

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА
на тему «Менеджмент ризиків небажаних реакцій загальних анестетиків
у дітей»

Виконав: здобувач вищої освіти
5 курсу, групи 8804
226 Фармація, промислова фармація
Верещага Андрій Віталійович
Наукові керівники:
к.мед.н., доцент Ярославська С.М.
к.біол.н. асистент Темірова О.А.

Київ – 2023

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень.....	3
Вступ.....	4
РОЗДІЛ 1. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАГАЛЬНИХ АНЕСТЕТИКІВ.....	6
1.0. Поняття болю і наркозу	6
1.1. Сучасні можливості загальної анестезії	7
1.2. Фармакокінетика та фармакодинаміка загальних анестетиків.....	10
1.2.1. Характеристика інгалаційних анестетиків	12
1.2.2. Характеристика неінгалаційних анестетиків.....	16
1.3. Використання загальних анестетиків в педіатрії.....	20
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	22
2.1. Вибір об'єктів та методів дослідження.....	22
2.2. Методика досліджень.....	23
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКІВ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ.....	27
3.1. Схеми анестезії які використовувались.....	27
3.2. Небажані реакції та ускладнення під час та після загальної анестезії.....	29
3.3. Порівняння схем для загальної анестезії.....	34
3.4. Данні анкетування пацієнтів та скарги на погіршення самопочуття після загальної анестезії.....	37
3.5. Аналіз ризиків небажаних лікарських взаємодій препаратів які застосовуються для медикації загальної анестезії.....	42
Висновки.....	44
Практична рекомендація.....	45
Список використаних джерел.....	46
Додатки.....	56

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ	– артеріальний тиск
АТФ	– аденозинтрифосфорна кислота
ГАМК	– гамма-аміномасляна кислота
ЛЗ	– лікарський засіб
МАК	– мінімальна альвеолярна концентрація
НДСЛ	– національна дитяча спеціалізована лікарня
ПІБ	– прізвище, ім'я, по батькові
ЦНС	– центральна нервова система
ЧСС	– частота серцевих скорочень
АТФ	– аденозинтрифосфорна кислота
MPT	– магнітно-резонансній томографія
ASA	– Американське товариство анестезіологів
Ca ²⁺	– йон кальцію
CO ₂	– вуглекислий газ
K ⁺	– йон калію
Na ⁺	– йон натрію
NFDA	– National Funeral Directors Association (Національна асоціація похоронних служб)
NO ₂	– оксид азоту
O ₂	– кисень
pH	– водневий показник

ВСТУП

Актуальність. Відкриття загальної анестезії вирішило серйозну клінічну проблему під час оперативних втручань. Морально це дуже пригнічувало лікарів тим, що кожний їх рух завдавав дискомфорту пацієнту. Але з відкриттям препаратів для загальної анестезії ця проблема була вирішена. Разом з тим, з активним використанням анестетиків лікарі почали виявляти побічні ефекти. Оскільки до загальних анестетиків належать різні за класифікацією та походженням речовини, які мають різні терапевтичні характеристики, то і побічні ефекти мають широкий діапазон [1]. Так, у важких випадках використання загальних анестетиків асоціюється з ризиком пригнічення дихання та зупинки серцевої діяльності [2]. Повідомляється, що ефективність та безпека анестетиків у великій мірі пов'язані з фармакогенетичними аспектами їх фармакокінетики, особливо з мутаціями генів метаболізму та транспортерів лікарських засобів [3]. Отже, важливою умовою ефективної та безпечної анестезії є менеджмент ризиків побічних ефектів загальних анестетиків, особливо у дітей.

Мета та завдання дослідження. *Мета роботи* – вивчити та дослідити ризики небажаних реакцій загальних анестетиків для забезпечення максимально ефективної й безпечної фармакотерапії у дітей.

Для реалізації поставленої мети необхідно вирішити такі задачі:

- вивчити схеми застосування загальних анестетиків при хірургічних втручаннях у дітей;
- оцінити ефективність застосування загальних анестетиків;
- проаналізувати безпечність загальних анестетиків;
- дослідити ризики взаємодії загальних анестетиків з іншими групами лікарських засобів;

Об'єкт дослідження: загальна анестезія.

Предмет дослідження: небажані реакції, ускладнення та ризики взаємодії загальних анестетиків.

Методи дослідження. Бібліосемантичний, аналітичний, соціологічний, варіаційної статистики, графічний, аналіз історій хвороб, аналіз протоколів наркозів.

Наукова новизна. В результаті проведеного дослідження отримані нові дані щодо безпеки загальних анестетиків у дітей. Встановлено, що схеми 78% дітей включали севофлуран. Виявлено, що найзастосованішим видом анестезії при планових оперативних втручаннях є комбінований наркоз (севофлуран, пропофол, фентаніл та міорелаксанти атракуріум). Значно рідше застосовується монокомпонентний (севоран чи пропофол) наркоз. За даними аналізу медичних карток та журналу ускладнень наркозу встановлено, що частота небажаних реакцій зростала при використанні пропофолу. За результатами опитування пацієнтів та їх батьків виявлено, що 90% дітей відзначали появу небажаних реакцій у післяопераційний період. Уточнено наукові дані щодо ефективності загальних анестетиків. Показано, що сучасні засоби для загальної анестезії є достатньо ефективними у дітей.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження допоможуть в клінічній практиці, особливо анестезіології, підбирати раціональну та ефективну схему застосування загальних анестетиків у дітей з урахуванням фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів для наркозу і супутніх соматичних патологій.

Апробація результатів магістерської роботи. Основні результати роботи було представлено на: Науково-практичній конференції – Clinical Annual Scientific Conference (CASE) – 2023 «Менеджмент ризиків небажаних реакцій загальних анестетиків у дітей: клінічний випадок» (28 лютого 2023., м. Київ); VII Всеукраїнській універсіаді з клінічної фармакології «Менеджмент ризиків небажаних реакцій загальних анестетиків у дітей» (12 квітня 2023 р., м.Київ); Квітневій студентській науковій 2023 «Менеджмент ризиків небажаних реакцій загальних анестетиків у дітей» (17 квітня 2023 р., м. Київ).

РОЗДІЛ 1. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАГАЛЬНИХ АНЕСТЕТИКІВ

1.0. Поняття болю і наркозу

Біль це неприємне відчуття яке з'являється у організмів при наявності подразнення. Людство шукало способи як зменшити або позбутися цього відчуття. Особливо важливо було позбутися болю у дітей різних вікових категорій. Протягом століть було багато спроб зняти біль. У Середньовіччі використовували рослинні засоби, в тому числі екстракти, такі як корінь мандрагори. Часто використовувався опіум, зокрема в Китаї. Знеболення у верхніх або нижніх кінцівках проводилося шляхом здавлювання нервів, а також прикладання холодної води, льоду або снігу. Гіпнотизм став популярним як засіб знеболення і медикаментозного лікування в кінці вісімнадцятого і початку дев'ятнадцятого століть [4].

Термін анестезія (з грецької втрата чутливості) та наркоз (з грецького паралічу, ступор, вимкнення свідомості) було запропоновано практично одночасно. Ці терміни означають – втрату свідомості, здатності рухатися (наркоз) та втрату неприємних відчуттів (анестезія).

Загальні анестетики є вирішальними препаратами для знеболення для різноманітних хірургічних втручань, інвазивних і не інвазивних процедур (особливо у дітей). У педіатричних пацієнтів наркоз є компонентом попередження посттравматичних стресових розладів які можуть виникнути через проведення оперативних втручань і різноманітних маніпуляцій (бронхоскопія, дилатація страховоду, при проведенні МРТ (магнітно резонансна томографія) і комп'ютерної томографії. Разом з тим по даним зарубіжної і відчизнянної літератури існують суперечливі дані щодо нейротоксичних властивостей загальних анестетиків у дітей та дорослих. За результатами мета-аналізу літературного огляду встановлено, що когнітивні розлади у дітей виникають при тривалому та багаторазовому застосуванні загальних анестетиків [5].

Залишається проблема впливу анестетиків на когнітивні функції у дітей, а також деякі ускладнення із сторони дихальної, серцево-судинної та імунної систем при виході пацієнтів з наркозу[6].

1.1. Сучасні можливості загальної анестезії

Анестетики загальні, засоби для наркозу — лікарські засоби, що спричиняють хірургічний наркоз, оборотне порушення функцій центральної нервової системи (ЦНС), яке супроводжується станом непритомності, втратою чутливості та рефлексорних реакцій на біль [7]. Повідомляється, що на сьогодні, в умовах стаціонару, до 90% оперативних втручань здійснюються під загальним знеболюванням. Цей метод має ряд переваг перед місцевою анестезією. Так, загальна анестезія полягає у викликанні наркозу для безболісного проведення хірургічного втручання та створення умов для керування функціями організму [8].

Загальні анестетики мають тривалу історію використання в медицині. Ефір для наркозу вперше був описаний Валеріусом Кордусом ще у XVI столітті. Він викликав стан ейфорії та сонливості, що дозволяло проводити хірургічні маніпуляції. Разом з тим, ефір мав ряд недоліків, а саме: легко займистість, тривалий період його індукції та виникнення нудоти після анестезії. Альтернативою ефіру став хлороформ, який виявляє потужніші анестезійні властивості, порівняно з ефіром, але має серйозніші побічні ефекти [9].

Повідомляється, що британський хімік Хамфрі Деві, першим запропонував використовувати оксид азоту для зняття хірургічного болю. Однак, лише у 1844 р. Горацій Веллс, американський дантист, впровадив використання оксиду азоту для знеболювання при видаленні зубів [10].

Днем народження сучасної анестезіології вважається 16.10.1846 р., коли В. Мортон (Бостон, США) виконав успішний ефірний наркоз, при проведенні оперативного втручання Дж. Уорреном у Массачусетському загальному

госпіталі (Бостон, США) [11]. Відомі й більш ранні спроби проведення наркозів, але часто вони були мало успішними: знеболення виявлялося недостатнім, або пацієнт втрачав працездатність чи гинув [12].

Використання барбітуратів, як внутрішньовенних анестетиків, впроваджував Джон Ланді починаючи з 1932 р. За останні сімдесят років були випробувані інші внутрішньовенні препарати, але новітній індукційний препарат пропофол, який був введений у клінічну практику в 1977 р. забезпечував значно коротший період відновлення, і фактично, пригнічував ларингальні рефлекси, що було суттєвими перевагами [13].

З часу відкриття оксиду азоту, діетилового ефіру та хлороформу найбільшого прогресу в області загальних інгаляційних анестетиків було досягнуто завдяки введенню фторованих анестетиків. Так, відзначається достовірне зменшення ризиків ускладнень та частоти смертей під час анестезії. До хіральних фторованих летючих анестетиків належать: галотан, ізофлуран, десфлуран та енфлуран [14]. Галотан був першим представником синтетичних не вибухонебезпечних рідких анестетиків. Для лікарського засобу, порівняно з ефіром, характерні більш сильні анестезійні властивості, швидкий початок дії та вихід з анестезії. Зважаючи на профіль безпеки галотан широко використовується для інгаляційного наркозу. Разом з тим, автори Національного дослідження галотанів дійшли висновку, що лікарський засіб(ЛЗ) не є більш безпечним порівняно з сучасними анестетиками [15].

Загальна анестезія, яка виникає при введенні анестетиків, має певні клінічні стадії, що найчіткіше проявляється при використанні ефіру. Наркотизація іншими анестетиками має подібні прояви, але їх поділ за стадіями менш чіткий [8]. Важливим етапом ефективної анестезії є премедикація – медикаментозна підготовка пацієнта безпосередньо перед анестезією. Метою премедикації є створення умов для сприятливого перебігу анестезії, зменшення ризику ускладнень та негативного впливу операційної травми на організм пацієнта [9]. Премедикація забезпечує:

- попередження емоційного передопераційного стресу (седацію);
- аналгезію та потенціювання дії анестетиків;
- пригнічення небажаних рефлексорних реакцій, зменшення секреції дихальних шляхів;
- профілактику алергічних реакцій [8].

За глибиною наркозу виділяють чотири стадії: аналгезія, збудження, хірургічного сну та пробудження (табл.1.1.) [16-18]. Аналгезія починається з моменту вдихання парів ефіру, триває кілька хвилин, після чого настає поступове пригнічення свідомості. Відразу після втрати свідомості починається стадія збудження, для якої характерне порушення ритму дихання, частоти пульсу, підвищення м'язового тону, рухова та мовна активація.

В стадії хірургічного (наркозного сну) виділяють чотири рівні: 3.1. – поверхневий; 3.2. – легкий; 3.3. – глибокий; 3.4. – надглибокий наркоз (пацієнти втрачають свідомість, дихання стає поверхневим, реакція на больові подразники відсутня, якщо не припинити подачу наркозної речовини можливі летальні наслідки). При передозуванні можливий розвиток агональної стадії [6]. Пробудження настає після припинення надходження анестетика та характеризується поступовим відновленням рефлексів, м'язового тону, чутливості та свідомості у зворотному порядку. При передозуванні можливий розвиток агональної стадії. Хоча безпечний вихід є основною метою анестезії, під час цієї критичної фази можуть виникнути небажаних реакцій, а саме: кашель, ларингоспазм, артеріальна гіпертензія, тахікардія, а також зміни психічного стану, такі як поява марення [17].

Таблиця 1.1.

