

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
фармацевтичний факультет  
кафедра фармакології та фармакотерапії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «АНАЛІЗ ПОБІЧНОЇ ДІЇ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ ТА  
ВИЗНАЧЕННЯ ШЛЯХІВ ЇХ МІНІМІЗАЦІЇ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,6з)-016

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Фармація

**Керівник:** професор закладу вищої освіти кафедри

фармакології та фармакотерапії, д.фарм.н., професор

Катерина ЩОКІНА

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри

фармацевтичного менеджменту та маркетингу НФаУ,

д.фарм.н., професор Оксана ТКАЧОВА

**Харків – 2024 рік**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу побічних ефектів місцевих анестетиків, аналізу їх асортименту на фармацевтичному ринку України, аналізу доказової бази та безпеки місцевих анестетиків. У роботі проведено аналіз кількості повідомлень та моніторинг побічних реакцій місцевих анестетиків за 2018-2021 рік. Робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, результати дослідження та їх обговорення), висновків, списку використаних джерел та містить 45 сторінок, 7 таблиць, 43 посилання на джерела літератури.

*Ключові слова:* місцеві анестетики, побічні реакції, карти-повідомлення, доказова база.

## ANNOTATION

The qualification work is devoted to the analysis of side effects of local anesthetics, analysis of their assortment on the pharmaceutical market of Ukraine, analysis of the evidence base and safety of local anesthetics. The master thesis analyzes the number of reports and monitors adverse reactions of local anesthetics for 2018-2021. The work consists of an introduction, the main part (literature review, research methods, own research and their discussion), conclusions, a list of used sources and contains 45 pages, 7 tables, 43 references.

*Key words:* local anesthetics, side effects, notification cards, evidence base.

## ЗМІСТ

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВСТУП.....                                                                                                                    | 5  |
| РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ СТОСОВНО ЕТІОЛОГІЧНИХ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ БОЛЮ. ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ БОЛЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... | 8  |
| 1.1 Патолофізіологічні аспекти болю.....                                                                                      | 8  |
| 1.2 Аналіз сучасних знеболювальних препаратів.....                                                                            | 12 |
| 1.3 Фармакологічна характеристика місцевих анестетиків.....                                                                   | 15 |
| 1.4 Загальні ускладнення та побічні дії місцевих анестетиків.....                                                             | 19 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....                                                                                 | 24 |
| РОЗДІЛ 3 ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.....                                                                                              | 26 |
| 3.1 Визначення долі місцевих анестетиків серед знеболювальних препаратів на фармацевтичному ринку України.....                | 26 |
| 3.2 Аналіз асортименту місцевих анестетиків в Україні.....                                                                    | 26 |
| 3.3 Моніторинг побічних реакцій місцевих анестетиків в Харкові та Харківській області.....                                    | 28 |
| 3.4 Визначення умов раціонального застосування місцевих анестетиків з метою попередження/мінімізації їх побічних дій.....     | 35 |
| ВИСНОВКИ .....                                                                                                                | 45 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ .....                                                                                   | 46 |
| ДОДАТКИ                                                                                                                       |    |

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АТ – артеріальний тиск

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота

ДЕЦ – Державний експертний центр

МА – місцеві анестетики

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

ПР – побічні реакції

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЦНС – центральна нервова система

## ВСТУП

**Актуальність дослідження.** Біль є актуальною проблемою, як в соціальному, так і в медичному аспектах. За даними ВООЗ біль за масштабами поширення цілком можна порівняти з пандемією. Саме біль є найчастішою причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою [1].

Однією з груп препаратів для знеболення є місцеві анестетики (МА). МА викликають оборотну втрату всіх видів чутливості при прямому контакті з мембранами клітин периферичних нервових волокон. Традиційно вони застосовуються у хірургії, стоматології, офтальмології, оториноларингології; блокаді периферичних нервів і нервових сплетінь при різних больових синдромах. Сучасні МА широко застосовуються не тільки в анестезіології, а й в офтальмології, ЛОР-практиці, лікуванні хронічного та онкологічного болю тощо. Широкому використанню МА в клінічній практиці заважає їх досить висока токсичність [2].

З моменту введення МА у клінічну практику було виявлено, що ці препарати, хоча і забезпечують безболісність при хірургічних та діагностичних процедурах, можуть викликати серйозні побічні ефекти. Побічні реакції МА можуть варіювати від шкірних реакцій до системних ускладнень. До системних побічних ефектів МА належать рухове збудження, тремор, судоми, головний біль, порушення дихання та роботи серця (тахікардія, брадикардія, зниження або підвищення артеріального тиску тощо), пригнічення ЦНС, звикання [3].

Запобіганню та зменшенню небажаних реакцій, пов'язаних з потраплянням до системного кровотоку, сприяє сполучання МА з судинозвужувальними засобами, як-от епінефрин (адреналін), а також застосування препаратів з пролонгованою дією. Пошук нових шляхів підвищення ефективності та безпеки використання МА продовжує залишатися актуальним.

**Мета дослідження.** Проаналізувати побічні ефекти місцевих анестетиків в м. Харкові та Харківській області за період 2018-2021 рр. та надати рекомендації щодо їх зменшення, провести аналіз їх асортименту на фармацевтичному ринку України, аналіз доказової бази та безпеки сучасних місцевих анестетиків.

**Завдання дослідження:**

1. Охарактеризувати ринок сучасних фармакокоректорів болю та визначити місце і роль місцевих анестетиків у знеболювальній терапії.
2. Провести аналіз асортименту місцевих анестетиків на фармацевтичному ринку України.
3. Провести аналіз та моніторинг побічних ефектів місцевих анестетиків у м. Харкові та Харківській області за період 2018-2021 р.р.
4. На основі аналізу доказової бази клінічної ефективності визначити умови раціонального застосування та шляхи мінімізації побічних ефектів місцевих анестетиків.

**Об'єкт дослідження:** оптимізація застосування місцевих анестетиків.

**Предмет дослідження:** побічні дії місцевих анестетиків, представлених на фармацевтичному ринку України на початок листопада 2023 року.

**Методи дослідження.** Метод пасивного фармаконагляду, метод спонтанних повідомлень, метод системного підходу та системного аналізу, методи маркетингового аналізу.

**Практичне значення роботи.** На фармацевтичному ринку України зареєстровано 8 міжнародних непатентованих назв місцевих анестетиків. На ринку представлено 45 торгових назв препаратів цієї групи. З них 11 торгових назв препаратів на основі бупівакаїну. Аналіз карт-повідомлень із випадками побічних реакцій за 4 роки показав, що більшість побічних реакцій у вигляді запаморочення, слабкості, змін артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, набряку, свербіжу, гіперемії у місці застосування зафіксована у препаратів лідокаїну.

Встановлено основні напрямки зменшення побічних ефектів місцевих анестетиків, як-от, введення під ультразвуковим контролем, застосування менш токсичних анестетиків ропівакаїну й левобупівакаїну, додавання до місцевих анестетиків речовин зі судинозвужувальними властивостями, використання комбінацій місцевих анестетиків тривалої та короткої дії.

**Елементи наукових досліджень.** Вперше проведено систематизацію даних та проаналізовано випадки побічних реакцій місцевих анестетиків в Харкові та Харківській області за період 2018-2021 рр.

Проведено аналіз доказової бази клінічної ефективності місцевих анестетиків на основі даних міжнародних клінічних настанов, систематичних оглядів та клінічних досліджень. Встановлено основні напрямки підвищення рівня безпеки та визначено умови раціонального використання препаратів для місцевої анестезії.

**Апробація результатів дослідження.** Результати роботи апробовано на VI науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (16 листопада 2023 р., м. Харків, НФаУ), III Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (6-7 грудня 2023, м. Харків, НФаУ), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» присвяченій 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (19-20 грудня 2023, м. Київ, НМУ імені О.О. Богомольця) та висвітлено у 3 тезах.

**Структура та обсяг роботи.** Робота складається з вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, отримані результати та їх обговорення), висновків, списку використаних джерел та містить 45 сторінок, 7 таблиць, 43 посилання на джерела літератури.

# РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ СТОСОВНО ЕТИОЛОГІЧНИХ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ БОЛЮ. ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ БОЛЮ (огляд літератури)

## 1.1. Патолофізіологічні аспекти болю

Біль – негативне психоемоційне відчуття, яке реалізується системною больовою чутливістю та вищими відділами мозку, сигналізує про пошкоджувальні впливи екзогенних факторів або про розвиток патологічних процесів в організмі. Тобто вона є захисною реакцією організму, що виникла в процесі еволюційного розвитку. Міжнародною асоціацією болю це відчуття визначається як «сенсорний чи емоційний процес, пов’язаний з ушкодженням тканин чи описуваний в цих термінах» [1].

Біль є відповіддю організму на пошкодження, запалення, ішемію, голод та інші патологічні процеси. Це важливий захисний механізм, сигнал «неблагополуччя» в організмі, найчастіший прояв патології. Як фізіологічна здатність реагувати на зовнішні чинники біль є надзвичайно корисною функцією живого організму. Вона дає йому змогу нормально існувати, захищаючись від шкідливих впливів середовища. Іншими словами, біль сигналізує про наявність певних небезпек, що загрожують цілісності організму [1, 4].

Біль є симптомом більшості захворювань, але не завжди свідчить про них. Практично всі 12 000 захворювань, представлених в МКХ-10, супроводжуються больовим синдромом різного ступеню вираженості. Інтенсивність відчуття болю залежить від низки чинників: типу вищої нервової діяльності конкретного хворого, його психологічного настрою, емоційного фону, обстановки, у якій хворий знаходиться.

Нині існує дві теорії можливого механізму виникнення болю. Згідно з однією з них не існує якихось спеціальних больових рецепторів, будь-який надмірний, руйнівний вплив на рецептори може призвести до відчуття болю.



Згідно з іншою – біль сприймається ноцицепторами (больовими рецепторами), які присутні у вигляді вільних нервових закінчень. Рецептори-ноцицептори складають до 45% всіх рецепторних утворень в організмі людини [5].

Для проведення больових сигналів призначені два види нервових волокон: швидкі (А $\delta$ -мієлінізовані волокна) та повільні (С-волокна). Швидкі волокна, як правило, реагують на зовнішні подразники та допомагають уникнути небезпечних ситуацій. Повільні волокна створюють відчуття ниття, пульсивного та пекучого болю, в основному, сигналізуючи про порушення всередині організму. Больові сигнали поступають до головного мозку, спричинюючи суб'єктивне відчуття болю. Вважається, що боліти може будь-який орган, окрім головного мозку, тому що в ньому немає больових рецепторів [4].

Біль має сенсорний і емоційний компоненти і часто класифікується як гострий або хронічний. Гострий біль часто пов'язаний із занепокоєнням і гіперактивністю симпатичної нервової системи (наприклад, тахікардія, збільшення частоти дихання та артеріального тиску, потовиділення, розширення зіниць). Хронічний біль не включає симпатичну гіперактивність, але може бути пов'язаний з вегетативними ознаками (наприклад, втома, втрата лібідо, втрата апетиту) і депресивним настроєм. Люди дуже різняться за своєю витривалістю до болю [4, 6].

Хронічний біль, пов'язаний із постійним пошкодженням тканин, ймовірно, спричинений постійною активацією нервових волокон. Однак серйозність пошкодження тканини не завжди визначає тяжкість хронічного або гострого болю. Хронічний біль також може бути наслідком постійного пошкодження або дисфункції периферичної або центральної нервової системи (що викликає нейропатичний біль) [7].

Гострий біль, який зазвичай виникає у відповідь на пошкодження тканини, є наслідком активації периферичних больових рецепторів і їх специфічних А-дельта- і С сенсорних нервових волокон (ноцицепторів) [1, 7].

За шляхом виникнення розрізняють наступні види болю:

- ноцицептивний біль — найрозповсюдженіший вид болю, він пов'язаний з роздратуванням больових рецепторів. Такий біль виникає при травмах, запаленнях, пошкодженнях тканин.
- нейропатичний біль пов'язаний з порушеннями центральної та периферичної нервової системи, тобто структур, що проводять біль, зустрічається рідше, від нього страждають близько 8-10% людей.
- ноципластичний біль виникає, коли ніяких причин для цього, здавалося б, немає, відчувається лише у свідомості людини. Від таких болів часто страждають люди з депресіями та іншими порушеннями психоемоціональної сфери.

За тривалістю:

- транзиторний (короткочасний) — різко з'являється, проходить швидко. Може виникати через короткочасну нестачу кисню в певному органі.
- гострий — біль через пошкодження (термічне, фізичне).
- підгострий біль — може тривати від 2 до 6 місяців, зазвичай обумовлений психологічним компонентом.
- хронічний – турбує більше 6 місяців. Часто супроводжується розладами сну, пам'яті, когнітивних можливостей.

За локалізацією:

- поверхневий, короткочасний і гострий «епікритичний» біль, розвивається через подразнення шкіри, слизових оболонок;
- глибинний біль, що має різну тривалість і здатність до поширення в інші зони, виникає внаслідок подразнення у м'язах, суглобах, окісті);
- вісцеральний біль відбувається в результаті подразнення внутрішніх органів — ендотелію, очеревини, плеври, оболонок мозку.
- фантомний — біль чогось, що не належить до тіла.

Ноцицептивний біль може бути соматичним або вісцеральним. Соматичні больові рецептори розташовані в шкірі, підшкірній клітковині, фасціях, інших сполучних тканинах, суглобових капсулах. Стимуляція цих

рецепторів зазвичай викликає гострий або тупий локалізований біль, але печіння не є рідкістю, якщо залучено шкіру або підшкірні тканини. Вісцеральні больові рецептори розташовані в більшості внутрішніх органів і навколишньої сполучної тканини. Вісцеральний біль внаслідок обструкції порожнистого органу погано локалізований, глибокий, іноді спазмовий і може відноситися до віддалених ділянок шкіри. Вісцеральний біль внаслідок пошкодження капсул органів або інших глибоких сполучних тканин може бути більш локалізованим і різким [8].

