):776–7.
50. Loomba RS, Villarreal EG, Dhargalkar J, et al. The effect of dexmedetomidine on renal function after surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(3):287–297.
51. Wu XH, Cui F, Zhang C, et al. Low-dose dexmedetomidine improves sleep quality pattern in elderly patients after noncardiac surgery in the intensive care unit: a pilot randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2016;125:979–991.
52. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1893–1902.
53. Yao Y, Sun Y, Lin J, et al. Intranasal dexmedetomidine versus oral midazolam premedication to prevent emergence delirium in children undergoing strabismus surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Dec;37(12):1143–1149.
54. Li A, Yuen YM, Goulay-Dufay S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine. *Br J Anaesth*. 2018;120:960–968.
55. Iriola T, Vilo S, Manner T, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(8):825–31. Yoo H, 2015;71:1197–207.
56. Liu H-C, Lian Q-Q, Wu F-F, et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine after short intravenous infusion in Chinese children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2016.
57. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care: a pooled analysis. *Paediatr Anaesth*. 2009;19:1119–29.
58. Mason KP, Robinson F, Fontaine P, Prescilla R. Dexmedetomidine offers an option for safe and effective sedation for nuclear medicine imaging in children. *Radiology*. 2013;267:911–7.
59. Mekitarian Filho E, Robinson F, de Carvalho WB, et al. Intranasal dexmedetomidine for sedation for pediatric computed tomography imaging. *J Pediatr*. 2015;166(1313–15):e1.
60. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care: a pooled analysis. *Paediatr Anaesth*. 2009;19:1119–29.
61. Ni J, Wei J, Yao Y, et al. Effect of dexmedetomidine on preventing postoperative agitation in children: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128450.
62. Hannivoort LN, Eleveld DJ, Proost JH, et al. Development of an optimized pharmacokinetic model of dexmedetomidine using target-controlled infusion in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2015;123:357–67.
63. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care: a pooled analysis. *Paediatr Anaesth*. 2009;19:1119–29.

PYLYPENKO M., MYKHAYLOV B.

## PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF PROPOFOL AND DEXMEDETOMIDINE DURING ELECTIVE PROCEDURAL SEDATIONS AND CHARACTERISTICS OF THEIR COMBINATION (LITERATURE REVIEW)

**Summary.** In the previous publication, we outlined the general principles of procedural sedation (PS), the depth of suppression of consciousness and spontaneous motor activity, the minimum quantity of patients' pre-procedural examinations and the aspects of informed consent obtaining. The principles of vital signs monitoring, patients' immobilisation, and the detection and treatment of adverse events have been described. A key aspect of the PS is the readiness to ensure patency of the airways and oxygenation at least one level deeper than the existing level of the PS.

In this publication, attention is focused on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol and dexmedetomidine - the main drugs for elective PS and on the combination between them. In a future publication, we plan to characterize other key medications for PS, such as midazolam, ketamine, thiopental, and fentanyl.

Propofol is a short-track anaesthesia drug, and it was the most widely distributed in the 21st century because after its use patients quickly and fully regain consciousness. At the same time, to achieve the necessary deep level of sedation and prevent unintended movements of the patient, it is often required to use high doses of propofol that can cause clinically significant suppression of the patency of the upper respiratory airways, depth of breathing, and hemodynamic. Therefore, in this publication, we promote the implementation of multimodal sedation and analgesia with the use of moderate doses of several drugs, which allows a significant reduction in the dose of propofol and thus increase the safety of PS. Dexmedetomidine has both sedative and analgesic properties with a minimal effect on the patency of the upper airways and the depth of breathing, thus is the best drug to combine with propofol in PS.

In children, intranasal administration of dexmedetomidine and midazolam is an important alternative method of premedication, which provides a gentle entry into sedation and prevents the child's stress reactions to the placement of a venous catheter. Although the use of dexmedetomidine in children's practice is still "off-label" and outside the indications approved by the FDA in this publication we provide evidence to justify its safety and effectiveness of its usage in paediatrics PS.

**Keywords:** procedural sedation, propofol, dexmedetomidine, pharmacokinetics, pharmacodynamics, induction in sedation, maintenance of sedation, analgesia, respiratory depression.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

ПІЛИПЕНКО М.М. – концепція статті написання статті, збір та обробка даних, пошук літератури, написання статті  
 МИХАЙЛОВ Б.В. – збір та обробка даних, пошук літератури, написання статті





ЛИСЕНКО В.І.

## АНЕСТЕЗИОЛОГІЯ У СВІТЛІ ТРАНСФОРМАЦІЙ ТЕОРІЇ СТРЕСУ ТА АДАПТАЦІЇ. ПЕРСПЕКТИВА ЧИ СКЕПТИЦИЗМ ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ?

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

В статті виконано спробу аналізу основних сучасних трансформацій положень теорії стресу та адаптації та можливості реалізації антистресорних адаптаційних реакцій загальної анестезії. Встановлено, що одним з центральних неспецифічних механізмів стресорного пошкодження є стимуляція вільно-радикальних процесів в результаті доволі частоті супутньої гіпоксемії/гіпоксії та прооксидантних ефектів катехоламінів. Приводяться дані щодо регуляторних та адаптивних впливів вільно-радикальних продуктів на регуляцію експресії генів та посилення продукції антистресорних білків, стимуляцію біогенеза мітохондрій і нормалізацію енергообміну. Приведені дискусії «апологетів» адаптології про «інтегральні» показники типу адаптації та функціональний стан організму. Зроблено акцент на розумінні анестезіологом того, що організм є відносно відкритою самоорганізуючою та самоструктурованою диссипативною системою, а також критичний погляд на математичний метод оцінки адаптаційних процесів в організмі.

**Ключові слова:** стрес, антистресорний захист, адекватність анестезії, функціональні системи.

*Кожна з двох частин медицини не що інше як наука,  
але одна з них – це наука про основи медицини,  
а інша – про те, як її застосовувати.  
Першій з цих частин надано назву науки  
або теорії, а другій – назва практики.*

Абу Алі Ібн Сіна, «Канон лікарської науки»

Вивчення стресу озброїло медицину теорією, що дозволяє глибше проникати у механізми хвороб та обґрунтувати деякі види лікування. В останні роки опубліковано ряд наукових досліджень, що суперечать деяким положенням колишньої теорії стресу та адаптації [1, 2, 3, 4, 5, 6], що вимагає критичного переосмислення клініцистами нових концепцій закономірностей стресорного пошкодження та розгоргання адаптаційних реакцій цілісного організму в екстремальних станах, можливості їх використання в практиці.

Термін «адаптація» (приспосовання – Г. Сельє, 1960) і «стрес» є загальнонауковим поняттям, зміст якого у галузях науки, особливо в медицині, не повинен допускати численних різночитань [3]. Однак зберігається тенденція поширювати поняття «стрес» на найрізноманітніші реакції, викликані подразниками будь-якої сили, а не лише сильни-

ми, що не могло не завдати шкоди великому числу медико-біологічних наукових дисциплін. Протягом тривалого часу стрес – стереотипна відповідь організму на грубу ушкоджуючу силу (на сильні дії будь-якої природи) – була єдиною описаною неспецифічною адаптаційною реакцією організму. Це пояснюється тим, що реакція стрес набула великої популярності, а інші реакції були виявлені значно пізніше і ще не увійшли в «науку усталених уявлень» [2, 3].

Дослідження реакцій та станів організму у відповідь на екстремальні впливи було розпочато раніше формування концепції Г. Сельє у 1936 р. Відкриття Г. Сельє неспецифічних реакцій організму було «підготовлено» роботами багатьох його попередників. Дослідження К. Бернара, І. М. Сеченова, І. П. Павлова, А. А. Ухтомського, Н. Є. Введенського, А. Д. Сперанського, В. Б. Кеннона та інших авторів багато в чому і на багато років визначили не згасання інтересу дослідників до проблем адаптації та з'явилися провісниками появи панівної на сьогодні концепції загального адаптаційного синдрому.

Початком «ери загального адаптаційного синдрому» (стресу) прийнято вважати появу 1936 р.

Для кореспонденції:

ЛИСЕНКО ВІКТОР ЙОСИПОВИЧ, д. мед. наук, професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ХМАПО,  
тел. 0635607469. Lysenkoprofanest@gmail.com



у журналі «Nature» статті канадського вченого Н. Selye під назвою: «Syndrome produced by Diverse Noxious Agents» («Синдром, викликаний різними агентами, що ушкоджують»). Про відкриття «синдрому відповіді на пошкодження як таке», який спочатку включав «тріаду» виявлених в органах і тканинах змін у вигляді стимуляції кори надниркових залоз, атрофії тиміко-лімфатичного апарату та шлунково-кишкових виразок було повідомлено в 1936 р. Спочатку замість терміну «стрес» при характеристиці відкритого ним синдрому автор використовував терміни «пошкоджуючий» або «шкідливий» [Н. Selye, 1936]. Н. Selye виділено три стадії розгортання стрес-синдрому: реакцію тривоги (alarm reaction); стадію резистентності (stage of resistance); стадію виснаження (stage of exhaustion) [7, 8].

Перевищення летального рівня сили впливу стресора вже реакція тривоги може закінчитися загибеллю організму, що, швидше за все, пов'язане зі стрімким перебігом у найкоротші терміни всіх трьох стадій стресу. Наявність стадії резистентності при стресі навела Г. Сельє на думку про роль стресу в адаптаційних процесах організму.

Г. Сельє описує зміни залоз, органів, тканин, «білої» крові та метаболізму у стадії тривоги, проте не представлено докладного опису їхнього стану у стадії резистентності. Відзначено лише, що для стадії резистентності характерна деяка нормалізація діяльності залоз внутрішньої секреції та тиміко-лімфатичної системи та анаболізм із відновленням нормальної ваги тіла.

Виникають питання [2]: як зрозуміти значення та послідовність окремих фаз при стресі? Чи є біологічний сенс у першій стадії стресу – реакції тривоги? При зустрічі з сильним подразником основне завдання – за будь-яку ціну отримати енергію в короткий термін, щоб забезпечити необхідні умови для «битви» або «втечі». Нехай невідгидний, проте швидкий вихід енергії мобілізується адреналіном і глюкокортикоїдами за рахунок розпаду жирів, вуглеводів і білків (передусім, лімфоїдної тканини). Глюкокортикоїди у великих кількостях пригнічують тимус, лімфатичні залози, виробництво лімфоцитів, імунні реакції, а також протизапальну дію, тобто. пригнічують діяльність захисних систем організму (відомо, що запальна реакція у процесі еволюції виникла як захисна реакція). Мінералокортикоїдні гормони, які надають протилежний вплив протягом запального процесу, навпаки, пригнічені. Г. Сельє писав, що при цьому реалізується синтоксичний механізм захисту від агресора, що допомагає з ним співіснувати, на відміну від кататоксичного механізму, спрямованого на знищення агресора, з розвитком запальної реакції, яка може мати тяжкі наслідки для організму. Це можливо завдяки включенню при стресі основних синтоксичних гормонів – глюкокорти-

коїдів, що пригнічують і запальну реакцію, та інші захисні реакції, наприклад, імунну [9, 10]. Якби не розвивалася імунодепресія, то при стресі в умовах пошкодження тканин у постстресорний період могли б виникнути аутоімунні захворювання [12]. Усі численні дослідження впливу на метаболізм різних екстремальних чинників свідчать, що вони викликають великі енергетичні витрати і переважання процесів катаболізму над процесами анаболізму [6, 11, 16, 24, 58, 60, 68].

Таким чином, зміни в ендокринній системі в реакцію тривоги є, по суті, не «закликом до зброї», а «заклик до роззброєння». За висловом Л. Х. Гаркави з співавт., [2] реакція організму у відповідь на надзвичайні обставини спочатку не пошкоджуюча, а захисна, а остаточно адекватна відповідь організму надмірним йому діючим силам призвела б його до загибелі. Що ж до біологічної доцільності, то дуже спірною щодо цього є реакція стресу. Реакція тривоги – це типовий приклад того випадку, коли захист досягається ціною пошкодження. Ось чому Г. Сельє влучно назвав стрес «синдромом хвороби взагалі».