Стадії наркозу

Стадії аналгезії	Пальпебральний рефлекс	Корнеальний рефлекс	Розмір зіниці	Тиск	Кашльовий рефлекс	Згинальний рефлекс	Дихання	Тонус м'язів
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Продовження табл.1.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
I Аналгезія	+	+	норма	норма	+	+	дихання повільне і регулярне	тонус збереже- ний
II Збудження	+	+	помірне розширення	незначне ↑	+	+	швидке нерегулярне дихання	↑
III ₁	↓	+	міоз	норма- лізується	↓	↓	регулярне спонтанне дихання	збережений
III ₂	зникає	↓	помірний міоз	не змінилось	↓	зникає	переривча- сте припинення дихання	↓
III ₃	-	зникає	від помірно звуженої до помірно розширеної	↓	↓	-	переважає діафрагма- льне дихання	повне розслаб- лення
III ₄	-	-	мідріаз	різко ↓	-	-	дихання поверхнєве, аритмічне, повністю діафрагма- льне.	повне рослаб- лення
IV Пробуджен- ня	+	+	нормалізу- ється	норма- лізується	+	+	нормальне	відновле- ння тону- су
Пере- дозування	-	-	граничний мідріаз	різко ↓	-	-	припинення дихання	повне рослаб- лення
<i>Примітки:</i> «+» – наявний «-» – відсутній ↓ – зниження ↑ – зростання								

Важливою умовою безпечної та ефективної анестезії є врахування при виборі анестетиків параметрів їх фармакокінетики та фармакодинаміки, що було проаналізовано в наступному розділі роботи.

1.2. Фармакокінетика та фармакодинаміка загальних анестетиків

Загальні анестетики за типом введення та за походженням поділяються на:

- Інгаляційні:

1. леткі речовини – галотан, ізофлуран, севофлуран, десфлуран та ін.;

2. газоподібні речовини – оксид азоту та ксенон.
- Неінгаляційні (внутрішньовенні):
 1. барбітурати – тіопентал натрію;
 2. гіпнотичний препарат – пропофол(диприван);
 3. похідні ГАМК – оксибутират натрію;
 4. похідні циклогесанолу – кетамін, каліпсол, кеталар [19].

Наркоз необхідний для знеболювання і попередження стрес лімітуючих реакцій організму при оперативних втручаннях і проведення різних маніпуляцій. Разом з тим, існують повідомлення про довготривалі ефекти загальних анестетиків та їх нейтротоксичність[18]. Незважаючи на широке використання анестетиків в клінічній практиці, їх точні механізми дії на організм залишаються недостатньо вивченими. Встановлено, анестетики впливають на мозок, насамперед через модуляцію цільових рецепторів [20]. Зокрема, більшість діють шляхом позитивної модуляції рецепторів γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) типу А, що призводить до послаблення нейрональної активності у головному мозку [21, 22]. Окрім того, загальні анестетики впливають на рецептори глутамату, потенціал залежні K^+ , Ca^{2+} й Na^+ канали. В експериментальних дослідженнях вивчається роль астроцитів, як потенційних мішеней [23]. Важливою мішенню дії загальних анестетиків є подвійний ліпідний шар та білки. Так, за правилом Мейера-Овертона довгий час вважалося, що ефективність загальних анестетиків корелює з їх розчинністю в ліпідах [24, 25]. Разом з тим, відбувається зниження потенціалу мембран мітохондрій, що призводить до пригнічення синтезу АТФ [26]. Тоді як порушення зв'язку між областями кори головного мозку є звичайним механізмом анестезії, який зрештою призводить до втрати свідомості [27].

Встановлено, що експресія раннього гена c-fos та його ядерного продукту, білка c-fos, може бути викликана деполяризацією нейронів, тому фарбування c-fos використовується для ідентифікації активованих нейронів під час сну та/або неспання. Виявлення експресії c-fos також є прямим і

зручним методом дослідження впливу загальних анестетиків на активність нейронних ядер. Так, за допомогою фарбування було виявлено, що загальні анестетики взаємодіють із системами, що сприяють сну та неспанню, розташованими у головному у мозку, що може пояснити їх здатність викликати втрату свідомості та вихід із загального наркозу [28]. Деякі анестетики по дослідженням зарубіжних авторів можуть викликати хромосомну аберацію яка є оборотною.

В табл. 1.2 наведено мішені дії загальних анестетиків [29].

Таблиця.1.2.

Мішені дії загальних анестетиків

Мішені	Інгаляційні анестетики				Внутрішньовенні анестетики		
	Сево-флуран	Дес-флуран	Ізо-флуран	Оксид азоту	Пропофол	Кетамін	Етомідат
ГАМК _A	++	++	+	+(мін)	++	+	++
НМДА	-	-	-	--		--	
<i>K_{2P}-TREK-1</i>	+	+	+	+			
<i>K_{2P}-TASK-1</i>	+(мін)		+(мін)				-
Na ⁺ канали	-	-	-				
Ca ²⁺ канали					-	-	
Гліцинові рецептори	+	+	+	+	+		
<i>nAChR</i> ($\alpha 4\beta 2$)	-		-	-	-*	-*	
<i>HCN</i>	-		-		-	-	

Примітки:

+, агонізм; – антагонізм; ++, агонізм первинної мішені; -- первинний цільовий антагонізм; *, при високих концентраціях; мінімальний, незначний ефект. ГАМК А, γ -аміномасляна кислота типу А; NMDA, N - метил - d -аспартат; *K_{2P} - TREK-1*, 2-поровий доменний канал типу K + TREK-1; *K_{2P} - TASK-1*, 2-поровий доменний канал типу K + TASK-1; nAChR ($\alpha 4\beta 2$), $\alpha 4\beta 2$ -нікотинний ацетилхоліновий рецептор; HCN, циклічний нуклеотид-керований катіонний канал, що активується при гіперполяризації.

1.2.1.Характеристика інгаляційних анестетиків

Як було зазначено вище, для інгаляційного наркозу застосовують леткі рідини похідне галагеновмісних (севофлуран та ін.), що легко переходять у пароподібний стан, а також газоподібні речовини (закис азоту, ксенон). За

хімічною структурою, інгаляційні анестетики є хлорованими та фторованими похідними ефіру. Для проведення наркозу з використанням інгаляційних анестетиків необхідно спеціальна наркозно-дихальна апаратура [1]. Всі інгаляційні анестетики впливають на дихальний центр, що призводить до зміни ритму та глибини дихання, зниження чутливості дихального центру до змін рН, концентрації CO₂, O₂. Окрім того, інгаляційні анестетики діють на серцево-судинну систему, однак, механізми та інтенсивність впливу можуть бути різні. У таблиці 1.3 представлені респіраторні та кардіоваскулярні ефекти, інгаляційних анестетиків [30].

Таблиця 1.3

Респіраторні та кардіоваскулярні ефекти інгаляційних анестетиків

Показник	Галотан	Ізофлуран	Севофуран	Оксид азоту	Десфлуран
Частота дихання	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑
Дихальний об'єм	↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓
pCO ₂	0	↑↑	↑	0	↑↑
Скоротливість міокарду	↓↓↓*	↓*	↓	↓	↓0
Серцевий викид	↓*	0	0	↑	0
Частота серцевих скорочень	↓*	↑↑*	0	↑	↑
Артеріальний тиск	↓↓*	↓↓*	↓	0	↓↓*
Коронарний кровотік	0	↑0	↑0	0	↑0
Системний судинний опір	↓*	↓↓*	↓	0	↓
Сенситизація до катехоломінів	↑↑↑	0	0	0	0

Примітки: «0» – без змін; «↑» – підвищення; «↓» – зниження; «*» – носить дозозалежний характер.

Золотим стандартом для вимірювання потенції інгаляційних анестетиків є мінімальна альвеолярна концентрація (МАК) — концентрація, при якій 50%

пацієнтів не реагують на больовий стимул, наприклад хірургічний розріз [31]. Мінімальна альвеолярна концентрація не є стабільною величиною та суттєво змінюється під дією зовнішніх та внутрішніх факторів, а також застосованих лікарських засобів [30]. Важливою властивістю анестетиків є органозахисний механізм прекондиціонування [32]. Фармакокінетичні властивості інгаляційних анестетиків визначаються специфічними коефіцієнтами розподілу, що наведено в табл. 1.4 [33-37].

Таблиця 1.4

Параметри фармакокінетики інгаляційних анестетиків

Лікарський засіб	МАК %	Розподіл	Метаболізм
Галотан [33]	0,75 %	кров/газ – 2,3 мозок/кров – 2,9	За участю CYP2E1 та CYP3A4, з утворенням трифтороцтової кислоти та вивільненням іонів бромиду й хлору.
Ізофлуран [34]	1,5 %	кров/газ – 1,4 мозок/кров – 2,6	Метаболізується до трифтороцтової кислоти і дифторометанолу, який гідролізується до метанової кислоти та фторид-іону
Севофлуран [36]	2,5 %	кров/газ – 0,65 мозок/кров – 1,7	За участю CYP2E1 до гексафлюороізопропанолу з вивільненням неорганічного фториду та вуглекислого газу.
Закис азоту (NO ₂) [35]	105 %	кров/газ – 0,47 мозок/кров – 1,1	У тканинах майже не метаболізується.
Десфлуран [37]	8.3 %	кров/газ – 0,42 мозок/кров – 1,2	Характерний мінімальний метаболізм в організмі (0,02%).

Повідомляється, що галотан має слабку міорелаксуючу дію. Хірургічна стадія наркозу досягається зазвичай через 4-6 хв. Після закінчення наркозу

пробудження настає через 5-15 хв [33]. Тоді як ізофлуран викликає швидке настання загальної анестезії, помірну міорелаксацію [34]. Для збільшення міорелаксуючої дії можуть бути додані м'язові релаксанти. Разом з тим, для севофлурану характерна менша частота ускладнень, порівняно з галотаном. Окрім того, для севофлурану характерною є відсутність подразнюючої дії в дихальних шляхах, приємний запах, низький коефіцієнт розподілу кров/газ, що забезпечує швидкий початок наркозу та вихід з нього. Лікарський засіб широко використовують в педіатрії [38].

За результатами експериментальних досліджень виявлено нейротоксичну дію севофлурану. Окрім того, за даними клінічного дослідження 13433 дітей, встановлено, що багаторазове застосування севофлурану сприяє погіршенню рухової функції. Механізми індукованої севофлураном нейротоксичності автори дослідження пов'язують з пошкодженням та загибеллю нервових клітин, порушенням нейронної пластичності, фосфорилуванням тау-білків та розладами нейроендокринної системи [6].

Оксид азоту (NO_2) при вдиханні надходить із легень у кров шляхом дифузії. В анестезіології зазвичай застосовують суміш азоту закису та кисню. При застосуванні зазначеної суміші може бути досягнутий початковий рівень стадії хірургічного наркозу, при цьому відсутнє достатнє розслаблення м'язів. У більшості випадків азоту закис застосовують у поєднанні з більш потужними засобами для наркозу та міорелаксантами [35]. На функцію печінки, нирок та шлунково-кишкового тракту ЛЗ не впливає [38].

Інгаляційні анестетики викликають залежну від дози, оборотну втрату свідомості та больової чутливості, пригнічення довільної рухової активності [39]

1.2.2 Характеристика неінгаляційних анестетиків

Засоби для неінгаляційного наркозу застосовують внутрішньовенно. На сьогодні, широко застосовуються анестетики барбітурового ряду, кетамін, пропофол[8].

Пропофол має значну гіпнотичну дією, тому його використовують для введення в анестезію, а в комбінації з іншими засобами – для підтримки анестезії при операціях різного обсягу та характеру. Підтримка анестезії здійснюється може бути також постійною інфузією пропофолу через лініомат. При цьому анагетичний ефект може забезпечуватись наркотичними анальгетиками фентанілом, ремифентанілом, алфентанілом [38], а також застосуванням регіонарних методів анестезії. Основними побічними ефектами пропофолу є вплив на серцево-судинну та дихальні системи [40]. Пропофол знижує внутрішньочерепний тиск та рівень мозкового метаболізму. У пацієнтів з епілепсією може викликати судоми. Може знижувати артеріальний тиск, викликати спонтанні рухи. Разом з тим, забезпечує швидке відновлення свідомості та майже не викликає ларинго-, бронхоспазм. Має протиблювотну дію [8].

Кетамін викликає дисоціативний наркоз — стан, при якому одні ділянки головного мозку збуджуються, а інші пригнічуються, що пояснює прояв анагетичного ефекту при неповному пригніченні свідомості та збереженні спонтанного дихання, глоткового, гортанного та кашльового рефлексів. Кетамін має добрий анальгетичний ефект, збільшує скоротливість міокарду, хвилинний об'єм крові, підвищує АТ, розслаблює гладку мускулатуру бронхів. Практично не знижує тонус скелетної мускулатури, може викликати мимовільні м'язові посмикування. У дітей при внутрішньом'язовому введенні загальна анестезія настає через 5-6 хв після введення анестетика, при внутрішньовенному – через 15-60 с. Тривалість дії становить 15-30 хв та 5-15 хв відповідно [41].

Тіопентал-натрію має виражену снодійну, слабку міорелаксуючу й аналгетичну активність. Анестетик виявляє протисудомну активність, підвищуючи поріг збудливості нейронів та блокуючи проведення й розповсюдження судомного імпульсу в головному мозку. Сприяє міорелаксації, пригнічуючи полісинаптичні рефлекси. Тіопентал-натрію знижує інтенсивність метаболічних процесів у головному мозку. Має снодійну дію, яка проявляється прискоренням процесу засинання та зміною структури сну. Зі збільшенням дози, пригнічує дихальний центр та зменшує його чутливість до вуглекислого газу. Чинить кардіодепресивну дію: зменшує ударний та хвилинний об'єми крові, артеріальний тиск. Одночасно зі зниженням АТ зменшує коронарний кровообіг [38]. Чинить збуджуючий вплив на *p.vagus* і може викликати ларингоспазм, посилення секреції слизу. Після внутрішньовенного введення тіопенталу-натрію загальна анестезія розвивається через 30-40 с. Тоді як після ректального застосування – через 8-10 хв та триває 10-30 хв, характеризується пробудженням із деякою сонливістю та ретроградною амнезією. Завершення загально анестезуючої дії відбувається з одночасним пробудженням пацієнта. Тіопентал-натрію є індуктором мікросомальних ферментів печінки [42].