Багато больових синдромів є багатofакторними. Наприклад, хронічний біль у попереку та більшість онкологічних больових синдромів мають помітний ноцицептивний компонент, але можуть також включати нейропатичний біль (через пошкодження нервів).

Психологічні фактори змінюють інтенсивність болю. Думки та емоції відіграють важливу роль у сприйнятті болю. Багато пацієнтів із хронічним болем також мають психологічний стрес, особливо депресію та тривогу. Оскільки певні синдроми, що характеризуються як психіатричні розлади, визначаються болем, про який вони повідомляють самі, пацієнти з погано поясненим болем часто неправильно характеризуються як такі, що мають психіатричний розлад, і, таким чином, позбавлені належної допомоги. Біль порушує численні когнітивні сфери, включаючи увагу, пам'ять, концентрацію та зміст думки, можливо, через потребу когнітивних ресурсів.

Психологічні фактори є важливими модуляторами болю. Вони не тільки впливають на те, як пацієнти говорять про біль і як вони поведуться у відповідь на нього, але вони також генерують нейронні сигнали, які модулюють нейротрансмісію вздовж больових шляхів. Психологічна реакція на тривалий біль взаємодіє з іншими факторами ЦНС, викликаючи довгострокові зміни у сприйнятті болю [7, 9].

При надмірній інтенсивності і тривалості біль перетворюється на хворобливе явище. Це зумовлюється тим, що тривалі сильні подразнення периферійних рецепторів, які сприймають біль, супроводжуються невпин-

ним надходженням больових імпульсів до відповідних центрів головного мозку. Внаслідок цього настає розлад їхньої діяльності.

Біль є дуже актуальною проблемою, як в соціальному, так і в медичному аспектах. За даними ВООЗ біль за масштабами поширення цілком можна порівняти з пандемією. Біль є найчастішою причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою. За рік у США реєструється близько 40 мільйонів візитів до лікаря з приводу скарг на біль, що виник вперше. Суспільство несе значні витрати при лікуванні болю: так, у США прямі та непрямі медичні витрати у зв'язку з больовими синдромами становлять близько 4 млрд доларів [10].

Гострий та хронічний біль слід розглядати як найактуальнішу проблему охорони здоров'я. Близько 64 млн людей щорічно страждають від болю при травмах, а ще 20 млн – від болю, пов'язаного з хірургічними маніпуляціями, причому у багатьох з них відмічається неконтрольований післяопераційний біль. Біль – суб'єктивне відчуття, яке хворому нерідко буває важко описати. Проблема ще більше ускладнюється широкою індивідуальною варіабельністю відчуттів. Значення, якого хворий надає болю, може суттєво впливати на ступінь страждання, яке він викликає.

Для полегшення й гамування болю застосовуються знеболювальні препарати з місцевою або резорбтивною дією.

## **1.2. Аналіз сучасних знеболювальних препаратів**

Загальні принципи лікування болю передбачають клінічну оцінку стану нейрофізіологічних і психологічних компонентів ноцицептивної і антиноцицептивної систем і дію на всі рівні організації цієї системи [8, 9]:

- 1) усунення джерела болю і відновлення пошкоджених тканин;
- 2) вплив на периферичні компоненти болю – соматичні (усунення запалення, набряку та ін.) і нейрохімічні стимулятори больових рецепторів; найбільш виразний ефект при цьому виявляють препарати, що впливають на синтез простагландинів (ненаркотичні анальгетики, НПЗЗ) і знижують

концентрацію речовини Р у терміналях волокон, що проводять больову імпульсацію;

3) гальмування проведення больової імпульсації по периферичних нервах та у вузлах (місцеві анестетики (МА), алкогольна і фенолова денервація, перерізання периферичних нервів, гангліїектомія);

4) вплив на процеси, що відбуваються в задніх рогах. Окрім аплікацій препаратів стручкового перцю, що знижують концентрацію серотоніну в задніх рогах, використовують ряд інших способів терапії:

а) введення опіатів системно або локально (епідурально або субдурально), що забезпечує посилення енкефалінергічного гальмування больової імпульсації;

б) електростимуляція та інші методи фізичної стимуляції (фізіопроцедури, акупунктура, черезшкірна електронейростимуляція, масаж тощо), що викликають гальмування ноцицептивних нейронів заднього рогу шляхом активації енкефалінергічних нейронів;

в) застосування препаратів, що впливають на ГАМКергічні структури;

г) застосування протисудомних препаратів (карбамазепін, ламотриджин, вальпроати і бензодіазепіни), що гальмують проведення нервових імпульсів по чутливих волокнах і мають агоністичну дію щодо ГАМКергічних рецепторів нейронів задніх рогів і клітин ядра спинномозкового шляху трійчастого нерва. Ці препарати особливо ефективні при невралгіях;

д) застосування препаратів-агоністів  $\alpha_2$ -адренорецепторів (клонідин);

е) використання блокаторів зворотного захоплення серотоніну, що підвищують концентрацію цього нейротрансмітера в ядрах ретикулярної формації мозкового стовбура, з яких починаються низхідні гальмівні шляхи, що впливають на інтернейрони заднього рогу (флуоксетин, амітриптилін).

5) вплив на психологічні (і одночасно на нейрохімічні) компоненти болю із застосуванням психотропних фармакологічних препаратів (антидепресанти, транквілізатори, нейролептики); використання психотерапевтичних методів;

б) усунення симпатичної активації при відповідних хронічних больових синдромах (симпатолічні засоби, симпатекомія).

Залежно від локалізації та механізмів дії класифікація фармакокоректорів болю представлена таким чином [5, 10]:

*А. Засоби переважно центральної дії:*

I. Опіюїдні (наркотичні) анальгетики:

1. Агоністи опіюїдних рецепторів (морфін, фентаніл, суфентаніл);
2. Агоністи-антагоністи та часткові агоністи опіюїдних рецепторів (бупренорфін, буторфанол, налбуфін, пентазоцин).

II. Неопіюїдні препарати центральної дії з анальгетичною активністю:

1.  $\alpha_2$ -Адреноміметики (клонідин, моксонідин);
2. Блокатори натрієвих каналів мембран (карбамазепін, фенітоїн, ламотриджин, мексилетин);
3. Інгібітори зворотного нейронального захвату моноамінів — серотоніну, норадреналіну (амітриптилін, докседин);
4. Антагоністи збуджуючих амінокислот (кетамін, декстрометорфан);
5. Азоту закис;
6. Блокатори гістамінових  $H_1$ -рецепторів (дифенгідрамін);
7. ГАМК-В-міметики (баклофен);
8. Блокатори кальцієвих каналів:
  - а) блокатори каналів L-типу (верапаміл, німодипін);
  - б) блокатори каналів N-типу (SNX-111).
9. Інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) переважно в ЦНС: ненаркотичні анальгетики (парацетамол).

III. Засоби змішаного механізму дії (трамадол).

*Б. Засоби переважно периферичної дії.*

Інгібітори ЦОГ у периферичних тканинах та ЦНС — НПЗЗ, ненаркотичні анальгетики (ацетилсаліцилова кислота, анальгін, кеторолак та ін.).

Терапія болю ґрунтується на застосуванні чотирьох основних класів препаратів: опіюїдних анальгетиків, анальгетиків-актипіретиків, НПЗЗ.

Для лікування хронічних больових синдромів в якості препаратів першого ряду використовують трициклічні антидепресанти, серед яких найбільшого поширення набув амітриптилін. Препаратами наступного ряду є антиконвульсанти, ГАМК-агоністи: похідні вальпроєвої кислоти, габапентин, ламотриджин тощо. Застосування анксиолітиків та антипсихотиків потенціює дію опіоїдних анальгетиків; похідні бензодіазепіну сприяють міорелаксації.

Однією з груп препаратів для знеболення є МА. Вони застосовуються у хірургії, стоматології, офтальмології, оториноларингології; блокаді периферичних нервів і нервових сплетінь при різних больових синдромах.

### **1.3. Фармакологічна характеристика місцевих анестетиків**

МА – препарати, що викликають оборотну втрату всіх видів чутливості при прямому контакті з мембранами клітин периферичних нервових волокон. Перш за все вони забезпечують можливість безболісного хірургічного та діагностичного втручання. Різні МА різняться за фармакологічними властивостями, тривалістю дії, та профілем безпеки [8, 10].

Класифікація МА визначається різними фармакологічними та фізико-хімічними властивостями, які впливають на їхній спектр дії, тривалість та безпеку використання.

За тривалістю дії МА розподіляються на:

- короткодійні. Такі МА, як прокаїн, використовуються для коротких медичних процедур та невеликих обсягів анестезії.
- середньодійні. Аміді ацетаніліду, наприклад, лідокаїн, надають помірну тривалість анестезії і використовуються для широкого спектру процедур.
- тривалодійні. Такі як, наприклад, бупівакаїн, забезпечують довготривалу анестезію, що робить їх ефективними для хірургічних втручань та хронічного управління болем.

За механізмом дії МА можна розділити на:

- мембраностабілізуючі. До цієї групи входять анестетики, які утримують нервові мембрани в стабільному стані, запобігаючи генерації імпульсів. Їх представниками є лідокаїн та бупівакаїн.
- мембранодеполяризуючі. Сюди входять анестетики, які збільшують проникність нервових мембран, що веде до деполяризації нервових клітин. До цієї групи належить, наприклад, прокаїн.

Таблиця 1.1

### Класифікація місцевих анестетиків

| Складні естери пара-амінобензойної і бензофуорокарбонової* кислот                                                    | Заміщені амід ацетаніліду                                                                                                           | Комбіновані засоби |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Прокаїн (Новокаїн)<br>Бензокаїн (Анестезин)<br>Тетракаїну г/х (Дикаїн)<br>Оксибупрокаїн (Беноксі)<br>Бензофуорокаїн* | Лідокаїн (Ксилодонт)<br>Артикаїн (Ультракаїн)<br>Бупівакаїн (Маркаїн)<br>Ропівакаїн (Наропін)<br>Мепівакаїн (Скандонест 3% простий) | Ультракаїн Д-С     |

МА за рахунок взаємодії з натрієвими каналами стабілізують мембрани, що перешкоджає проникненню  $\text{Na}^+$  у клітину та процесу деполяризації мембрани. Крім того, вони гальмують вивільнення нейромедіаторів, змінюють поверхневий натяг мембранних фосфоліпідів, у результаті чого гальмується передача нервових імпульсів через синапси. Спочатку МА блокують вегетативні нервові волокна невеликого діаметру, потім – чутливі волокна, які проводять больові та температурні імпульси. Тактильна чутливість пригнічується пізніше. У терапевтичних концентраціях МА практично не впливають на рухові волокна, які мають великий діаметр. Відновлення втрачених функцій відбувається у зворотному порядку. На біохімічному рівні ці препарати пригнічують активність цитохромоксидаз,



дегідрогеназ і цитохрому С, порушують окислювально-відновні процеси в цитозолі [9, 10].

Препарати групи складних ефірів в організмі швидко гідролізуються естеразами тканин і дія їх триває недовго. Препарати групи амідів надходять у печінку, де метаболізуються під дією мікросомальних ферментів, тому їх дія більш тривала, а у випадку захворювання печінки вони можуть кумулювати.

Всі МА мають місцевоанестезуючу дію, а також знижують тонус гладеньких м'язів бронхів та кишечника. Прокаїн, артикаїн, тримекаїн, лідокаїн, ультракаїн Д-С володіють антиаритмічною дією, бензофурикаїн, ропівакаїн спричиняють центральний анальгезуючий ефект [11, 12].

Основні показання до застосування МА наведені в таблиці 1.2.

Ідеальний МА повинен відповідати наступним вимогам: висока вибірковість і відсутність подразнювальної дії, достатня тривалість і широта терапевтичної дії, бажана наявність судинозвужувальної дії та відсутність судинорозширювального ефекту, стабільність.

Таблиця 1.2

### Показання до застосування місцевих анестетиків

| № | Препарат  | Показання до застосування                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Прокаїн   | Інфільтраційна анестезія (0,25 та 0,5% розчин); провідникова анестезія (1; 2% розчин); перидуральна анестезія (2% розчин); спинномозкова анестезія (5% розчин); внутрішньокісткова анестезія (0,25 та 0,5% розчин); лікування гіпертонічної хвороби, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, глаукоми |
| 2 | Бензокаїн | Поверхнева анестезія (незапалених тканин, 5–20% масляного розчину); у дерматології, при звичайному блюванні, блюванні вагітних, морській та гірській                                                                                                                                                              |

| № | Препарат      | Показання до застосування                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |               | хворобах, при спазмах та болю у шлунку                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3 | Тетракаїн     | Поверхнева анестезія в офтальмології (0,25; 0,5; 1; 2% розчин), оториноларингології (0,5; 1; 2% розчин)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 4 | Бензофуракаїн | Інфільтраційна анестезія у стоматології (1% розчин); як анальгетичний засіб, при панкреатиті, перитоніті, печінковій та нирковій коліках, гострому плевриті та травмах периферичної нервової системи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 5 | Артикаїн      | Інфільтраційна, провідникова, спинномозкова та люмбальна анестезія (1 і 2% розчин)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 6 | Лідокаїн      | Інфільтраційна анестезія при апендектомії та інших хірургічних втручаннях (0,5% розчин); провідникова анестезія у стоматології та хірургії кінцівок (0,5–1% розчин); епідуральна та спінальна анестезія при операціях на органах малого таза та нижніх кінцівках (1–2% розчин); термінальна анестезія слизових оболонок в урології, офтальмології, стоматології (1–2, рідше — 5% розчин); шлуночкова екстрасистолія і тахікардія, особливо у гострій фазі інфаркту міокарда; профілактика фібриляції шлуночків при гострому інфаркті міокарда |
| 7 | Бупівакаїн    | Інфільтраційна анестезія (0,25% розчин); блокади периферичних нервів (0,25–0,5% розчин); епідуральна анестезія (0,75% розчин); каудальна анестезія (0,25–0,5% розчин); ретробульбарна блокада (0,75% розчин)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 8 | Тримекаїн     | Інфільтраційна анестезія (0; 125; 0,25; 0,5% розчин); провідникова анестезія (1; 2% розчин); перидуральна анестезія (1; 1,5 або 2% розчин); спинномозкова анестезія                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| № | Препарат   | Показання до застосування                                                                                                                                                                                      |
|---|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |            | (5% розчин); поверхнева анестезія (2–5% розчин); лікування серцевих аритмій (див. Лідокаїн)                                                                                                                    |
| 9 | Піромекаїн | Поверхнева анестезія в офтальмології (0,5% розчин), оториноларингології (1–2% розчин), у стоматології (1–2% розчин); лікування шлуночкових аритмій при інфаркті міокарда та інтоксикації серцевими глікозидами |

#### 1.4. Загальні ускладнення та побічні дії місцевих анестетиків

Сучасні МА широко застосовуються не тільки в анестезіології, а й в офтальмології, ЛОР-практиці, лікуванні хронічного та онкологічного болю тощо. Але з моменту введення МА у клінічну практику було виявлено, що ці препарати, хоча і дозволяють забезпечують безболісність при хірургічних та діагностичних процедурах, можуть викликати серйозні побічні ефекти. Відомо, що побічні ефекти МА можуть бути як локальними, так і системними. Сьогодні токсичність МА залишається проблемним питанням анестезіології [13, 14, 15].

