

Летальні наслідки побічних реакцій на лікарські засоби за даними здійснення фармаконагляду в Україні у 2012 році

О.В. Матвєєва, к.м.н., директор департаменту,
В.П. Яйченя, начальник відділу баз даних,
І.О. Логвіна, заступник директора департаменту,
О.Л. Хоромська, заступник начальника відділу фармаконагляду,
департамент післяреєстраційного нагляду Державного підприємства
«Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ

Як відомо, лікарські засоби разом із бажаним лікувальним ефектом можуть спричинити несприятливі наслідки для здоров'я пацієнта. Передбачити реакцію організму на застосування ліків при необтяженому анамнезі дуже важко, оскільки немає чітко визначених факторів ризику або передвісників розвитку небажаних ефектів. Хоча такі характеристики пацієнтів, як літній вік, тяжкість захворювання, інтенсивність лікування та поліпрагмазія частіше асоціюються з розвитком побічних явищ, все ж такі чіткого причинно-наслідкового зв'язку між побічними реакціями та цими факторами не простежується. Адже якщо проаналізувати групу осіб, у яких виникали побічні реакції, то вона доволі неоднорідна. Тому фактично неможливо зробити точні прогнози щодо того, виникне небажана реакція, чи ні, та якими будуть її прояви. На жаль, розвиток побічних реакцій може інколи мати летальні наслідки.

У цій публікації ми зупинимося на аналізі випадків летальних наслідків побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів, що спостерігалися в Україні в 2012 р.

Протягом 2012 р. українські лікарі надали до Департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України» 11 674 повідомлень про випадки побічних реакцій та відсутності ефективності лікарських засобів. Після проведення детального аналізу цих повідомлень виявилось, що у 13% з них спостерігалися серйозні побічні реакції, а у 0,7% повідомлень йшлося про непередбачені побічні реакції. Більш ніж у 200 випадках було виявлено лікопов'язані помилки. У 19 повідомленнях лікарі інформували про відсутність ефективності лікарських засобів, ще у 12 – про смерть пацієнтів, причину якої вони вбачали у побічних реакціях, що розвинулися на фоні застосування лікарських засобів.

Після уточнень та ретельної оцінки випадків фатальних побічних реакцій виявилось, що у двох із них смерть пацієнтів не була пов'язана із застосуванням ліків, проте у 10 випадках за допомогою якісної мето-

дики, рекомендованої Всесвітньою організацією охорони здоров'я, було встановлено можливий причинно-наслідковий зв'язок. Такий висновок було зроблено, оскільки у цих випадках розвиток негативної клінічної ситуації неможливо було пояснити ні прогресуванням основного захворювання, ні наявністю супутніх захворювань чи застосуванням інших лікарських засобів або хімічних сполук. Крім того, смерть пацієнтів унеможливила оцінку результату відміни підозрюваного лікарського засобу (чи засобів) та наслідки повторного його призначення.

У шести з цих 10 випадків фатальна побічна реакція розвинулася на фоні застосування одного лікарського засобу, у решті випадків – декількох препаратів (табл. 1).

Переважно причиною смерті пацієнтів став анафілактичний шок; в одному – смерть настала внаслідок гематологічних порушень, що ускладнилися крововиливом.

У дев'яти випадках лікарські засоби були призначені лікарями відповідно до показань інструкцій для медичного застосування, порушень кратності введення та дозування не було. Один летальний випадок стався внаслідок самолікування, коли для розведення цефтріаксону було використано два місцевих анестетики (лідокан та новокаїн). Цей випадок був розцінений експертами як медична помилка, оскільки в інструкції антибіотика не зазначено, що для його розведення потрібно використовувати два місцевих анестетики.

Оцінка анамнезу життя та інформація про алергологічний статус зазначалася в п'яти повідомленнях. У решті – ніяких даних про збір та оцінку алергологічного анамнезу немає. Якщо перед призначенням лікування ці дані не збирали, то випадки слід розцінювати як медичні помилки, внаслідок яких виникли побічні реакції.

Проби на визначення індивідуальної чутливості до лікарських засобів не проводили у дев'яти випадках. У двох повідомленнях лікарі зазначили, що пацієнти раніше вже застосовували підозрювані лікарські засо-

Таблиця 1. Перелік лікарських засобів, після застосування яких розвинулися летальні побічні реакції

№ випадку	Діюча речовина	Форма випуску	Побічна реакція/ причина смерті
1	Цефуроксим	Порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 0,75 г	Анафілактичний шок
2	Цефотаксим	Порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 1,0 г	Анафілактичний шок
	Інозин	Розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, по 5 мл	
	Натрію хлорид	Розчин для ін'єкцій, 9 мг/мл, по 5 мл	
3	Лорноксикам	Таблетки, вкриті оболонкою, по 8 мг	Анафілактичний шок
	Толперизон	Таблетки, вкриті оболонкою, по 150 мг	
4	Нітрогліцерин	Концентрат для приготування розчину для інфузій, 10 мг/мл, по 2 мл	Анафілактичний шок
	Натрію хлорид	Розчин для інфузій, 0,9%, по 200 мл	
5	Біцилін	Порошок для приготування суспензії для ін'єкцій по 1500000 ОД	Анафілактичний шок
6	Цефтріаксон	Порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 1 г	Анафілактичний шок
	Лідокаїну гідрохлорид	Розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, по 2 мл	
	Новокаїн	Розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл, по 5 мл	
7	Апротинін	Ліофілізат для приготування розчину для інфузій, по 10 000 АТрОд	Анафілактичний шок
8	Окситоцин	Розчин для ін'єкцій, 5 МО/1 мл	Анафілактичний шок
9	Метотрексат	Розчин для ін'єкцій	Апластична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, крововилив у мозок
10	Цефтріаксон	Порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 1 г	Анафілактичний шок