Оксибутират натрію – натрієвої солі гамма-оксимасляної кислоти. За хімічною структурою анестетик є близьким до метаболітів організму, тому має низьку токсичність [8]. Повідомляється, що ЛЗ має ноотропну активність, виявляє седативну, снодійну, наркотичну, центральну міорелаксуючу дію яка залежить від дози препарату, посилює аналгетичну активність наркотичних та ненаркотичних аналгетиків, стійкість головного мозку, серця й сітківки ока до гіпоксії [43]. Анестетик може знижувати артеріальний тиск. Тоді як дихання пригнічується в стадії глибокого наркозу за рахунок зменшення дихального об'єму, відзначається порушення ритму (типу Чейна - Стокса), іноді апное [8]. Оксибутират натрію також використовують для лікування нарколепсії з катаплексією або надмірною денною сонливістю [44].

Параметри фармакокінетики внутрішньовенних анестетиків наведені в табл. 1.4. [41,45-50].

Таблиця. 1.4

Параметри фармакокінетики

Лікарський засіб	Зв'язок з білками	Розподіл	Метаболізм	Елімінація	Період напіввивидення
Пропофол	Вільна фракція 1,2–1,7%	Рівноважна концентраціями в крові та головному мозку досягається через 30 хв. $V_d = 0,2-0,79$ л/кг	Майже 70% кон'югується з глюкуронідом. Понад 29% гідроксильється до 4-гідроксипропофо- за участю CYP2B6, CYP2C9 з подальшою кон'югацією.	Понад 88 % виводиться із сечею протягом 5 днів. Менше 1% виводиться в незміненому вигляді. $Cl = 1,78-2,28$ л/хв	$T_{1/2} \gamma$ 116–834 хв
Кетамін	Вільна фракція 12%	$V_d = 3-5$ л/кг	Метаболізується за участю CYP2B6, CYP3A4. Частина зазнає деметилування до норкетаміну, який в подальшому перетворюється до дегідроноркетаміну й гідроксиноркетаміну.	Більша частина у (80%) виводиться у вигляді лабільних до глюкуронової кислоти кон'югатів, які виводяться з сечею та жовчю. $Cl = 23,2$ мл/хв/кг	$T_{1/2}$ 2–4 год. У дітей виводиться майже вдвічі швидше.
Тіопентал натрію	Вільна фракція майже 14%	$V_d = 13,81$ л/кг	Відбувається десульфація з утворенням активного метаболіту пентобарбіталу.	$Cl = 0,150$ л/хв	$T_{1/2}$ для дітей – 6,1 год $T_{1/2}$ для дорослих – 12 год
Натрія оксибутират	Вільна фракція >1%	-	Перетворення відбувається у печінці до γ -бутиролактону та CO_2 у циклі трикарбонових кислот.	Вуглекислий газ при видиху. $Cl = 14$ мл/кг/хв	$T_{1/2}$ 2-3 год

Отже, оцінка параметрів фармакокінетики та фармакодинаміки загальних анестетиків, менеджмент ризиків при їх застосуванні є важливою

умовою персаналізованої фармакотерапії. Окрім того, актуальною проблемою є безпека загальних анестетиків при їх використанні у дітей.

1.3. Використання загальних анестетиків в педіатрії

Застосування лікарських засобів у дітей має проводитися обережно, з урахуванням фізіологічних особливостей різних вікових груп [51]. Так, фармакологічна відповідь у дітей може суттєво відрізнятися від дорослих через незрілість «систем розподілу», біотрансформації та екскреції лікарських засобів, посилення або недостатність (в наслідок зменшення кількості рецепторів, порушення продукції речовин, які впливають на рецептори) реакції рецепторів [51,52]. Дані щодо безпеки використання загальних анестетиків у дітей є обмеженими, та переважно отримані з досліджень дорослих. Повідомляється про наявність етичних та логістичних проблем пов'язаних із проведенням високоякісних перспективних досліджень у використанні загальних анестетиків у дітей [53].

Вибір загального анестетика у дітей залежить від багатьох факторів, зокрема від віку дитини, типу оперативного втручання та загального стану. Встановлено, що для анестезії дітей часто використовують такі засоби як: пропофол, севофлуран, ізофлурн, кетамін та ін [54].

У педіатрії загальні анестетики є головними лікарськими засобами при хірургічних утручаннях, які показані для індукції аналгезії, зменшення болю та зменшення тривоги з метою полегшення інвазійних процедур. Разом з тим, існують суперечливі дані щодо нейротоксичних властивостей. За результатами мета-аналізу встановлено, що тривале застосування загальних анестетиків у дітей асоціюється з ризиком розвитку когнітивних розладів [55].

Так, нейротоксичність загальних анестетиків, що використовуються в педіатрії включена до списку потенційних проблем, що впливають на громадське здоров'я NFDA Сполучених Штатів. За результатами

експериментальних досліджень показано, що використання анестетиків після народження може спричинити тривале та стійке погіршення функції навчання та пам'яті, а також зміни функції мозку [56]. Тоді як за результатами системного огляду 493 досліджень Grabowski, J. та співавт., показано, що одноразове короткотривале застосування анестетиків у дітей не має помітного впливу на розвиток нервової системи [57].

Вивчаються кардіотоксичні ефекти загальних анестетиків при застосуванні у дітей. За результатами перспективного описового моноцентричного дослідження 44 дітей віком до 8 років, встановлено різке зниження варіабельності серцевого ритму під час загальної анестезії. Разом з тим, після пробудження, незначне зменшення симпатичної активності зберігалось через 6 годин після оперативного втручання, тоді як через 12 годин – показники були в межах норми [58].

За результатами мета-аналізу 6 публікацій (249 дітей) встановлено, що у дітей які отримували пропофол, виявлено статистично достовірне зниження систолічного й діастолічного артеріального тиску. Разом з тим, частота серцевих скорочень, індекс ударного об'єму та серцевий індекс істотно не відрізнялися між групою дітей які отримували пропофол й контрольною групою. Автори дослідження встановили, що діти які отримували пропофол мали швидший вихід із анестезії та менший ризик нервових розладів [59].

Повідомляється, що загальні анестетики можуть порушувати післяопераційний режим сну, впливаючи на цикл сон-неспанння у дітей. Разом з тим, за результатами перспективного обсерваційного дослідження типу «випадок-контроль» за участю дітей віком від 18 місяців до 8 років, яким проводили загальну анестезію для планової операції, не виявлено порушень сну та змін у поведінці пацієнтів [60].

Отже, загальна анестезія є основним способом безболісно і в контрольованих умовах проводити хірургічні операції у педіатричній

практиці. Разом з тим, результати досліджень щодо безпеки використання їх у дітей є суперечливими та потребують подальшого вивчення.

Інгаляційні та внутрішньовенні загальні анестетики мають відмінності за параметрами фармакокінетики. Однак, окремі представники, наприклад севофлуран та пропофол мають схожий механізм дії, через вплив на нейротрансмітера ГАМК та його субодиниці. Також, обоє класів анестетиків можуть викликати подібні небажані реакції, зокрема нудоту, порушення дихання, серцево-судинної системи.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вибір об'єктів та методів дослідження.

У даному розділі описані основні методи, які було використано у роботі та наведено характеристику матеріалу дослідження.

Об'єкт дослідження: історії хвороби – протокол проведення наркозу у дітей і данні щоденників у післяопераційний період.

Предмет дослідження: небажані реакції загальних анестетиків при проведенні наркозу під час різноманітних оперативних втручаннях і маніпуляціях.

Матеріалами дослідження були медичні картки дітей з протоколами проведення наркозу і оперативного втручання, яким було проведено оперативне втручання (з використанням загальних анестетиків), записи з журналу ускладнень під час наркозу, а також результати анкетного опитування пацієнтів або їх батьків у післянаркозний період.

Для реалізації мети та завдань нашого дослідження були використані такі методи дослідження:

1. бібліосемантичний – для аналізу літературних джерел та інтернет-ресурсів щодо теми роботи;
2. аналітичний аналіз медичних карток дітей з протоколами наркозу і щоденник післянаркозного періоду лікаря анестезіолога;
3. соціологічні (анкетування) – для визначення симптомів які у них виникли після загальної анестезії;
4. варіаційної статистики – для обробки результатів;
5. графічний – для подання матеріалу та систематизації результатів досліджень.

2.2. Методика досліджень.

Для досягнення цілей, які були поставлені у меті магістерської роботи, а також всебічного вивчення впливу лікарських засобів, що застосовуються для загальної анестезії у дітей, було використано алгоритм досліджень, що складався з трьох етапів та наведений на рис. 2.1.

Дослідження №1

Вивчити випадки небажаних реакцій які виникли при проведенні наркозу та проаналізувати схеми комбінації препаратів анестезії які застосовувались у дітей.

Дослідження №2

Провести опитування серед пацієнтів/їх представників у багатопрофільному дитячому стаціонарі, яким було проведено оперативне втручання з використанням загальних анестетиків

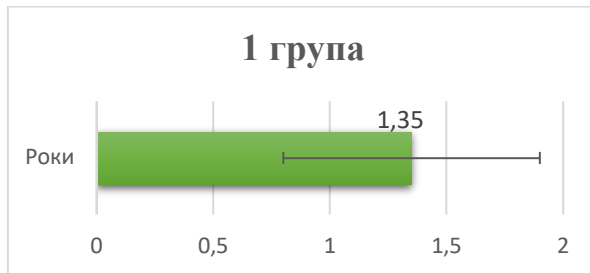
Дослідження №3

Проаналізувати та оцінити ризики взаємодії загальних анестетиків з іншими лікарськими засобами.

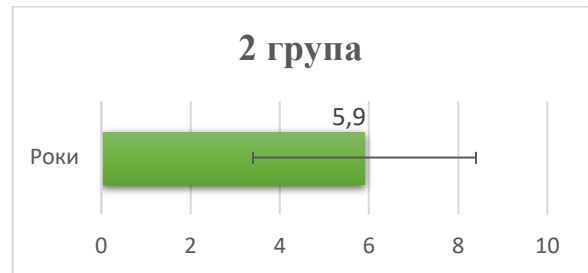
Рис.2.1. *Етапи дослідження магістерської роботи*

Першим дослідженням був аналіз записів історій хвороб пацієнтів, протоколів проведення наркозу (ЛЗ для наркозу, дозування, кратність введення, тривалість наркозу, комбінації з іншими ЛЗ, показники гемодинаміки, сатурація, капнографія) та журналу ускладнень під час втручання і в післяопераційний період у дітей які знаходились на лікуванні НДСЛ «Охмадит», яким проводились втручання та діагностичні маніпуляції із застосуванням загальної анестезії. При аналізі вищезгаданого увагу приділяли пацієнтам у яких виявили побічну дію під час виходу з стану наркозу. Об'єктом дослідження стали дані 57 дітей від 1 місяця до 18 років, з них 33 було хлопчиків і 24 дівчаток (рис.2.2.з) у яких оперативне втручання було під загальною анестезією. Вік пацієнтів для більшої об'єктивності та зручності був поділений на 3 групи. Перша група це діти від 1 місяця до 3

років, друга група від 4 до 8 років і третя від 9 до 18 років (рис.2.2.а,б,в). У першій групі 15 дітей з середнім віком $1,35 \pm 1,1$, у другій 12 дітей з середнім віком $5,9 \pm 2,5$ і у третій 30 дітей з середнім віком $13 \pm 2,7$ років.



а



б



в



г

Рис. 2.2. Характеристика пацієнтів за віком (а,б,в) та статтю (г).

Другим дослідженням було опитування пацієнтів в післянаркозному періоді на протязі доби після оперативного втручання. Період здійснення дослідження січень 2023 року – квітень 2023 року. Для цієї мети була створена анкета психосоматичних розладів в післянаркозному періоді, де визначались

дані про самопочуття у дітей. За стан дітей раннього віку від 1 місяця до 5 років відповідали батьки які визначали порушення самопочуття дитини. Анкета побудована за структурою та включала реєстраційні дані: (ПІБ, дата заповнення анкети, вік, число операції яка була проведена останньою) та психосоматичні розлади які наведені в (таб.2.3.) Під час проведення анкетування дотримувалися принципів добровільності, анонімності та конфіденційності.

Таблиця 2.3.

Анкета психосоматичних розладів в післянаркозному періоді

Порушення самопочуття	Ні	Так		
		слабко	помірно	інтенсивно
головокружіння, запаморочення				
головний біль				
нечіткість зору або подвоєння об'єктів				
посилене серцебиття				
тремтіння				
слабкість у м'язах				
біль у м'язах				
зміна настрою				
кошмарні сновидіння				
безсоння				
сонливість				
нудота та/або блювання				
сухість у роті				
слинотеча				
погіршення апетиту				
біль у животі				
закреп				
діарея				
підвищення температури тіла				
важкість дихання				
почервоніння шкіри				
висип на шкірі				
свербіж				
кашель				

хриплість голосу				
задишка				
біль у судинах				
кровоточивість з місця ведення ін'єкції				
біль при сечовипусканні				
часті сечовипускання				
зміни кольору сечі				

Всі дослідження проводилися біоетичними принципами, які були викладені у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» яка була розроблена Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальної декларації про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО).

На останньому етапі дослідження на підставі аналізу ускладнень які виникли при проведенні наркозу у дітей різних вікових груп під час оперативного втручання, проведено аналіз ризиків взаємодії лікарських засобів які використовуються для вводу в стан наркозу, підтримки наркозу, та знеболення під час оперативного втручання, а також імовірності ризиків анестезії на підставі даних попередніх досліджень і даних літератури. Для дослідження були використовані данні системи Drug bunk, наукові статті з PubMed щодо взаємодії у клінічній практиці.