Ще в 1972 р. Р. М. Баєвський пише, що «...три стадії загального адаптаційного синдрому, описаного Г. Сельє стосовно гострих дослідів на тваринах не можуть бути використані в практиці оцінки стану людини, що піддається впливу неадекватних факторів» і пропонує класифікацію станів організму за ступенем напруги регуляторних систем [11]. Він також зазначає: «Загальний адаптаційний синдром полегшує діяльність перенапружених структур біосистеми і тому є раціональним та біоенергетично доцільним».

Як зазначив В. Г. Єрющин: «Не можна не бачити, що концепція стресу адекватно описує лише патологічні стани. Спроби поширити її положення на розуміння всього спектра природних реакцій призводить або до беззмістовного розширення поняття «стрес», або до того, що аварійні, явно екстремальні механізми пристосування доводиться трактувати як фізіологічну норму» [14].

В світлі концепції W. B. Cannon (1929, 1932) про гомеостаз і відкриття Н. Selye неспецифічного адаптаційного синдрому набувало достатніх підстав для існування. Г. Сельє [7] пише: «Ми назвали цей синдром «загальним» тому, що він викликається лише тими агентами, які призводять до загального стану стресу..., і, у свою чергу, викликає генералізоване, тобто системне захисне явище». Надалі він відзначає, що «навіть такі цілком фізіологічні стимули, як короткочасна м'язова напруга, психічне збудження або короткочасне охолодження, вже викликають певні прояви тривожної реакції, наприклад стимуляцію кори надниркових залоз». Стрес – це аромат і смак життя і уникати його може лише той, хто нічого не робить... І тут уже не йдеться про синдром, що включає описану «тріа-

ду» змін у відповідь на екстремальні впливи, що пошкоджують. Ще невизначено дано визначення стресу [8] у книзі Г. Сельє «Стрес без дистресу»: «стрес є неспецифічна відповідь організму будь-яку пред'явлену йому вимогу». Що ж сталося з теорією Г. Сельє у зв'язку із подальшою трансформацією внутрішнього змісту терміна «стрес»? Як зауважує багато фізіологів з цього моменту термін «стрес» перестав бути конкретним фізіологічним поняттям і став розхожим «публічним» терміном, що в принципі означає що завгодно. Формулювання в концепції Н. Selye (1952) про «коригуючу» участь «кондиційних факторів» у загальній неспецифічній реакції організму дозволило багатьом дослідникам [Ф. З. Меєрсон, 1981; Ф. З. Меєрсон, М. Г. Пшеннікова, 1988; Ст. Н. Платонов, 1988; Ю. В. Верхошанський, 1998; А. Kochanska-Dziurowicz, W. Gawel, T. Gabrys, 1998; D. Dasheva, 1998; Кривощоков С.Г., 2012 та ін.] вільно відносити до «стресу» будь-які неспецифічні реакції організму на будь-які зовнішні або внутрішні впливи навіть без виявлення хоча б єдиного з описаних Г. Сельє (1936) «компонентів» загального неспецифічного синдрому. У зв'язку з цим Л. Х. Гаркаві зі співавт. зауважують: «...багато дослідників навіть не вивчають, чи розвивається після впливу комплекс змін, характерний стресу, свідомо вважаючи, що будь-який подразник викликає стрес [2, 3]. 1976 р. у статті «Концепція стресу. Як ми її уявляємо» Г. Сельє пише: «стрес є частиною нашого щоденного досвіду...» і «навіть у стані повного розслаблення спляча людина відчуває певний стрес...». Стрес за Г. Сельє вже не завжди результат пошкодження і його не слід уникати. У зв'язку з цим неспецифічній генералізованій реакції «стрес» Г. Сельє (1974, 1992) надана нічим не зрозуміла «можливість» здійснювати специфічні метаморфози в «дистрес» та «еустресс», поєднуючи всі ці реакції загальним терміном «стрес». Зрівняння синдрому, що включає стимуляцію кори надниркових залоз, атрофію тимио-лімфатичного апарату та шлунково-кишкові виразки з реакцією тільки кори надниркових залоз «некоректно». П.Д. Горизонтов (1980) зазначає: «... не можна вважати будь-яку адаптивну реакцію організму стресовою».

Особливо слід зазначити, що Г. Сельє як вчений, розуміючи неминучість розвитку науки і внесення змін до представленої ним теорії «загального адаптаційного синдрому» пише: «Немає нічого шкідливішого для прогресу, ніж твердолобе відстоювання наших упереджених уявлень».

Відаючи належне науковим заслугам Г. Сельє вчені всього світу, перш за все, визнають його роль у розробці проблем адаптації.

Термін «стрес» і сьогодні не набув свого справжнього фізіологічного сенсу і продовжує трактуватися у своїх дослідженнях багатьма вченими [16, 18, 31, 42, 50, 73]. У дискусіях між авто-

рами «теорій адаптації», звучать звинувачення на відсутність у багатьох системного підходу [3, 35, 39, 42, 43, 57, 72], що призвело до штучного виділення авторами [16, 17] лише частини неспецифічного ланцюга адаптації (стрес). Критикується також перебільшена роль нуклеїнових кислот та «стрес-білків» у клітинах як «домінуючої системи» процесу адаптації [15, 16, 17], що однозначно призводить до позитивних (у сенсі підвищення її функції: «адаптацією є лише та реакція, яка збагачує організм, що розвивається новими структурно-енергетичними потенціалами») змін у «системі, відповідальній за адаптацію». Якщо ж припустити, що саме стрес є рушійною силою адаптаційних процесів, то згідно з концепцією Ф.З. Меєрсона абсолютна адаптація до впливу стресора має відбуватися мало не моментально. В іншому випадку, при багаторазовій відповіді на дію стресора, організм, реалізуючи ефект своєї взаємодії з даним фактором у вигляді реакції та стану «стрес», неминуче «прийшов» би до патології («...при стресі порушуються практично всі види обміну...») Х. Хайдарліу, 1980; «перенесений стрес істотно порушує адаптивні функції коронарного кровообігу» і «після припинення стресорного впливу спостерігаються порушення метаболізму, функції та структури серця, які не тільки є реакцією на стрес, але призводять до стійких осередкових пошкоджень, що зберігаються після того, як сам стрес минув» – Ф. З. Меєрсон, М. Г. Пшеннікова, 1988) задовго до досягнення стану адаптованості до цього фактора [3]. Штучне виділення та перебільшення ролі білкового обміну призводить до висновків окремих послідовників Ф.З. Меєрсона та М.Г. Пшеннікової про те, що «специфічний білок визначає специфічну функцію тканин» [20, 25, 72, 73 та ін]. Але безсумніву і те що, стрес несе у собі елементи ушкодження, зокрема, не дозволяє погодитися з авторами [15, 16, 17], які вважають стрес головною рушійною силою адаптації. Стрес «...включає як неспецифічне ушкодження, так і неспецифічні захисні реакції».

Адаптація не обов'язково повинна призводити до збільшення функції [78, 39].

Поняття про пристосування організму до середовищ ширше поняття про компенсацію. У той час як під першим прийнято мати на увазі будь-які прояви адаптації організму, під другим розуміють лише ті зміни, які зумовлюють відновлення чи заміщення функцій організму після тих чи інших його ушкоджень [19, 78]. В процесі пристосування організму завжди беруть участь обидва антагоністичні компоненти його життєдіяльності – і посилення, і послаблення функцій. У цьому інтенсифікація одних завжди супроводжується гальмуванням інших [78].

І. Пригожиним та І. Стенгерс (1986) описано поведінку складних відкритих коливальних систем

далеко від стану рівноваги. І. Р. Пригожин розглядає самоорганізацію як процес утворення дисипативних структур, що утворюються та зберігаються при розсіюванні (дисипації) енергії. Будь-яка мала зовнішня флуктуація може перевести систему на новий, більш впорядкований стан, тобто сприяти самоорганізації та еволюції системи. Переломний момент існування системи, коли, на думку авторів, поведінка системи непередбачувана, вони називають точкою біфуркації.

Поведінка живих систем не укладається в рамки класичної термодинаміки – термодинаміки лінійних незворотних процесів, що протікають поблизу стану термодинамічної рівноваги. І. Пригожин та І. Стенгерс (1986) сформульовано принцип «упорядкованості через флуктуації» та висунуто теорію розвитку відкритих систем (дисипативних структур) на основі термодинаміки незворотних нелінійних процесів. Стріла часу грає значну роль у формуванні структур як у фізичних науках, так і в біології. «Підтримка організації у природі не досягається (і не може бути досягнуто) управлінням з єдиного центру». Якщо ми маємо дисипативні структури, поява їх у системі свідчить про когерентні процеси, що йдуть на надмолекулярному рівні, відображенням чого є абсолютно своєрідні їх властивості, що проявляються в біохімічних циклах, компонентами яких служать ферменти, що працюють у коливальному режимі. Яку гілку «вибирає система, вирішують флуктуації» [41].

В даний час патофізіологи [14, 39] розглядають організм як відкриту нерівноважну, багаторівневу, неієрархічну систему для якої характерна фрактальність функцій яким властива значна автономність, тобто «циклічні процеси і чергування станів його елементів зберігають значну свободу і осцилюють навколо якихось граничних або оптимальних значень в режимі випадкової варіації». Після розвитку міжгалузевої науки синергетики, створеної Г. Хакеном (1985) яка займається вивченням поведінки складних систем, що самоорганізуються, процеси, що відбуваються в живих системах, отримали своє пояснення в термінах цієї науки. На відміну від неживих систем, у яких, згідно з другим початком термодинаміки відбувається лише зниження впорядкованості і, відповідно, зростання ентропії, що призводить до незворотної рівноваги, в процесі розвитку живих систем ентропія може не тільки зростати, але і зменшуватися, тобто, вони здатні до виробництва негентропії [2, 22, 35].

Так, при стресі найбільші енергетичні витрати, і хоча сам організм не в змозі вибрати малий фактор, що діє з навколишнього середовища, його можна перевести в сприятливі реакції, «нав'язуючи» слабкі впливи, що дозуються за певними законами. І це буде легший і тому більш прийнятний для організму шлях [2].

Крім того, аналізуючи факти про перехід з однієї реакції на іншу найлегше і без порушень в організмі ці переходи здійснюються на високих рівнях реактивності, особливо за підвищеної активації. Саме завдяки частим «перескокам» з реакції на ареакивність організм використовує при підвищено-активаційній ареакивності і ту, й іншу систему підтримки гомеостазу [2].

В основі вікових змін, крім генетичної програми, лежать закономірності розвитку двох систем регулювання гомеостазу: періодичної системи адаптаційних реакцій та системи ареакивності. В адаптаційних реакціях у цей період успішно працює принцип пріоритетності слабких впливів (молодому організму властива висока чутливість та реактивність), пов'язаний з періодичністю реакцій; принцип дискретності; принцип новизни, що сприяє переважанню в мозку помірного збудження, а в організмі – реакції активації. Роль адаптаційних реакцій полягає насамперед у забезпеченні умов успішного виконання генетичної програми до функції розмноження. Разом з тим, в організмі як у коливальній системі вже в цьому віці починає проявлятися ефект неповернення до вихідного стану, хоча це виражено, головним чином, при великих навантаженнях та хворобах. Після завершення зростання та фізичного розвитку роль періодичних систем адаптаційних реакцій та станів ареакивності збільшується. Це призводить до зниження рівня реактивності (підвищення поверху), до ослаблення дії принципу пріоритетності слабких стимулів [2]. За термінологією В.М.Дільмана (1987) починає працювати закон відхилення гомеостазу, який пояснюється ним, в першу чергу, зниженням порогів гіпоталамуса до гальмування. Залежно від типу реакції зміни в організмі при старінні та швидкість старіння бувають різними. Однак якщо зростання та розвиток генетично детерміновані, то шлях до старіння має, мабуть, багато ступенів свободи. Зниження рівнів реактивності відбувається з різною швидкістю у різних людей, але в міру старіння навіть в одній й тій ж людини у час, і найбільше пов'язані з відкритістю живої системи (В.І.Донцов, 1992).