би без негативних наслідків, тому вони не проводили проби на чутливість. В одному випадку лікар зазначив, що проба на визначення індивідуальної чутливості до цефуроксиму проводилася, однак невідомо, яким методом, хоча її результати були оцінені як негативні. У випадку з метотрексатом у карті-повідомленні не зазначено, якими були показники крові до призначення лікарського засобу. Усі випадки недотримання рекомендацій інструкцій для медичного застосування лікарських засобів щодо необхідності визначення індивідуальної чутливості перед застосуванням препаратів також розцінено як медичну помилку.

Слід зазначити, що всі побічні реакції з летальними наслідками були передбаченими (табл. 2). За винятком натрію хлориду, про ймовірність виникнення реакцій гіперчутливості зазначено в інструкціях для медичного застосування усіх лікарських засобів, на фоні застосування яких виник анафілактичний шок. Ризик розвитку апластичної анемії, лейкопенії та тромбоцитопенії при застосуванні метотрексату також описаний в інструкціях для застосування усіх зареєстрованих в Україні лікарських засобів з діючою речовиною метотрексат.

Про всі випадки летальних побічних реакцій було повідомлено Державну службу України з лікарських засобів (далі – Держлікслужба) згідно з підпунктом 4.2.1 Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2006 р. № 898 (далі – наказ МОЗ № 898).

Держлікслужба своїми розпорядженнями тимчасово припиняла обіг відповідних серій лікарських засобів для встановлення їх якості (табл. 3). На цей час немає

результатів аналізу якості толперизону, лідокаїну гідрохлориду та апротиніну, отже, відповідних серій цих препаратів на сьогодні немає на фармацевтичному ринку країни. Що ж до інших лікарських засобів, то за результатами проведеного контролю встановлено, що вони були належної якості.

Як бачимо, у дев'яти з десяти летальних випадків смерть пацієнтів настала внаслідок розвитку реакцій гіперчутливості. Анафілактичний шок – це, як правило, ІgЕ-опосередкована життєзагрозлива алергічна реакція. До сьогодні все ще залишаються невідомими всі чинники ризику розвитку алергічних реакцій. Проте відомо, що антибіотики – клас лікарських засобів, що найчастіше асоціюється з розвитком таких реакцій. А тому **дуже важливо перед застосуванням антибактеріальних лікарських засобів проводити пробу на визначення індивідуальної чутливості.**

Ризик розвитку негативних реакцій при застосуванні лікарських засобів також можна знизити завдяки **раціональному застосуванню лікарських засобів та уникненню помилок, основними з яких є:**

- неправильна діагностика стану пацієнта;
- призначення неналежного лікарського засобу або неналежної його дози;
- неврахування важливої інформації щодо медичного, генетичного чи алергологічного стану пацієнта;
- безвідповідальне самолікування;
- недотримання належної тривалості лікування лікарським засобом;
- поліпрагмазія.

З'ясуванню обставин летальних наслідків побічних реакцій на лікарські засоби значною мірою сприя-

Таблиця 2. Відповідні побічні реакції, зазначені в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів

Діюча речовина	Прояви побічних реакцій, зазначені в чинній інструкції для медичного застосування лікарського засобу
Апротинін	Порушення з боку імунної системи: анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк
Біцилін	Реакції гіперчутливості: шкірний висип, свербіж, ексfolіативний дерматит, багатоформна ексудативна еритема, лихоманка, артралгія, кропив'янка, ангіоневротичний набряк Квінке, анафілактичний шок
Інозин	З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: алергічні/анафілактичні реакції, включаючи висипання, відчуття свербіж, гіперемію шкіри, кропив'янку, анафілактичний шок
Лідокаїну гідрохлорид	Алергічні реакції: шкірні висипання, кропив'янка, свербіж шкіри, ангіоневротичний набряк, генералізований ексfolіативний дерматит, анафілактоїдні реакції, кон'юнктивіт, риніт
Лорноксикам	З боку імунної системи, рідко: реакції гіперчутливості, гарячка, озноб, анафілактоїдні реакції, анафілаксія
Метотрексат	Система крові: пригнічення функції кісткового мозку (як наслідок – інфекції, сепсис, різні кровотечі), лейкопенія, тромбоцитопенія, гіпоамаглобулінемія, анемія
Нітрогліцерин	Кропив'янка, ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості
Новокаїн	Алергічні реакції: свербіж шкіри, висип, дерматит, лущення шкіри, інші анафілактичні реакції (зокрема ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок), кропив'янка (на шкірі і слизових оболонках)
Окситоцин	Анафілактична реакція, гіперчутливість
Толперизон	Рідко (> 1/10 000, < 1/1 000): реакції гіперчутливості, анафілактична реакція. Дуже рідко (< 1/10 000): анафілактичний шок
Цефотаксим	Алергічні реакції: висип, свербіж, гарячка, гіперемія, рідко – ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, кропив'янка; дуже рідко – анафілактичний шок, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла)
Цефтріаксон	Імунна система. Часто: алергічні шкірні реакції (зокрема дерматити, кропив'янка, макулопапульозний висип або екзантема), свербіж, набряки шкіри та суглобів; поодинокі випадки: анафілактичні (зокрема бронхоспазм, анафілактичний шок) або анафілактоїдні реакції, сироваткова хвороба, алергічні пневмонії, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса – Джонсона
Цефуросим	Алергічні реакції: висипи на шкірі, свербіж, кропив'янка, пропасниця; дуже рідко: набряк Квінке; рідко: анафілаксія; в окремих випадках: мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз

тиме виконання відповідних положень наказу МОЗ № 898. Згідно з пунктом 4.7 зазначеного наказу, МОЗ АР Крим чи управління (головні управління) охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій **при отриманні карт-повідомлень про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарських засобів, що призвели до смерті пацієнта, надають цю інформацію до відповідної клініко-експертної комісії, яка здійснює контроль якості медичної допомоги та виявляє допущені при проведенні лікування помилки.** За умови з'ясування цих моментів на локальному рівні реальним стає виявлення системних помилок, розробка та вжиття заходів з їх мінімізації. За результатами проведеної роботи клініко-експертні комісії складають протокол та висновок, що надаються до МОЗ України, Центру та Держлікслужби України не пізніше 24 годин від моменту їх складання (підпункт 4.7.2 наказу МОЗ № 898).

Центром було отримано документи від усіх відповідних клініко-експертних комісій, що аналізували випадки летальних побічних реакцій у 2012 р. Проте оцінка отриманих документів показала, що лише клініко-експертні комісії Дніпропетровського та Миколаївського Головних управлінь охорони здоров'я облдержадміністрації провели ретельний аналіз якості надання медичної допомоги і вжили адекватних ситуаціям заходів, чого не можна сказати про документи, надіслані клініко-експертними комісіями з інших регіонів. Слід зазна-

чити, що членам клініко-експертних комісій доступна уся первинна медична документація і тому хотілося б, щоб її аналіз на предмет якості надання медичної допомоги проводився ретельніше.

Таким чином, аналіз ситуацій летальних наслідків побічних реакцій, у виникненні яких підозрювалися лікарські засоби, повинен відбуватися за участі усіх сторін, причетних до цієї ситуації. Такий підхід дає змогу встановити, що ж сприяло виникненню побічної реакції, чому вона закінчилася летально, уникнути приховування даних, нефахових трактувань клінічних ситуацій та поширення неправдивої інформації.

Випадок 1 Виникнення побічної реакції при застосуванні цефуросиму

Підозрюваний лікарський засіб: цефуросим (порошок для приготування розчину для ін'єкцій, по 0,75 г).

Опис випадку. Клінічна ситуація виникла у жінки (51 рік), яка була госпіталізована для проведення оперативного втручання з приводу перелому лівого ліктьового відростка з розходженням уламків. Під час госпіталізації стан пацієнтки був задовільний, протипоказань до проведення металоостеосинтезу у ході обстеження виявлено не було. З анамнезу було відомо, що 12 років тому вона перенесла операцію – екстирпацію матки з придатками. Алергологічний анамнез неускладнений.

Таблиця 3. Документи Держлікслужби, що регулюють обіг серій лікарських засобів, на фоні застосування яких виникли побічні реакції з летальними наслідками

Назва діючої речовини лікарського засобу	Номер та дата розпорядження Держлікслужби, що тимчасово забороняє реалізацію (торгівлю) та застосування лікарського засобу	Номер та дата рішення Держлікслужби, що поновлює реалізацію (торгівлю) та застосування лікарського засобу
Апротинін	№ 15759-1.2/2.0/17-12 від 25.07.2012 р.	–
Біцилін	№ 10437-1.3/2.0/17-12 від 24.05.2012 р.	Скасування розпорядження – № 22730-1.3/2.0/17-12 від 29.10.2012 р.
Біцилін	№ 9790-1.3/2.1/17-12 від 16.05.2012 р.	Скасування розпорядження – № 22731-1.3/2.0/17-12 від 29.10.2012 р.
Інозин	№ 1359-1.3/2.1/17-12 від 24.01.2012 р.	№ 11749-1.3/2.1/17-12 від 11.06.2012 р.
Лідокаїну гідрохлорид	№ 10158-1.3/2.1/17-12 від 21.05.2012 р.	–
Лорноксикам	№ 2169-1.3/2.1/17-12 від 06.02.2012 р.	№ 10288-1.3/2.0/17-12 від 01.08.2012 р.
Натрію хлорид	№ 1355-1.3/2.1/17-12 від 24.01.2012 р.	№ 11479-1.3/2.0/17-12 від 07.06.2012 р.
Натрію хлорид	№ 3805-1.3/2.1/17-12 від 24.02.2012 р.	№ 14282-1.3/2.0/17-12 від 11.07.2012 р.
Нітроглицерин	№ 3804-1.3/2.1/17-12 від 24.02.2012 р.	Скасування розпорядження – № 12318-1.3/2.0/17-12 від 15.06.2012 р.
Новокаїн	№ 10164-1.3/2.1/17-12 від 21.05.2012 р.	№ 18706-1.2/2.1/17-12 від 06.09.2012 р.
Окситоцин	№ 16896-1.3/2.0/17-12 від 10.08.2012 р.	№ 8897-1.2/2-1/17-13 від 17.04.2013 р.
Толперизон	№ 2120-1.3/2.1/17-12 від 03.02.2012 р.	–
Цефотаксим	№ 1362-1.3/2.1/17-12 від 24.01.2012 р.	№ 17429-1.3/2.1/17-12 від 17.08.2012 р.
Цефтріаксон	№ 10161-1.3/2.1/17-12 від 21.05.2012 р.	№ 13804-1.2/2.1/17-12 від 06.07.2012 р.
Цефуроксим	№ 3259-1.3/2.1/17-12 від 20.02.2012 р.	№ 111942-1.2/2.1/17-12 від 12.06.2012 р.