Статистичні данні обробляли за допомогою програм «Microsoft Excel» та «Medstart». Перевірку на нормальність здійснено за W-критерієм Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл не відрізнявся від нормального використано критерій Стюдента для двох незалежних вибірок, у випадку відмінностей розподілу від нормального — W-критерій Вілксона. Також було розраховано кількість спостережень (n), середнє значення та похибку ($M \pm m$). Результати вважали статистично значущими в при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКІВ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ

3.1. Схеми анестезії які використовувались

На першому етапі дослідження було проаналізовано медичні картки 94 пацієнтів які знаходились на лікуванні НДСЛ «Охматит» 2021-2022 рр. і яким були проведені оперативні втручання під наркозом. У більшості дітей оперативні втручання було проведено і відділенні гнійної хірургії (через необхідність повторного оперативного втручання під наркозом внаслідок ускладнень гнійної інфекції). У таблиці 3.1. захворювання з якими пацієнти знаходилися на лікуванні НДСЛ «Охматит» і яким було проведено оперативне втручання під загальною анестезією.

Таб.3.1.

Захворювання пацієнтів яким було проведено оперативне втручання під загальною анестезією

Захворювання	Кількість пацієнтів
Spina bifida еперековому відділі з гідроцефалією	1
Ехінококова кіста печінки	2
Абцес шкіри, фурункул	3
Артрит	3
Бокова кіста шиї	1
Бульозний епідермоліз	2
Виразка стравохіду	1
Гідронефрон нирки	1
Парапроктит	3
Гострий лімфаденіт	3
Доброянісне утворення молочної залози	1
Інші поєднання відкритих ран	2
Кіста зябрової щілини	1
Пілоїдальна кіста	4
Косолапість	1
Остеомієліт	1
Пахова грижа	1

Перелом кісток передпліччя	1
Політравма	1
Пролежень, 2 стадії	1
Пухлина корня язика	1
Спайкова хвороба	1
Хвороба Гіршпрунга	1

Вибір анестезіологічного забезпечення залежав від виду оперативного втручання, віку пацієнта, супутніх патологій, анамнезу розвитку пацієнта у тому числі і алергічний анамнез, ступені анестезіологічного ризику по ASA. В таб. 3.2. представлені схеми застосування загальних анестетиків і їх комбінацій при проведенні оперативного втручання у дітей.

Таб.3.2.

Схеми загальних анестетиків

Комбінація	Скорочена назва	Кількість
1	2	3
Пропофол	П	5
Севофлуран	С	7
Пропофол Фентаніл	П+Ф	7
Севофлуран Фентаніл	С+Ф	7
Севофлуран Пропофол	С+П	4
Севофлуран Пропофол Фентаніл	С+П+Ф	25
Севофлуран Пропофол Фентаніл Атракуріум	С+П+Ф+А	26
Севофлуран Пропофол Фентаніл Суксаметоній	С+П+Ф+Д	5

Севофлуран Пропофол Фентаніл Суксаметоній Атракуріум	C+A+Ф+Д+А	2
Севофлуран Місцевий анестетик	C+M	2

Встановлено, що найчастіше було використано комбінований наркоз (88% дітей), тоді однокомпонентний(мононаркоз) наркоз був використаний у 11 пацієнтів (12%). Так, найчастіше при оперативних втручаннях у дітей було використано комбінацію севофлуран, пропофол, фентаніл (26,5%) і в 27,6% для міорелаксації застосовували депольаризуючий міорелаксант середньої дії атракуріум. В 7% застосовувався неінгаляційного анестетик пропофолу з фентанілом та інгаляційний анестетик севофлурану з фентанілом.

Виявлено, що найчастіше як компонент підтримки наркозу був використаний севофлуран (78% пацієнтів), тільки у 6 дітей як монокомпонентний наркоз. Пропофол 1% був використаний у 76% дітей, у 6 – як монокомпонентний наркоз. Як компонент знеболювання загальної анестезії у 70 дітей (74%) використовувався синтетичний наркотичний анальгетик який в 50 разів сильніший за морфін - фентаніл 0,005%. Для міорелаксації у 27 дітей (29%) застосовувався міорелаксант середньої дії атракуріум 1% і у 7% дітей депольаризуючий міорелаксант короткої дії суксаметоній.

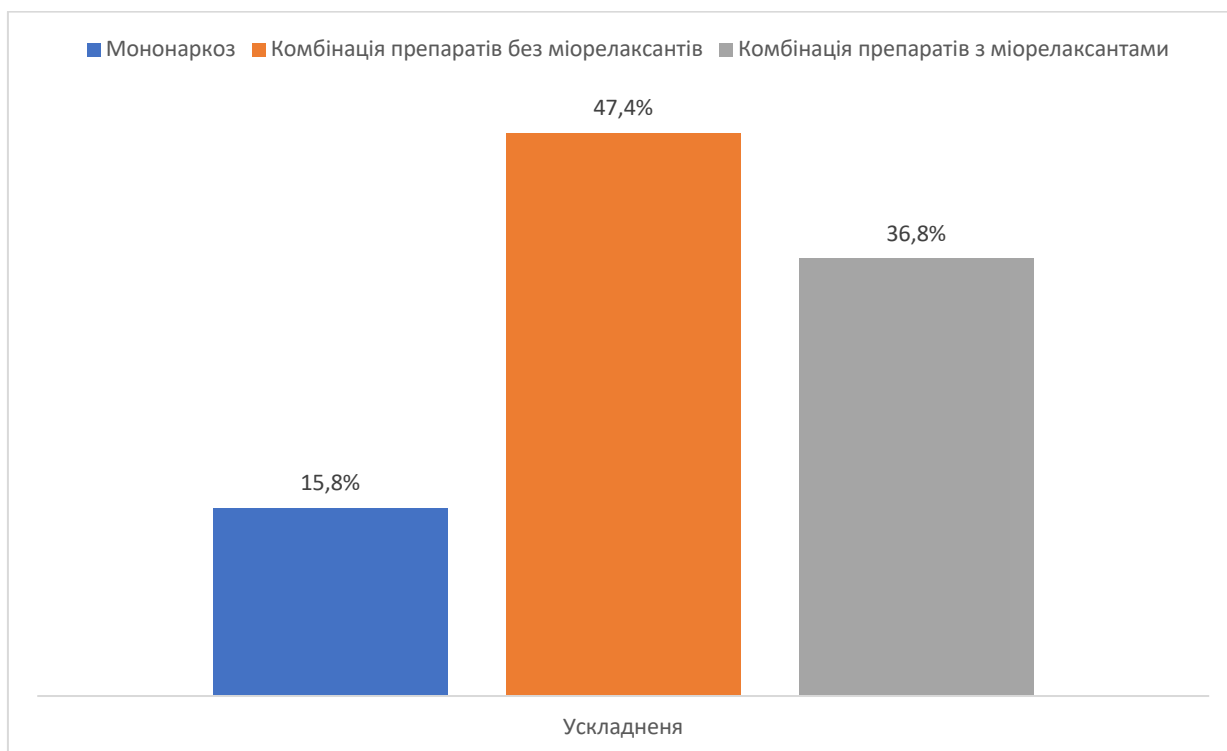
В окремих випадках застосовувались такі комбінації: тіопентал натрію (ТН), севофлуран+суксаметоній (C+Д) і севофлуран+тіопентал натрію (C+ТН).

Встановлено, що для всіх дітей був обраний оптимальний метод наркозу який дозволив провести оперативне втручання в залежності від травматичності (в одних випадках це була не інвазивна маніпуляція в інших оперативне втручання).

3.2. Небажані реакції та ускладнення під час та після загальної анестезії

При проведенні аналізу наркозів у 94 дітей віком від 1 місяця до 18 років в 57(53,5%) випадках були ускладнення за даними записів в журналі ускладнень і протоколів анестезії. В таблиці 3.3. ускладнення на мононаркоз приходилось 15,8% (9 дітей), при комбінації анестетиків без міорелаксантів 47,4% (27 дітей), комбінації з анестетиків з міорелаксантами а 36,8% випадків (21 дітей).

Рис. 3.3. Види наркозів



Виявлено, що саме комбінація загальних анестетиків з міорелаксантами призводять до зростання частоти ускладнень, на другому місці випадки із застосуванням комбінації анестетиків без релаксантів, при мононаркозі було менше випадків ускладнень. На рис. 3.3. наведено ускладнення, які були виявлені у дітей при проведенні загальної анестезії.



Рис. 3.3. Ускладнення які виникли внаслідок перебування під загальною анестезією

Відсоток ускладнень при проведенні моноанркозу у дітей склав:пропофолом в 6 випадків – 67%, севофлураном в 2 випадки 22%, тіопенталом 1 випадок 11%

При застосуванні пропофолу(моноанркоз), в 6 випадках наркозу були прояви ускладнення у дітей: поява плям на шкірі (у вигляді макулярної висипки), бронхоспазм, гіпотензія, анафілактичний шок зі зниженням АТ . В одному випадку була зупинка серця, що потребувала серцево-легеневої реанімації, ще на водному наркозі. Всі вищесказані побічні реакції передбачаються інструкцією із застосування пропофолу, окрім зупинки серця. Однак ж, за даними джерел літератури, у поодиноких наукових статтях

повідомляється про зупинку серця при застосуванні пропофолу у дорослих та дітей. По даним трансезофогальної електрокардіографії спостерігається вазодилатація судин, підвищення внутрішньолегового тиску, активацію блукаючого нерва, що може привести до системної гіпотензії і порушення системного венозного возврату, привошлушкову недостатність, гіпоксія, що може сприяти зупинки серця і особливо у пацієнтів з компраментованою серцево-судиною та бронхолегеневою системою[61,64]. А у дитини післянародження і до підліткового віку продовжується формування серцевосудиної і бронхолегеневої, нервової систем.

При проведенні мононаркозу севофлураном в одному випадку була брадикардія в другому порушення дихання(депресія дихання, порушення вентиляції та сатурації) ці побічні дії є в інструкції застосування севофлурану і пов'язані з дією 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-фторметоксипропан (севофлуран) на ГАМК-ергічну систему яка впливає на систему регуляції дихання. За даним мета аналізу педіатричної популяції їх 24 165 пацієнтів брадикардія розвивалась у 0,3%, зниження АТ і брадикардія пов'язана з впливом на симпатичні ганглії із розширенням периферичних судин і підвищення тону блукаючого нерва що сприяє брадикардії теж [67].

Застосування тіопентала натрію виникло блювання при виході пацієнта із наркозу що визначена інструкцією побічної дії.Тіопентал натрію теж впливає на ГАМК-ергічну систему на постсинаптичні мембрани головного мозку і пригнічує збуджуючу дію амінокислот аспартата і глутамата.

Комбінована анестезія є більш гнучкою. Анестезіолог підбирає ту чи іншу комбінацію ЛЗ для того, щоб оперативне втручання було безпечним для пацієнта, створювало умови праці хірургу (добре знеболювання, релаксація і адекватна гемодинаміка). Але при комбінації препаратів для наркозу зростають ризики появи небажаних побічних реакцій.

У 48 випадках(84,2%) від загальних ускладнень у 57 пацієнтів виникли ускладнення при комбінації препаратів для наркозу. На рисунку 3.5. наведено частоту ускладнень при застосуванні комбінованого наркозу.

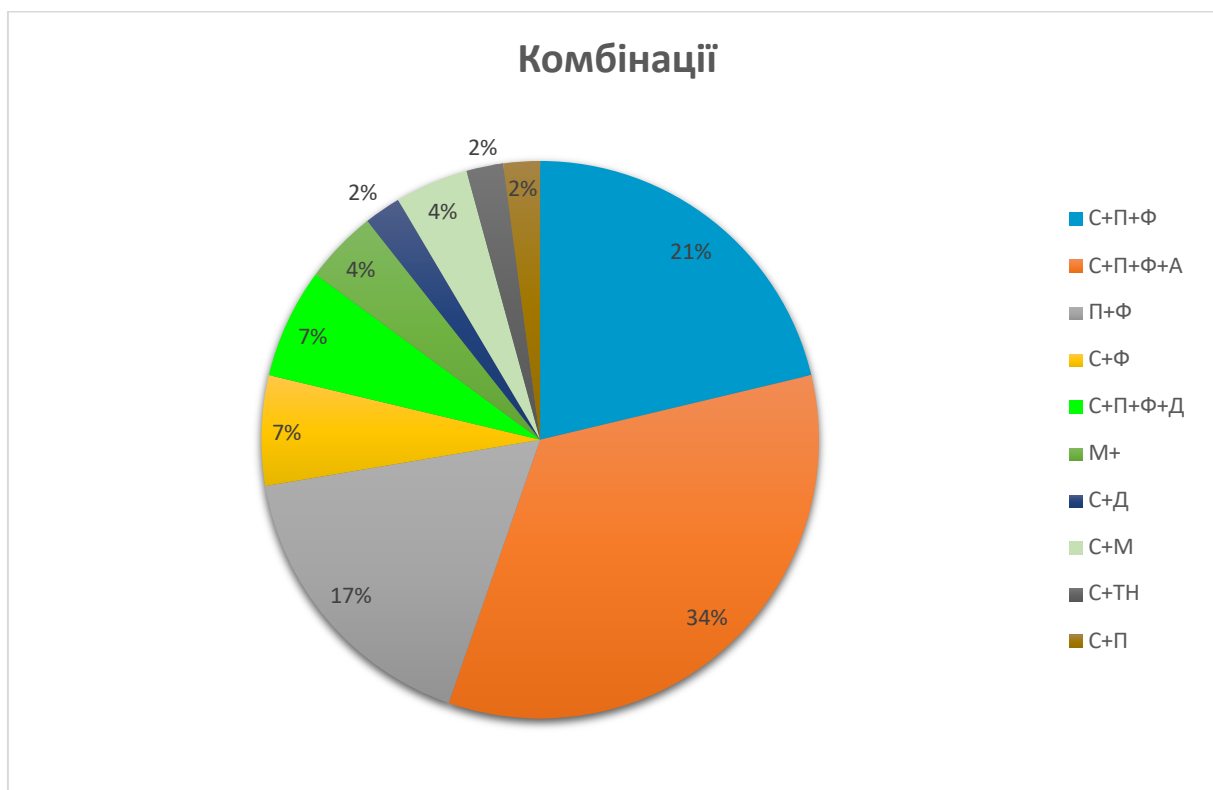


Рис 3.5. Випадки ускладнень із застосуванням комбінацій ЛЗ

Встановлено, що при використанні комбінацій загальних анестетиків виникло 13 випадків небажаних реакцій. Так, під час оперативного втручання з приводу крипторхізму була застосована комбінація севофлурану та пропофолу під час якої у пацієнта виник анафілактичний шок з порушенням гемодинаміки і висипанням по тілу. Можливо анафілактична реакція виникла на пропофол тому що вона з'явилась через 2 хвилини після введення пропофолу, до цього для забезпечення венозного доступу пацієнт інгаляційно через маску отримувал на протязі 15 хвилин севофлуран і гемодинаміка за даними моніторингу АТ, ЕКГ, пульсоксиметрія були стабільні. Комбінація севофлурану з тіопенталом натрію використовувалась при магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку під час якої виник макулопапульозний висип на руках і верхній частині тулуба. В даному випадку можливо синергізм дії препаратів на печінку згідно з