У монографії «Антистресорні реакції та активаційна терапія» [1, 2] автори не називають стрес загальним адаптаційним синдромом (ЗАС), як називав його Г. Сельє коли не були відомі інші неспецифічні адаптаційні реакції. У відповідь на дії щодо слабких чи середніх за силою подразників роботами авторів «загальної теорії адаптаційних реакцій» доведено існування кількох типів неспецифічних антистресорних реакцій: реакція тренування та реакція активації, підрозділених на спокійну та підвищену. Зміни за кожної їх відмінні як від стресу, так і одного від другого і за своїм характером близькі до різних варіантів нор-



ми. Адаптація організму до різноманіття факторів середовища, здійснюється у всьому величезному діапазоні їх кількісних значень. *Отже, те, що вважалось «загальним» адаптаційним синдромом, було «приватною» реакцією на дуже сильний подразник, як є «приватною» у цьому сенсі будь-яка інша взята окремо адаптаційна реакція з безлічі реакцій різних рівнів реактивності; а «загальний адаптаційний синдром» насправді це вся Періодична система адаптаційних реакцій.*

Найбільш ефективними, енергетично вигідними є антистресові реакції тренування та активації високих рівнів реактивності, що говорить про особливу роль слабких подразників [2]. Важливо те, що сприятливі для організму антистресові реакції можна викликати за допомогою слабких діючих факторів навіть на тлі дії сильних і патогенних подразників, що триває [1]. Така висока чутливість до слабких збурень характерна для відкритих нерівноважних складних коливальних систем – структурного, енергетичного, інформаційного гомеостазу, до яких належить організм. Підходить цієї групи фізіологів, сутнісно, близькі системі І.А. Аршавського [27].

Використовуючи ефекти превентивного знеболювання, прекодиціювання міокарда, гіпотермію, інтервальне гіпоксичне тренування, фармпрепарати, наприклад, малі дози норадреналіну та інші, підвищують стійкість організму до стресових впливів. Ці фактори активують енергетику, мабуть, діють через загальний механізм пов'язаний з посиленням виділення катехоламінів (КА), яке підвищує утворення та окислення бурштинової кислоти, стимулюючи виділення КА. Виявлена система метаболічних зв'язків перетворення бурштинової кислоти та кетоглютарату (КГ) показує, що різні частини циклу Кребса активуються різними гормонами і не можуть йти монотонно. Справжній метаболізм це рухлива поперемінна пульсація катаболізму та анаболізму, коли йде відновлення по ходу роботи. Він лежить в основі нерівноважного метастабільного живого стану [22, 23, 35]. В останні десятиліття вивченню стану біоенергетики за різної патології надається велике значення [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 74, 98]. Підвищення запасу міцності енергетичної системи дозволяє починати реакцію на зовнішні впливи не з витрат, а з посилення відновлювальних процесів. Дуже умовно початкову анаболічну фазу якби умовно можна поставити попереду двофазної кривої відповіді на більш сильні впливи [22, 23]. Завдяки попереднім напруженням збудливе утворення отримує можливість не напружуватися з початку нового подразнення. Ефективність використання випереджувальної анестезії та безперервної інфузії субнаркозичних доз, зокрема кетаміну, можна пояснити підвищенням захисних реакцій у період агресії [29, 30, 32,

33]. Очевидно, це також дозволяє уникати надмірного пригнічення феномену «дефіциту збудження» і після операції, що забезпечує підвищення резистентності організму загалом і знижує частоту ускладнень [32, 33, 34]. Викликаючи цілеспрямовано потрібну адаптаційну реакцію організму з використанням зворотного зв'язку можна підійти до управління резистентністю організму, яку багато в чому визначає захворюваність, тяжкість перебігу хвороби, ефективність лікування. Реалізація антистресорних адаптаційних реакцій загальної анестезії відкриває перспективу для застосування в анестезіології та різних галузях медицини.

У той же час на думку [Л.Х.Гаркави з співавт., (1999), Меерсон та ін.], які вважають, що один показник «білої» крові може відобразити тип адаптаційної реакції цілісного організму. Ця думка повинна братися до уваги при спробах побудови висновків про рівень адаптованості організму, наприклад, виходячи з динаміки окремих біохімічних показників [3] чи функціональних показників серцево-судинної системи [16, 17]. Некритичне сприйняття і згода з кількісними принципами оцінки результатів певних адаптаційних процесів призвело до того, що ці результати сьогодні часто оцінюються за деякими «інтегральними показниками» [2, 15, 42, 73, 77 та інші] які і не мають відношення до власне процесу адаптації. Згідно з цією думкою, «не може бути будь-якої однієї константи, що відображає адаптивні зміни в організмі» [3].

Пошук слабкої ланки в тій чи іншій теорії, як зазначає С.Є. Павлов, насамперед має бути зумовлений щирим бажанням знайти відповіді на питання, що залишилися поза її увагою. Більше того, як і всі «важкі» питання в науці, він «тягне» за собою цілу низку не менш «важких», але від цього і вкрай цікавих питань.

Анестезіолог, як клінічний фізіолог, у своїй практиці повинен оцінювати функціональний стан організму, що відображає його адаптивні можливості за даними змін функцій та структур на даний момент будь-якої агресії. Термін «функціональний стан організму» (ФСО), що широко використовується, при оцінці будь-якої біологічної системи, деякі вчені вважають абсолютно некоректним поняттям. Пояснюється це недостатністю наших знань про інтегративну діяльність організму та відсутністю методів контролю такої з одночасним ухилом сучасних досліджень у бік вивчення частковостей [2, 3, 35, 36]. П.К. Анохін [37, 38] у своїх роботах підкреслював, що компоненти будь-якої функціональної системи (ФС) це не органи та тканини, а саме функції, які є похідними «діяльності» тих чи інших органів і тканин, які можуть брати участь і об'єднуватися на основі одночасного збудження під час виконання тієї чи іншої функції організму». Хоча за П.К. Анохіним кінцевий резуль-



тат буде забезпечений однією і тією ж ФС його учні аргументують, що організму ніяк не байдуже, якою ціною він отримує той чи інший результат, але і те, як він отриманий [39, 40 та інші]. При розвитку реакції може бути задіяний лише якийсь мінімум живих структур, тобто, резонансне підживлення енергією при реакціях обмежене. Принцип мінімальності витрат зусиль для отримання того чи іншого результату панує в живій природі. *Таким чином в визначення функціональної системи повинні бути введені не тільки всі параметри кінцевого результату її роботи, але і параметри процесу, який призводить до конкретного кінцевого результату.* Це дає можливість розбити цей процес на скільки завгодно дрібні складові (елементи функціональної системи), кожен з яких так само як і цілісна ФС матиме свій системоутворюючий фактор – проміжний (стосовно кінцевого результату цілісної ФС) результат. Таким чином, зміни як самого результату роботи тієї чи іншої системи та її параметрів, так і зміни параметрів процесу, завдяки якому було отримано конкретний результат, завжди свідчать про формування принципово іншої ФС.

На думку Г.А.Шифрина еталоном, придатним для оцінки функціональної спроможності організму служить належний транспорт кисню та енергоресурсів, необхідний для підтримки готовності до динамічного самооновлення [25, 42]. Л.Х. Гаркаві із співавт. під функціональним станом організму мають на увазі, перш за все, тип адаптаційної реакції або стан ареактивності та рівень реактивності, в якому знаходиться організм у цілому [2]. Фізіологи та клініцисти вважають, що ФСО – це інтегральна характеристика стану здоров'я, яка відображає адаптивні можливості організму та оцінюється за даними змін функцій та структур в даний момент при взаємодії з факторами зовнішнього середовища [36, 42] і може бути використана в інтегративній фізіології.

В останні роки минулого століття відзначався поворот у бік «інтегративної фізіології» (Knobil E., 1990; Boyd C, Nobile D., 1993; Folkov B., 1994; Судаков К.В., 1995), а також у клінічній медицині: «Научные основы интегративной медицины» [42]. Провідну роль в процесі інтеграції займає нейрофізіологія. Раніше запропонована «Теорія функціональних систем організму» (П.К. Анохін, 1975), а потім і назва для нової фізіології: «наука про функціональні системи», (Weibel E.K., Noble D., 1997) куди увійдуть і морфологія, і біологія розвитку, і фармакологія, у союзі з клітинною та молекулярною біологією [43]. *Не побачивши цілого, неможливо зрозуміти внутрішньої простоти та логічності Природи. Як же зупинити кризу, що розвивається? Моя відповідь: почати з об'єднуючої теорії* [Г. Лінг, 2017].

Різні функціональні стани організму пов'язані з розвитком різних загальних реакцій або різних

станів ареактивності, які відрізняються один від одного за комплексом характеристик в організмі та його підсистемах [1, 2]. Фактично, для анестезіолога оцінка реакції організму у відповідь на будь-які впливи – це один з основних шляхів підтримки необхідного для життя гомеостазу. Інший шлях підтримки гомеостазу: відсутність реакції (ареактивність), незважаючи на зміну факторів, що діють, вважається теж важливим. Утримання різними функціональними системами різних фізіологічних показників на певному рівні, що забезпечує нормальний метаболізм, визначає зрештою гомеостаз-гомеокінез. Об'єктами гомеостатичного регулювання виявляється лише частина її найважливіших показників, причому з різним ступенем стабілізації. До найбільш суворо стабілізованих констант внутрішнього середовища відносяться іонний, кислотно-лужний склад плазми крові, вміст в артеріальній крові  $O_2$ ,  $CO_2$ , цукру та ін. Однак, провідним фактором стабілізації є показники артеріальної крові, що надходить до органів і тканин [44]. Стабілізація рівнів певної сукупності показників артеріальної крові при нерівномірному споживанні  $O_2$  тканинами та органами забезпечується за рахунок регуляторних змін активності внутрішніх органів, що підтримують ці показники [37, 39, 44].

Хірургічне втручання може спричинити складну стресову реакцію, яка визначається гемодинамічними, метаболічними, ендокринними та запальними змінами, що практично неможливо оцінити адекватність анестезії за будь-яким одним критерієм, а переломні моменти в операційній відбуваються щохвилини. Загальна анестезія сама по собі призводить до змін гомеостазу-гомеокінезу ще до приєднання операційної травми і фактично є компонентом операційного стресу. Сьогодні визнано концепцію, що обґрунтовує необхідність активних терапевтичних впливів на компоненти стрес-реакції. Відбулася відмова від поняття «стрес-норми», але ще зустрічається в деяких публікаціях [31, 50 та ін]. Механізми центральної взаємодії різних загальних анестетиків при їх поєднаному використанні в умовах багатокомпонентного наркозу залишаються майже невідомими [51]. До відомих механізмів прояву «операційного стресу» відносять не тільки нейроендокринні та метаболічні зрушення, одним із центральних неспецифічних механізмів стресорного ушкодження є стимуляція вільнорадикальних процесів (оксидативний стрес). Оксидативний стрес та апоптоз індують: гіпоксія/ішемія, реперфузія, сепсис, синдром системної запальної відповіді з високим рівнем цитокінів, стресові ситуації, трансплантації органів, ішемії при серцево-судинних захворюваннях, деякі хіміотерапевтичні препарати, токсини, гіпертермічні реакції та інші критичні стани [28, 29, 50, 58, 62, 60, 68, 71]. Лідуючим