У карті-повідомленні лікар зазначив, що перед операцією пацієнтці було проведено пробу на чутливість до цефуросиму, результати якої були розцінені як негативні.

Через 20 хвилин після проби з метою профілактики післяопераційних ускладнень жінці було розпочато внутрішньовенне струминне введення 0,75 г цефуросиму, розведеного у 8 мл води для ін'єкцій. Після введення 1,6 мл розчину у неї виникли кашель, задуха, відчуття свербежу, стиснення за грудиною, пацієнтка знепритомніла, настала зупинка серцевої та дихальної діяльності.

Введення препарату було припинено. Медикаментозні та інструментальні реанімаційні заходи тривали протягом 34 хвилин, проте не мали позитивних наслідків. Була констатована біологічна смерть пацієнтки.

Причина смерті: анафілактичний шок, блискавична форма.

Причинно-наслідковий зв'язок побічної реакції із застосуванням цефуросиму – можливий.

Випадок 2

Виникнення побічної реакції при застосуванні цефотаксиму

Підозрювані лікарські засоби: цефотаксим (порошок для приготування розчину для ін'єкцій, по 1,0 г), інозин (розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл, по 5 мл), натрію хлорид (розчин для ін'єкцій 0,9%-ий, по 5 мл).

Опис випадку. Випадок побічної реакції стався у дівчинки 16 років, яка перебувала на диспансерному обліку та періодично проходила стаціонарне лікування з приводу бронхіальної астми III ступеня, хронічного бронхіту, вегето-судинної дистонії за кардіальним типом. З анамнезу хвороби відомо, що пацієнтка постійно приймала лікарські засоби фліксотид (флютиказон) та зафірон (формотеролу фумарат). У січні 2012 року вона в черговий раз була госпіталізована в дитяче відділення центральної районної лікарні у стані середньої тяжкості. Їй було при-

значено антибіотик аугментин (амоксцилін і клавуланова кислота) по 1 таблетці 625 мг двічі на добу, відхаркувальні препарати, бронхолітики, глюкокортикоїди, фізпроцедури. Після семи днів лікування її клінічний стан не змінився. Тому лікуючий лікар відмінив аугментин і призначив внутрішньовенно струминно цефотаксим (по 1 г 1 раз на добу) та інозин (по 5 мл 1 раз на добу).

Того ж дня в процедурному кабінеті дитячого відділення пацієнтці було зроблено внутрішньовенні струминні ін'єкції цефотаксиму, розведеного у 5 мл 0,9% розчину натрію хлориду, та інозину, також розведеного у 5 мл розчину 0,9%-го натрію хлориду. Через три хвилини після проведеної маніпуляції дівчинка вийшла з кабінету і відчувала погіршення загального стану. Спостерігався блискавичний перебіг анафілактичного шоку з знепритомненням та миттєвою зупинкою серця і дихання. Одразу було розпочато реанімаційні заходи: штучну вентиляцію легень, закритий масаж серця, електростимуляцію серцевої діяльності під контролем ЕКГ, внутрішньовенно вводили 1% атропін (1 мл, 6 ін'єкцій), 0,1% адреналін (0,5 мл, 7 ін'єкцій), дексаметазон (8 мг), гідрокортизон (250 мг), преднізолон (30 мг), 1% мезатон (1 мл), розведені у 0,9% розчині натрію хлориду, 6% рефортан (250 мл) та димедрол (1 мл). Реанімаційні заходи тривали 70 хвилин, однак не дали бажаного ефекту. Була констатована біологічна смерть пацієнтки.

Підозрювані лікарські засоби родичі дівчинки придбали в аптечному кіоску лікарні безпосередньо перед їх застосуванням. У медикаментозній терапії напередодні та у реанімаційних заходах застосовувався розчин натрію хлориду іншого виробника. За словами родичів, лікарські засоби цефотаксим, натрію хлорид та інозин при попередніх прийомах не викликали негативних наслідків.

Причина смерті: анафілактичний шок, блискавична форма.

Причинно-наслідковий зв'язок побічних реакцій із застосуванням цефотаксиму, інозину та натрію хлориду – можливий.

Випадок 3

Виникнення побічної реакції при застосуванні лорноксикаму та толперизону

Підозрювані лікарські засоби: лорноксикам (таблетки, вкриті оболонкою, по 8 мг), толперизон (таблетки, вкриті оболонкою, по 150 мг).