фармакодинаміки. Використання севофлурану разом з фентанілом у одному випадку призвело до ларингоспазму, у двох випадках виникла ригідність грудної клітки, що було пов'язано із введенням фентанілу і його дія проявилась ригідністю м'язів грудної клітини про що написано в інструкції фентанілу. У 8 випадках небажані реакції були асоційовані із застосуванням комбінації пропофолу й фентанілу: ларингоспазм - у 2 випадках, по одному і бронхіолоспазм - 2, брадикардія - 1, тахікардія - 1, болісність по ходу вен і її контурація (темний колір вени) - 1. Механізм дії даних небажаних реакцій інтерпретувати важко бо немає специфічних біохімічних досліджень але в інструкції до застосування вищезгаданих препаратів є повідомлення про бронхоспазм, брадикардію і болісність по ходу вен. Згідно анкети, у одного пацієнта після виходу з наркозу виникло збудження яке тривало 15 хвилин і потім перейшло у психопатію і з часом пройшло самостійно.

Встановлено, що у двох випадках небажані реакції виникли коли під наркозом севофлурану за рахунок застосування як способу знеболення місцеві анестетиків, такі як ропівакаїн і бупівакаїн. У пацієнта якому було введено ропівакаїн з'явилися кропив'янка. Тоді як при застосуванні бупівакаїну поява бронхоспазму.

Трьох компонента схема севофлуран, пропофол і фентаніл асоціювалася з 11 випадками ускладнень. Так, у трьох пацієнтів виникло блювання: у одного під час введного наркозу, а у двох інших – у післяопераційний період. У 5 пацієнтів виникли: бронхіолоспазм, гіпотензія, шлуночкова екстрасистолія та кровоточивість по одному випадку. У двох пацієнтів виник ларингоспазм при застосуванні севофлуран. За даними літератури є повідомлення про це ускладнення [63]. У двох пацієнтів на шкірі з'явилися висипання: у одного кропив'янка верхніх кінцівок, у іншого – кропив'янка по всьому тілу.

Як зазначено в розділі 3.1., чотирьох компонентна комбінація препаратів для наркозів була найбільша 27,6% (26 пацієнтів), що включала: севофлуран,

пропофол, фентаніл і міорелаксанти атракуріум. Саме на застосування даної комбінації препаратів для наркозу приходилось найбільша частота ускладнень у 16 пацієнтів. При вищевказаній комбінації для наркозу одним із важких ускладнень був анафілактичний шок, бронхоспазм та в двох випадках шкірна еритема. І двох випадках макульозна шкірна висипка в зоні верхніх кінцівок, яка самостійно зникла на протязі 5 хвилин. В розвитку анафілактичного шоку важко визначити який препарат був провокуючим фактором тому, що міорелаксанти атракуріум, пропофол можуть провокувати даний стан і їх комбінація з севофлураном і фентанілом можливо посилює синергізм дії і призвело до ускладнення. Через ін'єкційний шлях введення пропофолу діти старшого віку відчувають неприємне відчуття печії у венах. У одного пацієнта при застосуванні вищевказаних препаратів для наркозу при видаленні зябрової дуги на шиї, в післянаркозному періоді після дезінтубації трахеї відмічалось осиплість голосу яку купірували введенням дексаметазону 1 мг/кг в/в та інгаляції протинабряковою сумішшю. Можливо набряк трахеї у дитини 2 років виник не в результаті комбінації дії препаратів для наркозу, а в наслідок тривалого стояння інтубаційної трубки з манжеткою (для ШВЛ), що у дитини раннього віку внаслідок анатомо-фізіологічної особливості оболонки трахеї при тривалому ендотрахіальному наркозі (1 год 30 хвилин) може спровокувати набряк трахеї. Окрім того, у дитини 4 місяців з парапактитом яким потребувалось оперативне втручання під ендотрахіальним наркозом із застосуванням міорелаксанта атрокуріуму для інтубації трахеї і проведення ШВЛ і створення умов для оперативного втручання в зоні прямої кишки (положення пацієнта на операційному столі в позі Тренделенбурга), після введення атракуріуму через хвилину двадцять виникла ригідність грудної клітини і неможливість після інтубації трахеї проведення ШВЛ на протязі 20 секунд, що потребувала введення адреналіну, гормонів, димедролу. Перед введенням релаксантів були дані препарати пропофол і фентаніл. Фентаніл починає діяти через 2-3 хвилини після внутрішньовенного введення і може

провокувати ригідність грудної клітини теж. Тому в даному випадку важко сказати який із препаратів став причиною ригідності грудної клітини або сповільнити міорелаксуючу дію атракуріуму або комбінація цих препаратів сприяла такому ускладненню. В одному випадку на водному наркозі севофлурану для забезпечення венозного доступу виник частковий ларингоспазм у дитини віком 1 рік який був купований вентиляцією з позитивним тиском через маску киснем. Наркоз в даному випадку був проведений із застосуванням препаратів пропофолу, фентанілу і атракуріуму з інтубацією трахеї без ускладнень.

Зупинка серця сталась у пацієнта при видаленні мигдалин, застосували комбінацію севофлуран, пропофол, фентаніл і суксаметоній (деполяризуючий міорелаксант короткої дії). Був застосований протокол серцево-легеневої реанімації з веденням адреналіну. Причиною зупинки був анафілактичний шок який розвився після ведення суксаметонію на інтубацію трахеї, виникла еритема шкіри, гіпоксія по даним пульсоксиметрії, брадикардія, різке падіння АТ, зупинка серця по даним ЕКГ. Реанімація пройшла успішно. В даному випадку одною із побічних дій суксаметонію може бути зупинка серця за рахунок деполяризації мембрани м'язів і виникнення короточасної гіперкаліємії і порушення нейром'язової провідності, а також севофлуран за даними інструкції в рідких випадках може теж сприяти зупинки серця. Фентаніл який був в цій комбінації для наркозу має синдром обкрадання серцевих м'язів. А також і пропофол теж може викликати зупинку серця. Тому при аналізі даного випадку теж важко казати чи був це анафілактичний шок, а можливо синергізм дії препаратів для наркозу які впливають на електролітний стан клітини та її деполяризацію, кровообіг мікроциркуляції, що привело до зупинки серця. Під загальними анестетиками алергічні реакції протікають не типово іноді важко визначити що це анафілактичний шок, як в даному випадку шкірні прояви у виді еритеми після введенню суксаметонію. В другому випадку аритмія, яка виникла у пацієнта в комбінації тих же

препаратів, можливо пов'язана з взаємодією севофлурану і суксаметонію через збільшення накопичення йонів калію у сироватці крові, що призвело до гіперкаліємії і порушенням серцевого ритму.

Отже, при застосуванні декількох препаратів для наркозу у дітей, з метою безпечного проведення наркозу і втручання, вибору раціональної та безпечної фармакотерапії, необхідно враховувати фармакодинамічні і фармакокінетичні властивості препаратів, їх синергізм дії, загальну мішень впливу на рецептори, що буде знижувати ризик ускладнень де які вже закладені у хіміко-фармакологічну формулу.

3.3. Порівняння схем для загальної анестезії

Був проведений аналіз ефективності та безпечності схем загальної анестезії, які найчастіше були використані для наркозу у дітей. Для вивчення було відібрано:

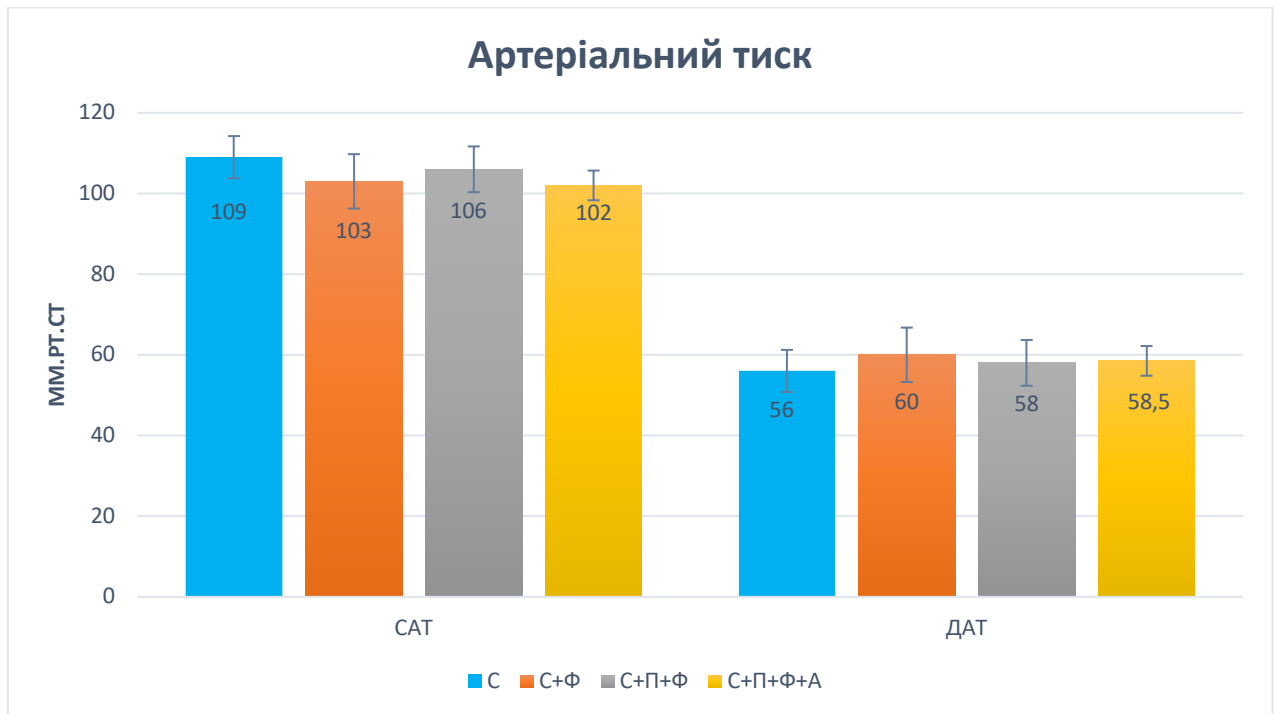
- схема №1: мононаркоз севофлурану;
- схема №2: комбінація севофлурану й фентанілу;
- схема №3: комбінація севофлурану, пропофолу й фентанілу;
- схема №4: комбінація севофлурану, пропофолу фентанілу й атракуріуму.

Частота використання схем анестезії наведена у табл. 3.2.

Ступінь ризику наркозу у пацієнта визначалась за шкалою ASA [6]. Ефективність знеболювання і безпека протікання наркозу оцінювалась застосуванням «золотого стандарту» моніторингу який прийнятий в анестезіології, а тим саме вимірювання артеріального тиску (АТ), пульсоксиметрія (неінвазивне вимірювання кисню і пульсу, що свідчила про кардіореспіраторну функцію), ЕКГ моніторинг(частоти серцевих скорочень, серцевого ритму і виявлення гіпоксії і характерних змін на ЕКГ при гіперкаліємії). Враховувалось тривалість анестезії і оперативного втручання, що вказувалось ведені наркозної карти і фіксувались показники гемодинаміки,

крововтрати і ускладнень які виникли під час наркозу, а також доза препаратів для наркозу і кратність їх введення.

На *Рис.3.5(а,б)* представленні середні значення показників АТ і ЧСС при різних схемах комбінацій наркозів у 27 пацієнтів у яких не було ускладнень при вибраних вищевказаних схемах наркозу.