патогенетичним механізмом більшості цих станів є гіпоксія з порушенням тканинного дихання, що ініціює дискоординацію та дезінтеграцію енергетичного та пластичного обміну [40, 42, 45, 25, 52, 58]. *Без кисню не утворюється енергія, але без енергії не засвоїться кисень, тобто гіпоксія це енергозалежний стан.* Відновлення метаболічного гомеостазу можливе при включенні складної ланки адаптаційно-компенсаторних метаболічних механізмів з переходом організму від стресс-реакції до адаптації [25, 40, 49, 54, 58,]. Одним із суттєвих та швидкодіючих механізмів відновлення метаболічного гомеостазу є модуляція стадій енергопродукції, в основному локалізованих в функціональних структурах мітохондрій, метаболічний стан яких забезпечується киснем та субстратами [22, 30, 42, 44, 45, 56]. Однак дослідження свідчать, що період ранньої адаптації до гіпоксії передуює порушенням гемодинаміки, а тому усувати мітохондріальну дисфункцію слід у ранні терміни до гемодинамічних розладів [21, 22, 26, 45, 53, 56, 80, 83]. Інтенсифікація окислювальних процесів забезпечує перебудову анаеробного та аеробного енергетичного обміну з включенням трансаміназного циклу окислення субстратів в клітинах [22, 23, 24]. В умовах гіпоксемії/гіпоксії спостерігається компенсаторна активація сукцинатдегідрогеназного (СДГ) шляху окислення янтарної кислоти в перші 8, а інколи і 12 годин [26], що дозволяє деякий час зберігати енергосинтезуючі функції мітохондрій навіть при порушенні NADH залежного дихання клітин [59, 45]. Однак продовження дії гіпоксії та цитотоксичних метаболітів в наступні 12 годин призводить до достовірного виснаження цього компенсаторного метаболічного шляху, підвищення активності вільно-радикальних процесів, накопиченню АФК, які активують ПОЛ та порушення дихального ланцюга на субстратній ділянці (мітохондріального ферментного комплексу.), а потім пригнічення активності NADH-оксидазного шляху окиснення з розповсюдженням на мітохондріальні цитохром в-с-оксидази. Такий енергетичний дисбаланс в мітохондріях призводить до зниження синтезу АТФ, посиленню генерації АФК, розвитку окислювального стресу, цитотоксичного пошкодження мембран, ДНК і, як наслідок, загибель клітин [60, 61]. Багато досліджень доводять, що пусковим механізмом, що призводить до розвитку окислювального стресу, є не ішемія (дизоксія), а зміна її до відновлення адекватної перфузії, яке і запускає незворотний деструктивний процес, що веде до страждання або загибелі реоксигенованих клітин та функціональної неспроможності органів [62, 63, 65]. Вільні радикали (ВР), що виділяються у великій кількості, призводять до загибелі мітохондрій (МХ), падіння рівня АТФ і метаболічно неспроможна клітина здійснює апоптоз. Ймовірність того, що клітина здійснить апоптоз, частково

залежить від метаболічних запитів органу. Апоптоз контролюється МХ, але в основі його регуляції лежить викид ВР, що призводить до деполаризації внутрішньої мембрани МХ та вивільнення цитохрому С та інших білків смерті [64, 67, 69]. Коливання швидкості витоку ВР з дихальних ланцюгів лежить в основі системи саморегулювання відповідного числа дихальних комплексів. Періодичність оновлення усіх мітохондрій у клітині становить приблизно кілька тижнів. Погляд на роль вільно-радикального окислення (ВРО) в останні роки суттєво змінилася від патогенної до адаптивної. З однієї сторони ВР форми кисню посилюють ішемічні пошкодження мембран нейронів, а з іншої відіграють роль нейротрансмітерів та адаптують нейрони до нових умов. Є також дані про регуляторні та адаптивні впливи вільно-радикальних продуктів (АФК та азоту) в регуляції експресії генів і посилення продукції антистрессорних білків (білків теплового шоку, антиоксидантних ферментів та інш.), стимуляції біогенезу мітохондрій та нормалізації енергетичного обміну [6, 29, 52, 59, 70, 71]. Витік вільних радикалів являється сигналом до корекції налаштування та покращення ефективності роботи. Високий рівень витоку свідчить про низьку ефективність дихання. Спочатку окислюється не клітина в цілому, а фактори транскрипції. Їх окислення запускає зміни, які необхідні для запобігання подальшого окислення. Динамічна рівновага між цими двома станами визначає їхню активність. Дефектні мітохондрії сигналізують в ядро, за рахунок «ретроградної регуляції», що дозволяє клітині компенсувати порушення метаболічної недостатності шляхом переведення виробництва енергії на анаеробний шлях і надалі стимулює збільшення числа мітохондрій. Це підвищує стійкість клітин до стресу та поповнює енергію лише за рахунок утворення нових мітохондрій [54, 64, 66, 70]. Постійно відбувається процес адаптації до прихованих метаболічних запитів клітини.

Збалансована анестезія може спричинити апоптоз, зумовлений вираженим гіпометаболічним ефектом застосовуваних препаратів. Виявилось, що пентобарбітол натрію є інгібітором комплексу I дихального ланцюга. Витік електронів з дихальних ланцюгів, що «засмітили», призводить до утворення ВР. Причиною цього може стати неадекватна анестезія з прооксидантним ефектом гіперкатехоламінемії та/або тканинна гіпоксія, канцерогенез, гіперенергізація, хімічні інгібітори дихальних ферментів. До ксенобіотиків, здатних утворювати в якості метаболітів високоотоксичні ВР, які викликають некрозодистрофічні ушкодження клітин печінки, міокарда, головного мозку, нирок, легенів

та ін., відносяться деякі лікарські засоби, що широко застосовуються (галотан, метоксифлуран, енфлуран, особливо хлор і циклофосфамід та ін) та фосфорорганічні сполуки [26, 29, 68], токсини білої поганки, важкі метали.

Оцінка адекватності анестезії як інтегративної характеристики можлива лише з позиції концепції компонентності. Проблема вибору оптимальних критеріїв оцінки реакції організму на загальну анестезію та операційну травму ще далека від остаточного вирішення. Оцінюючи знеболення оперуємо термінами: «адекватність», «глибина анестезії», що не те саме. Адекватність – ключове поняття анестезіології, що замінило стадійність. Це той рівень захисту організму, який повинен змінюватись в залежності від ступеня хірургічної агресії, а отже адекватність анестезії – це не постійна величина. Пропонувалося багато критеріїв адекватності анестезії і навіть індикатори адаптаційно-компенсаторних можливостей організму [72, 73, 74, 75, 76, 77]. Інші дослідники проявив хірургічного стресу під час загальної анестезії дійшли висновку, що об'єктивних критеріїв адекватності анестезії немає. Встановлено, що рівень відомих маркерів операційного стресу (адреналін, кортизол, кортикотрпін та ін.) суттєво не змінюється під час операції, але значно підвищується у ранньому післяопераційному періоді, особливо у перші 24 години.

Аналіз варіабельності серцевого ритму (BPC) та параметрів гемодинаміки при різних видах анестезії дозволяють у динаміці оцінити вегетативний гомеостаз, адаптивні резерви серцево-судинної системи та раніше біохімічних показників сигналізувати про можливість розвитку операційного «стресу». Однак точність методу залежить від ефективності перфузії тканин [73].

Глибина анестезії – характеристика інтегративна, вона є складною функцією концентрації анестетика в ефкаторному органі (ЦНС, у крові), інтенсивності болю, чутливості організму до неї та дії анестетика.

Моніторинг біспектрального індексу використовується для визначення глибини анестезії та седатії, зниження ризику інтраопераційного пробудження та надмірної глибини анестезії, однак на інформативність його показників впливають деякі види анестезії та неврологічні порушення у пацієнтів [75].

Взагалі сьогодні дуже сумнівно, що найскладніші динамічно мінливі процеси в цілому організмі можуть бути як-небудь коректно описані за допомогою будь-яких математичних рівнянь, що активно впроваджується в останні десятиліття, особливо послідовниками професора Г.А. Шифріна [М. Л. Горенштейн, В. Е. Букін, А. Г. Шифрін, Л. М. Смирнова, О. Н. Бойцова та інші]. З позиції Г.А. Шифріна інтегративний підхід на основі

вивчення функціонально-метаболического стану організму в режимі реального часу дозволяє оцінити адекватність анестезії. Зрушення енергопродукції виявляються якщо її інтенсивність зіставити з рівнем належного основного обміну (ДОО), що забезпечує готовність маси клітин тіла (МКТ) реагувати свій біологічний біопотенціал (БП), що позначається Г.А.Шифріном як енергобіотія. Зіставлення інтенсивності транспорту кисню (ДО<sub>2</sub>) з його належним значенням (ДДО<sub>2</sub>) відбиває енергодинамічний потенціал (ЕДП) пацієнтів. Порівняння величин поточної енергоструктурної активності (ЕСА) у масі клітин тіла та ДО<sub>2</sub> з відповідними рівнями надійності (1202 ккал/м<sup>2</sup> та 600 мл/хв/м<sup>2</sup>), які забезпечують виживання у критичних станах. Чисельно періопераційна безпека може бути визначена за різницею величин надійності ЕСА та потреби (ОО пот.) ЕСА, вираженої в %. Встановлено (Г.А.Шифрін), що діапазон безпеки енергоструктурної еубіотії становить лише 15% і не перевищує 119%.

Слід зазначити, що підвищити СВ, щоб досягти DO<sub>2</sub> не менше 600 мл/хв/м<sup>2</sup>, а VO<sub>2</sub>-170 мл/хв/м<sup>2</sup> і більше, особливо небезпечно у хворих на ІХС [90]. Тріада Шумейкера, що запроваджувалася в 80-х на початку 90-х років, DO<sub>2</sub> та VO<sub>2</sub> розраховували за CI, який вимірювали методом термодилуції, коли клініцисти однозначно вважали, що VO<sub>2</sub> пацієнта безпосередньо пов'язано з DO<sub>2</sub> [79]. Але пізніше стали враховувати, що VO<sub>2</sub> залежить від глибини седатії [80], температури пацієнта [81] та багато в чому від тканинного кровотоку [82]. Основний недолік викладеної концепції в тому, що за величиною СВ та DO<sub>2</sub> неможливо оцінити регіональні порушення органного кровотоку та/чи мікроциркуляції [80]. Хворі високого ризику мають високу енергетичну заборгованість (знижені функціональні резерви організму), тому в післяопераційному періоді слід досягати більш високих значень показників, які характеризують DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub> і продуктивність серця (однієї найбільш важливих детермінант тканинного кровотоку). Вважають, що неінвазивний моніторинг таким пацієнтам не підходить [80, 81, 83, 84]. Анестезія знижує швидкість метаболізму та потребу в O<sub>2</sub>, одночасно з цим знижується кровоток на рівні мікроциркуляторного русла. Зниження екстракції O<sub>2</sub> тканинами під впливом анестезії може призвести до того, що навіть незначне зниження DO<sub>2</sub> та СВ може викликати тканинну гіпоксію (зменшується гіпоксичний поріг) [85, 86]. Причиною зниження гіпоксичного порогу також служить депресія міокарду, обумовлена дією анестетиків, а також проблеми, пов'язані з неадекватною гідратацією в інтраопераційному періоді. Таким чином, у хірургічних пацієнтів в тій чи іншій мірі розвивається інтраопераційний «кисневий борг». Повільне або неповне відновлення «кисневого боргу» асоційовано з підвищеним ризиком післяопераційної органної недостатності



[87, 88]. Звертається увага на ціль орієнтовану терапію з оцінкою  $SvO_2$  та концентрацію лактату, тобто на фізіологічні показники, які залежать від кровотоку [89].

В даний час вчені поставили під питання енергетичне правило Рубнера – обґрунтованість самого метаболічного закону трьох чвертей і, що в стані спокою наш обмін не може бути обмежений доставкою  $O_2$  та поживних речовин. А ось максимальний рівень метаболізму, безперечно, обмежений швидкістю доставки  $O_2$ . Загальний рівень метаболізму ніколи не змінюється прямо пропорційно до маси. Тому рівень метаболізму знаходиться в межах між рівнем спокою (0,75) і рівнем м'язової активності (маса<sup>1</sup>) – 0,88[64]. Константа Гюфнера, точніше коефіцієнт, відносний, що залежить від етіології та тяжкості захворювання.

Навіть якщо початкові значення та граничні умови відомі, у системи ще залишається багато станів, «вибір» між якими вона робить під дією «флуктуацій». Вивченням нелінійних процесів займаються багато міждисциплінарних центрів у всьому світі [41].

За позиції Ю.Н. Шанина до пошуку причин раптових післяопераційних ускладнень є виправданим застосування теорії катастроф. Він припускає, що сучасні можливості анестезіології дозволяють гальмувати або обмежувати аферентні реакції, але це не може змінити закони термодинаміки і відтік ентропії відбувається іншим шляхом, а відповідь організму на ушкодження реалізується на клітинному, внутрішньоклітинному, біомолекулярному рівнях. В даний час можливості своєчасної діагностики, математичного аналізу та цілеспрямованої, строго вибіркової корекції цих розладів ще недостатні для широкого клінічного застосування [50]. Коректне прогнозування адаптаційних процесів в організмі за допомогою математичних методів тісно пов'язане з оцінкою величезної кількості як одноментно, так і гетерохронно взаємодіючих і взаємовпливових організмів факторів на основі абсолютного і досконалого знання законів фізіології, чим сучасна наука поки що не може похвалитися [С.Є. Павлов, 2000].