Опис випадку. Випадок стався у чоловіка (41 рік), який звернувся до невролога поліклініки зі скаргами на біль у хребті. У нього було діагностовано вертеброгенну цервікалгію та призначено амбулаторне лікування препаратами лорноксикам 8 мг, толперизон 150 мг та омепразол 20 мг.

Того ж дня пацієнт прийняв по 1 таблетці толперизону (150 мг) та лорноксикаму (8 мг). Через 2 години він відчув слабкість, з'явилася задишка, еритематозні висипання на шкірі обличчя, тулуба та кінцівок. Лікар невідкладної швидкої медичної допомоги оцінила стан пацієнта як тяжкий: еритематозні висипання, артеріальний тиск (АТ) 70/40 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 80 уд./хв. Хворому було введено 8 мг дексаметазону, 1,0 мл адреналіну, він був госпіталізований у реанімаційне відділення.

У реанімації пацієнту проводилася інтенсивна терапія з використанням розчинів для інфузій, дофаміну, глюкокортикоїдів, антигістамінних лікарських засобів, еуфіліну, сорбенту. Проте стан хворого був тяжким: залишалися загальна слабкість, прискорене серцебиття, біль у шийній ділянці, зміни шкірних покривів. Виникла підозра на гострий агранулоцитоз. Наступного дня стан пацієнта почав погіршуватися, спостерігався дифузний ціаноз, посилювалася задишка, сатурація знизилася до 85%. Хворому була проведена інтубація трахеї, його було переведено на штучну вентиляцію легень. Попри проведені реанімаційні заходи було констатовано біологічну смерть пацієнта.

З анамнезу відомо, що у 1987 році пацієнт переніс посттравматичний асептичний некроз С3С4 з патологічним кіфозом та формуванням блоку С2С4; у 1996 році – перелом першого ребра справа з формуванням абсцесу й нориці та резекцію ребра; у грудні 2011 року – перелом дистальної фаланги п'ятого пальця; мав дифузний нетоксичний зоб I ступеня.

Також відомо, що за чотири дні перед зверненням до лікаря чоловік відчув слабкість після фізичного навантаження. У наступні два дні у нього була підвищена температура тіла (38 °С), інтенсивний біль у шиї справа. Хворий самостійно приймав німесулід (доза та тривалість невідомі).

Причина смерті: анафілактичний шок.

Причинно-наслідковий зв'язок побічної реакції із застосуванням лорноксикаму та толперизону – можливий.

Випадок 4

Виникнення побічної реакції при застосуванні нітрогліцерину та натрію хлориду

Підозрювані лікарські засоби: нітрогліцерин (концентрат для приготування розчину для ін'єкцій, 10 мг/мл по 2 мл), натрію хлорид (розчин для ін'єкцій, 0,9% по 200 мл).

Опис випадку. Цей випадок стався у чоловіка (61 рік), якого за три дні до гострого погіршення самопочуття турбували напади запаморочення. Увечері третього дня він знепритомнів. Каретою швидкої допомоги його доставили у відділення кардіологічної реанімації лікарні, де пацієнту було поставлено діагноз «ішемічна хвороба серця: гострий інфаркт міокарда». Після проведення медикаментозного лікування і встановлення тимчасового кардіостимулятора стан хворого стабілізувався. Проте зранку наступного дня чоловік відчув дискомфорт за грудиною, а тому о 10:05 йому розпочали внутрішньовен-

ну крапельну інфузійну терапію лікарським засобом нітрогліцерин (2 мл, розведені у 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду). Через 35 хвилин після початку інфузійної терапії у хворого виникло відчуття задихи, неспокою, порушення ковтання, набряк шиї, АТ знизився до 100/60 мм рт. ст. Інфузійну терапію було припинено та розпочато реанімаційні заходи: внутрішньовенно струминно введено дексаметазон (по 12 мг тричі), адреналін (0,18% розчин по 0,5 мл двічі), димедрол (1% розчин по 1,0 мл), тавегіл (1,0 мл 1 раз). Об 11:00 у хворого настала зупинка дихальної та серцевої діяльності. Було розпочато закритий масаж серця. Проведення техніки інтубації трахеї було неможливим через набряк м'яких тканин гортані, а тому було проведено трахеотомію та розпочато штучну вентиляцію легень через трахеостому. Хворому продовжували медикаментозну терапію: внутрішньовенно вводили адреналін (0,18% розчин по 1,0 мл 5 разів), атропін (по 1,0 мл тричі), дексаметазон (42 мг), дофамін (200 мг), натрію гідрокарбонат (4% розчин 100 мл). Однак попри проведені реанімаційні заходи о 12:00 було констатовано біологічну смерть пацієнта.

В анамнезі пацієнта зазначалися гіпертонічна хвороба та виразкова хвороба шлунка. Уся супутня терапія, що була призначена та застосовувалася напередодні, у день виникнення побічної реакції не проводилася.

Патологоанатомічне дослідження не підтвердило наявності інфаркту міокарда. Було встановлено діагноз: гіпертонічна хвороба та анафілактичний шок.

Причина смерті: анафілактичний шок.

Причинно-наслідковий зв'язок побічної реакції із застосуванням нітрогліцерину та натрію хлориду – можливий.

Випадок 5

Виникнення побічної реакції при застосуванні біциліну

Підозрюваний лікарський засіб: біцилін (порошок для суспензії для ін'єкцій по 1 500 000 ОД).