До системних ПР МА належать рухове збудження, тремор, судоми, головний біль, порушення дихання та роботи серця (тахікардія, брадикардія, зниження або підвищення артеріального тиску тощо), пригнічення ЦНС, звикання [16, 17].

Частота системних ПР на МА сьогодні значно зменшилась порівняно з минулими роками. Особливо зменшилась частота системної токсичності МА при епідуральній анестезії. Частота випадків інтоксикації при периферичних блокадах залишається значно вищою, оскільки при цьому вводяться більші дози МА. При цьому суттєву роль відіграють фактори, що впливають на зростання плазмової концентрації анестетику після місцевого введення. Такими факторами є ступінь кровозабезпечення місця введення, швидкість метаболізму та елімінації продуктів метаболізму, супутні

захворювання пацієнта. Наприклад, найвищий рівень абсорбції спостерігається при міжреберній блокаді, нижче – при паравертебральних блоках, далі йдуть блокади шийного та плечового сплетень. Найменший рівень абсорбції спостерігається при епідуральному та субарахноїдальному введенні. Різна частота токсичних проявів може бути при блокаді одного нервового стовбура різними доступами. Наприклад, при блокаді плечового сплетення драбинчастим доступом плазмова концентрація лідокаїну в 1,5–2 рази вища порівняно з надключичним або підключичним доступом. Загальна частота системного токсичного прояву при блокаді плечового сплетення складає в різних дослідженнях від 20 до 7,5 на 10 000 блоків. ПР МА частіше розвиваються при нирковій або печінковій недостатності, ацидозі та у хворих із супутньою ішемічною хворобою серця [18].

ПР МА проявляються в першу чергу ознаками ураження ЦНС та серцево-судинної системи. При цьому негативний вплив на ЦНС проявляється раніше, ніж кардіотоксичність.

Про те, що при внутрішньосудинному введенні МА можуть викликати судом, відомо практично від початку їх використання. При цьому судомна доза МА обернено пропорційна потужності МА. Отже, чим сильніший анестетик – тим більші ризики розвитку судом при перевищенні безпечної плазмової концентрації. Ацидоз та гіперкапнія знижують судомну дозу при незмінній плазмовій концентрації, в той час як при вагітності зменшується не плазмова концентрація, що може призвести до судом, а введена місцево доза, яка все ж призведе до підвищеної плазмової концентрації [19].

Серцево-судинні ускладнення від токсичного впливу МА виникають при їх застосуванні в більших дозах та, відповідно, при вищих концентраціях МА в крові порівняно з ускладненнями з боку ЦНС. Якщо несприятливі ефекти МА на ЦНС скоріше викликають острах у анестезіолога, то ускладнення з боку системи кровообігу значно небезпечніші для пацієнта.

Не всі МА однаково впливають на серцево-судинну систему. Експериментально виявлено прямий кореляційний зв'язок між потужністю МА та його кардіотоксичним ефектом: потужніші анестетики викликають зупинку серця при менших плазмових концентраціях [20].

МА проявляють множинні ефекти стосовно серцево-судинної системи. По-перше, вони впливають на електрофізіологію серця: молекули МА зв'язуються з Na-каналами (бупівакаїн це робить швидше і на довший період порівняно з лідокаїном), змінюючи їх функціональну здатність, що одночасно супроводжується як анти- (в малих дозах), так і проаритмічним ефектом та пригніченням провідної системи серця. Водночас, МА мають прямий негативний інотропний ефект. Тонус судин при низьких плазмових концентраціях МА зростає (вазоконстрикція), а при високих – зменшується (вазодилатація). Розширення судин також спостерігається регіонально – в ділянках заблокованої симпатичної іннервації при плексусних та стовбурових блокадах. У судинах головного мозку ці ефекти також мають місце, що посилює токсичний вплив на ЦНС. Множинність і тривалість впливу на систему кровообігу, особливо на провідну систему серця, стають суттєвою перешкодою при реанімації – у випадку, коли наслідком токсичного впливу МА стала зупинка серцевої діяльності [21, 22].

Загалом вплив на систему кровообігу прямо пропорційний плазмовій концентрації МА. Він охоплює тонус судин, скоротливість і провідність міокарда і серцевий ритм. МА здатні блокувати не тільки натрієві канали, але й кальцієві канали кардіоміоцитів, знижуючи вхідний потік кальцію і скорочуючи потенціал дії мембрани клітини, а зниження концентрації кальцію в цитоплазмі, відповідно, знижує скоротливість. Третім механізмом є вплив на калієві канали. Блокада продукції цАМФ (особливо при передозуванні) впливає на силу скорочень і зменшує терапевтичну дію бупівакаїну. В еквіпотенційних дозах бупівакаїн значніше, ніж лідокаїн, пригнічує скоротливість міокарда, оскільки в 5 разів сильніше блокує кальцієві канали. Аритмогенні ефекти МА також відрізняються. Високі

доза лідокаїну здатні викликати колапс і тяжку гіпотензію, а також синусову брадикардію. Бупівакаїн може викликати розширення і деформацію комплексу QRS, шлуночкові аритмії, електромеханічну дисоціацію і рефрактерну асистолію. Порушення провідності пов'язане зі зменшенням потоку натрію, що входить до клітини. При цьому деполяризація мембрани уповільнена, що електрокардіографічно проявляється подовженням інтервалу PR, розширенням комплексу QRS і появою ознак атріовентрикулярної блокади. Уповільнення провідності провокує активацію ектопічних водіїв ритму, а відтак – виникнення шлуночкових тахіаритмій і фібриляцію серця [23].

В експерименті пряма залежність токсичних ефектів від плазмової концентрації підтверджується чітким зв'язком між ефектами ЦНС і токсичними реакціями з боку серця: шлуночкові аритмії виникали при введенні подвійної дози, яка викликала судоми. Дослідження частоти адреналін-індукованої фібриляції шлуночків при експериментальній інфузії МА виявили значно більшу частоту фібриляцій при застосуванні бупівакаїну порівняно з лідокаїном. В ряді випадків уведення лідокаїну було ефективним заходом при фібриляції на фоні інтоксикації бупівакаїном [20, 24, 25].

Зупинка серцевої діяльності може мати різне походження при застосуванні різних МА. Якщо зупинка серця при інтоксикації лідокаїном стається внаслідок пригнічення скоротливості лівого шлуночка, то при інтоксикації бупівакаїном вона є наслідком аритмогенного ефекту. При цьому введення адреналіну також є аритмогенним. Отже, найбільші складності виникають саме при зупинці серця внаслідок інтоксикації бупівакаїном.

Отже, сучасні МА широко застосовуються не тільки в анестезіології, а й в офтальмології, ЛОР-практиці, лікуванні хронічного та онкологічного болю тощо. Широкому використанню МА в клінічній практиці заважає їх досить висока токсичність. Оцінка і аналіз побічних ефектів МА, а також

пошук нових шляхів підвищення ефективності та безпеки використання препаратів для місцевої анестезії є актуальним, що і стало темою нашого дослідження.

### **Висновки до розділу 1**

Таким чином, на підставі даних літератури, є актуальним провести аналіз асортименту МА на фармацевтичному ринку України, проаналізувати побічні ефекти МА в м. Харкові та Харківській області за період 2018-2021 рр. та на підставі аналізу доказової бази надати рекомендації щодо напрямків підвищення ефективності та безпеки сучасних МА.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження став асортимент місцевих анестетиків (МА) на фармацевтичному ринку України. Для аналізу асортименту МА використано Державний реєстр лікарських засобів України за 2023 рік та довідник лікарських препаратів Компендіум [26, 27].

Об'єктом дослідження також були випадки побічних реакцій (ПР) на лікарські засоби фармакологічної групи «Препарати для місцевої анестезії», які згідно з міжнародною класифікацією АТС представлені під кодом С08 N01В та на які були надіслані карти-повідомлення із закладів охорони здоров'я м. Харкова та Харківської області на 2018-2021 рр.

За цей період до Департаменту фармаконагляду Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України (далі – ДЕЦ МОЗ України) надіслано 6824 карти-повідомлення про всі випадки ПР ЛЗ від медичні заклади Харкова та Харківської області.

Інформацію про ПР МА збирали засобами пасивного фармаконагляду (методом спонтанних повідомлень) із карт-повідомлень про ПР препарату під час його медичного застосування за даними лікарів, фельдшерів, акушерок, провізорів, медичних сестер (далі – працівники) з медичною та/або фармацевтичною освітою) усіх закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності. Метод спонтанних повідомлень дозволяє залучити населення; здійснювати контроль ПР усіх лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в Україні.

Карта-повідомлення про ПР та/або відсутність ефективності лікарського засобу при його медичному застосуванні — це форма, за допомогою якої працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою та заявники повідомляють про будь-які випадки побічної реакції та/або відсутності ефективності лікарських засобів.

Картки повідомлень надано працівниками Харківського відділу фармаконагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України» з бази



даних автоматизованої інформаційної системи фармаконагляду (АІСФ). Карти повідомлень про ПР та/або відсутність ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні заповнювалися за формою 137/0 відповідно до чинного законодавства, наказу МОЗ України від 27.12.2006 № 898 « Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду» (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.01.2007 за № 73/13340 та від 05.04.2018 № 620 «Інструкція. Препарати. Належні практики фармаконагляду».

Для аналізу клінічної ефективності та безпеки місцевих анестетиків використовувалися відомі бази даних доказової медицини: Cochrane Library, Trip Database, PubMed [28].

## **Висновки до розділу 2**

Таким чином, визначено тест-систему та об'єкт дослідження. Відповідно до мети роботи обрано адекватний комплекс методів, що дозволяють максимально оцінити наявність та виразність побічних реакцій у об'єкту дослідження – місцевих анестетиків (у Харкові та Харківській області протягом 2018-2021 рр.). Запропоновано релевантні методи статистичного аналізу результатів.

## РОЗДІЛ 3. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 3.1. Визначення долі місцевих анестетиків серед знеболювальних препаратів на фармацевтичному ринку України

Перший етап нашого дослідження був присвячений визначенню місця місцевих анестетиків (МА) серед усіх препаратів, які використовуються для попередження та пригнічення болю, наявних на фармацевтичному ринку України протягом 2023 року. Для проведення дослідження ми використовували державний реєстр лікарських засобів України та довідник лікарських препаратів Компендіум [26, 27].

Станом на 1 листопада 2023 року в Україні зареєстровано 11 608 торгових назв лікарських засобів. З них 3921 – вітчизняних ліків, 7687 – іноземних. Зареєстровано 532 торгові назви лікарських засобів різних груп, що є коректорами болю. Доля препаратів для фармакокорекції та попередження болю дорівнює 4,6% від усього асортименту лікарських засобів зареєстрованих в Україні на цей період часу. З них 23 найменування – препарати для загальної анестезії, 47 – опіоїдні анальгетики, 227 – неопіоїдні анальгетики (монокомпонентні та комбіновані), 190 – НПЗЗ з виразними анальгезуючими властивостями (монокомпонентні та комбіновані), 45 найменувань – МА. Станом на 1.11.2023 в Україні зареєстровано 45 торгових найменувань МА. Це складає 8,5% від усіх фармакокоректорів болю. З 45 препаратів МА 10 – це комбіновані лікарські форми.

### 3.2. Аналіз асортименту місцевих анестетиків в Україні

Отримані результати показали, що досліджувані препарати, зареєстровані в Україні, за класифікацією АТС належать до групи N01B Препарати для місцевої анестезії. Станом на листопад 2023 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано 8 міжнародних непатентованих назв місцевих анестетиків. На українському ринку представлено 45 торгових назв препаратів цієї групи. З них 11 торгових назв

препаратів на основі бупівакаїну, по 9 препаратів на основі лідокаїну та артикаїну, 7 лікарських засобів містять прокаїн, по 2 препарати – ропівакаїн та мепівакаїн. 11 торгових найменувань – це комбіновані лікарські форми (місцевий анестетик + епінефрин). Це складає приблизно чверть (24,4%) усіх місцевоанестезуючих препаратів, зареєстрованих у Україні. Найчастіше зустрічається комбінація артикаїну з епінефрином (9 препаратів з 11).

Серед зареєстрованих місцевих анестетиків 51,1% становлять препарати відчизняних виробників, 48,9% – зарубіжні препарати. Фармацевтична компанія «Здоров'я» є абсолютним лідером у виробництві місцевих анестетиків в Україні (7 торгових найменувань). Серед іноземних компаній лідером є Aspen Pharma (Швеція) (5 препаратів).