Представлена Г.А. Шифріним методологія визначення адекватності анестезії перенасичена математичними рівняннями з нововведеними коефіцієнтами, термінами, але ще не знаходить широкого застосування у практиці анестезіологів, крім як у наукових дослідженнях його послідовників.

*«Одвічна таємниця світу – його пізнаваність» (Іммануїл Кант). І пізнаваність його багато в чому зобов'язана тому, що природа часто виявляється простіше, ніж наше уявлення про неї. Ця обставина породила принцип «бритви Оккама»: «Те, що можна пояснити за допомогою меншого, даремно висловлювати за допомогою більшого» [Г. Лінг, 2017].*

У монографії «Концепція антиноцицептивного обезболивання» [31] авторами висвітлено механізми розвитку операційного стресу, ендогенна антиноцицептивна система (ЕАНС); висунуто концепцію антиноцицептивного знеболювання та її клінічне використання. Згадується феномен адаптаційної стабілізації структур (ФАСС), його роль у підвищенні резистентності ізольованих органів, клітин, а також клітинних структур до аутолізу та факторів, що його активують; ЕАНС як і ФАСС визнається не всіма дослідниками [3, 38, 39]. У роботах [31] показано, що більшість методів загальної анестезії (НЛА, атаралгезія, збалансована анестезія, комбіновані інгаляційні) не здатні запобігти ноцицептивній активності операційного стресу та загрози небезпечного рівня енергоструктурного дефіциту, особливо при травматичних операціях. Представлені праці відіграли значну роль для розвитку вітчизняної анестезіології.

Однією з найважливіших цілей загальної анестезії є захист передусім міокарда, збереження когнітивних функцій ЦНС доопераційного стану та всіх систем гомеостазу. Післяопераційні когнітивні дисфункції, за нібито адекватної загальної анестезії, багато дослідників пов'язують з її тривалістю, епізодами інтраопераційної гіпоксії, індукцією апоптозу в ЦНС нез'ясованої етіології, тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії, проте остаточно клінічними дослідженнями не встановлені [92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 100].

У роботах, присвячених теорії функціональних систем, П.К. Анохін (1958-1980), а пізніше і Ф.З. Меєрсон (1981), говорить про «слідові» явища, але співвідносить це з «інерційною», залишковою активністю в нейронах кори головного мозку є невід'ємною частиною будь-якої домінуючої функціональної системи в процесі адаптації. Більшість дослідників, які займаються вивченням проблем адаптації, відзначають аналогічні тенденції. Дані «слідові» явища в корі головного мозку можуть бути обумовлені як інерційністю обмінних процесів у самих нейронах головного мозку, так і зсувом гомеостатичних констант організму в цілому (вірніше – констант центральних і периферичних компонентів функціональної системи, що раніше домінувала). Ці «слідові» явища в нейронах кори головного мозку зберігаються як мінімум до моменту нормалізації всіх цих гомеостатичних констант і визначають перебіг функціональних і структурних змін як у «центральному», так і в «периферичному» відділах функціональної системи, що раніше домінувала. Частково суперечить результатам практичної діяльності та думка окремих авторів про «зникнення структурного сліду» після припинення дії фактора, що спричинив адаптаційні зміни в організмі [Л. Матвеев, Ф. Меєрсон, 1984]. Саме структурні зміни в «центральному» і «периферичному» компонентах функціональної системи,



що сформувалася, в тій чи іншій мірі можуть зберігатися настільки довго, наскільки довго вони підтримуватимуться обстановочною аферентацією та відповідним «надпороговим» рівнем еферентного синтезу [П.К. Анохін, 1980]. Можливо це є одним з механізмів розвитку післяопераційних когнітивних дисфункцій.

*Тяємницю фундаментальних фізіологічних явищ слід шукати у цитоплазмі, а не лише у клітинній мембрані (Гільберт Лінг, 2017).*

Виділення компенсаторних адаптаційних реакцій, що виникають в організмі внаслідок будь-яких (сумісних із життям) його ушкоджень, достатньо умовно. Словосполучення «компенсаторно-приспосовувальні» реакції, що саме вказує на те, що компенсація знижених або втрачених функцій відбувається за тими самими законами та механізмами, що й «нормальне» пристосування до змін середовища. Як зазначив [П.К. Анохін,]: «під результати компенсації ніколи не була підведена якась теоретична фізіологічна основа, а тому вона не має ні усталеної теорії управління компенсаторним процесом, ні прогностичних даних про хід компенсації при даному виді порушення функції тощо».

На той час, коли з'явилися вірні фізико-хімічні ідеї, хибні встигли вже пустити глибокі коріння у свідомості вчених, виявилися вписаними в підручники і через них заражали видимістю істини нові і нові покоління дослідників. У науці напрямок задає теорія, незалежно від того, правильна вона чи ні. Здатність до наукового пошуку воістину унікальна властивість людини [35].

## ВИСНОВКИ

1. В огляді наведено важливе патофізіологічне обґрунтування можливості цілеспрямовано досягти потрібну адаптаційну реакцію організму з використанням слабких діючих факторів навіть

на тлі дії сильних і патогенних подразників, що триває. Так, при стресі його можна перевести в сприятливі реакції, «нав'язуючи» слабкі впливи, що дозуються за певними законами та підійти до управління резистентністю організму, яку багато в чому визначає захворюваність, тяжкість перебігу хвороби, ефективність лікування.

2. Реалізація антистресорних адаптаційних реакцій загальної анестезії за концепцією «керування функціональним станом організму» має перспективу для застосування в анестезіології та різних галузях медицини.

3. Показано чіткий взаємозв'язок оксидантного стресу та системної запальної відповіді, подальші дослідження яких можуть допомогти у розумінні основних патогенетичних механізмів розвитку післяопераційних ускладнень, а також вказати напрямки пошуку фармакологічних препаратів, здатних перервати патологічну активність вільних радикалів і, як наслідок, окислювального стресу.

4. Сучасне матеріально-технічне забезпечення медицини дозволить ширше впроваджувати нові технології які розроблені в наукових колективах країн.

Конфлікт інтересів відсутній при підготовці даного огляду.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 23.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 23.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2022

Опубліковано онлайн / Published online: 31.12.2022

Список літератури знаходиться в редакції, за необхідності ознайомлення звертатися на електронну пошту aaukr@aaukr.org

LYSENKO V.Y.

## ANESTHESIOLOGY IN THE LIGHT OF THE TRANSFORMATIONS OF THE THEORY OF STRESS AND ADAPTATION. PERSPECTIVE OR SKEPTICISM OF PRACTICAL USE? (literature review)

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

The article attempts to analyze the main modern transformations of the theory of stress and adaptation and the possibility of implementing anti-stress adaptation reactions of general anesthesia. One of the central non-specific mechanisms of stressor injury has been found to be the stimulation of free-radical processes as a result of the often concomitant hypoxemia / hypoxia and the prooxidant effects of catecholamines. Data on the regulatory and adaptive effect of FR products (AOS and nitrogen) in the regulation of gene expression and increased production of antistress proteins, stimulation of mitochondrial biogenesis and normalization of energy metabolism are presented. The discussions of the "apologists" of adaptology about the "integral" indicators of the type of adaptation and the functional state of the organism are given. Emphasis is placed on the anesthesiologist's understanding that the organism is a relatively open self-organizing and self-structured dissipative system, as well as a critical view of the mathematical method of evaluating adaptation processes in the organism.

**Key words:** stress, anti-stress protection, adequacy of anesthesia, functional systems.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

ЛИСЕНКО В.Й. - збір матеріалу, загальна концепція, написання статті.

Переклад колективу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії: Катерина Белка, доцент, к.м.н.; Сіренко Ігор, доцент, д.мед.н.; Хоменко Олена, доцент, к.м.н.; Діденко Марина, д.мед.н. Розповсюджено через Асоціацію анестезіологів України, може бути застосований лікарями України як місцевий стандарт.

Алгоритми дій під час періопераційних невідкладних станів –  
V4.4 2022 Стенфордська програма алгоритмів дій у  
невідкладних станах в анестезіології

# Невідкладні стани Інструкції.



ACLS	Асистолія/Електрична активність без пульсу .....	1
	Брадикардія .....	2
	Суправентрикулярна тахікардія/Нестійка і стійка .....	3
	Фібриляція шлуночків/ Шлуночкова тахікардія .....	4
Інші випадки	Анафілаксія .....	5
	Бронхоспазм.....	6
	Затримка пробудження.....	7
	Складні дихальні шляхи/ Крикотиреотомія .....	8
	Легенева емболія.....	9
	Займання у дихальному контурі.....	10
	Займання поза дихальними шляхами .....	11
	Кровотеча.....	12
	Високий тиск у дихальних шляхах.....	13
	Високий спінальний блок .....	14
	Гіпертензія .....	15
	Гіпотензія .....	16
	Гіпоксемія.....	17
	Токсичність місцевих анестетиків .....	18
	Злоякісна гіпертермія .....	19
	Ішемія міокарду.....	20
	Збій постачання кисню .....	21
	Пневмоторакс .....	22
Збій постачання електроенергії .....	23	
Недостатність правих відділів серця .....	24	
Трансфузійна реакція.....	25	
Травма .....	26	
Ресурси	Порядок невідкладних дій .....	27
	Інструкція у невідкладних станах. Використання.....	28
	Список препаратів.....	29

1

**АСИСТОЛІЯ / ЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ БЕЗ ПУЛЬСУ**

Відсутність пульсу ТА недефібриляційний ритм на ЕКГ

Наприклад: асистолія  або будь-який ритм, окрімФШ/ШТ 

ЛІКУВАННЯ

Задача	Дії
Кризові ресурси	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повідом команду</li> <li>• Признач лідера</li> <li>• Візьми екстрений візок</li> <li>• Признач члена команди що буде читати алгоритм дій вголос</li> </ul>
СЛР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота 100 - 120 компресій/хв, мінімізація перерв між ними</li> <li>• Глибина екскурсій <math>\geq 5</math> см; забезпечуй повне розправлення грудної клітки; розглянь застосування щита за потреби</li> <li>• Підтримуй <math>\text{EtCO}_2 &gt; 10</math> мм рт. ст. і діастолічний АТ <math>&gt; 20</math> мм рт. ст</li> <li>• Чергуй компресії з перевіркою ритму кожні 2 хв. Розмісти електроди дефібрилятора. <b>Якщо шлуночкова тахікардія без пульсу (ШТ) і фібриляція шлуночків (ФШ) стає можливим для розряду: виконай дефібриляцію 200 Дж при біфазному або 360 Дж монофазному <b>Див. фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія №4</b></b></li> <li>• Перевіряй пульс ЛИШЕ за наявності ознак відновлення спонтанного кровообігу (постійне підвищення <math>\text{EtCO}_2</math>, спонтанна артеріальна форма хвилі, зміна ритму)</li> <li>• Пронована СЛР лежачи на нижньому краї лопатки є допустимою, якщо дихальні шляхи захищені</li> <li>• Встанови електроди дефібрилятора та перевіряйте ритм кожні 2 хв</li> </ul>
Дихальні шляхи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100% <math>\text{O}_2</math> 10 - 15 л/хв</li> <li>• Якщо вентиляція за допомогою маски: співвідношення 30 компресій на 2 вдихи</li> <li>• Якщо дихальні шляхи захищені: 10 вдихів/хв, дихальний об'єм 6-7 мл/кг</li> </ul>
Внутрішньовенний доступ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Забезпеч функціонуючий внутрішньовенний або внутрішньокістковий доступ</li> </ul>
Лікарські препарати	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Вимкни інгаляційні анестетики та інфузію судинорозширювальних препаратів</b></li> <li>• <b>Адреналін 1 мг внутрішньовенно кожні 3–5 хвилин</b></li> <li>• При гіперкаліємії: кальцію хлорид 1 г в/в; бікарбонат натрію 1 ампула в/в (50 мекв); інсулін короткої дії 5-10 одиниць внутрішньовенно з глюкозою 10% (25г), фуросемід 40мг.</li> <li>• При ацидозі: бікарбонат натрію 1 ампула в/в (50 мекв)</li> <li>• При гіпокальціємії: хлорид кальцію 1 г в/в</li> <li>• При гіпоглікемії: глюкоза 10% 250 або 500мл (25 г)</li> </ul>
ЕСМО/АШК	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розглянь ЕСМО або АШК</li> </ul>
Після нападу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо підтвердженні ознаки відновлення спонтанного кровообігу: забезпеч догляд пацієнта у відділенні інтенсивної терапії та подумайте про охолодження.</li> </ul>
Причини	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Читай правило основних зворотніх причин зупинки серцевої діяльності «Г і Т» на наступній сторінці</li> </ul>