Опис випадку. Цей випадок стався у жінки (50 років) з діагнозом «ревматична хвороба серця, активність I ступеня, мітральна вада серця з перевагою стенозу IV ступеня, трикуспідальна недостатність, серцева недостатність II Б ступеня».

З анамнезу відомо, що пацієнтка перебувала на диспансерному обліку у ревматолога з 1989 року та періодично проходила курс лікування у стаціонарі. З 2000 року вона отримувала біцилінопрофілактику біциліном-5 по 1 500 000 ОД кожні 3 тижні без будь-яких алергічних проявів. З анамнезу відомо, що жінка перенесла ішемічний інсульт у 2000 році. Протягом багатьох років вона застосовувала перорально дигоксин по 0,25 мг 1 раз на день, верошпірон (спіронолактон) по 25 мг 1 раз на день, варфарин по 2,5 мг 1 раз на день, фуросемід по 40 мг двічі на тиждень, престаріум (периндоприлу аргінін) по 2,5 мг 1 раз на день.

Після чергового огляду ревматологом пацієнтка була направлена до маніпуляційного кабінету для проведення внутрішньом'язової ін'єкції 1 500 000 ОД біциліну-5. Через 10-15 хвилин після ін'єкції при виході з кабінету жінка знепритомніла. Хвору переклали на кушетку, розпочали непрямий масаж серця та дихання «рот-у-рот», викликали лікаря-реаніматолога. Через 10 хвилин лікар-реаніматолог при огляді пацієнтки констатував клінічну смерть. Було проведено інтубацію трахеї, розпочато штучну вентиляцію легень мішком Амбу, дихальний об'єм 500 мл, хвилинна вентиляція легень – 12 л, продовжено закритий масаж серця з частотою 100 натиснень на хви-

лину. Внутрішньовенно струминно вводили адреналін (1 мл), атропін (0,1% розчин 3 мл); внутрішньовенно краплинно – натрію хлорид (0,9% розчин 400 мл), дофамін (4% розчин 10 мл). Повторно через кожні 5 хвилин 12 разів вводили адреналін (0,18%). Однак реанімаційні заходи позитивного ефекту не дали, і було констатовано біологічну смерть пацієнтки.

Попередньою причиною смерті вважали тромбоемболію легеневої артерії. Проте під час проведення судово-медичної експертизи було виявлено ознаки перенесеного анафілактичного шоку.

Причина смерті: анафілактичний шок.

Причинно-наслідковий зв'язок побічної реакції із застосуванням біциліну – можливий.

Випадок 6

Виникнення побічної реакції при застосуванні цефтріаксону, лідокаїну гідрохлориду та новокаїну

Підозрювані лікарські засоби: цефтріаксон (порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 1 г), лідокаїну гідрохлорид (розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл по 2 мл), новокаїн (розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл по 5 мл).

Опис випадку. Випадок стався у жінки (51 рік), яка відчувала біль у горлі та нездужання, з приводу чого прийняла 2 таблетки мефенамінової кислоти по 500 мг за день. О 10:00 наступного дня дочка хворої (провізор за спеціальністю) самостійно, без призначення лікаря, ввела їй внутрішньом'язово цефтріаксон 1 г, розведений у 2 мл 2% лідокаїну гідрохлориду та 3 мл 0,5% новокаїну в одному шприці. Через 2 хвилини жінка поскаржилася на відчуття нестачі повітря та знепритомніла. Дочка ввела їй 2 мл но-шпи (дротаверин), 1 мл супрастину (хлоропіраміну гідрохлорид) та 4 мг дексаметазону, однак стан хворої погіршувався, тому вона викликала швидку. О 10:18 бригада швидкої медичної допомоги прибула на виклик та констатувала клінічну смерть хворої (АТ 0/0 мм рт. ст., дихання відсутнє, пульс на периферичних та центральних судинах відсутній, зіниці розширені). Вдома були розпочаті реанімаційні заходи: введено у корінь язика (доступ до вени був відсутній) адреналін (0,18% розчин 1 мл), розведений у 10 мл 0,9% розчину натрію хлориду, дексаметазон 4 мг, проводився закритий масаж серця і штучна вентиляція легень. Реанімаційні заходи дали короткотривалий позитивний результат – з'явилися поодинокі самостійні вдихи, ціаноз обличчя зменшився. Протягом транспортування хворої до лікарні їй продовжували проводити закритий масаж серця та штучну вентиляцію легень. О 10:35 її госпіталізували до центральної районної лікарні, де продовжували реанімаційні заходи: закритий масаж серця, штучну вентиляцію легень мішком Амбу, у корінь язика вводили адреналін (0,18% розчин 1 мл) та атропін (0,1% розчин 1 мл) з інтервалом 15 хвилин. Проте заходи не мали бажаного ефекту, і о 10:50 було констатовано біологічну смерть пацієнтки.

З анамнезу відомо, що жінка хворіла на інтерстиціальний фіброзний альвеоліт (ступінь фіброзу), вторинний хронічний обструктивний бронхіт, дихальну недостатність II ступеня, ішемічну хворобу серця (діастолічна дисфункція лівого шлуночка), гіпертонічну хворобу. Пацієнтка з 1999 року перебувала на диспансерному обліку і періодично лікувалася амбулаторно та у денному стаціонарі поліклініки, а також у регіональному фтизіопульмонологічному центрі. Також відомо, що вона раніше вже застосовувала цефтріаксон без негативних наслідків.