Більшість місцевих анестетиків, наявних на сучасному українському фармацевтичному ринку, представлені у парентеральних лікарських формах, а перш за все, у розчинах для ін'єкцій. Також в Україні зареєстровані і інші лікарські форми місцевих анестетиків, а саме, Версатіс пластир фірми Grunenthal GmbH (Німеччина), Дентол 7,5% гель компанії Pharmascience Inc. (Канада), Катеджель з лідокаїном, виробник компанія Montavit GmbH (Австрія), та Емла крем, Aspen Pharma (Швеція). 5 лікарських препаратів призначені для спінальної анестезії.

Отже, асортимент препаратів для місцевої анестезії на сучасному фармацевтичному ринку України досить широкий. На українському фармацевтичному ринку зареєстровано 45 торгових найменувань місцевих анестетиків, які містять 8 міжнародних непатентованих назв. Лідером є бупівакаїн, на ринку присутні 11 препаратів на його основі. Друге місце посідають лідокаїн та артикаїн (по 9 препаратів). 24,4% усіх місцевоанестезуючих препаратів, зареєстрованих в Україні, складають комбіновані лікарські форми. Найчастіше зустрічається комбінація артикаїну з епінефрином.

Асортимент продукції вітчизняних та зарубіжних виробників становить відповідно 51,1% та 48,9% від загальної кількості лікарських

засобів цієї групи на ринку. Таким чином, можна припустити, що споживачі місцевих анестетиків не віддають перевагу тільки препаратам вітчизняних виробників, але й активно використовують зарубіжні лікарські засоби.

### **3.3. Моніторинг побічних реакцій місцевих анестетиків в Харкові та Харківській області**

Наступний етап нашого дослідження був присвячений аналізу повідомлень про побічні реакції МА із загальної кількості повідомлень, що надійшли за 2018-2021 рр. 6824 із 127 закладів охорони здоров'я м. Харкова та Харківської області.

Отримані результати показали, що протягом 2018-2021 років із закладів охорони здоров'я Харківської області та м. Харкова надійшло 271 карта-повідомлення із випадками побічної реакції на препарати для місцевої анестезії, з них у 2018 році – 109, у 2019 році – 96 карток-повідомлень, у 2020 році – 45 карток-повідомлень, у 2021 році – 21 картка-повідомлення (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

#### **Аналіз побічних реакцій місцевих анестетиків протягом 2018-2021 рр. у закладах охорони здоров'я Харкова та Харківської області**

| Кількість карт-повідомлень |      |      |      |
|----------------------------|------|------|------|
| 2018                       | 2019 | 2020 | 2021 |
| 109                        | 96   | 45   | 21   |

З аналізу отриманих карток-повідомлень видно, що 151 (55,7%) з них повідомляють про побічну дію МА у чоловіків, 120 – у жінок (44,3%). За віком пацієнтів зареєстровані побічні ефекти МА розподіляються наступним чином. 33 картки-повідомлення від пацієнтів до 10 років, що становить 12,2% від загального обсягу інформації. 18 карток-повідомлень належать пацієнтам віком від 11 до 20 років. Це дорівнює 6,6% від загальної кількості карток. 84 картки-повідомлення надійшло від пацієнтів віком від 20 до 40 років, 31%. 79

карток-повідомлень від пацієнтів у віковому інтервалі 41-60 років (29,2%). 55 карт-повідомлень – від пацієнтів від 61 до 80 років, . 2 карти-повідомлення надійшли від пацієнтів старше 80 років, це складає 0,7% від загальної кількості повідомлень.

Таблиця 3.2

**Аналіз побічних реакцій місцевих анестетиків протягом 2018-2021 рр. у закладах охорони здоров'я м. Харкова та Харківської області**

| Назва препарату, фірма-виробник              | Кількість карт-повідомлень |      |      |      |
|----------------------------------------------|----------------------------|------|------|------|
|                                              | 2018                       | 2019 | 2020 | 2021 |
| Лідокаїн-Дарниця                             | 43                         | 19   | 13   | 2    |
| Лідокаїн-Здоров'я                            | 21                         | 40   | 21   | 9    |
| Лідокаїну г/х, Галичфарм                     | 6                          | 13   | 2    | -    |
| Арифрин-Здоров'я                             | 28                         | 18   | 4    | 8    |
| Арифрин-Здоров'я форте                       | 9                          | 1    | -    | 2    |
| Лідокаїн-Лекхим                              | 1                          | 1    | -    | -    |
| Новокаїн, Фарматрейд                         | 1                          | -    | -    | -    |
| Лідокаїн-Лубнифарм                           | -                          | 1    | -    | -    |
| Септанест с адреналіном, Септодонт (Франція) | -                          | 1    | -    | -    |
| Дентинокс гель (Німеччина)                   | -                          | 2    | -    | -    |
| Лідокаїн спреї, Егіс (Угорщина)              | -                          | -    | 2    | -    |
| Лідокаїн, Зентіва (Турція)                   | -                          | -    | 1    | -    |
| Новокаїн-Дарниця                             | -                          | -    | 1    | -    |
| Ультракаїн форте, Санофі-Авентіс (Франція)   | -                          | -    | 1    | -    |

Аналіз карток-повідомлень виявив, що серед МА у 2018 році найбільше побічних реакцій зареєстровано на такі препарати як Лідокаїн-Здоров'я та

Лідокаїн-Дарниця. У 2019 році також лідерами за кількістю повідомлень були Лідокаїн-Здоров'я, Лідокаїн-Дарниця, у 2020 році – Лідокаїн-Дарниця, у 2021 році – Лідокаїн-Здоров'я та Арифрин-Здоров'я (табл. 3.2).

Таблиця 3.3

**Моніторинг частоти побічних реакцій місцевих анестетиків протягом  
2018-2021 рр. у закладах охорони здоров'я Харкова та Харківської  
області**

| Побічні реакції                                    | Кількість зареєстрованих побічних реакцій |      |      |      |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|------|------|------|
|                                                    | 2018                                      | 2019 | 2020 | 2021 |
| Запаморочення,<br>слабкість                        | 86                                        | 73   | 38   | 15   |
| Набряк, свербіж, гіперемія у місці застосування    | 16                                        | 20   | 4    | 6    |
| Зниження АТ                                        | 30                                        | 13   | 4    | -    |
| Підвищення АТ                                      | 7                                         | 4    | -    | -    |
| Головний біль                                      | 1                                         | 1    | -    | -    |
| Шум у вухах                                        | 1                                         | -    | 2    | -    |
| Зниження ЧСС                                       | 12                                        | 1    | -    | -    |
| Шкірні висипання                                   | 1                                         | -    | 1    | -    |
| Біль за грудиною                                   | 2                                         | -    | -    | -    |
| Нудота                                             | -                                         | 2    | 1    | -    |
| Ціаноз губ, шкіри                                  | -                                         | 2    | -    | -    |
| Холодний піт                                       | 11                                        | 7    | -    | -    |
| Загальна кількість повідомлень про побічні реакції | 167                                       | 123  | 50   | 21   |

Наступним етапом наших досліджень став моніторинг побічних реакцій МА за період 2018-2021 рр. (табл. 3.3).

**Розподіл кількості побічних реакцій на місцеві анестетики  
за період 2018-2021 рр.**

| Побічні реакції                                 | Кількість зареєстрованих ПР за 4 роки |                   |                  |                        |                           |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|------------------|------------------------|---------------------------|
|                                                 | Лідокаїн-Дарниця                      | Лідокаїн-Здоров'я | Арифрин-Здоров'я | Арифрин-Здоров'я форте | Лідокаїну г/х, Галич-фарм |
| Запаморочення, слабкість                        | 63                                    | 76                | 37               | 7                      | 16                        |
| Набряк, свербіж, гіперемія у місці застосування | 10                                    | 17                | 18               | -                      | 2                         |
| Зниження АТ                                     | 3                                     | 11                | 4                | 3                      | -                         |
| Підвищення АТ                                   | 2                                     | 5                 | 4                | 3                      | -                         |
| Головний біль                                   | -                                     | -                 | -                | -                      | 1                         |
| Шум у вухах                                     | 1                                     | -                 | -                | 1                      | -                         |
| Зниження ЧСС                                    | -                                     | 2                 | 9                | -                      | -                         |
| Біль за грудиною                                | 2                                     | 1                 | -                | -                      | -                         |
| Холодний піт                                    | 2                                     | 3                 | 3                | -                      | -                         |
| Загальна кількість                              | 83                                    | 112               | 75               | 14                     | 19                        |

Зареєстровані побічні реакції найчастіше проявлялись у вигляді запаморочення, слабкості, змін АТ, ЧСС, набряку, свербіжу, гіперемії у місці

застосування (табл. 3.4). Побічних реакцій із летальними наслідками не було зареєстровано.

Отже, моніторинг ПР на МА за період 2018-2021 рр. показав, що найбільша кількість повідомлень про побічні реакції зареєстрована у вигляді запаморочення, слабкості (55,8%). Також були зафіксовані такі побічні реакції: набряк, свербіж, гіперемія у місці застосування (12,1%), зниження АТ (12,4%), зниження ритму серця (3,3%), підвищення АТ (2,9%), холодний піт (4,7%), нудота, шум у вухах ( по 0,8%), головний біль, ціаноз губ, шкіри (по 0,5%). Ці побічні реакції не вимагали додаткової госпіталізації та не спричиняли інвалідності пацієнтів.

У ході аналізу побічних реакцій на МА встановлено, що найбільша кількість відзначена у препаратів Лідокаїн-Здоров'я (112), Лідокаїн-Дарниця (83) та Арифрин-Здоров'я (75). При застосуванні Лідокаїну-Здоров'я було зафіксовано:

- 76 ПР – «запаморочення, слабкість», що становить 67,9%;
- 17 ПР – «набряк, свербіж, гіперемія у місці застосування», що становить 15,2%;
- 11 ПР – «зниження АТ», що становить 9,8%;
- 5 ПР – «підвищення АТ», що дорівнює 4,5%;
- 3 ПР «холодний піт», 2,7%;
- 2 ПР «зниження ЧСС», 1,8%.

При прийомі Лідокаїну-Дарниця:

- 64 ПР – «запаморочення, слабкість», що становить 77,1%;
- 10 ПР – «набряк, свербіж, гіперемія у місці застосування», що становить 12%;
- 3 ПР – «зниження АТ», що становить 3,6%;
- по 2 ПР – «підвищення АТ, біль за грудиною, холодний піт», що становить 2,4%.

При застосуванні Арифрин-Здоров'я:

- 37 ПР – «запаморочення, слабкість», що становить 49,3%;



- 18 ПР – «набряк, свербіж, гіперемія у місці застосування», що становить 24%;

- 9 ПР «зниження ЧСС», 12%.

- по 4 ПД – «зниження АТ», «підвищення АТ», що дорівнює 5,3%;

- 3 ПР – «холодний піт», що становить 4%.

За даними літератури, препарати лідокаїну можуть спричиняти розвиток таких побічних ефектів:

- з боку *серцево-судинної системи*: зниження артеріального тиску, тахікардія при введенні з вазоконстриктором, брадикардія, периферична вазодилатація, колапс, тахікардія, відчуття серцебиття, біль у грудній клітці, біль у серці, аритмія, уповільнення провідності серця, поперечна блокада серця, фібриляція шлуночків, зупинка серцевої діяльності; дуже рідко – артеріальна гіпертензія;

- з боку *центральної і периферичної нервової системи*: збудження центральної нервової системи (при застосуванні у високих дозах), занепокоєння, запаморочення, сплутаність свідомості, сонливість, порушення сну, головний біль, слабкість, руховий неспокій, ейфорія, ністагм, втрата свідомості, порушення чутливості, парестезії, оніміння язика та губ (при застосуванні у стоматології); у пацієнтів з підвищеною чутливістю — ейфорія, тремор, тризм, м'язові сіпання, руховий неспокій, судоми (ризик їхнього розвитку підвищується на тлі гіперкапнії та ацидозу); стійка анестезія, парез або елегія нижніх кінцівок та втрата управління сфінктером (наприклад, синдром кінського хвоста) — спричиняє частіше інших місцевоанестезуючих засобів, моторний і чутливий блок, дизартрія, дисфагія, кома;

- з боку *органів зору*: порушення зору, нечіткість зору, диплопія, ністагм, мигтіння «мушок» перед очима, розширення зіниць, світлобоязнь, оборотна сліпота, кон'юнктивіт;

- з боку *органа слуху*: слухові порушення, шум у вухах, гіперакузія;

- *психічні порушення*: анорексія, дратівливість, невгамовність, галюцинації, депресії, відчуття тривоги, порушення сну, стан збудження;
- *з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння*: риніт, задишка, утруднене дихання, відчуття ядухи, пригнічення дихання, бронхоспазм, параліч дихальних м'язів, респіраторний параліч (частіше розвивається при субарахноїдальній анестезії), зупинка дихання;
- *з боку травного тракту*: нудота, блювання, мимовільна дефекація, біль у животі;
- *з боку сечовидільної системи*: мимовільне сечовипускання;
- *з боку шкіри та підшкірної клітковини*: гіперемія, свербіж, висипання, кропив'янка;
- *з боку репродуктивної системи*: зниження лібідо та/або потенції;
- *з боку імунної системи*: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, генералізований ексфоліативний дерматит, анафілактичний шок, анафілактична реакція; пригнічення імунної системи;
- *реакції у місці введення*: відчуття легкого печіння, яке зникає з розвитком анестезуючого ефекту (протягом 1 хвилини), набряк, гіперемія, свербіж, висипання, тромбофлебіт, локалізоване пошкодження нерва у місці ін'єкції; при спінальній або епідуральній анестезії може спостерігатися біль у спині, ногах, часткова/повна спинномозкова блокада, що супроводжується зниженням артеріального тиску, порушенням дефекації, мимовільним сечовипусканням, імпотенцією, втратою чутливості у ділянці промежини (імовірність цих ефектів зростає при застосуванні вищих доз або у разі випадкового введення лідокаїну у спинномозковий простір, коли доза, призначена для введення в епідуральний простір, потрапляє у спинномозковий простір); в окремих випадках після такого втручання відновлення рухової, сенсорної та/або вегетативної функції відбувається повільно (через кілька місяців) або неповною мірою;
- *загальні розлади*: стійка анестезія, гіпотермія, відчуття жару, холоду або оніміння кінцівок, злаякісна гіпертермія, підвищене потовиділення, блідість

шкіри, набряковий синдром, слабкість.  
(<https://compendium.com.ua/dec/263655/173404/>)1].