## СТОР. 2 АСИСТОЛІЯ / ЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ БЕЗ ПУЛЬСУ

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

Трансторакальна та черезстравохідна ехокардіографія і лабораторні дослідження допоможуть поставити діагноз; Запроси команду зробити свій внесок

### Частота серцевих скорочень - вагусний стимул (Н від Heart Rate)

- Виконай десуфляцію живота
- Прибери ретрактори, хірургічні губки та тиснучі пов'язки
- Прибери тиск з очей, шиї, вух і мозку
- Катетеризуй сечовий міхур

### Гіповолемія

- Швидко введи внутрішньовенно болюс рідини
- Перевір Hgb
- Якщо анемія або кровотеча:  
**Див. Кровотеча №12**
- Розглянь відносну гіповолемію:
- Якщо ауто-ПДКВ: роз'єднай дихальний контур
- Стиснення нижньої порожнистої вени
- Обструктивний або дистрибутивний шок  
**Див. Анафілаксія №5.**
- Див. Високий спінальний блок №14**

### Гіпоксемія

- O<sub>2</sub> 100% 10 - 15 л/хв
- Перевір з'єднання дихального контуру
- Підтверди розміщення ЕТТ за допомогою CO<sub>2</sub>
- Перевір дихання аускультативно
- Виконай санацію ЕТ трубки
- Спробуй зробити рентген грудної клітки; бронхоскопію  
**Див. Гіпоксемія №17**

### Іони водню – ацидоз (Н від Hydrogen Ions)

- Розглянь застосування бікарбонату
- Збалансуй збільшення вентиляції з потенційним зниженням якості СЛР

### Гіперкаліємія

- Хлорид кальцію 1 г внутрішньовенно
- Бікарбонат 1 ампула внутрішньовенно (50 мекв)
- Інсулін короткої дії 5 - 10 одиниць внутрішньовенно з глюкозою 10% (25 г) і контроль рівня глюкози
- Розглянь негайний діаліз

### Гіпокаліємія

- Контрольована інфузія калію
- Сульфат магнію 1 - 2 г в/в

### Гіпоглікемія

- Глюкоза 10% 250 або 500мл (25г)
- Контроль рівня глюкози

### Гіпокальціємія

- Кальцію хлорид 1 г в/в

### Гіпертермія

**Див. Злоякісна гіпертермія №19**

### Гіпотермія

- Активне зігрівання: тепла внутрішньовенна рідина, тепле приміщення
- Розглянь ЕСМО або серцево-легеневе шунтування

### Токсини

- Подумай про передозування анестетика
- Подумай про помилку введення ліків
- Вимкни інгаляційний анестетик і інфузію судинорозширювальних препаратів
- Якщо застосовувався місцевий анестетик:  
**Див. Токсичність місцевих анестетиків №18**

### Тампонада - серцева

- Розглянь виконання трансторакальної та черезстравохідної ехокардіографії
- Виконай перикардіоцентез

### Напружений пневмоторакс (Т від Tension Pneumothorax)

- Перевір наявність асиметричного дихання, розширення вен шиї, викривлення трахеї
- Розглянь ультразвукове дослідження для нормального ковзання легень, та аномальної точки легень
- Розглянь можливість рентгенографії грудної клітки, але НЕ відкладайте лікування
- Виконай голкову декомпресію в 4-му або 5-му міжребер'ї попереду від середньої пахової лінії, з продовженням у грудну клітку  
**Див. Пневмоторакс №22**

### Тромбоз - коронарний

- Розглянь трансторакальну та черезстравохідну ехокардіографію для оцінки руху стінки шлуночка
- Розглянь невідкладну коронарну реваскуляризацію  
**Див. Ішемія міокарда №20**

### Тромбоз - Легеневий

- Розглянь трансторакальну та черезстравохідну ехокардіографію для оцінки функції правого шлуночка та СТПШ (сistolічний тиск правого шлуночка)
- Розглянь фібринолітичні засоби або легенеvu тромбектомію  
**Див. Емболія №9**
- Див. Недостатність правого відділу серця №24**



## БРАДИКАРДІЯ



2

Наявний пульс, частота серцевих скорочень < 50 ударів на хвилину та неадекватна перфузія 

ЛІКУВАННЯ

Задачі	Дії
Кризові ресурси	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повідом команду</li> <li>• Визнач лідера</li> <li>• Візьми екстрений візок</li> </ul>
Перевірка пульсу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Якщо пульсу немає: розпочни СЛР</b></li> <li>• <b>Див. Асистолія/ Електрична активність без пульсу №1</b></li> </ul>
Дихальні шляхи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100% O<sub>2</sub> 10 - 15 л/хв</li> <li>• Забезпеч адекватну вентиляцію та оксигенацію</li> </ul>
Припинення вагусних стимулів	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Виконай десуфляцію живота</li> <li>• Прибери тиск з очей, шиї, вух і мозку</li> <li>• Прибери ретрактори, хірургічні губки та тиснучі пов'язки</li> <li>• Катетеризуй сечовий міхур</li> </ul>
Внутрішньовенний доступ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Забезпеч функціонуючий внутрішньовенний або внутрішньокістковий доступ</li> </ul>
Лікарські засоби	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розглянь можливість зменшення дози анестетиків або анальгетиків</li> <li>• <b>Атропін</b> 0,5–1 мг внутрішньовенно кожні 3 хв. Можна повторити, максимум 3 мг</li> <li>• Якщо атропін неефективний: адреналін 5–10 мкг внутрішньовенно</li> <li>• Розглянь інфузію дофаміну 5–20 мкг/кг/хв</li> <li>• Розглянь інфузію адреналіну 0,02–0,3 мкг/кг/хв</li> <li>• Якщо брадикардія стабільна: розглянь глікопіролат 0,2 - 0,4 мг в/в</li> </ul>
Стимуляція	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розмісти електроди дефібрилятора</li> <li>• Розглянь можливість тимчасової <b>черезшкірної, трансвенозної, езофагеальної стимуляції</b></li> <li>• Встанови частоту кардіостимулятора щонайменше 80 уд/хв</li> <li>• Збільшуйте силу струму (mA) до електричного захоплення. Підтвердьте механічне захоплення пульсом пацієнта. Встанови вихід кардіостимулятора на 10 mA вище механічного захоплення</li> <li>• Проконсультуйся у відділенні інтенсивної терапії та/або у кардіолога</li> </ul>
Артеріальний доступ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розглянь постановку артеріального катетера</li> </ul>
Лабораторні дослідження	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Виконай дослідження газів крові, Hgb, електролітів, тропонінів</li> </ul>
Дослідження ішемії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отримай ЕКГ у 12 відведеннях</li> <li>• Розглянь можливість перевірки натрійуретичного пептиду і серцевих тропонінів</li> </ul>



## СВТ (СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНА ТАХІКАРДІЯ)

Некомпенсаторна тахікардія та наявний пульс  
Частота >150 або раптова поява



ЛІКУВАННЯ

Задача	Дії
Кризові ресурси	<ul style="list-style-type: none"> <li>Повідом команду</li> <li>Визнач лідера</li> <li>Візьми екстрений візок</li> </ul>
Перевірка пульсу	<ul style="list-style-type: none"> <li>Якщо пульсу немає: розпочни СЛР і <b>Див. Асистолія/ Електрична активність без пульсу №1</b></li> </ul>
Дихальні шляхи	<ul style="list-style-type: none"> <li>100% O<sub>2</sub> 10 - 15 л/хв</li> <li>Забезпеч адекватну вентиляцію та оксигенацію</li> </ul>
Електроди дефібрилятора	<ul style="list-style-type: none"> <li>Розмісти електроди дефібрилятора для можливої кардіоверсії</li> </ul>
Визнач чи НЕСТАБІЛЬНА	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нестабільна, якщо наявна БУДЬ-ЯКА з наведених нижче ознак: <ul style="list-style-type: none"> <li>CAT &lt; 75 мм рт</li> <li>Раптове зниження САТ нижче базового рівня пацієнта</li> <li>Гостра ішемія або біль у грудях</li> <li>Гостра застійна серцева недостатність</li> <li>Різде порушення психічного стану</li> </ul> </li> <li>Якщо стабільна: вимкніть синусову тахікардію та перейдіть до наступної сторінки</li> <li>Якщо нестабільна: продовження нижче</li> </ul>
<b>НЕСТАБІЛЬНА СВТ:</b>	
Негайна синхронізована кардіоверсія	<ul style="list-style-type: none"> <li>Якщо пацієнт не в анестезії: розглянь можливість седації</li> <li>Дефібрилятор із налаштуваннями залежно від комплексу QRS (вузький або широкий) і ритм (регулярний або нерегулярний)</li> <li>Вузькі регулярні комплекси: <ul style="list-style-type: none"> <li>Синхронізована, 50 - 100 Дж, двохфазний дефібрилятор</li> </ul> </li> <li>Вузький нерегулярний комплекс: <ul style="list-style-type: none"> <li>Синхронізована, 120 – 200 Дж, двохфазний дефібрилятор</li> </ul> </li> <li>Широкий регулярний комплекс: <ul style="list-style-type: none"> <li>Синхронізована, 100 Дж, двохфазний дефібрилятор</li> </ul> </li> <li>Широкий нерегулярний комплекс: <ul style="list-style-type: none"> <li>Несинхронізована, 200 Дж, двохфазний дефібрилятор</li> </ul> </li> </ul>
Рефрактерна (несприятлива) НЕСТАБІЛЬНА СВТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Повтори синхронізований розряд із збільшенням джоулів. Розглянь <b>аміодарон</b> 150 мг внутрішньовенно <b>ПОВІЛЬНО</b> протягом 10 хв</li> <li>Якщо залишається нестабільною: припини допомогу та проконсультуйся зі спеціалістом НЕГАЙНО</li> </ul>

## СТОП.2 СВТ



3

ЛІКУВАННЯ

**СТАБІЛЬНА СВТ - якщо переходить у нестабільну у будь-який момент: перейди до НЕСТАБІЛЬНА СВТ стр.1**

- **Наполегливо рекомендується НЕГАЙНА консультація зі спеціалістом** для діагностики ритму та вибору ліків
- Отримай ЕКГ у 12 відведеннях або роздрукуйте стрічку ритму. Розмісти електроди дефібрилятора
- Подумай про постановку артеріального доступу, КОС та електроліти
- Виключи синусову тахікардію. Розглянь вагусні проби перед введенням ліків

Лікарські засоби: вузький та регулярний комплекс

- **Аденозин** (уникай при WPW(Вольфа-Паркінсона-Уайта)-синдромі або астмі) 6 мг в/в, промив. катетера; контролюй ЕКГ. Допускається застосування 12 мг внутрішньовенно
- Якщо не змінюється або уповільнення виявляє фібриляцію/тріпотіння передсердь, контроль частоти:
- **Есмолол** (уникай при WPW-синдромі, зниженій ФВ або астмі) 0,5 мг/кг внутрішньовенно протягом 1 хв. Можна повторити через 1 хв. Далі інфузія 50 - 300 мкг/кг/хв
- **Метопролол** (уникай, при WPW-синдромі, зниженій ФВ або астмі) 1 - 2,5 мг внутрішньовенно. Можна повторити або подвоїти через 3-5 хв
- **Дилтіазем** (уникай, якщо WPW-синдром або знижена ФВ) 10-20 мг внутрішньовенно протягом 2 хв. Можна повторити через 5 хв. Далі інфузія 5-10 мг/год