Причина смерті: анафілактичний шок.

Причинно-наслідковий зв'язок побічної реакції із застосуванням цефтріаксону, лідокаїну гідрохлориду, новокаїну – можливий.

Випадок 7

Виникнення побічної реакції при застосуванні аprotиніну

Підозрюваний лікарський засіб: аprotинін (ліофілізат для приготування розчину для інфузій по 10 000 АТрОд).

Опис випадку. Жінку (46 років) госпіталізували у відділення ревмокардіології з діагнозом «ревматоїдний артрит, поліартрит, активна фаза, активність II ступеня» за направленням дільничного терапевта у зв'язку з погіршенням загального стану. У стаціонарі їй почали проводити медикаментозну терапію згідно із призначеннями лікаря. О 12:15 пацієнтці внутрішньовенно струминно ввели 2 мл декскетопрофену, розведеного у 20 мл 0,9% розчину натрію хлориду, одразу після цього – 5 мл ритмокору (магнієва і калієва солі пентагідроксиапронової кислоти), розведеного у 20 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Стан хворої не погіршувався.

О 12:20 їй розпочали внутрішньовенну краплинну інфузію 20 000 ОД аprotиніну, розведеного у 150 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Через 2-3 хвилини після початку терапії пацієнтка поскаржилася на відчуття нестачі повітря, ускладнення дихання; спостерігалось почервоніння шкіри тіла, АТ знизився до 80/40 мм рт. ст.

Застосування аprotиніну припинили, був викликаний реаніматолог-анестезіолог, який розпочав реанімаційні заходи: було введено внутрішньовенно 16 мг дексаметазону та 4 мл адреналіну, внутрішньом'язово 1 мл диметролу (дифенгідраміну гідрохлорид). Після цього пацієнтку перевезли у реанімаційне відділення. Проте її стан блискавично погіршувався, спостерігалось різке зниження серцево-судинної та дихальної діяльності.

О 12:25 хвора була доставлена у відділення реанімації у стані клінічної смерті. Серцева діяльність не визначалася, спостерігалися поодинокі спонтанні вдихи. Пацієнтка була під'єднана до апарату штучної вентиляції легень, проводився зовнішній масаж серця і дефібриляція та медикаментозна терапія. О 13:15 серцева діяльність відновилася, однак о 14:25 хвора впала в кому 3-4 ступеня, а о 17:30 настала повторна зупинка серцевої діяльності і, незважаючи на проведені реанімаційні заходи, об 18:00 у хворої було зафіксовано повну арефлексію, асистолію, апное та констатовано біологічну смерть.

З анамнезу відомо, що пацієнтка протягом останніх років постійно застосовувала лікарські засоби кетанов (кеторолаку трометамін) 10 мг тричі на добу перорально, лефно (лефлуномід) 20 мг 1 раз на добу перорально та гормональні препарати.

Причина смерті: анафілактичний шок.

Причинно-наслідковий зв'язок побічної реакції із застосуванням аprotиніну – можливий.

Випадок 8

Виникнення побічної реакції при застосуванні окситоцину

Підозрюваний лікарський засіб: окситоцин, розчин для ін'єкцій, 5 МО/1 мл.

Опис випадку. Жінка (22 роки) була доставлена каретою швидкої допомоги у лікарню зі скаргами на біль у попереку, підвищення температури тіла до 37,4 °С, часте болюче сечовиділення, затримку місячних, кров'янисті виділення з піхви. Хвора була госпіталізована у гінекологічне відділення лікарні з попереднім клінічним діагно-

зом «гострий пієлонефрит, порушення оваріально-менструального циклу, залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію». Протягом доби їй було введено внутрішньом'язово одноразово цефазолон (2 г, розведений у 0,25% розчині новокаїну) після проведення проби на індивідуальну чутливість (проба негативна), папаверин (2% розчин 2 мл), платифілін (0,2% розчин 2 мл), анальгін (метамізол натрію) (50% розчин 2 мл), димедрол (1% розчин 2 мл); внутрішньовенно реосорбілакт (суміш солей і сорбітолу) 200 мл, 0,9% натрію хлорид 200 мл, метрогіл (метронідазол) 100 мл; перорально афлазин (екстракт гібіскусу) 200 мг, аспірин 0,5 г.

Наступного дня пацієнтка поскаржилася на погіршення загального стану, посилення болю у попереку та збільшення кількості кров'янистих виділень з піхви. Ультразвукове дослідження нирок та статевих органів показало гострий пієлонефрит, залозисто-кістозну гіперплазію ендометрію. Хворій було призначено проведення вишкрібання порожнини матки з метою зупинки маткової кровотечі.

Перед проведенням процедури вишкрібання жінці одноразово внутрішньом'язово ввели 2 мл папаверину, 2 мл платифіліну, 2 мл анальгину. З метою знеболення у шийку матки було введено 40 мл 0,25% новокаїну (розподілено на три введення у шийку матки). Цервікальний канал було розширено та розпочато вишкрібання порожнини матки, однак кровотеча посилилася, оскільки матка розслабилася.