Побічні дії на препарати МА, зафіксовані під час аналізу карток-повідомлень, збігаються з даними літератури [3, 14, 29].

Щодо препаратів лідокаїну, на які надійшло найбільше повідомлень про побічні реакції, то одним із пояснень може бути те, що препарати лідокаїну є лідерами українського фармацевтичного ринку. Крім того, ці препарати є найбільш затребуваними і популярними серед лікарів.

### **3.4. Визначення умов раціонального застосування місцевих анестетиків з метою попередження/мінімізації їх побічних дій**

Для аналізу клінічної ефективності та умов раціонального застосування КА використовували відомі бази даних: Cochrane Library, Trip Database, PubMed. Ці бази даних містять систематизовану первинну або вторинну інформацію з конкретного клінічного питання: ефективності та безпеки різних медичних технологій [28].

Результати аналізу доказової бази МА наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

#### **Результати аналізу доказової бази клінічної ефективності та безпеки місцевих анестетиків за даними систематичних оглядів**

| № з/п | Назва дослідження, рік публікації                                                                              | Отримані результати клінічних досліджень, представлені в систематичних оглядах                                                                                                               |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018 [30]. | <i>Мета:</i> провести рандомізовані контрольовані дослідження, у яких перевіряли різні складні місцевих анестетиків, що використовуються для клінічних процедур або змодельованих сценаріїв. |

|   |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                                                                              | <p><i>Отримані результати:</i> різниця в постін'єкційному болю між 4% артикаїном, 1:100 000 адреналіном і 2% лідокаїном, 1:100 000 адреналіном є невеликою. Лідокаїн, ймовірно, призводив до дещо меншого постін'єкційного болю, ніж артикаїн.</p>                                                                                                                                                                                                                     |
| 2 | <p>Wound infiltration with local anaesthetic agents for laparoscopic cholecystectomy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 [31].</p> | <p><i>Мета:</i> Оцінити користь і шкоду інфільтраційної місцевої анестезії у пацієнтів, які перенесли лапароскопічну холецистектомію, та визначити найкращий метод місцевої анестезії з огляду на тип місцевого анестетика, дозування та час введення місцевого анестетика.</p> <p><i>Отримані результати:</i> серйозні побічні явища були рідкісними. Необхідні подальші рандомізовані клінічні дослідження з низьким ризиком систематичних і випадкових помилок.</p> |
| 3 | <p>Topical anaesthetics for pain control during repair of dermal laceration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 [32].</p>          | <p><i>Мета:</i> оцінити, чи відбуваються переваги неінвазивного місцевого застосування анестетика за рахунок зниження ефективності аналгетика. Порівняти ефективність різних однокомпонентних або багатоконпонентних місцевих анестетиків для лікування розривів шкіри. Визначити клінічну необхідність місцевого застосування складноефірного</p>                                                                                                                     |

|   |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                                               | <p>анестетика кокаїну.</p> <p><i>Отримані результати:</i> у двох об'єднаних дослідженнях середній бал за візуальною аналоговою шкалою (VAS; 0–100 мм) для місцевого застосування прилокаїну-фенілефрину був вищим, ніж середній бал за власною оцінкою (від 0 до 100 мм) для місцевого застосування тетракаїну. адреналін-кокаїн (ТАС) на 5,59 бала (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,16 до 13,35). Дослідники виявили, що кілька місцевих анестетиків без кокаїну забезпечили ефективну знеболювальну дію. Дослідники повідомили про відсутність серйозних ускладнень серед учасників, які отримували місцеві анестетики на основі або без кокаїну.</p> |
| 4 | <p>Adrenaline with lidocaine for digital nerve blocks. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 [33].</p> | <p><i>Мета:</i> Оцінити безпеку та ефективність застосування адреналіну (будь-якого розведення) у поєднанні з лідокаїном (будь-якого розведення) при блокадах пальцевих нервів (пальців рук і ніг).</p> <p><i>Отримані результати:</i> середня різниця в тривалості анестезії з використанням адреналіну з лідокаїном становила 3,20 години (95% довірчий інтервал (ДІ) від 2,48 до 3,92 години; одне РКД, 20 учасників; докази низької якості). Жодне дослідження не повідомляло про побічні</p>                                                                                                                                                    |

|   |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                                                                                | <p>ефекти, такі як ішемія у місці ін'єкції. В одному дослідженні згадувалося про вторинний результат тривалості післяопераційного полегшення болю. Два дослідження повідомили про вторинний результат зменшення кровотечі під час операції. Відношення ризику кровотечі в групі адреналіну з лідокаїном становило 0,35 (95% ДІ від 0,19 до 0,65; два РКД, 103 учасники).</p>                                                                                                                                                                  |
| 5 | <p>Hyperbaric versus isobaric bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 [34].</p> | <p><i>Мета:</i> визначити ефективність гіпербаричного бупівакаїну порівняно з ізобаричним бупівакаїном для спінальної анестезії; визначити безпеку гіпербаричного бупівакаїну порівняно з ізобаричним бупівакаїном для спінальної анестезії у жінок, які перенесли кесарів розтин.</p> <p><i>Отримані результати:</i> цей огляд виявив, що інтратекальний гіпербаричний бупівакаїн мав більш швидкий початок сенсорної блокади на рівні 4-го грудного хребця, ніж ізобарний бупівакаїн. Не було відмінностей у вивчених побічних ефектах.</p> |
| 6 | <p>Safety of Lidocaine During Wide-Awake Local Anesthesia No Tourniquet for Distal Radius Plating 2023</p>                                     | <p><i>Мета:</i> у цьому дослідженні оцінювався клінічний та біохімічний профіль безпеки інфільтрації лідокаїну з адреналіном під час місцевої анестезії для дистального</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|   |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | [35].                                                                                                         | <p>накладення променевої кістки.</p> <p><i>Отримані результати:</i> токсичність лідокаїну не була зареєстрована в жодного учасника. Була значна різниця в рівнях лідокаїну в сироватці між обома групами протягом усіх інтервалів часу до 6 годин, при цьому всі учасники демонстрували рівень лідокаїну в сироватці нижче рівня легкої токсичності 6,0 мкг/мл.</p>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 7 | A Comparative Analysis of Local Anesthetics: Injection Associated Pain and Duration of Anesthesia. 2023 [36]. | <p><i>Мета:</i> у цьому дослідженні порівнювали вісім розчинів місцевих анестетиків, щоб визначити склад, який мінімізує біль, максимізує тривалість ефекту та мінімізує кількість місцевого анестетика.</p> <p><i>Отримані результати:</i> Розчин 0,091% лідокаїну з адреналіном 1:1 100 000 і 0,82% бензилового спирту знижує дозу препарату і збільшує термін анестезії. Клінічно ефективну анестезію можна отримати при нижчій концентрації лідокаїну та адреналіну. Використання бензилового спирту не призвело до зменшення болю. Тривалість дії розчинів була однаковою незалежно від концентрації анестетика.</p> |
| 8 | Decreasing the pain of local anesthesia: a prospective, double-blind comparison of buffered, premixed 1%      | <p><i>Мета:</i> мета полягала в тому, щоб оцінити побічні ефекти після застосування 1% лідокаїну з адреналіном 1:100 000, забуференим бікарбонатом натрію</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|    |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>lidocaine with epinephrine versus 1% lidocaine freshly mixed with epinephrine. 2006 [37].</p>                                                                        | <p>(забуферований) проти 1% лідокаїну, щойно змішаного з адреналіном (свіжий).</p> <p><i>Отримані результати:</i> у цьому дослідженні забуферений лідокаїн з адреналіном викликав менше побічних ефектів, ніж лідокаїн, щойно змішаний з адреналіном.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 9  | <p>Two Randomized, Double-masked, Placebo-controlled Studies of the Local Anesthetic Effect of Articaine Ophthalmic Solution. 2023 [38].</p>                            | <p><i>Мета:</i> розробити новий місцевий очний анестетик із хорошою біодоступністю для застосування в офтальмології на основі артикаїну.</p> <p><i>Отримані результати:</i> AG-920 забезпечував швидкий початок місцевої анестезії (менше однієї хвилини) з клінічно та статистично значущим ефектом у AG-920 (68% і 83%), ніж плацебо (3% і 18% для дослідження 1 і дослідження 2 відповідно, <math>P &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Найчастішою побічною реакцією був біль у місці інстиляції (27% проти 3%), а потім гіперемія кон'юнктиви (ймовірно, пов'язана зі щипком, 9% проти 10%) у групах AG-920 і плацебо відповідно.</p> |
| 10 | <p>Comparison between ropivacaine and bupivacaine in deep topical fornix nerve block anesthesia in patients undergoing cataract surgery by phacoemulsification 2018</p> | <p><i>Мета:</i> проаналізувати різні параметри ропівакаїну та бупівакаїну під час факоемульсифікації при глибокій місцевій блокаді склепіння нерва.</p> <p><i>Отримані результати:</i> Загальні параметри пацієнтів були подібними в</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



|    |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | [39].                                                            | <p>обох групах. Подібні середні показники болю були виявлені в групах ропівакаїну та бупівакаїну без статистичної значущості. Ропівакаїн є хорошою альтернативою для глибокої місцевої анестезії, оскільки він має кращий запас безпеки та менший токсичний ефект, ніж інші аналогічні місцеві анестетики.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 11 | <p>Safety of amide local anesthetics: new trends. 2010 [32].</p> | <p><i>Мета:</i> провести огляд наявних на даний момент даних про побічні реакції місцевих анестетиків. Відповідну літературу було визначено за допомогою пошуку статей PubMed, включаючи експериментальні дослідження, звіти про випадки чи клінічні дослідження.</p> <p><i>Отримані результати:</i> неврологічні, серцево-судинні та алергічні реакції залишаються найчастішими побічними реакціями, пов'язаними з місцевими анестетиками в літературі. Дослідження, засновані на системах фармаконагляду, підкреслили частоту небажаних реакцій, про які досі мало відомо, наприклад, невдача блокади, міотоксичність і хондротоксичність місцевих анестетиків тривалої дії.</p> |
| 12 | Ropivacaine. 2001 [40].                                          | <p><i>Мета:</i> оцінити результати проспективних, рандомізованих, контрольованих досліджень, що оцінюють клінічне</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>застосування ропівакаїну для епідуральної анестезії та аналгезії, а також для блокад спинномозкових і периферичних нервів.</p> <p><i>Отримані результати:</i> ропівакаїн є місцевим анестетиком тривалої дії з вираженою диференціальною блокадою між сенсорними та моторними волокнами, загалом у низьких концентраціях, що використовуються для післяопераційної аналгезії. Ймовірно, він має дещо нижчу ефективність порівняно з бупівакаїном, але забезпечує подібну клінічну ефективність у різних областях регіональної анестезії. Ропівакаїн є менш кардіотоксичним і спричиняє меншу токсичність для центральної нервової системи, ніж бупівакаїн, і про цей нижчий токсичний потенціал повідомлялося не лише для еквівалентних, але й для еквіпотентних концентрацій і доз. З цієї причини ропівакаїн є корисною альтернативою бупівакаїну для блокади центральних і периферичних нервів, а також для лікування післяопераційного знеболення.</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Відомо, що токсичність МА залишається проблемним питанням анестезіології. До найсерйозніших побічних ефектів МА належать рухове збудження, тремор, судоми, головний біль, порушення дихання та роботи серця (тахікардія, брадикардія, зниження або підвищення артеріального

тиску тощо). У даний час найпопулярнішими препаратами для провідникових анестезій залишаються лідокаїн (ксилокаїн, лігнокаїн) і бупівакаїн (маркаїн). Вони належать до амідних МА, які добре розчиняються в жирах [41]. Лідокаїн є похідним ксилідину, діє сильніше і довше, ніж прокаїн, викликає сонливість і пригнічує ЦНС, має антиаритмічну дію. Бупівакаїн є більш потужним, ніж лідокаїн. Рацемічний бупівакаїн характеризується надзвичайно високою кардіо- та місцевою токсичністю, зумовленою саме стереоспецифічністю препарату: S(-)-енантіомер виявляє значно меншу кардіодепресивну дію, ніж R(+)-енантіомер. Новими МА тривалої дії є ропівакаїн та левобупівакаїн. Ропівакаїн характеризується значно нижчою системною токсичністю, якщо порівнювати з бупівакаїном [42].

За даними 12 систематичних оглядів визначені основні напрямки мінімізації побічних ефектів МА. Зменшення токсичності МА можливо досягати різними шляхами. По-перше, блокада периферичних нервів під ультразвуковим контролем дозволяє зменшити дози МА з метою підвищення безпеки при збереженні ефективності анестезії. Другим напрямком є застосування сучасних МА ропівакаїну й левобупівакаїну як менш токсичних анестетиків. Третій напрямок пов'язано з додаванням до МА речовин зі судинозвужувальними властивостями, таких як епінефрин (адреналін), дексаметазон, дексмететомідин та інші. Використання комбінацій МА також дає перевагу в безпеці завдяки зменшенню дози МА тривалої дії, які потенційно є більш кардіотоксичними, ніж МА короткої дії. Комбінації МА також застосовуються при блокадах периферичних нервів, щоб отримати швидшу дію від МА короткої дії і подовжити час дії за рахунок МА тривалої дії. Дослідники Cuvillon і співавт. і Laur і співавт. продемонстрували значне скорочення часу початку анестезії при порівнянні комбінацій анестетиків з МА тривалої дії [43]. Наприклад, комбінація бупівакаїну й лідокаїну дозволяє в три рази зменшити дозу бупівакаїну, що знижує імовірність токсичних ускладнень провідникової анестезії. Так, клінічне застосування

запропонованої комбінації препаратів скорочує тривалість латентного періоду порівняно з бупівакаїном, забезпечує тривалість післяопераційної аналгезії. Цікавим перспективним напрямком зниження побічних ефектів МА також є застосування композиції бупівакаїну та клонідину, що за результатами досліджень більш активно покращує показники процесів рівноваги прооксидантно-антиоксидантного балансу.