а

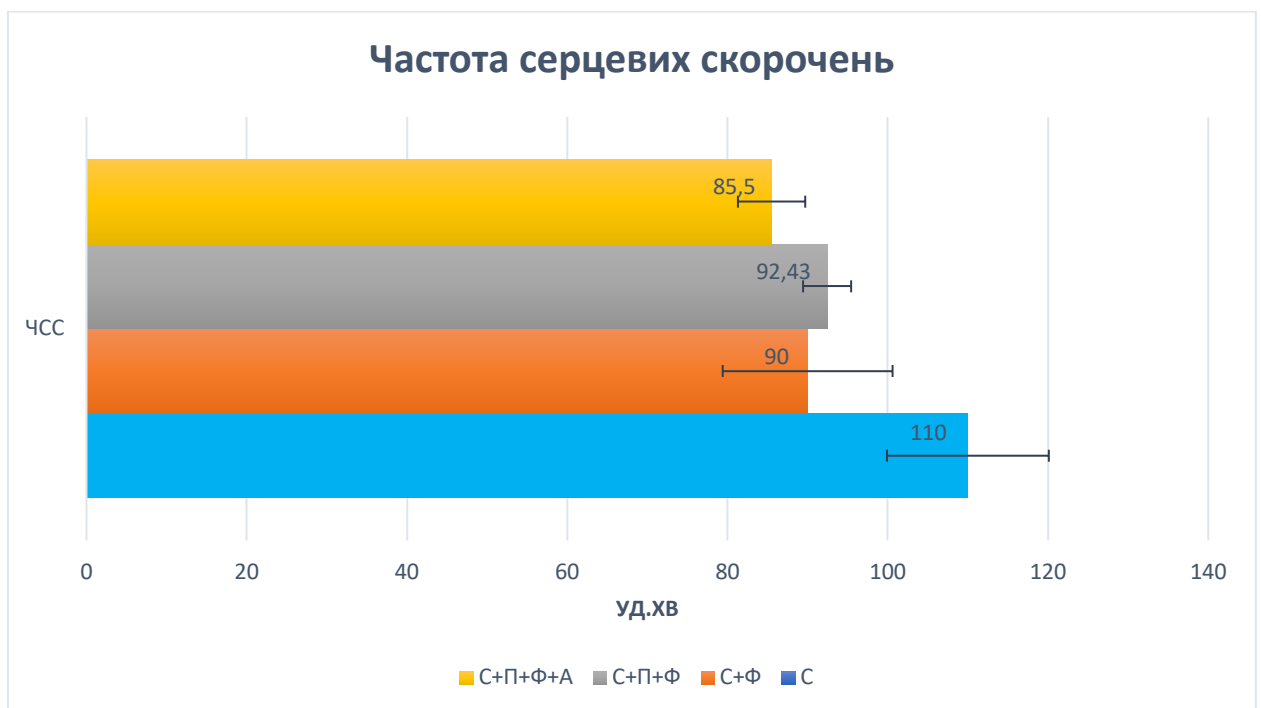


Рис.3.5. Показники АТ(а) і ЧСС(б) при різних схемах комбінацій наркозів.

Виявлено, що АТ та ЧСС у дітей були у межах вікової норми та не мали відмінностей, що свідчило про адекватне знеболювання при оперативних втручаннях.

Дані пульсоксиметрії свідчили про адекватність кардіореспіраторної функції організму на відповідь всіх схем наркозу. У всіх пацієнтів показники насичення крові киснем були в межах норми, середнє коливання сатурації становило $98,4 \pm 1,2\%$.

Різні схеми анестезії використовуються при різних оперативних втручаннях, які за часом відрізняються, що продемонстровано на рисунку (Рис.3.6.). Так наприклад схема севофлурану + фентанілу використовується у нетривалих операціях(до 1 години), а схема севофлуран, пропофол, фентаніл і атракуріум у найтриваліших(від 1,5 годин до 3 годин).

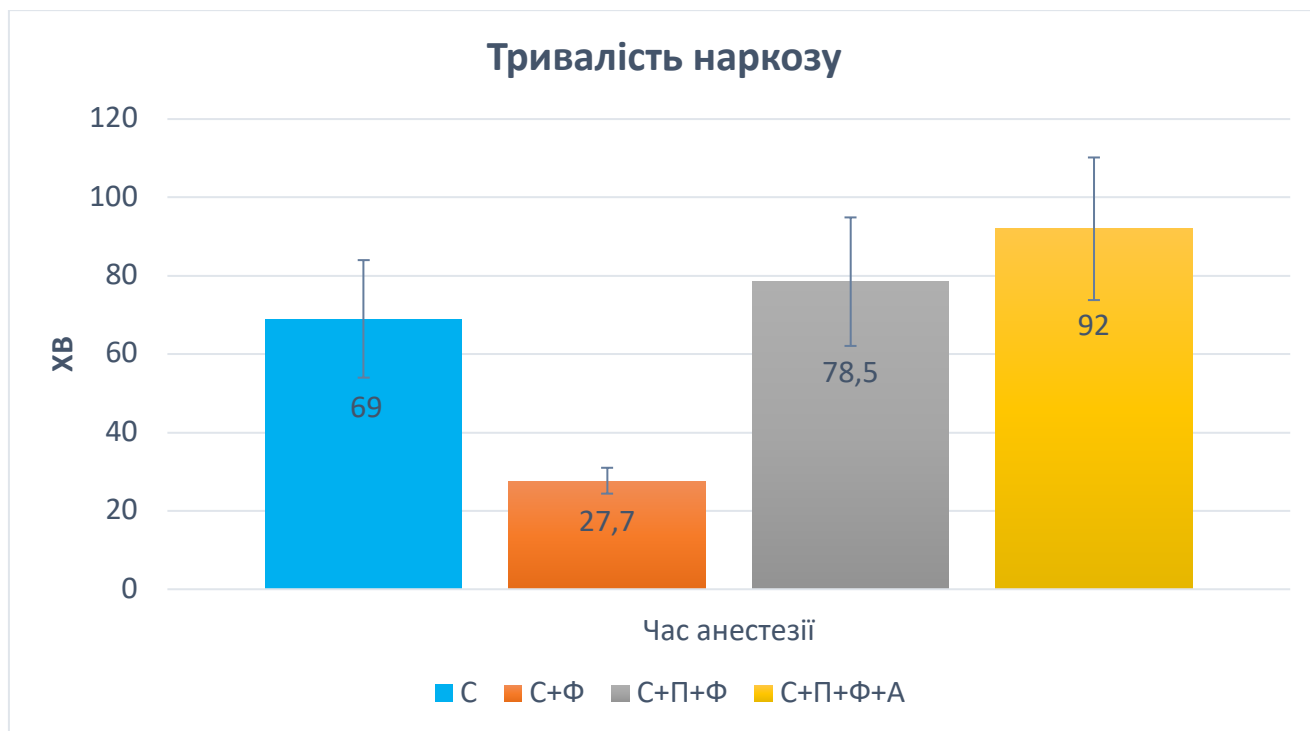


Рис.3.6. Середній час наркозу у різних схемах анестезії.

Оцінка фізичного статусу пацієнта за класифікацією ASA дає уяву про ступінь ризику наркозу. Вибір схеми комбінації препаратів для наркозу

залежав від травматичності втручання, тривалості. Схема №1 наркозу - з севофлураном застосовувалась при короткочасних і нетривалих (до 1 години) втручаннях, діагностичних маніпуляціях. Схема №2 комбінація севофлурану і фентанілу застосовувалась при короткочасних але травматичних втручаннях (при розтині лімфаденітів, абсесів). Схема №3 комбінація севофлурану, пропофолу і фентанілу при більш тривалих втручаннях (більше години) і травматичних, де необхідно достатнє знеболювання пацієнта (крипторхізм, лікування політравми і тощо). Схема №4 севофлуран, пропофол, фентаніл і атракуріум – оперативні втручання тривалі до 3-х годин, травматичні (втручання на рефлексогенних зонах), повторні втручання на кістково-м'язовому апараті внаслідок травм. Комбінації 4-х схем препаратів для наркозу у 27 дітей була без ускладнень зі стабільною гемодинамікою.

Тому порівнюючи дані 4 схеми препаратів для наркозу у 27 дітей без ускладнень із з ускладненнями у 57 дітей на підставі аналізу даних історій хвороб, протоколів знеболювання, післяопераційних щоденників, корекції ускладнень можна припустити, що вибір комбінації вище сказаних 4-х схем для наркозу був адекватним, але розвиток ускладнень залежить від індивідуальних метаболічних особливостей дитячого організму, супутньої соматичної патології і відповіді організму на стресову ситуацію при комбінації препаратів різних фармакологічних груп. Більшість ускладнень були пов'язані з особливостями фармакологічної дії препарату на організм, що було вказано у інструкціях побічних дій при застосуванні і необхідно враховувати.

3.4. Данні анкетування пацієнтів та скарги на погіршення самопочуття після загальної анестезії

Для отримання інформації про стан пацієнтів після наркозного періоду і ранньому періоді ускладнення загальної анестезії була створена спеціальна анкета опитувальник. Метою дослідження було вивчити виникали чи ускладнення в післянаркозному періоді на препарати для наркозу які відмічались в інструкції як побічні дії. А також оцінити психо-соматичні

прояви які могли виникнути у пацієнтів в залежності від таких факторів як: вік, кількість перенесених оперативних втручань за останній час, анамнез життя. Кількість опитаних становила 30 пацієнтів або їх батьків (якщо вік дитини не достатній для самостійного заповнення анкети і спілкування).

Вік пацієнтів був поділений на 3 групи (рис 3.7.).

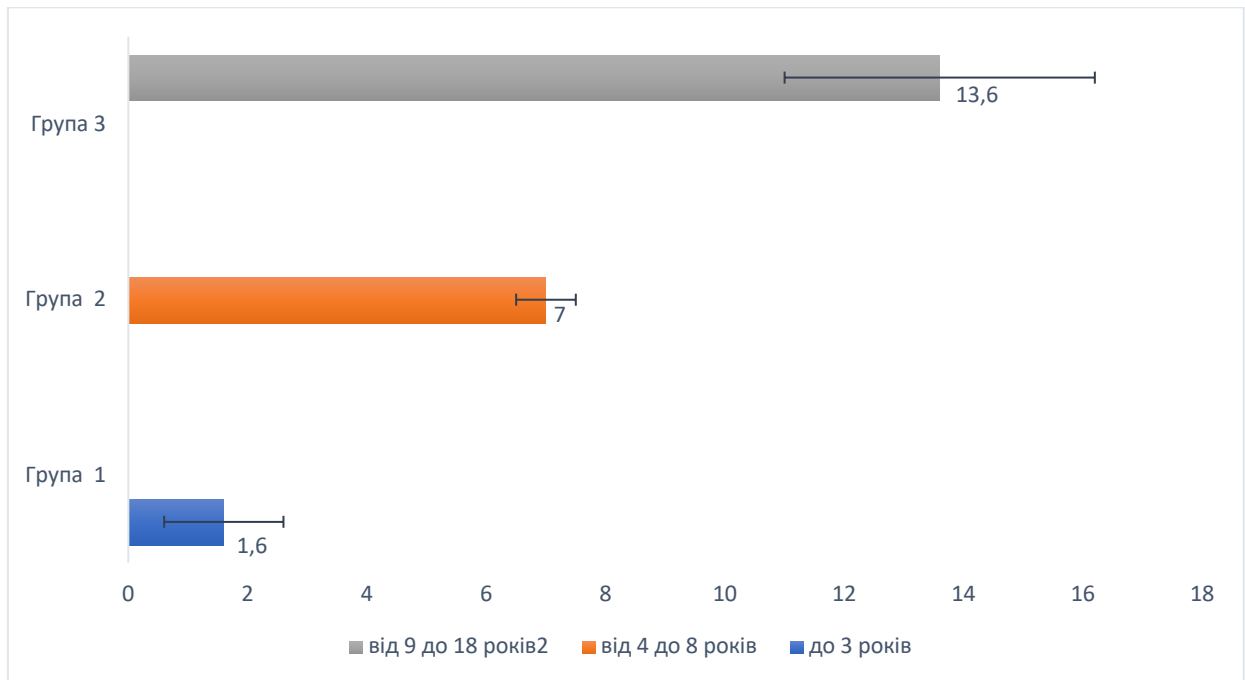


Рис.3.7. Середній вік анкетованих пацієнтів

До групи №1 вийшло 10 дітей віком 1 місяця до 3 років, група №2 діти віком від 4 до 8 років складала 3 дітей, група №3 – 17 дітей, віком від 9 до 18 років.

У результаті опитування було встановлено, що деяким пацієнтам оперативне втручання під загальною анестезією було проведено не вперше (Рис 3.8). У 64% опитуваних дітей оперативне втручання було вперше, у 13% були вже 2-3 операції та в 23% було 4 і більше втручань під загальним наркозом.



Рис.3.8. кількість оперативних втручань при анкетування

На рисунку 3.9. показано різноманітні психосоматичні розлади які виникли в ранньому післянаркозному періоді у 90% дітей і тільки у 10% дітей скарги на порушення стану.

Найчастішим симптомом була сонливість в перші 2-3 години (18 пацієнтів) яка пов'язана з залишковою дією препаратів для наркозу і це було більше виражено першій групі у дітей раннього віку до 3 років. Можливо залишкова дія седативного ефекту препаратів для наркозу у післянаркозному періоді могла бути обумовлена пролонгацією діє знеболювальними нестероїдними препаратами. Сухість в роті відмічалась у 12 дітей, можливо припустити, що це була остаточна дія фентанілу пролонгація побічного ефекту теж могла бути за рахунок препаратів нестероїдних та інших знеболюючих у ранньому після операційному періоді, атропін в премедикації не був застосований.

В 8 випадках спостерігалась не мотивоване підвищення температури рис 3.10.(приклад температурного листка пацієнта). Це відноситься до психосоматичному розладу і досить існують різні думки і дискусії. І в 3 випадках у пацієнтів оперативне втручання було пов'язано з гнійними процесами.

Зміна настрою відмічалась в 11 випадках і в 9 випадках була більш виражена у дітей від 8 до 18. Скоріш за все ця зміна пов'язана через стрес, реакції лімбічної системи після оперативного втручання і перебування у стаціонарі.

Слабкість у м'язах спостерігалась при застосування міорелаксанту в 10 випадках як наслідок змін калію-натрію електролітного балансу яка проходила самостійно на протязі доби. Осиплість голосу відмічалась у 7 пацієнтів яким проводився ендотрахіальний наркоз, у 2 пацієнтів раннього віку і 5 старшого віку. Посилене серцебиття (n=7) і погіршення апетиту (n=8) розглядались як психо-соматичні прояви і теж свідчили про психологічний стрес, були більше виражені в 5 випадках у дітей у яких були багаторазові наркози і втручання. Нудота та/або блювання (6 пацієнтів) спостерігається після загальної анестезії севофлураном(n=3), пропофол і фентаніл(n=3), що потребувала ведення ондансетрон і метокропламіду повторно, тому що при закінченні втручання і наркозу ондансетрон вводився.