У зв'язку з посиленням кровотечі хворій у шийку матки було введено 1 мл (5 МО) окситоцину, одразу після чого у неї настала зупинка серця та дихання. Вишкрібання припинили, розпочали непрямий масаж серця, штучну вентиляцію легень. Протягом 20 хвилин двічі внутрішньовенно струминно ввели 2 мл адреналіну, 2 мл атропіну, 16 мг дексаметазону, 10 мл кальцію глюконату та внутрішньовенно краплинно 200 мл натрію хлориду, 200 мл реосорбілакту. Проте проведені реанімаційні заходи не дали позитивного ефекту і було констатовано біологічну смерть пацієнтки.

Причина смерті: анафілактичний шок.

Причинно-наслідковий зв'язок побічної реакції із застосуванням окситоцину – можливий.

Випадок 9

Виникнення побічної реакції при застосуванні метотрексату

Підозрюваний лікарський засіб: метотрексат, розчин для ін'єкцій.

Опис випадку. Жінка (28 років) була госпіталізована до лікарні в ургентному порядку з діагнозом «позаматкова вагітність, кіста обох яєчників, розрив кісти правого яєчника». Після оперативного втручання з цього приводу у той самий день їй одноразово внутрішньом'язово ввели 70 мг метотрексату.

Через сім днів після застосування метотрексату на шкірі тулуба пацієнтки з'явилися петехіальні крововиливи, результати аналізу крові показали лейкопенію та тромбоцитопенію. На 13-ий день після застосування підозрюваного лікарського засобу у жінки виникли клінічні прояви крововиливу у головний мозок та коматозний стан. Через дві доби після цього вона померла внаслідок крововиливу у стовбур головного мозку на фоні апластичної анемії, лейкопенії та тромбоцитопенії.

Причина смерті: масивний крововилив у стовбур головного мозку внаслідок апластичної анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії.

Причинно-наслідковий зв'язок побічної реакції із застосуванням метотрексату – можливий.

Випадок 10

Виникнення побічної реакції при застосуванні цефтріаксону

Підозрюваний лікарський засіб: цефтріаксон (порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 1 г).

Опис випадку. Хлопчик (2005 року народження) був госпіталізований у педіатричне відділення лікарні за направленням з поліклінічного відділення з діагнозом «позагоспітальна правобічна вогнищева пневмонія середнього ступеня тяжкості, дихальна недостатність I ступеня». У лікарні йому призначили внутрішньовенно струминно: цефтріаксон по 1 г двічі на добу, анальгін по 0,7 мл, димедрол 0,7 мл, папаверин 0,7 мл, 0,9% натрію хлорид по 20 мл, но-шпу по 0,7 мл, 2% еуфілін по 1,5 мл; перорально: амбробене (амброксолу гідрохлорид) по 15 мг 1 раз на добу, мефенамінову кислоту по 1 таблетці двічі на добу при підвищенні температури тіла.

О 15:00 цього ж дня дитині внутрішньовенно струминно повільно ввели 0,7 мл но-шпи та 1,5 мл 2% розчину еуфіліну, розведених у 20 мл 0,9 розчину натрію хлориду без негативних наслідків. О 20:00 хлопчику зробили внутрішньовенну струминну інфузію 1 г цефтріаксону, розведеного у 20 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Впродовж 1 хвилини після інфузії у нього виникли клінічні ознаки анафілактичного шоку: холодний піт, синюшність шкірних покривів та слизової, частота дихання 10-12 на хвилину, частота серцевих скорочень – 50-60 уд./хв, АТ 60/40 мм рт. ст.

До педіатричного відділення викликали лікаря-реаніматолога та розпочали реанімаційні заходи: внутрішньовенно струминно ввели 0,5 мл адреналіну, розведеного у 20 мл натрію хлориду та 8 мг дексаметазону, розведеного у 10 мл натрію хлориду. Дитину перевезли у відділення реанімації та інтенсивної терапії лікарні, де було проведено інтубацію трахеї та розпочато штучну вентиляцію легень. Одночасно проводилася інфузійна терапія: дофамін 200 мг, розведений у 100 мл натрію хлориду (дозовано по 5 мкг – 10 мкг – 15 мкг/хв), 50 мг 50% розчину добутаміну (дозовано по 5 мкг – 10 мкг – 15 мкг/хв), розведений у 200 мл натрію хлориду; адреналін (1:10000 0,5 мг); атропін (0,1% розчин 0,7 мл); дексаметазон (8 мг); гідрокортизон (200 мг); норадреналін (2 мл, розведений у 200 мл натрію хлориду); натрію гідрокарбонат (4% розчин 60 мл), фуросемід (1% розчин 1 мл).

Однак попри реанімаційні заходи через 40 хвилин було констатовано біологічну смерть хлопчика.

0,9% розчин натрію хлориду, на якому розводили підозрюваний лікарський засіб, застосовувався для попередніх ін'єкцій у цього та у інших пацієнтів відділення без негативних наслідків.

Зі слів матері, дитина захворіла за три дні до госпіталізації. Удома він приймав ереспал (фенспірид), синекод (бутамірату цитрат), мефенамінову кислоту, сироп від кашлю «Доктор Мом». З анамнезу також відомо, що у 2012 році хлопчик лікувався в інфекційній лікарні (діагноз невідомий) антибіотиком цефалоспоринового ряду та отримував дезінтоксикаційну терапію без негативних наслідків.

Причина смерті: анафілактичний шок.

Причинно-наслідковий зв'язок побічної реакції із застосуванням цефтріаксону – можливий.