### **Висновки до розділу 3**

1. На фармацевтичному ринку України зареєстровано 8 міжнародних непатентованих назв місцевих анестетиків. На ринку представлено 45 торгових назв препаратів цієї групи. З них 11 торгових назв препаратів на основі бупівакаїну, по 9 препаратів на основі лідокаїну та артикаїну, 7 лікарських засобів містять прокаїн, по 2 препарати – ропівакаїн та мепівакаїн.

2. Отримані результати показали, що протягом 2018-2021 років із закладів охорони здоров'я Харківської області та м. Харкова надійшло 271 карта-повідомлень із випадками побічних реакцій на місцеві анестетики.

3. Аналіз карт-повідомлень із випадками побічних реакцій за 4 роки показав, що більшість побічних реакцій у вигляді запаморочення, слабкості, змін АТ, ЧСС, набряку, свербіжу, гіперемії у місці застосування зафіксовані при застосуванні Лідокаїну-Здоров'я, Лідокаїну-Дарниця та Арифрину-Здоров'я.

4. Встановлено напрямки зменшення побічних ефектів місцевих анестетиків, такі як введення під ультразвуковим контролем, застосування ропівакаїну й левобупівакаїну, додавання речовин зі судинозвужувальними властивостями, використання комбінацій анестетиків тривалої та короткої дії.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що на ринку України представлено 45 торгових найменувань місцевих анестетиків. За кількістю торгових назв переважають препарати бупівакаїну.

2. Аналіз карт-повідомлень із випадками побічних реакцій за 4 роки показав, що більшість побічних ефектів у вигляді запаморочення, слабкості, змін АТ, ЧСС, набряку, свербіжу, гіперемії у місці застосування зафіксовані при застосуванні Лідокаїну-Здоров'я, Лідокаїну-Дарниця та Арифрину-Здоров'я. Ці побічні реакції не вимагали додаткової госпіталізації та не спричиняли інвалідності пацієнтів.

3. На основі даних 12 систематичних оглядів встановлено, що місцеві анестетики є препаратами з досить високим рівнем токсичності.

4. Визначено основні напрями підвищення рівня безпеки місцевих анестетиків. Перший пов'язаний із введенням препаратів під ультразвуковим контролем, дозволяє зменшити дози МА. Другий пропонує застосування найменш токсичних сучасних анестетиків ропівакаїну й левобупівакаїну.

5. Третім напрямком підвищення ефективності та безпечності місцевих анестетиків є додавання до розчинів місцевих анестетиків речовин зі судинозвужувальними властивостями, як-от епіферин, дексаметазон, дексмететомідин та інші. Використання комбінацій місцевих анестетиків тривалої та короткої дії також дає перевагу в безпеці завдяки зменшенню дози препарату тривалої дії, які потенційно є більш кардіотоксичними, ніж анестетик короткої дії. Так, комбінація бупівакаїну й лідокаїну дозволяє в три рази зменшити дозу бупівакаїну, що знижує імовірність токсичних ускладнень провідникової анестезії.

6. Перспективним напрямком оптимізації зниження побічних ефектів місцевих анестетиків також є застосування композиції бупівакаїну та клонідину.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Трачук М.Є. Фізіологія болю (огляд літератури). *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2010. 2. С. 10-16.
2. Ю.Л. Кучин, М.М. Пилипенко, Ю.І. Налапко, Р. Крегг. Місцеві анестетики: сучасний погляд. *Медицина болю*. 2016. 3(3). С. 7-18.
3. Bercum Y., Ben-Zvi A., Levy Y. et al. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003. 91. P. 342-345.
4. Rukwied R., Dusch M., Schley M., Forscha E., Schmelza M. Nociceptor sensitization to mechanical and thermal stimuli in pig skin in vivo. *European Journal of Pain*. 2008. 12 (2). P. 242-250.
5. Фармакологія з основами патології. Колесник Ю. М., Чекман І.З., Беленічев І.Ф. Нова книга, 2021. 472 с.
6. Storek B., Reinhardt M., Wang C., Janssen W.G., Harder N.M., Banck M.S., Morrison J.H., Beutler A.S. Sensory neuron targeting by self-complementary AAV8 via lumbar puncture for chronic pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008. 105(3). P.1055-1060.
7. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця, І.Г. Купновицької. Вид. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013, 912 с.
8. Фармакотерапія: у 2 книгах. Книга 1: підручник (ВНЗ IV р. а.) / Б.А. Самура, А.С. Свінціцький, Ю.М. Колесник та ін. 3-є вид., перероб. і допов. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2012. 952 с.
9. Крайдашенко О.В. Фармакотерапія. Підручник для фармфакультетів ВМНЗ. 2-ге видання. Нова книга, 2013. 536 с.
10. Фармакологія за Рангом і Дейлом: 9-е видання: у 2 томах. Том 1 / Джеймс М. Ріттер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі П. Ранг. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2021. 600 с.

11. Becker D.E., Reed K.L. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth. Prog.* 2006. 53 (3). P. 98-109.
12. Becker D.E., Reed K.L., Becker D.E. Similar articles. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth. Prog.* 2012. 59 (2). P. 90-101.
13. С.В. Зайков, І.П. Кайдашев, Г.Л. Гуменюк. Проблема гіперчутливості до місцевих анестетиків. *Infusion & Chemotherapy.* 2020. №3. С. 43-51.
14. Thyssen J., Menné T., Elberling J., Plaschke P., Johansen J. Hypersensitivity to local anaesthetics – update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis.* 2008. 589. P. 69-78.
15. Jacobsen R., Borch J., Bindshev-Jensen C. Hypersensitivity to local anesthetics. *Allergy.* 2005. 60. P. 262-264.
16. Пухлик Б.М., Анісімов М.В., Верстюк Н.М., Римарчук О.М. Медикаментозна алергія в стоматологічній практиці. Недооцінена небезпека. *Вісник стоматології.* 2009. 2. С. 16-20.
17. Brull S. J. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg.* 2008. 106. P. 1337–1339.
18. Mather L. E., Copeland S. E., Ladd L. A. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med.* 2005. 30. P. 553–566.
19. A.M., Abd-Elmaksoud A.M. Lidocaine use in ultrasound-guided femoral nerve block: what is the minimum effective anaesthetic concentration (MEAC90)? *Br. J. Anaesth.* 2013. 110. P. 1040- 1044.
20. Taha A.M., Abd-Elmaksoud A.M. Lidocaine use in ultrasound-guided femoral nerve block: what is the minimum effective anaesthetic concentration (MEAC90)? *Br. J. Anaesth.* 2013. 110. P. 1040- 1044.
21. Harvey M., Cave G. Bupivacaine-induced Cardiac Arrest: Fat Is Good – Is Epinephrine Really Bad? *Anesthesiology.* 2009. 111. P. 467–469.

22. Ludot H., Tharin J., Belouadah M. et al. Successful Resuscitation After Ropivacaine and Lidocaine-Induced Ventricular Arrhythmia Following Posterior Lumbar Plexus Block in a Child. *Anesth Analg.* 2008. 106 (5). P. 1572–1574.
23. Weinberg G., Ripper R., Feinnsstein D. Lipid Emulsion Infusion Rescues Dogs From Bupivacaine-Induced Cardiac Toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2003. 28(3). P. 198–202.
24. Venemalm L., Degerbeck F., Smith W. IgE-mediated reaction to mepivacaine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008.121 (4). P. 1058-1059. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1154.
25. Фесенко В. С. Интоксикация местными анестетиками: старая опасность, современные мифы, новые препараты и “серебряная пуля”. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* 2009. 3. С. 2–10.
26. Довідник лікарських препаратів Компендіум. <https://compendium.com.ua>. – доступ вільний.
27. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlez.com.ua/> – доступ вільний.
28. БАЗА ДАНИХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1822/baza-danix-dokazovoi-medicini>.
29. Regis Fuzier Maryse Lapeyre-Mestre. Safety of amide local anesthetics: new trends. *Expert Opin Drug Saf.* 2010. 9(5). P.759-769. doi: 10.1517/14740331003789373.
30. St George G., Morgan A., Meechan J., Moles D.R., Needleman I., Ng Y.L., Petrie A. Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018, Iss. 7. Art. No.: CD006487.
31. Loizides S., Gurusamy K.S., Nagendran M., Rossi M., Guerrini G.P., Davidson B.R. Wound infiltration with local anaesthetic agents for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, Iss. 3. Art. No.: CD007049.



32. Tayeb B.O., Eidelman A., Eidelman C.L., McNicol E.D., Carr D.B. Topical anaesthetics for pain control during repair of dermal laceration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017, Iss. 2. Art. No.: CD005364.
33. Prabhakar H., Rath S., Kalaivani M., Bhanderi N. Adrenaline with lidocaine for digital nerve blocks. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Iss. 3. Art. No.: CD010645.
34. Sing B.L., Siddiqui F.J., Leong W.L., Assam P.N., Chan E.S.Y., Tan K.H., Sia A.T. Hyperbaric versus isobaric bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Iss. 9. Art. No.: CD005143.
35. Shalimar Abdullah, Muhamad Fitri Tokiran, Amir Adham Ahmad, Elaine Zi Fan Soh, Suzana Makpol, Jamari Sapuan. Safety of Lidocaine During Wide-Awake Local Anesthesia No Tourniquet for Distal Radius Plating. *J Hand Surg Glob Online*. 2023. 5(2). P. 196-200. doi: 10.1016/j.jhsg.2022.12.003.
36. Alex Moses, Skylar Klager, Adam Weinstein, Samantha Prabakaran, Naveed Sami, David Weinstein. A Comparative Analysis of Local Anesthetics: Injection Associated Pain and Duration of Anesthesia. *J Drugs Dermatol*. 2023. 22(4). P. 364-368. doi: 10.36849/JDD.5183.
37. Burns C.A., Ferris G., Feng C., Cooper J.Z., Brown M.D. Decreasing the pain of local anesthesia: a prospective, double-blind comparison of buffered, premixed 1% lidocaine with epinephrine versus 1% lidocaine freshly mixed with epinephrine. *J Am Acad Dermatol*. 2006. 54(1). P.128-31. doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.043.
38. Victor H Gonzalez, David L Wirta, Martin Uram, Audrey Schupp, Michelle Widmann, Gary D Novack. Two Randomized, Double-masked, Placebo-controlled Studies of the Local Anesthetic Effect of Articaine Ophthalmic Solution. *Clin Ophthalmol*. 2023. 10(17). P.1357-1365. doi: 0.2147/OPHTH.S409241.
39. Anshika Kashyap, Rahul Varshney, Govind Singh Titiyal, Ajay Kumar Sinha. Comparison between ropivacaine and bupivacaine in deep topical

fornix nerve block anesthesia in patients undergoing cataract surgery by phacoemulsification. *Indian J Ophthalmol.* 2018. 66(9). P. 1268-1271. doi: 10.4103/ijo.IJO\_100\_18.

40. A. Casati, R. Santorsola, E. Cerchierini, E. Moizo. Ropivacaine. *Minerva Anesthesiol.* 2001. 67(9, Suppl 1). P. 15-19.

41. Nader A., Kendall M.C., De Oliveira G.S. Jr. A doseranging study of 0.5% bupivacaine or ropivacaine on the success and duration of the ultrasoundguided, nerve-stimulator-assisted sciatic nerve block: a double-blind, randomized clinical trial. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2013. 38. P. 492-502.

42. Лісний І.І., Закальська Х.А. Місце ропівакаїну у сучасній регіонарній анестезії. *Клінічна онкологія*, 2021. 11, 1 (41). С. 1-5.

43. Козловський Ю.К., Макогончук А.В., Козловська І.Ю. Досвід застосування місцевих анестезуючих комбінацій. *Медицина невідкладних станів*. 2021. 4 (17). С. 65-68.

**ДОДАТКИ**

## ДОДАТОК А

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ МІСЦЕВИХ  
АНЕСТЕТИКІВ В УКРАЇНІ

Щокіна К. Г., Томашук А. В., Бєлік Г. В.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*  
[asya@ukr.net](mailto:asya@ukr.net)

**Вступ.** Місцеві анестетики знижують або повністю пригнічують збудливість нервових волокон і блокують проведення імпульсів до центральної нервової системи, що спричиняє тимчасову втрату больової та інших видів чутливості у місці їх введення. За класифікацією лікарських засобів місцеві анестетики належать до засобів, які знижують чутливість аферентних нервових закінчень або запобігають їх збудженню.

Місцеві анестетики представлені препаратами різної хімічної будови: ефірами амінобензойної (прокаїн, бензокаїн, тетракаїн та ін.) та бензойної кислот (кокаїн), амідами ацетаніліду (бупівакаїн, лідокаїн, артикаїн, ропівакаїн та ін.) та препаратами різних груп (етилхлорид, диклонін, капсаїцин та ін.). Оборотно пригнічуючі немієлінізовані нервові волокна типу С, місцеві анестетики насамперед блокують больову чутливість, потім нюхову, смакову, температурну і тактильну. Через відносно високу стійкість рухових волокон великого діаметру зняття чутливості не супроводжується паралічем м'язів.