Лікарські засоби: широкий та регулярний комплекс

- Якщо ІХС/ІМ, ймовірно ШТ: **ПОВІЛЬНО** дай **аміодарон** (уникай при WPW-синдромі) 150 мг внутрішньовенно протягом 10 хвилин, щоб уникнути серцево-судинного колапсу. Можна повторити один раз. Далі інфузія 1 мг/хв
- Якщо СВТ з аберрантністю: **аденозин** (уникай при WPW-синдромі або астмі) 6 мг внутрішньовенно, промивання; контролювати ЕКГ. Допускається застосування 12 мг внутрішньовенно
- Можна додати **прокаїнамід** (уникай, якщо знижена ФВ або збільшений інтервал QT) 20–50 мг/хв внутрішньовенно (макс. 17 мг/кг) до усунення аритмії. Далі інфузія 1 - 4 мг/хв

Лікарські засоби: вузький та нерегулярний комплекс

- Контроль частоти:
- **Есмолол** (уникай при WPW-синдромі, зниженій ФВ або астмі) 0,5 мг/кг внутрішньовенно протягом 1 хв. Можна повторити через 1 хв. Далі інфузія 50 - 300 мкг/кг/хв
- **Метопролол** (уникай при WPW-синдромі, зниженій ФВ або астмі) 1-2,5 мг внутрішньовенно. Можна повторити або подвоїти через 3-5 хв
- **Дилтіазем** (уникай при WPW або зниженій ФВ) 10-20 мг внутрішньовенно протягом 2 хв. Можна повторити через 5 хв. Далі інфузія 5-10 мг/год
- Розглянь **ПОВІЛЬНЕ** введення **аміодарону** (уникайте, WPW-синдромі) 150 мг внутрішньовенно протягом 10 хвилин, щоб уникнути серцево-судинного колапсу. Можна повторити один раз. Далі інфузія 1 мг/хв

При широкому та нерегулярно му комплексі

- Ймовірно, це поліморфна ШТ: звернись до кардіолога НЕГАЙНО
- Розглянь використання **магnezії**

**ФІБРИЛЯЦІЯ ШЛУНОЧКІВ/ШЛУНОЧКОВА ТАХІКАРДІЯ**Відсутність пульсу ТА ФШ  або ШТ 

ЛІКУВАННЯ

Задача	Дії
Кризові ресурси	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повідом команду</li> <li>• Визнач лідера</li> <li>• Візьміть екстрений візок</li> </ul>
СЛР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частота 100 - 120 компресій/хв, мінімізація перерв між ними</li> <li>• Глибина екскурсій <math>\geq 5</math> см; заюезпеч повне розправлення грудної клітки; розглянь застосування щита</li> <li>• Підтримуй <math>\text{EtCO}_2 &gt; 10</math> мм рт. ст. і діастолічний <math>\text{AT} &gt; 20</math> мм рт. ст</li> <li>• Чергуй компресії з перевіркою ритму кожні 2 хв.</li> </ul> <p>При зміні на нешоковий ритм:  <b>Див. Асистолія/Електрична активність без пульсу №1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Перевіряй пульс ЛИШЕ за наявності ознак відновлення с спонтанного кровообігу (постійне підвищення <math>\text{EtCO}_2</math>, спонтанна артеріальна форма хвилі, зміна ритму)</li> <li>• Пронована СЛР лежачи на нижньому краї лопатки є допустимою, якщо дихальні шляхи захищені</li> </ul>
Дихальні шляхи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>100% <math>\text{O}_2</math> 10 - 15 л/хв</b></li> <li>• Якщо вентиляція за допомогою маски: співвідношення 30 компресій на 2 вдихи</li> <li>• Якщо дихальні шляхи захищені: 10 вдихів/хв, дихальний об'єм 6-7 мл/кг</li> </ul>
Дефібриляція	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Встанови електроди та негайно виконай дефібриляцію: 120-200 Дж при двохфазному або 360 Дж при монофазному</li> <li>• Віднови СЛР. Збільш електричну енергію та повторюй розряд кожні 2 хв</li> </ul>
Внутрішньовенний доступ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Забезпеч функціонуючий внутрішньовенний або внутрішньокістковий доступ</li> </ul>
Лікарські засоби	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Вимкни летючі анестетики та інфузію судинорозширювальних препаратів</b></li> <li>• <b>Після 2-ї дефібриляції:</b> адреналін 1 мг в/в кожні 3-5 хв</li> <li>• <b>Після 3-ї дефібриляції:</b> аміодарон 300 мг в/в або лідокаїн 1 - 1,5 мг/кг в/в. Можливе повторне дозування: аміодарон 150 мг або лідокаїн 0,5- 0,75 мг/кг</li> <li>• При гіпомагніємії або ШТ по типу пірует: магній 1-2 г в/в</li> <li>• При гіперкаліємії: кальцію хлорид 1 г в/в; бікарбонат натрію 1 ампула в/в (50 мекв); інсулін короткої дії 5-10 одиниць в внутрішньовенно з декстрозою/D50 1 ампула внутрішньовенно (25 г)</li> </ul>
«Г і Т»	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розглянь причини, які можна вилікувати, на наступній сторінці</li> </ul>
ЕСМО/АШК	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розглянь ЕСМО або АШК</li> </ul>
Після нападу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Якщо підтверджені ознаки відновлення спонтанного кровообігу: забезпеч догляд у відділенні інтенсивної терапії та подумай про охолодження</li> </ul>



## СТОР. 2 ФІБРИЛЯЦІЯ ШЛУНОЧКІВ/ШЛУНОЧКОВА ТАХІКАРДІЯ



4

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Трансторакальна та черезстравохідна ехокардіографія і лабораторні дослідження допоможуть поставити діагноз; Запроси команду зробити свій внесок

### Частота серцевих скорочень - вагусний стимул (Н від Heart Rate)

- Виконай десуфляцію живота
- Прибери ретрактори, хірургічні губки та тиснучі пов'язки
- Прибери тиск з очей, шиї, вух і мозку
- Катетеризуй сечовий міхур

### Гіповолемія

- Швидко введи внутрішньовенно болюс рідини
- Перевір Hgb
- Якщо анемія або кровотеча:  
Див. Кровотеча №12
- Розглянь відносну гіповолемію:  
- Якщо ауто-ПДКВ: роз'єднай дихальний контур  
- Стиснення нижньої порожнистої вени - Обструктивний або дистрибутивний шок  
Див. Анафілаксія №5.  
Див. Високий спінальний блок №14

### Гіпоксемія

- O<sub>2</sub> 100% 10 - 15 л/хв
- Перевір з'єднання дихального контуру
- Підтвердь розміщення ЕТТ за допомогою CO<sub>2</sub>
- Перевір дихання аускультативно
- Виконай санацію ЕТ трубки
- Спробуй зробити рентген грудної клітки; бронхоскопію  
Див. Гіпоксемія №17

### Іони водню – ацидоз (Н від Hydrogen Ions)

- Розглянь застосування бікарбонату
- Збалансуй збільшення вентиляції з потенційним зниженням якості СЛР

### Гіперкаліємія

- Хлорид кальцію 1 г внутрішньовенно
- Бікарбонат 1 ампула внутрішньовенно (50 мекв)
- Інсулін короткої дії 5 - 10 одиниць внутрішньовенно з глюкозою 10% (25г) і контроль рівня глюкози
- Розгляньте негайний діаліз

### Гіпокаліємія

- Контрольована інфузія калію
- Сульфат магнію 1 - 2 г в/в

### Гіпоглікемія

- Глюкоза 10% 250 або 500мл (25г)
- Контроль рівня глюкози

### Гіпокальціємія

- Кальцію хлорид 1 г в/в

### Гіпертермія

Див. Злоякісна гіпертермія №19

### Гіпотермія

- Активне зігрівання: тепла внутрішньовенна рідина, тепле приміщення
- Розглянь ЕСМО або серцево-легеневе шунтування

### Токсини

- Подумай про передозування анестетика
- Подумай про помилку введення ліків
- Вимкни інгаляційний анестетик і інфузію судинорозширювальних препаратів
- Якщо застосовувався місцевий анестетик:  
Див. Токсичність місцевих анестетиків №18

### Тампонада - серцева

- Розглянь виконання трансторакальної та черезстравохідної ехокардіографії
- Виконай перикардіоцентез

### Напружений пневмоторакс (Т від Tension Pneumothorax)

- Перевір наявність асиметричного дихання, розширення вен шиї, викривлення трахеї
- Розглянь ультразвукове дослідження для нормального ковзання легень, та аномальної точки легень
- Розглянь можливість рентгенографії грудної клітки, але НЕ відкладай лікування
- Виконай голкову декомпресію в 4-му або 5-му міжребер'ї попереду від середньої пахової лінії, з продовженням у грудну клітку  
Див. Пневмоторакс №22

### Тромбоз - коронарний

- Розглянь трансторакальну та черезстравохідну ехокардіографію для оцінки руху стінки шлуночка
- Розглянь невідкладну коронарну реваскуляризацію  
Див. Ішемія міокарда №20

### Тромбоз - Легеневий

- Розглянь трансторакальну та черезстравохідну ехокардіографію для оцінки функції правого шлуночка та СТПШ (систоличний тиск правого шлуночка)
- Розглянь фібринолітичні засоби або легеневу тромбектомію  
Див. Емболія №9  
Див. Недостатність правого відділу серця №24



## Анафілаксія

- Важка гіпотензія
- Зупинка серця
- Бронхоспазм
- Хрипи
- Високий інспіраторний тиск
- Ангіоневротичний набряк
- Набряк дихальних шляхів
- Тахікардія
- Почервоніння
- Аритмія
- Висип
- Сверблячка
- Кропив'янка (або відсутність шкірних ознак)

### ЛІКУВАННЯ

Задача	Дії
Кризові ресурси	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повідом команду</li> <li>• Признач лідера</li> <li>• Візьми екстрений візок</li> <li>• Подумай про призупинення процедури</li> </ul>
Дихальні шляхи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>100% O<sub>2</sub> 10 - 15 л/хв</b></li> <li>• Забезпеч прохідність дихальних шляхів</li> <li>• При ангіоневротичному набряку: розглянь ранню інтубацію</li> </ul>
Внутрішньовенний доступ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Забезпеч функціональний, великого розміру внутрішньовенний або внутрішньокістковий доступ</li> </ul>
Препарати першої черги	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Введи адреналін</b>, щоб запобігти дегрануляції тучних клітин:</li> <li>• <b>Адреналін 10 - 100 мкг в/в</b> (якщо немає в/в: 500 мкг в/м); Збільшуй внутрішньовенну дозу кожні 2 хв до поліпшення клінічних симптомів. Може знадобитися &gt; 1 мг. Почни ранню інфузію адреналіну <b>Див. Список інфузій №29</b></li> <li>• При гіпотензії: вимкни інгаляційні анестетики та інфузію вазодилітаторів та розглянь можливість використання седації (наприклад, мідазоламу)</li> </ul>
Рідини	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Введи швидкий внутрішньовенний болюс рідини.</b> Може знадобитися багато літрів</li> <li>• Розглянь положення голови вниз; підняти ноги</li> </ul>
Зупини поступлення алергенів	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Зупини вплив можливих алергенів:</b> наприклад антибіотики, міорелаксанти, хлоргексидин, барвники, продукти крові, латекс, контраст, колоїди, протамін, сугамадекс</li> </ul>
ACLS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Перевір пульс. Якщо пульс відсутній або САТ &lt; 50 мм рт. ст.:</li> <li>• Частота серцево-легеневої реанімації 100–120 компресій/хв.</li> <li>• Глибина компресій ≥ 5 см; допускай віддачу грудей; розглянь використання щита</li> <li>• <b>Підтримуй EtCO<sub>2</sub> &gt; 10 мм рт. ст. і діастолічний АТ &gt; 20 мм рт.ст</b></li> <li>• Чергує компресії з перевіркою ритму кожні 2 хв.</li> <li>• Перевіряй пульс ЛИШЕ, якщо є ознаки ROSC (постійне збільшення EtCO<sub>2</sub>, спонтанна артеріальна форма хвилі, зміна ритму)</li> <li>• При вентиляції пацієнта маскою: співвідношення 30 компресій на 2 вдихи</li> <li>• Якщо дихальні шляхи захищені: 10 вдихів/хв; дихальний об'єм 6-7 мл/кг</li> <li>• Розмісти електроди дефібрилятора у випадку зміни ритму</li> <li>• Розглянь ЕСМО або серцево-легеневе шунтування</li> </ul>