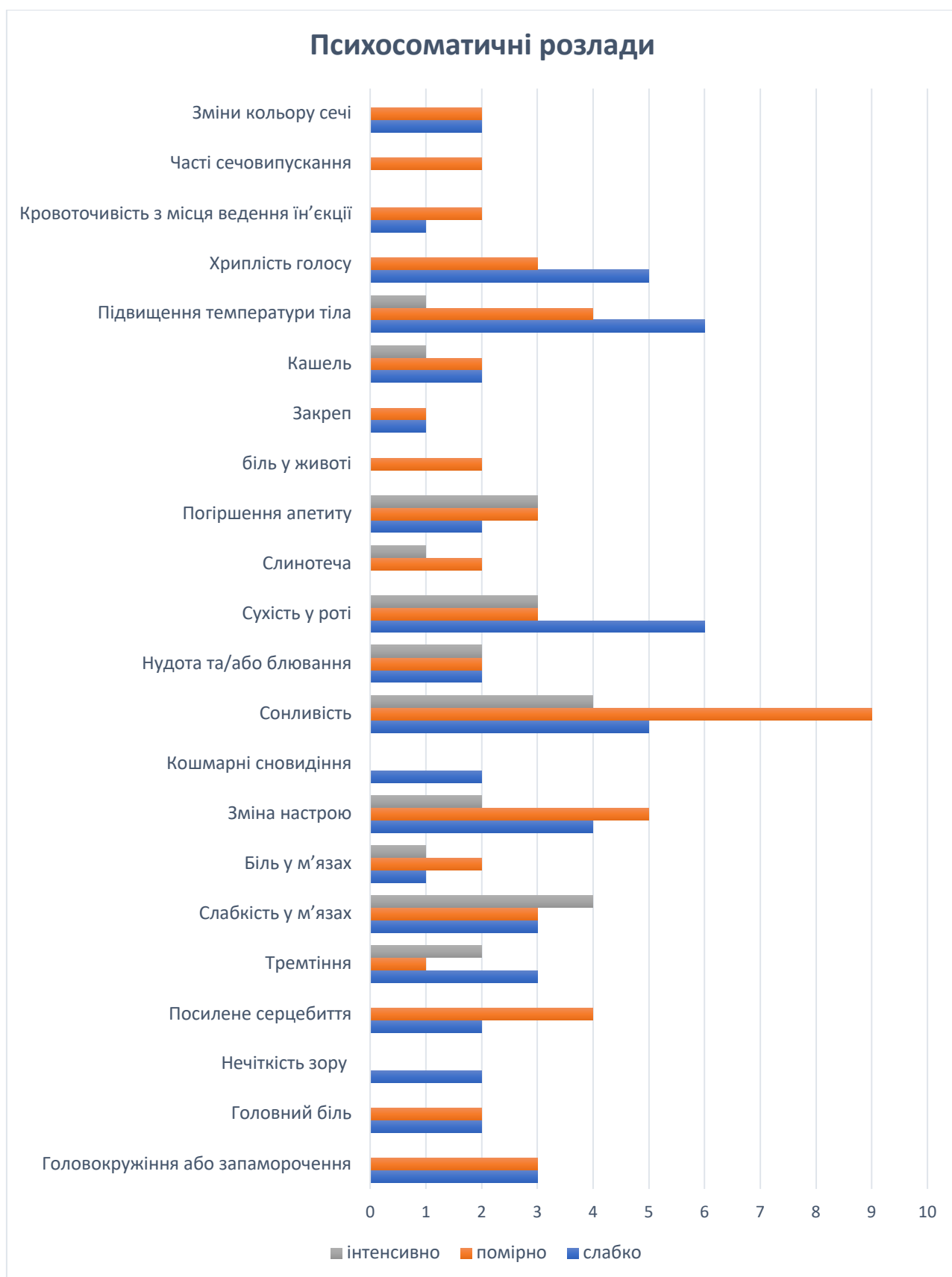


Рис.3.9. Психосоматичні розлади в ранньому післянаркозному періоді..

Небажані лікарські взаємодії засобів для загальної анестезії

№ п/п	Комбінації ЛЗ	Наслідок взаємодії
1	Севофлуран + Пропофол	↑ ризик небажаних реакцій
2	Севофлуран + Фентаніл	↑ ризик небажаних реакцій
3	Севофлуран + Атракуріум	↑ нейром'язева блокада атракуріуму
4	Севофлуран + Суксаметоній	↑ калію у сироватці крові
5	Пропофол + Фентаніл	↑ седативна дія пропофолу
6	Пропофол + Суксаметоній	↑ ризик і тяжкість брадикардії
7	Пропофол + Атракуріум	↑ ризик небажаних реакцій
8	Фентаніл + Атракуріум	↑ ризик небажаних реакцій
9	Фентаніл + Суксаметоній	↑ ризик і тяжкість брадикардії
10	Атракуріум + Суксаметоній	↑ ризик небажаних реакцій

Отже, у разі застосування атракуріуму, після введення внутрішньовенного анестезуючого засобу пропофолу, може бути потрібна менша концентрація севофлурану для запобігання розвитку ускладнень. Засоби для інгаляційної анестезії із застосуванням суксаметонію рідко супроводжується підвищенням рівня калію у сироватці крові, що призводило до серцевої аритмії та летальної зупинки серця у пацієнтів дитячого віку [36, 63].

Разом з тим, суксаметоній, при застосуванні з пропофолом та/або фентанілом, іноді може спричинити брадикардію, яку можна попередити завчасним внутрішньовенним введенням атропіну. Який хоч і був використаний з метою премедикації, але випадки брадикардії траплялися.

ВИСНОВКИ

1. Вибір анестетика залежить від фармакодинаміки і фармакокінетики з урахуванням його побічних ефектів і визначення ризику/користі для безпеки пацієнта.
2. За результатами дослідження для попередження небажаних реакцій препаратів для наркозу необхідно знати план оперативного втручання, його тривалість, ретельний анамнез життя пацієнта (визначення супутньої соматичної патології, алергічний анамнез).
3. Під час проведення наркозу і контролю клінічних проявів ускладнень проводити стандартний моніторинг: ЕКГ, пульсоксиметрія, капнографія, вимірювання АТ.
4. За даними дослідження найбільша кількість ускладнень 61,4% був у пацієнтів була комбінація препаратів для наркозу з севофлураном, пропофолом, фентанілом і атракуріумом, тобто при багатокомпонентному наркозі.
5. Незалежно від застосованого препарату для наркозу найбільш ускладнень приходилось на бронхоспазм 14,1% і ларингоспазм 12,2%.
6. В результаті анкетного опитування встановлено, що 90% дітей відмічали психосоматичні погіршення самопочуття в першу добу в післяопераційному періоді (Зміна настрою, сухість в роті, підвищення температури, блювота).
7. Сонливість, слабкість у м'язах була внаслідок дій препаратів для наркозу і застосуванням м'язових релаксантів.
8. Аналіз побічних дій які вказані в інструкції до застосування препаратів для наркозу: пропофолу, тіопенталу натрія, севофлурану показує єдину точку впливу на ГАМК-ергічну систему що при комбінації цих препаратів між собою може викликати синергізм і посилити побічний небажаний ефект.

ПРАКТИЧНА РЕКОМЕНДАЦІЯ

Закладам охорони здоров'я у яких проводяться оперативні втручання під наркозом у дітей різних вікових категорій тому необхідно залучати клінічного фармацевта до підготовки пацієнтів з складними соматичними патологіями і порушенням гомеостазу :

1. З метою забезпечення безпеки хірургічного втручання і наркозу.
2. Моніторингу ризиків ускладнень наркозу і їх профілактика
3. Вибір раціональної комбінації препаратів для наркозу з урахуванням їх побічних дій, віку пацієнта, супутньої патології, тривалості оперативного втручання, а також враховувати фармакодинамічні і фармакокінетичні властивості препаратів, їх синергізм, загальну мішень впливу на рецептори, що буде знижувати ризик ускладнень які вже закладені у хіміко-фармакологічну формулу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Чекман І. Фармакологія. Віниця : Нова кн., 2020.
2. The Effects of General Anesthetics on Synaptic Transmission / X. Hao et al. *Current Neuropharmacology*. 2020. Vol. 18, no. 10. P. 936–965. URL: <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200227125854> (date of access: 03.01.2023).
3. Khaitovych M. V., Kysil N. P., Zhovnir V. A. PHARMACOGENETIC ASPECTS OF THE USE OF PERIOPERATIVE DRUGS IN PEDIATRICS. Review. *Medical Science of Ukraine (MSU)*. 2022. Vol. 18, no. 2. P. 79–88. URL: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.10> (date of access: 04.01.2023).
4. Еволюція наркозу | Блоги БДМУ. БДМУ | Головна сторінка. URL: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/2312-evoluciya-narkozu/> (дата звернення: 04.01.2023).
5. Lamsal R., Rath G. P. Pediatric neuroanesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2018. Vol. 31, no. 5. P. 539–543. URL: <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000630> (date of access: 13.01.2023).
6. Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник / С.М.Ярославська, Ф.С. Глумчер., Л.П. Чепкий., Л.В.Усенко та ін: за ред. Ф.С. Глумчер 2-е вид., переробив і доповнив – К.: ВСВ «Медицина», 2019- 360с.
7. Мамчур В. Й., Шептуха Н. М. Анестетики загальні // Велика українська енциклопедія. URL: [https://vue.gov.ua/Анестетики загальні](https://vue.gov.ua/Анестетики_загальні) (дата звернення: 04.01.2023)
8. Общие вопросы анестезиологии / Думанский Ю.В та ін. *CyberLeninka*. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obschie-voprosy-anesteziologii>. (дата звернення: 04.01.2023).

9. Ether. *Wood Library-Museum of Anesthesiology*.
URL: <https://www.woodlibrarymuseum.org/museum/ether/> (date of access: 04.01.2023).
10. Nitrous Oxide. *Wood Library-Museum of Anesthesiology*.
URL: <https://www.woodlibrarymuseum.org/museum/nitrous-oxide/> (date of access: 04.01.2023).
11. Lamsal R., Rath G. P. Pediatric neuroanesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2018. Vol. 31, no. 5. P. 539–543.
URL: <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000630> (date of access: 13.01.2023).
12. Kissin I., Vlassakov K. V. Pharmacology of General Anesthetics: Quantitative History of Research Attractiveness. *Anesthesia & Analgesia*. 2021. Vol. 132, no. 5. P. 1486–1488.
URL: <https://doi.org/10.1213/ane.00000000000005441> (date of access: 06.01.2023).
13. Robinson D. H., Toledo A. H. Historical Development of Modern Anesthesia. *Journal of Investigative Surgery*. 2012. Vol. 25, no. 3. P. 141–149. URL: <https://doi.org/10.3109/08941939.2012.690328> (date of access: 30.04.2023).
14. Markuliak R. Č. L. H. M. (2021). General inhalational anesthetics - pharmacodynamics, pharmacokinetics and chiral properties. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237948/> (дата звернення: 04.01.2023).
15. Halothane. *Wood Library-Museum of Anesthesiology*.
URL: <https://www.woodlibrarymuseum.org/museum/halothane/> (date of access: 04.01.2023)
16. Anesthesia Stages - StatPearls - NCBI Bookshelf. *National Center for Biotechnology Information*.
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557596/> (date of access: 04.01.2023)

17. Dave N. Premedication and induction of anaesthesia in paediatric patients. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2019. Vol. 63, no. 9. P. 713. URL: https://doi.org/10.4103/ija.ija_491_19 (date of access: 12.01.2023).
А.Н.
18. Мальцева. Анестезиологическое пособие: предоперационное обследование, подготовка к анестезии, мониторинг, стадии анестезии. *КиберЛенинка*. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/anesteziologicheskoe-posobie-predoperatsionnoe-obsledovanie-podgotovka-k-anestezii-monitoring-stadii-anestezii> (дата звернення: 04.01.2023).
19. ЗАГАЛЬНА АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ТА РЕАНІМАЦІЯ. <https://nmu.ua>. URL: <https://nmu.ua/wp-content/uploads/2016/06/3.pdf> (дата звернення: 18.01.2023).
20. Shin T. J., Kim P.-J., Choi B. How general anesthetics work: from the perspective of reorganized connections within the brain. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2022. Vol. 75, no. 2. P. 124–138. URL: <https://doi.org/10.4097/kja.22078> (date of access: 30.04.2023).
21. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines / J. J. Kim et al. *Nature*. 2020. Vol. 585, no. 7824. P. 303–308. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2654-5> (date of access: 09.01.2023).
22. Platholi J., Hemmings Jr H. C. Effects of general anesthetics on synaptic transmission and plasticity. *Current Neuropharmacology*. 2021. Vol. 19. URL: <https://doi.org/10.2174/1570159x19666210803105232> (date of access: 09.01.2023).
23. Putative roles of astrocytes in general anesthesia / Daniel K et al. *Current Neuropharmacology*. 2021. Vol. 19. URL: <https://doi.org/10.2174/1570159x19666210215120755> (date of access: 09.01.2023).

24. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines / J. J. Kim et al. *Nature*. 2020. Vol. 585, no. 7824. P. 303–308. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2654-5> (date of access: 09.01.2023).
25. Cornu Ammonis. Механизмы действия и виды анестетиков. 2019 *Медач Главная*. URL: <https://medach.pro/post/1842> (дата звернення: 04.01.2023)
26. General anesthetics cause mitochondrial dysfunction and reduction of intracellular ATP levels / J.-i. Kishikawa et al. *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13, no. 1. P. e0190213. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190213> (date of access: 09.01.2023).
27. Understanding the Effects of General Anesthetics on Cortical Network Activity Using Ex Vivo Preparations / L. J. Voss et al. *Anesthesiology*. 2019. Vol. 130, no. 6. P. 1049–1063. URL: <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002554> (date of access: 09.01.2023).
28. Identifying c-fos Expression as a Strategy to Investigate the Actions of General Anesthetics on the Central Nervous System / D. Zhang et al. *Current Neuroparmacology*. 2021. Vol. 19. URL: <https://doi.org/10.2174/1570159x19666210909150200> (date of access: 09.01.2023).
29. Anesthetics: from modes of action to unconsciousness and neurotoxicity / F. Iqbal et al. *Journal of Neurophysiology*. 2019. Vol. 122, no. 2. P. 760–787. URL: <https://doi.org/10.1152/jn.00210.2019> (date of access: 05.04.2023).
30. Салех Е.Н. ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНЕСТЕТИКИ С ПОЗИЦИЙ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В ХИРУРГИИ. *ІРОНМедУ*. 2016. URL: <https://www.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/3671> (дата звернення: 13.01.2023).

31. Inhalational Anesthetic - StatPearls - NCBI Bookshelf. *National Center for Biotechnology Information*. 2022.
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554540/> (date of access: 04.01.2023)
32. Inhalationsanästhetika / J. Jedlicka et al. *Der Anaesthetist*. 2021. Vol. 70, no. 4. P. 343–355. URL: <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00908-1> (date of access: 13.01.2023).
33. ГАЛОТАН, інструкція, застосування препарату ГАЛОТАН Розчин для інгаляцій по 250 мл у пляшках. *Нормативно-директивні документи МОЗ України*. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=22459> (дата звернення: 04.01.2023).
34. ІЗОФЛУРАН, інструкція, застосування препарату ІЗОФЛУРАН Розчин для інгаляцій по 100 мл або по 250 мл у пляшках. *Нормативно-директивні документи МОЗ України*. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=22458> (дата звернення: 04.01.2023).
35. АЗОТУ ЗАКИС, інструкція, застосування препарату АЗОТУ ЗАКИС Газ під тиском 50 атм у балонах металевих. 403 *Forbidden*. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=5455> (дата звернення: 04.01.2023).
36. Інструкція СЕВОФЛУРАН UA/14824/01/01. *Ліки Контроль*. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[35969\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[35969]) (дата звернення: 04.01.2023).
37. Мощев Д.А., Лубнин А.Ю. Применение десфлурана в анестезиологии. *КиберЛенинка*. 2014.
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-desflurana-v-anesteziologii> (дата звернення: 04.01.2023).
38. АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ТА НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ : навч. посіб. / ред.: А.С Владики, О.О Тарабріна. Суми : Унів.

- кн., 2017. 583 с.
URL: <https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/78391/dz6dIS-aVrtOpQCAPvmVKQ/Анестезія,%20ІТ%20та%20невідкладні%20стани,%20навчальний%20посібник.pdf> (дата звернення: 27.03.2023). (дата звернення: 05.01.2023).
39. Desflurane 100% v/v Inhalation vapour, liquid - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). *Home - electronic medicines compendium (emc)*.
URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1875/smpc#gref> (date of access: 05.01.2023).
40. Sahinovic M. M., Struys M. M. R. F., Absalom A. R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical Pharmacokinetics*. 2018. Vol. 57, no. 12. P. 1539–1558.
URL: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3> (date of access: 20.03.2023).
41. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *PubMed Central (PMC)*.
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020109/> (date of access: 06.01.2023).
42. ТІОПЕНТАЛ-КМП, інструкція, застосування препарату ТІОПЕНТАЛ-КМП Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 1 г у флаконах. <https://mozdocs.kiev.ua>.
URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=4100#:~:text=Вводити%20розчин%20Тіопентал-КМП%20внутрішньо,3–5%20мг%20> (дата звернення: 06.01.2023).
43. Натрия оксibuтират: инструкция, цена, аналоги | раствор для инъекций Фармак | Компендиум – справочник лекарственных препаратов. *Компендиум*.

- URL: <https://compendium.com.ua/info/3259/natrija-oksibutirat/> (дата звернення: 06.01.2023).
44. Dominguez, A., Soca Gallego, L., & Parmar, M. (2022). Sodium Oxybate. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
45. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *PubMed Central* (PMC). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6267518/> (date of access: 06.01.2023)
46. Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis - PubMed. *PubMed*. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838982/> (date of access: 06.01.2023).
47. The pharmacokinetics of thiopental in pediatric surgical patients - PubMed. *PubMed*. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6507924/> (date of access: 06.01.2023).
48. Thiopental: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. *DrugBank Online | Database for Drug and Drug Target Info*. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00599> (date of access: 06.01.2023)
49. Дзюба Д., Недашківський С., Нац. медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Оксibuтират натрію: знайомий незнайомець. *https://health-ua.com*. URL: https://health-ua.com/journal/PDF_OINS/2013/4_5/Collect_OINS_4_5_2013.pdf#page=16 (дата звернення: 06.01.2023)
50. Sodium Oxybate - StatPearls - NCBI Bookshelf. *National Center for Biotechnology Information*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562283/> (date of access: 06.01.2023).

51. Фармакотерапія в педіатрії: навчальний посібник / За загальною рекомендацією Біловола О.М. – Львів: Видавництво ПП «Новий світ – 2000», 2022. – 324 с.
52. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в стоматології: навч. посіб. / І.П.Мазур, М.В. Хайтович, Л.І. Голопихо. – К.: ВСВ «Медицина», 2018 – 367 с.
53. Lamsal, R., & Rath, G. P. (2018). Pediatric neuroanesthesia. *Current opinion in anaesthesiology*, 31(5), 539–543.
<https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000630>
54. Early-phase Innate Immune Suppression in Murine Severe Sepsis Is Restored with Systemic Interferon- β / Y. Kusakabe та ін. *Anesthesiology*. 2018. Т. 129, № 1. С. 131–142.
URL: <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002185> (дата звернення: 30.04.2023).
55. Jáuregui-Huerta, F., Redolar-Ripoll, D., Cupul-García, J. C., Trillo-Gómez, J. P., & Ruvalcaba-Delgadillo, Y. (2020). General anesthesia in infants: neurobiological and neuropsychological concerns. *Anestesia general en infantes: consideraciones neurobiológicas y neuropsicológicas. Boletín medico del Hospital Infantil de Mexico*, 77(2), 54–67.
<https://doi.org/10.24875/BMHIM.19000165>
56. Yang, F., Zhao, H., Zhang, K., Wu, X., & Liu, H. (2020). Research progress and treatment strategies for anesthetic neurotoxicity. *Brain research bulletin*, 164, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.08.003>
57. Grabowski, J., Goldin, A., Arthur, L. G., Beres, A. L., Guner, Y. S., Hu, Y. Y., Kawaguchi, A. L., Kelley-Quon, L. I., McAteer, J. P., Miniati, D., Renaud, E. J., Ricca, R., Slidell, M. B., Smith, C. A., Sola, J. E., Sømme, S., Downard, C. D., Gosain, A., Valusek, P., St Peter, S. D., ... Dasgupta, R. (2021). The effects of early anesthesia on neurodevelopment: A systematic

- review. *Journal of pediatric surgery*, 56(5), 851–861.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.01.002>
58. Venet, T., Pichot, V., Charier, D., Scalabre, A., & Patural, H. (2018). Autonomic cardiac regulation after general anesthesia in children. *Paediatric anaesthesia*, 28(10), 881–887. <https://doi.org/10.1111/pan.13468>
59. Hong, H., Hahn, S., Choi, Y., Jang, M. J., Kim, S., Lee, J. H., & Kim, H. S. (2019). Evaluation of Propofol in Comparison with Other General Anesthetics for Surgery in Children Younger than 3 Years: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Korean medical science*, 34(15), e124.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e124>
60. Selvadurai, S., Maynes, J. T., McDonnell, C., Cushing, S. L., Propst, E. J., Lorenzo, A., Lim, A., Meltzer, L. J., Lu, Z., Horner, R. L., & Narang, I. (2018). Evaluating the effects of general anesthesia on sleep in children undergoing elective surgery: an observational case-control study. *Sleep*, 41(8), 10.1093/sleep/zsy094.
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsy094>
61. Sevoflurane: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. *DrugBank Online | Database for Drug and Drug Target Info*. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01236> (date of access: 20.04.2023).
62. Cardiac Arrest during Transesophageal Echocardiogram (TEE) due to Acute Right Ventricular Failure / C. B. Kersey et al. *Case Reports in Cardiology*. 2021. Vol. 2021. P. 1–4. URL: <https://doi.org/10.1155/2021/7427127> (date of access: 30.04.2023).
63. Sevoflurane: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. *DrugBank Online | Database for Drug and Drug Target Info*. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01236> (date of access: 20.04.2023).
64. Інструкція ПРОПОФОЛ UA/18089/01/01. Ліки Контроль. URL: [https://likicontrol.com.ua/інструкція/?\[33860\]](https://likicontrol.com.ua/інструкція/?[33860]) (дата звернення: 12.04.2023).

65. Fentanyl Does Not Reduce the Incidence of Laryngospasm in Children Anesthetized with Sevoflurane / T. O. Erb et al. *Anesthesiology*. 2010. Vol. 113, no. 1. P. 41–47. URL: <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181dcd875> (date of access: 27.03.2023).
66. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу АТРОПІНУ сульфат. *helsi.me*. URL: <https://helsi.me/liki/kyiv/atropine/5447/instruction> (дата звернення: 12.04.2023)
67. Bradycardia During Induction of Anesthesia with Sevoflurane in Children with Down Syndrome / F. W. Kraemer et al. *Anesthesia & Analgesia*. 2010. Vol. 111, no. 5. P. 1259–1263. URL: <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181f2eacf> (date of access: 1.05.2023).

Додатки

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ
ТОВАРИСТВО МОЛОДИХ ВЧЕНИХ І СПЕЦІАЛІСТІВ



CLINICAL ANNUAL SCIENTIFIC EXPERIENCE 2023

Сертифікат

за участь у II турі

нагороджується

Верещага Андрій Віталійович

Науковий керівник: к.м.н., доц. Ярославська С.М.
к.біол.н., ас. Темірова О.А.

Земсков С.В.

ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ ТА ІННОВАЦІЙ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Костюк І.А.

ГОЛОВА ТМВС
К.ФАРМ.Н., ДОЦЕНТ

Савчук М.С.

ГОЛОВА РАДИ СНТ ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ

06 березня 2023 року
м. Київ, Україна

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ
ТОВАРИСТВО МОЛОДИХ ВЧЕНИХ І СПЕЦІАЛІСТІВ



CLINICAL ANNUAL SCIENTIFIC EXPERIENCE 2023

Сертифікат

№ 73

нагороджується

Верещага Андрій Віталійович

Науковий керівник: к.мед.н., доц. Ярославська С.М.,
к.біол.н., ас. Темірова О.А.

за участь в якості активного доповідача у секції

"Фармакологія"

Земсков С.В.
ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ ТА ІННОВАЦІЙ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Костюк І.А.
ГОЛОВА ТМВС
К.МЕД.Н., ДОЦЕНТ

Савчук М.С.
ГОЛОВА РАДИ СНТ ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ

28 лютого 2023 року
м. Київ, Україна

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ
ТОВАРИСТВО МОЛОДИХ ВЧЕНИХ І СПЕЦІАЛІСТІВ



CLINICAL ANNUAL SCIENTIFIC EXPERIENCE 2023

ДИПЛОМ

II ступеню

нагороджується

Верещага Андрій Віталійович

Науковий керівник: к.мед.н., доц. Ярославська С.М.,
к.біол.н., ас. Темірова О.А.

за участь в якості активного доповідача у секції

"Фармакологія"

Земсков С.В.

ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ ТА ІННОВАЦІЙ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Костюк І.А.

ГОЛОВА ТМВС
К.МЕД.Н., ДОЦЕНТ

Савчук М.С.

ГОЛОВА РАДИ СНТ ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ

28 лютого 2023 року
м. Київ, Україна

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ



VII ВСЕУКРАЇНСЬКА УНІВЕРСІАДА З КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

Сертифікат

за участь в якості активного доповідача в секції
"Клінічна фармакологія"

№90
нагороджується

Верещага Андрій Віталійович

Земсков С.В.

ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ ТА ІННОВАЦІЙ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Хайтович М.В.

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ, Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Савчук М.С.

ГОЛОВА РАДИ СНТ ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ

11-12 квітня 2023 року
м. Київ, Україна

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ
ТОВАРИСТВО МОЛОДИХ ВЧЕНИХ І СПЕЦІАЛІСТІВ



КВІТНЕВА НАУКОВА СЕСІЯ 2023

Сертифікат

№ 70

нагороджується

Верещага Андрій Віталійович

Науковий керівник: Темірова Олена Анатоліївна
Ярославська Світлана Миколаївна

за участь в якості активного доповідача у секції

"Клінічна фармакологія"

Земсков С.В.
ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ ТА ІННОВАЦІЙ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Костюк І.А.
ГОЛОВА ТМВС
К.ФАРМ.Н., ДОЦЕНТ

Савчук М.С.
ГОЛОВА РАДИ СНТ ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ

17 квітня 2023 року
м. Київ, Україна

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ
ТОВАРИСТВО МОЛОДИХ ВЧЕНИХ І СПЕЦІАЛІСТІВ



КВІТНЕВА НАУКОВА СЕСІЯ 2023

ДИПЛОМ

«За кращу доповідь з фармацевтичної опіки загальної анестезії»

нагороджується

Верещага Андрій Віталійович

Науковий керівник: Темірова Олена Анатоліївна

Ярославська Світлана Миколаївна

за участь в якості активного доповідача у секції

"Клінічна фармакологія"

Земсков С.В.

ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ ТА ІННОВАЦІЙ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Костюк І.А.

ГОЛОВА ТМВС
К.ФАРМ.Н., ДОЦЕНТ

Савчук М.С.

ГОЛОВА РАДИ СНТ ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ

17 квітня 2023 року
м. Київ, Україна