Механізм дії місцевих анестетиків остаточно не вивчено. Відомо, що вони знижують проникність мембран нервових волокон для йонів натрію в результаті конкуренції з йонами кальцію та підвищення поверхневого натягу фосфоліпідів мембран, знижують енергозабезпечення транспортних систем йонів через мембрани нервових волокон, що призводить до пригнічення утворення потенціалів дії та запобігає генерації та проведенню нервового збудження. Активність препаратів залежить від розчинності їх у воді та жирах, а також здатності зв'язуватися з білками нервових волокон.

Основними вимогами до місцевих анестетиків є їхня висока вибірковість і значна широта терапевтичної дії, низька токсичність, відсутність подразнювальної дії на тканини, забезпечення достатнього знеболення під час оперативних втручань. Місцеві анестетики місцеві використовують у різних видах анестезії: поверхнева (мазі, присипки, гелі, креми тощо), інфільтраційна, провідникова (розчини для ін'єкцій різної концентрації) та інші. Широкому використанню місцевої анестезії в клінічній практиці заважає досить висока токсичність місцевих анестетиків. Запобіганню та зменшенню небажаних реакцій (запаморочення, зниження артеріального тиску, слабкості та ін.), пов'язаних з усмоктуванням у кров, сприяє використання місцевих анестетиків у комбінаціях із судинозвужувальними засобами, як-от епінефрин, або препаратів з пролонгованою дією. Тому пошук нових шляхів підвищення ефективності та безпечності використання місцевих анестетиків продовжує залишатися актуальним.

**Мета.** Метою роботи став аналіз асортименту місцевих анестетиків на сучасному фармацевтичному ринку України.

**Матеріали та методи.** Для аналізу асортименту місцевих анестетиків, зареєстрованих в Україні станом на листопад 2023 року використовувалися державний реєстр лікарських засобів України та довідник лікарських препаратів Компендіум.

**Результати та їх обговорення.** Отримані результати показали, що досліджувані препарати, зареєстровані в Україні, за класифікацією АТС належать до групи N01B Препарати для місцевої анестезії. Станом на листопад 2023 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано 8 міжнародних непатентованих назв місцевих анестетиків. На українському ринку представлено 45 торгових назв препаратів цієї групи. З них 11 торгових назв препаратів на основі бупівакаїну, по 9 препаратів на основі лідокаїну та артикаїну, 7 лікарських засобів містять прокаїн, по 2 препарати – ропівакаїн та мепівакаїн.

## Продовж. додатку А

11 торгових найменувань – це комбіновані лікарські форми (місцевий анестетик + епінефрин). Це складає приблизно чверть (24,4%) усіх місцевоанестезуючих препаратів, зареєстрованих у Україні. Найчастіше зустрічається комбінація артикаїну з епінефрином (9 препаратів з 11).

Серед зареєстрованих місцевих анестетиків 51,1% становлять препарати відчизняних виробників, 48,9% – зарубіжні препарати. Фармацевтична компанія «Здоров'я» є абсолютним лідером у виробництві місцевих анестетиків в Україні (7 торгових найменувань). Серед іноземних компаній лідером є Aspen Pharma (Швеція) (5 препаратів). Більшість місцевих анестетиків, наявних на сучасному українському фармацевтичному ринку, представлені у парентеральних лікарських формах, а перш за все, у розчинах для ін'єкцій. Також в Україні зареєстровані і інші лікарські форми місцевих анестетиків, а саме, Версатіс пластир фірми Grunenthal GmbH (Німеччина), Дентол 7,5% гель компанії Pharmascience Inc. (Канада), Катеджель з лідокаїном, виробник компанія Montavit GmbH (Австрія), та Емла крем, Aspen Pharma (Швеція). 5 лікарських препаратів призначені для спінальної анестезії.

**Висновки.** Асортимент препаратів для місцевої анестезії на сучасному фармацевтичному ринку України досить широкий. На українському фармацевтичному ринку зареєстровано 45 торгових найменувань місцевих анестетиків, які містять 8 міжнародних непатентованих назв. Лідером є бупівакаїн, на ринку присутні 11 препаратів на його основі. Друге місце посідають лідокаїн та артикаїн (по 9 препаратів). 24,4% усіх місцевоанестезуючих препаратів, зареєстрованих в Україні, складають комбіновані лікарські форми. Найчастіше зустрічається комбінація артикаїну з епінефрином.

Асортимент продукції вітчизняних та зарубіжних виробників становить відповідно 51,1% та 48,9% від загальної кількості лікарських засобів цієї групи на ринку. Таким чином, можна припустити, що споживачі місцевих анестетиків не віддають перевагу тільки вітчизняним препаратам, але й активно використовують зарубіжні лікарські засоби.

**Ключові слова.** Місцеві анестетики, фармацевтичний ринок, асортимент препаратів.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ

## Сертифікат

**Томашук Аліна Віталіївна**

Учасника VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю

### МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І ХВОРОБ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ

Реєстраційне посвідчення № 556 Державної наукової установи «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації» від 19.12.2022 р.

Обсягом 9 год/0,3 кредита ЄКТС

В. о. ректора  
Національного фармацевтичного університету,  
доктор фармацевтичних наук, професор  
Заслужений діяч науки і техніки України

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
Національного фармацевтичного університету,  
доктор фармацевтичних наук, професор



Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

16 листопада 2023 року

**ANALYSIS OF LOCAL ANESTHETICS SIDE EFFECTS AND DETERMINATION OF WAYS TO MINIMIZE THEM**

Shchokina K.G., Tomashchuk A.V., Belik H.V.  
Department of pharmacology and pharmacotherapy  
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

**Introduction.** Local anesthetics (LA) suppress the excitability of nerve fibers and block the conduction of impulses to the central nervous system, which causes a temporary loss of pain and other types of sensitivity at the site of their injection. The mechanism of action of LA has not been definitively studied. It is known that they reduce the permeability of nerve fiber membranes for sodium ions as a result of competition with calcium ions and an increase in the surface tension of membrane phospholipids, reduce the energy supply of ion transport systems through the membranes of nerve fibers, which leads to suppression of the formation of action potentials and prevents the generation and conduction of nerve excitation.

High selectivity and significant breadth of therapeutic effect, low toxicity, lack of irritating effect on tissues, and provision of sufficient analgesia during surgical interventions are the main requirements for LA. LA is used in various types of anesthesia, such as surface (ointments, powders, gels, creams, etc.), infiltrative, conductive (injection solutions of various concentrations) and others. The widespread use of LA in clinical practice is hindered by their rather high toxicity. Unfortunately, we do not have a perfect LA for centuries. The combination of LA with vasoconstrictors such as epinephrine (adrenaline), as well as the use of drugs with prolonged action, helps to prevent and reduce undesirable reactions (dizziness, lowering of blood pressure, weakness, etc.) associated with getting into the systemic blood stream. The search for new ways to improve the efficiency and safety of LA use continues to be relevant.

**Aim of the study.** To analyze the side effects of LA in the city of Kharkiv and the Kharkiv region for the period 2018-2021. and determine ways to minimize them.

**Methods of the study.** Cases of side effects (SE) to drugs for local anesthesia, for which notification cards were sent from health care institutions of the city of Kharkiv and the Kharkiv region for 2018-2021. were the object of research. We collected information about the SE of LA by the method of passive pharmacovigilance (the method of spontaneous reports) from the notification cards about the SE of the drug during its medical use according to the data of doctors, paramedics, midwives, pharmacists, and nurses from all health care institutions, regardless of ownership. The Cochrane Library, Trip Database, and PubMed databases of evidence-based medicine were used to analyze the clinical effectiveness and determine the conditions for the rational use of LA.

**Results and discussion.** The obtained results showed that during 2018-2021 from health care institutions of Kharkiv and Kharkiv region 271 notification-cards with cases of SE for local anesthesia drugs were received.

The analysis of notification-cards revealed that among LA, the largest number of SE was registered for lidocaine drugs. Registered adverse reactions were most often manifested in the form of dizziness, weakness, changes in blood pressure, heart rate, swelling, itching, hyperemia at the site of application. Monitoring of adverse reactions at LA for the period 2018-2021 showed that the largest number of reports of adverse reactions was registered in the form of dizziness, weakness (55.8%). The following adverse reactions were also recorded: edema, itching, hyperemia at the site of application (12.1%), decrease in blood pressure (12.4%), decrease in heart rate (3.3%), increase in blood pressure (2.9%), cold sweat (4.7%), nausea, tinnitus (0.8% each), headache, cyanosis of lips, skin (0.5% each). These SE did not require additional hospitalization and did not cause patient disability. SE of LA drugs, recorded during the analysis of message cards, coincide with the literature data.

The main directions of minimization of SE of LA are determined according to the data of 12 systematic reviews. Reducing the toxicity of LA can be achieved in different ways. One of the ways to optimize the use of LA can be the blockade of peripheral nerves under ultrasound control, which will allow to reduce doses of LA in order to increase safety while maintaining the effectiveness of anesthesia. The second direction is the use of modern LA ropivacaine and levobupivacaine as less toxic anesthetics. The third direction is associated with the addition of substances with vasoconstrictive properties to LA, such as epinephrine, dexamethasone, dexmedetomidine and others substances. The use of LA combinations also provides a safety advantage by reducing the dose of long-acting LA, which are potentially more cardiotoxic than short-acting LA. Combinations of LA are also used in peripheral nerve blocks to obtain faster action from short-acting LAs and to prolong the duration of action due to long-acting LA. Researchers Cuvillon et al. and Laur et al. demonstrated a significant reduction in the time of onset of anesthesia when comparing combinations of short-acting anesthetics with long-acting. For example, the combination of bupivacaine and lidocaine allows you to reduce the dose of bupivacaine by three times, which reduces the likelihood of toxic complications of lead anesthesia. Thus, the clinical use of the proposed combination of drugs shortens the duration of the latent period compared to bupivacaine, and provides adequate duration of postoperative analgesia. An interesting promising way to reduce SE of LA is also the use of a composition of bupivacaine and clonidine, which, according to the results of research, more actively improves the indicators of the pro-oxidant-antioxidant balance processes.

**Conclusions.** Analysis of notification-cards with cases of adverse reactions to local anesthetic drugs for 4 years showed that most of the side effects in the form of dizziness, weakness, changes in blood pressure, heart rate, swelling, itching, and hyperemia at the site of application were recorded when using lidocaine drugs. One of the explanations may be that lidocaine drugs are the leaders of the Ukrainian pharmaceutical market. These side effects did not require additional hospitalization and did not cause disability to the patients. The main directions for reducing the side effects of local anesthetics have been established, such as administration under ultrasound control, the use of less toxic anesthetics ropivacaine and levobupivacaine, the addition of substances with vasoconstrictive properties to local anesthetics, the use of combinations of long- and short-acting local anesthetics. A composition of bupivacaine and clonidine is also an interesting perspective way to reduce the local anesthetics side effects.



**АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ**

Томащук А.В.

Науковий керівник: Щокіна К.Г.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна  
asya@ukr.net

**Вступ.** Місцеві анестетики (МА) пригнічують збудливість нервових волокон і блокують проведення імпульсів до центральної нервової системи, що спричиняє тимчасову втрату больової та інших видів чутливості у місці їх введення. Механізм дії МА остаточно не вивчено. Відомо, що вони знижують проникність мембран нервових волокон для іонів натрію в результаті конкуренції з іонами кальцію та підвищення поверхневого натягу фосфоліпідів мембран, знижують енергозабезпечення транспортних систем іонів через мембрани нервових волокон, що призводить до пригнічення утворення потенціалу дії та запобігає генерації та проведенню нервового збудження.

Основними вимогами до МА є їхня висока вибірковість і значна широта терапевтичної дії, низька токсичність, відсутність подразнювальної дії на тканини, забезпечення достатнього знеболення під час оперативних втручань. МА використовують у різних видах анестезії, як-от, поверхнева (мазі, присипки, гелі, креми тощо), інфільтраційна, провідникова (розчини для ін'єкцій різної концентрації) та інші. Широкому використанню МА в клінічній практиці заважає їх досить висока токсичність. Запобіганню та зменшенню небажаних реакцій (запаморочення, зниження артеріального тиску, слабкості тощо), пов'язаних з потраплянням до системного кровотоку, сприяє сполучання МА з судинозвужувальними засобами, як-от епінефрин (адреналін), а також застосування препаратів з пролонгованою дією. Пошук нових шляхів підвищення ефективності та безпечності використання МА продовжує залишатися актуальним.

**Мета дослідження.** Проаналізувати побічні ефекти МА в м. Харкові та Харківській області за період 2018-2021 р.р.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження були випадки побічних реакцій (ПР) на препарати для місцевої анестезії, на які були надіслані картки-повідомлення із закладів охорони здоров'я м. Харкова та Харківської області на 2018-2021 р.р. Інформацію про ПР МА збирали методом пасивного фармаконагляду (методом спонтанних повідомлень) із карт-повідомлень про ПР препарату під час його медичного застосування за даними лікарів, фельдшерів, акушерок, провізорів, медичних сестер з усіх закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності. Карта-повідомлення про ПР та/або відсутність ефективності лікарського засобу при його медичному застосуванні – це форма, за допомогою якої працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою та заявники повідомляють про будь-які випадки побічної реакції та/або відсутності ефективності лікарських засобів.

**Результати дослідження.** Отримані результати показали, що протягом 2018-2021 р.р. із закладів охорони здоров'я Харківської області та Харкова надійшло 271 картка-повідомлення із випадками ПР на препарати для місцевої анестезії, з них у 2018 році – 109, у 2019 році – 96 карток-повідомлень, у 2020 році – 45 карток-повідомлень, у 2021 році – 21 картка-повідомлення.