## СТОП. 2. АНАФІЛАКСІЯ



5

ВИКЛЮЧИТИ

- Передозування анестетика

Див. Токсичність місцевих анестетиків №18

- Аспірація
- Дистрибутивний або обструктивний шок
- Емболія напр. повітря, згустків, жиру

Див. Емболія №9

- Крововилив

Див. Крововилив №12

- Гіпотонія

Див. Гіпотонія №16

- Інфаркт міокарда

Див. Ішемія міокарда №20

- І пневмоторакс

Див. Пневмоторакс №22

- Сепсис

Задача	Дії
Додатково	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розглянь додатковий внутрішньовенний доступ</li> <li>• Розглянь розташування артеріального катетера</li> </ul>
Вторинні препарати	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При гіпотензії: продовжуй <b>інфузію адреналіну</b>. Можна додати <b>вазопресин</b> та/або <b>норадреналін</b> <b>Див. список інфузій №29</b></li> <li>• При бронхоспазмі: дайте бронхолітик:</li> <li>• Якщо вентиляція неможлива, проведи внутрішньовенне лікування: <b>епінефрин</b> 5-10 мкг в/в (або 200 мкг г/ш) або <b>кетамін</b> 10-50 мг в/в (або 40 мг в/м) або <b>сульфат магнію</b> 1-2 г в/в</li> <li>• Якщо є можливість вентиляції легенів: <b>альбутерол</b> 4–8 дозованих вдихів або 2,5 мг розпилюють <b>севофлуран</b> титрують до 1 MAC</li> <li>• Якщо бронхоспазм не зникає, розглянь: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антагоніст H1: <b>дифенгідрамін</b> 25–50 мг в/в</li> <li>• Антагоніст H2: <b>фамотидин</b> 20 мг в/в</li> <li>• Кортикостероїди: <b>гідрокортизон</b> 100 мг в/в або <b>метилпреднізолон</b> 125 мг в/в</li> </ul> </li> </ul>
ЕХО-КГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розглянь трансторакальну та трансезофагеальну ехокардіографію, щоб оцінити статус і функцію об'єму серця</li> </ul>
Лабораторні дослідження	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Надішли пік сироваткової триптази через 1-2 години після початку реакції</li> </ul>
Моніторинг	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Моніторинг протягом щонайменше 6 годин. Якщо важка, більш імовірна двофазна реакція, спостерігай у відділенні інтенсивної терапії протягом 12–24 годин</li> <li>• Якщо інтубований: розглянь продовження інтубації</li> </ul>
Спостереження за алергією	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подумай про додавання алергенів до списку алергенів пацієнта</li> <li>• Направ пацієнта на контрольне обстеження на алергію</li> </ul>

## БРОНХОСПАЗМ



6

ЛІКУВАННЯ

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Неможливість вентиляції</li> <li>Високий піковий тиск при вдиху</li> <li>Хрипи</li> <li>Відсутність звуків дихання, якщо важкий ступінь</li> <li>Збільшення часу видиху</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Збільшення EtCO<sub>2</sub></li> <li>Зростаюча форма хвилі EtCO<sub>2</sub></li> <li>Зменшення дихального об'єму</li> <li>Гіпотензія при затриманні повітря</li> </ul>
<b>Задача</b>	<b>Дії</b>	
<b>Кризові ресурси</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Повідом команду</li> <li>Визнач лідера</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Візьми екстрений візок</li> </ul>
<b>Ранні дії</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>При гіпотензії <b>може виникнути затримка повітря</b>: короткочасно від'єднай дихальний контур</li> <li>При артеріальній гіпотензії, тахікардії та/або висипі: <b>див. Анафілаксія №5</b></li> </ul>	
<b>Дихальні шляхи</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>100% O<sub>2</sub> 10 - 15 л/хв</b></li> <li>Якщо стридор або гіпоксемія: розглянь можливість інтубації</li> <li>Оптимізуй видих: зміни співвідношення I:E (наприклад, 1:3 або 1:4), зведи до мінімуму РЕЕР (0 - 5 см H<sub>2</sub>O); уникай гіпервентиляції (цільовий дихальний об'єм становить 6 мл/кг)</li> </ul>	
<b>Глибока анестезія</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Болкус <b>пропофолу</b>; збільш подачу <b>севофлурану</b> або <b>ізофлурану</b></li> <li>Розглянь додаткову <b>нервово-м'язову блокаду</b></li> </ul>	
<b>Перевір дихальні шляхи</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Перевір форму хвилі CO<sub>2</sub>, щоб підтвердити розташування дихальних шляхів.</li> <li>Прослухай легені, щоб перевірити наявність ендобронхіальної інтубації</li> <li>М'яке санування ЕТ трубки для перевірки на наявність перегинів або слизової пробки</li> <li>Перевір неправильне розташування надгортанних дихальних девайсів</li> </ul>	
<b>Лікарські засоби</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>У важких випадках: <b>адреналін 5-10 мкг</b> внутрішньовенно кожні 3-5 хв або 200 мкг п/ш, за потреби збільшуй дозу. Розглянь додавання <b>глікопіролату</b> 0,2 - 0,4 мг в/в. Контролюйте тахікардію і гіпертонію</li> <li>Якщо розвинувся стридор або тахікардія: введи розпилений <b>рацемічний L-епінефрин</b> 0,5 мл 2,25% розчину в 3 мл фізіологічного розчину</li> <li>Якщо є можливість штучної вентиляції легень, дай бронходилататори: <b>сальбутамол</b> 4-8 дозованих вдихів або 2,5-5 мг, з <b>іпратропіумом</b> або без нього</li> <li>Розглянь можливість призначення <b>кетаміну</b> 10-50 мг внутрішньовенно, <b>сульфату магнію</b> 1-2 г внутрішньовенно або <b>гідрокортизону</b> 100 мг внутрішньовенно</li> </ul>	
<b>Лабораторні дослідження</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Розглянь дослідження газів крові і сироваткової триптази</li> </ul>	
<b>ЕСМО/АШК</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Якщо важкий ступінь: розглянь ЕСМО або АШК</li> </ul>	



# ШИРОКИЙ СПЕКТР ПОКРИТТЯ ДОВЕДЕНА БЕЗПЕКА

## Тигацил тайгециклін

Розширений спектр проти резистентних патогенів



## Переваги Тигацилу:

- ▶ Тигацил має активність проти широкого спектру патогенів (Грамнегативні, грампозитивні мікроорганізми та анаероби)
- ▶ Низький рівень резистентності до Тигацилу в порівнянні з іншими антибіотиками\* проти *E. coli/Klebsiella Spp./Enterobacteriaceae/Acinetobacter*<sup>1</sup>
- ▶ Швидко та широко розподіляється у тканинах<sup>2</sup>
- ▶ Низька ймовірність міжлікарських взаємодій
- ▶ Може використовуватись у пацієнтів з порушення функції нирок та при легкій або помірній печінковій недостатності

Флакони зображено не в натуральному розмірі

\* Амксицилін-клавулонова кислота, Ампіцилін, Цефепім, Цефтазидим, Цефтриаксон, Левофлоксацин, Меропенем, Моксифлоксацил, Пиперацилін-тазобактам

Література: 1. A. Giammanco A, Cala C, Fasciana T, et al. Global assessment of the activity of tigecycline against multidrug resistant Gram-negative pathogens between 2004 and 2014 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. mSphere. 2017;2(1):e00310-16. 2. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: A critical analysis. Clin Infect Dis. 2006;43(4):518-524.

**ТИГАЦИЛ** (тайгециклін). Порошок для розчину для інфузії; по 50 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів в картонній коробці. **Показання.** Тигацил призначають дорослим та дітям віком від 8 років для лікування ускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин, за винятком інфекційної діабетичної стопи, ускладнених інтраабдомінальних інфекцій. Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики не прийняті до застосування. Слід звернути увагу на офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних засобів. **Спосіб застосування та дози.** Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта. Початкова рекомендована доза для дорослих становить 100 мг, надалі слід застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5-14 днів. Тайгециклін слід застосовувати для лікування дітей віком від 8 років тільки після консультації з лікарем, який має достатній досвід лікування інфекцій. **Дітям віком від 8 до 12 років:** 1,2 мг/кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза – 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. **Дітям віком від 12 до 18 років:** 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Тайгециклін застосовують лише шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дітям бажано вводити тайгециклін у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно (більш детально див. Інструкцію). **Противіказання.** Печерчугливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Пацієнти з печерчугливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати печерчугливість до тайгецикліну. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були нудота (21%) та блювання (13%), сепсис/септичний шок, пневмонія, абсцес, інфекції, подовження активованого часткового тромбопластинового часу, подовження протромбінового часу, гіпоглікемія, гіпопротеїнемія, запаморочення, флебіт, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, анорексія, підвищення рівня аспаратамінотрансферази (АСАТ) в сироватці крові, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛАТ) в сироватці крові, гіпербілірубінемія, свербіж, висипання, погіршення зорозіння, реакції у місці ін'єкції, головний біль, підвищення рівня амліази в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові (більш детально див. Інструкцію) **Особливості застосування.** У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин, ускладненими інтраабдомінальними інфекціями, інфекційною діабетичною стопою, госпітальною пневмонією та у ході досліджень за участю пацієнтів зі стійкими патогенами, вищий процент летальності спостерігався серед пацієнтів, які застосовували тайгециклін, порівняно з пацієнтами, які застосовували препарат порівняння. Причини цього залишаються невідомими, але не можна виключити нижчу ефективність і безпеку порівняно з препаратами порівняння, що застосовувались у дослідженнях. Безпеку та ефективність застосування препарату Тигацил дітям віком до 8 років не було встановлено. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Необхідно прийняти рішення припинити годування груддю або припинити/перервати терапію тайгецикліном з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. При застосуванні тайгецикліну може виникнути запаморочення, що може впливати на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами (більш детально див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При одночасному застосуванні тайгецикліну з антикоагулянтами слід ретельно контролювати результати досліджень коагуляції. Вазофарин не впливає на фармакокінетичний профіль тайгецикліну. Тайгециклін in vitro не проявляє властивостей конкурентного інгібітору або інгібітору необоротної дії щодо ензимів CYP450. При одночасному застосуванні тайгецикліну з дигоксином потреби в коригуванні дози немає. При дослідженнях in vitro між тайгецикліном та антибіотиками інших класів, які часто застосовують у терапії антагонізму виявлено не було. Супутнє застосування антибіотиків з пероральними протизапальними засобами може знизити ефективність протизапальних засобів. Згідно з результатами дослідження in vitro, тайгециклін є субстратом Р-глікопротеїну. Комбіноване застосування з інгібіторами Р-глікопротеїну (наприклад кетоконазолом або циклоспорином) або індукторами Р-глікопротеїну (наприклад рифампіцином) може вплинути на фармакокінетику тайгецикліну. Не можна вводити одночасно з тайгецикліном через один і той самий Y-подібний катетер: амфотерицин В, ліпідний комплекс амфотерицину В, діазепам, езомепразол, омепразол та розчини для внутрішньовенного введення, які можуть призвести до збільшення значення рН понад 7. Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, для яких не була доведена сумісність з тайгецикліном (більш детально див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості.** Тайгециклін – антибіотик гліцициклінового ряду, інгібує трансляцію білка у бактеріях шляхом приєднання до рибосомної субодиниці 30S та шляхом блокування входу молекул аміно-ацил-tRNA на сайт А рибосоми. Загалом вважається, що тайгециклін притаманна бактеріостатична дія. Категорія відпуску. За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12347/01/01 від 04.07.2017 р., Наказ МОЗ України № 760 від 04.07.2017 р. Зміни внесені Наказом МОЗУ №510 від 22.03.2022р.

За додатковою інформацією звертайтеся:

Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.  
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел.: (044) 391-60-50.  
www.pfizermed.com.ua

 **Pfizer**  
Anti-Infectives