## Продовж. додатку Г

З аналізу отриманих карток-повідомлень видно, що 151 (55,7%) з них повідомляють про побічні дії МА у чоловіків, 120 – у жінок (44,3%). За віком пацієнтів зареєстровані побічні ефекти МА розподіляються наступним чином. 33 картки-повідомлення від пацієнтів до 10 років, що становить 12,2% від загального обсягу інформації. 18 карток-повідомлень належать пацієнтам віком від 11 до 20 років. Це дорівнює 6,6% від загальної кількості карток. 84 картки-повідомлення надійшло від пацієнтів віком від 11 до 40 років, 31%. 79 карток-повідомлень від пацієнтів у віковому інтервалі 61-80 років старше 80 років (29,2%). 2 карти-повідомлення надійшли від пацієнтів старше 80 років, це складає 0,7% від загальної кількості повідомлень.

Аналіз карток-повідомлень виявив, що серед МА у 2018 році найбільше побічних реакцій зареєстровано на такі препарати як Лідокаїн-Здоров'я та Лідокаїн-Дарниця. У 2019 році також лідерами за кількістю повідомлень були Лідокаїн-Здоров'я, Лідокаїн-Дарниця, у 2020 році – Лідокаїн-Дарниця, у 2021 році – Лідокаїн-Здоров'я та Арифрин-Здоров'я. Зареєстровані ПР найчастіше проявлялись у вигляді запаморочення, слабкості, змін артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, набряку, свербіжу, гіперемії у місці застосування. Моніторинг ПР на МА за період 2018-2021 рр. показав, що найбільша кількість повідомлень про ПР зареєстрована у вигляді запаморочення, слабкості (55,8%). Також були зафіксовані такі ПР: набряк, свербіж, гіперемія у місці застосування (12,1%), зниження АТ (12,4%), зниження ритму серця (3,3%), підвищення АТ (2,9%), холодний піт (4,7%), нудота, шум у вухах ( по 0,8%), головний біль, ціаноз губ, шкіри (по 0,5%). Ці ПР не вимагали додаткової госпіталізації та не спричиняли інвалідності пацієнтів. Побічні дії на препарати МА, зафіксовані під час аналізу карток-повідомлень, збігаються з даними літератури.

**Висновки.** У ході аналізу побічних дій на місцеві анестетики встановлено, що їх найбільша кількість зафіксована у Лідокаїну-Здоров'я (112), Лідокаїну-Дарниця (83) та Арифрину-Здоров'я (75). Одним із пояснень отриманих результатів може бути те, що препарати лідокаїну є лідерами українського фармацевтичного ринку та найбільш популярними серед лікарів.



Міністерство  
охорони здоров'я  
України

Національний  
фармацевтичний  
університет



Цим засвідчується, що

**Томащук А.В.**

**Науковий керівник:  
Щокіна К.Г.**

брав(ла) участь у роботі IV Всеукраїнської  
науково-практичної конференції  
з міжнародною участю

**YOUTH  
PHARMACY  
SCIENCE**

СЕРТИФІКАТ

Ректор НФаУ,  
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня 2023 р.  
м. Харків,  
Україна

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний  
Кафедра фармакології та фармакотерапії  
Ступінь вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувач кафедри**  
**фармакології та**  
**фармакотерапії**

**Сергій ШТРИГОЛЬ**  
«01» вересня 2023 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВИТИ**

**Аліни ТОМАЩУК**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Аналіз побічної дії місцевих анестетиків та визначення шляхів їх мінімізації»  
керівник кваліфікаційної роботи: Катерина ЩОКІНА, д.фарм.н., професор  
затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: робота присвячена аналізу побічних ефектів місцевих анестетиків, аналізу асортименту на фармацевтичному ринку України, аналізу доказової бази, клінічної ефективності та безпеки препаратів для місцевої анестезії. Робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, матеріали та методи, власні дослідження), висновків, списку джерел літератури та додатків).
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): у магістерській роботі аналізуються вітчизняні та зарубіжні літературні джерела з даної теми; теоретичне обґрунтування актуальності та доцільності оптимізації застосування місцевих анестетиків, аналіз кількості повідомлень про побічні реакції та моніторинг побічних реакцій місцевих анестетиків за 2018-2021 рр. та аналіз доказової бази щодо клінічної ефективності та безпеки препаратів даної групи.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 7, рисунків немає, схем немає.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

| Розділ | Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта                                                   | Підпис, дата   |                  |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|
|        |                                                                                       | завдання видав | завдання прийняв |
| 1      | Катерина ЩОКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії | 21.09.2023 р.  | 21.09.2023 р.    |
| 2      | Катерина ЩОКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії | 1.10.2023 р.   | 1.10.2023 р.     |
| 3      | Катерина ЩОКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії | 1.11.2023 р.   | 1.11.2023 р.     |
| 3      | Катерина ЩОКІНА, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії | 1.12.2023 р.   | 1.12.2023 р.     |

7. Дата видачі завдання: «01» вересня 2023 року.

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

| № з/п | Назва етапів кваліфікаційної роботи                                                                                                                   | Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи | Примітка        |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|
| 1.    | Видача завдання на кваліфікаційну роботу, складання календарного плану виконання роботи.                                                              | вересень 2023 р.                               | <b>виконано</b> |
| 2.    | Визначення теми роботи, мети і завдання дослідження; встановлення об'єкту та предмету дослідження.                                                    | вересень 2023 р.                               | <b>виконано</b> |
| 3.    | Пошук, аналітичне опрацювання та накопичення інформаційних джерел, практичних матеріалів у традиційних бібліографічних системах та в мережі Інтернет. | жовтень 2023 р.                                | <b>виконано</b> |
| 4.    | Визначення місця місцевих анестетиків серед знеболювальних препаратів на фармацевтичному ринку України                                                | жовтень 2023 р.                                | <b>виконано</b> |
| 5.    | Проведення аналізу асортименту місцевих анестетиків в Україні                                                                                         | жовтень 2023 р.                                | <b>виконано</b> |
| 6.    | Моніторинг побічних реакцій місцевих анестетиків в Харкові та Харківській області та визначення шляхів їх мінімізації                                 | листопад 2023 р.                               | <b>виконано</b> |
| 7.    | Підготовка рукопису та оформлення кваліфікаційної роботи.                                                                                             | грудень 2023 р.                                | <b>виконано</b> |

Здобувач вищої освіти \_\_\_\_\_

Аліна ТОМАЩУК

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_

Катерина ЩОКІНА

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 23 жовтня 2023 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

| № з/п | Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти | Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)                              | Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)                                          | Керівник кваліфікаційної роботи | Рецензент кваліфікаційної роботи |
|-------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1.    | Томащук Аліна Віталіївна                          | Аналіз побічної дії місцевих анестетиків та визначення шляхів їх мінімізації | Analysis of side effects of local anesthetics and determination of ways to minimize them | проф. Щокіна К. Г.              | проф. Ткачова О. В.              |

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

**ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№122558 від « 11 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Томащук Аліни Віталіївни, \_\_\_\_\_ курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Аналіз побічної дії місцевих анестетиків та визначення шляхів їх мінімізації / Analysis of side effects of local anesthetics and determination of ways to minimize them», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіїляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**3%**

**19%**

## ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти  
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Аліни ТОМАЩУК**

**на тему: «Аналіз побічної дії місцевих анестетиків та визначення шляхів  
їх мінімізації».**

**Актуальність теми.** Гострий та хронічний біль слід розглядати як одну з найактуальніших проблем охорони здоров'я. Близько 100 млн осіб щорічно страждають від болю. Саме біль є найчастішою причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою. Однією з груп препаратів для знеболення є місцеві анестетики. Сучасні місцеві анестетики широко застосовуються не тільки в анестезіології, а й в стоматології, офтальмології, отоларингології тощо. Широкому використанню препаратів цієї групи в клінічній практиці заважає їх досить висока токсичність.

Взагалі проблема негативних ефектів лікарських препаратів є однією з найсерйозніших медичних проблем. Актуальність цієї проблеми підтверджується численними статистичними даними, отриманими в різних країнах світу. Побічні ефекти є невід'ємною частиною спектру фармакодинаміки будь-якого, навіть високоселективного препарату. Профілактика та зниження виразності побічних дій лікарських засобів є одним із найважливіших завдань практичної медицини, що дозволяє підвищити якість медичної допомоги населенню.

У зв'язку з цим важливо відстежувати побічні ефекти місцевих анестетиків і знаходити способи їх мінімізації. Магістрантка кафедри Аліна Томащук у кваліфікаційній роботі систематизувала інформацію та провела моніторинг побічних реакцій місцевих анестетиків в Харкові та Харківській області за період 2018-2021 рр., а також надала рекомендації щодо шляхів їх зниження, визначила асортимент препаратів для місцевої анестезії на фармацевтичному



ринку України, проаналізувала доказову базу та рівень безпеки препаратів цієї групи.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Висновки та рекомендації, що сформульовані в кваліфікаційній роботі відповідають поставленим задачам дослідження. Результати отриманих досліджень можуть бути використані лікарями-практиками та організаторами охорони здоров'я для оптимізації застосування місцевих анестетиків. Отримані результати досліджень висвітлені автором в 3 тезах та апробовано на 3 науково-практичних конференцій.

**Оцінка роботи.** За актуальністю, структурою, сучасними методологічними підходами, науковим рівнем, об'ємом проведених досліджень кваліфікаційна робота Аліни ТОМАЩУК відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.**

Кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник \_\_\_\_\_

Катерина ЩОКІНА

«05» грудня 2023 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності  
226 Фармація, промислова фармація

Аліни ТОМАЩУК

на тему: «Аналіз побічної дії місцевих анестетиків та визначення шляхів  
їх мінімізації».

**Актуальність теми.** Біль є актуальною проблемою сучасної медицини. За даними ВООЗ за масштабами поширення біль можна порівняти з пандемією. Однією з груп препаратів для знеболення є місцеві анестетики. Вони застосовуються у хірургії, стоматології, офтальмології, оториноларингології для блокади периферичних нервів і нервових сплетінь при різних больових синдромах. Однак не можна забувати, що будь-який препарат має не тільки фармакологічні, але і побічні дії. Проблема побічної дії ліків на сьогодні є дуже актуальною. У зв'язку з цим актуальним є аналіз побічних ефектів місцевих анестетиків та пошук шляхів їх попередження і мінімізації.

**Теоретичний рівень роботи.** У представленій на рецензію роботі автором опрацьовано великий обсяг наукових джерел з відповідної тематики. Проведено систематизацію даних та проаналізовано випадки побічних реакцій на місцеві анестетики в м. Харкові та Харківській області за період 2018-2021 рр. Проведено аналіз доказової бази клінічної ефективності та рівня безпеки препаратів для місцевої анестезії на основі даних міжнародних клінічних настанов, систематичних оглядів та результатів клінічних досліджень. Встановлено основні напрямки підвищення рівня безпеки та визначено умови раціонального використання сучасних місцевих анестетиків.

Отримані результати дали змогу визначити умови раціонального застосування препаратів для місцевої анестезії. Зроблені автором висновки та

положення кваліфікаційної роботи базуються на достатній кількості досліджень.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** На основі отриманих результатів автором визначено основні напрямки мінімізації побічних дій та умови раціонального застосування місцевих анестетиків.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** На основі запропонованих здобувачем висновків та практичних рекомендацій достатні дані, отримані в ході проведеного дослідження, ретельний аналіз та узагальнення результатів. Отримані результати можуть бути використані лікарями для оптимізації проведення місцевої анестезії.

**Недоліки роботи.** У роботі зустрічаються поодинокі граматичні та пунктуаційні помилки, невдалі стилістичні звороти. Проте в цілому зазначені зауваження не зменшують наукової та практичної цінності кваліфікаційної роботи, що рецензується.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Представлена робота Аліни ТОМАЩУК за актуальністю, глибиною та об'ємом проведених досліджень повністю відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт, заслуговує позитивної оцінки і може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Рецензент \_\_\_\_\_

проф. Оксана ТКАЧОВА

«12» грудня 2023 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг**

**з протоколу № 8**

**« 21 » грудня 2023 року**

**м. Харків**

**засідання кафедри фармакології та фармакотерапії**

**ПРИСУТНІ:** зав.каф., проф. Штриголь С.Ю., проф. Деримедвідь Л.В., проф. Щокіна К.Г., проф. Бутко Я.О., доц. Белік Г.В., доц. Жаботинська Н.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Савохіна М.В., доц. Таран А.В., доц. Степанова С.І., ас. Кононенко А.В., ас. Цеменко К.В., Денисюк І.В., Зінов'єва Р.В., Топоркова Є. Ю., Онофрійчук М.В., Сливка Ю.В., Томащук А.В., Вільхова А.В., Маслова В.Є., Ситенок А.А., Оліщук І.П., Раєв Д.Є., Каленик М.М., Люлько І.М., Чеботар Д.Д., Бородіна Т.В., Самойленко Є.Ю., Ткаченко К.С., Люта Є.О.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

**СЛУХАЛИ:**

Здобувача вищої освіти Томащук Аліну Віталіївну зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Аналіз побічної дії місцевих анестетиків та визначення шляхів їх мінімізації».

**УХВАЛИЛИ:**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Томащук Аліна Віталіївна допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри фармакології  
та фармакотерапії, проф.

\_\_\_\_\_

Штриголь С.Ю.

Секретар кафедри фармакології  
та фармакотерапії, ас.

\_\_\_\_\_

Цеменко К.В.

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Аліна ТОМАЩУК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Аналіз побічної дії місцевих анестетиків та визначення шляхів їх мінімізації»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Микола ГОЛІК /

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Аліна ТОМАЩУК в повному обсязі виконала поставлені в роботі завдання, провів збір первинних даних, розрахунки, аналіз та узагальнення результатів. За актуальністю, глибиною та обсягом наукових досліджень кваліфікаційна робота Аліни ТОМАЩУК відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету для захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Катерина ЩОКІНА

«05» грудня 2023 р.

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Аліна ТОМАЩУК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри  
фармакології та фармакотерапії

\_\_\_\_\_

Сергій ШТРИГОЛЬ

«21» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«08» лютого 2024 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ / Марія ЗАРІЧКОВА/