

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие .....	5
Список сокращений и условных обозначений.....	6
Введение.....	7
<b>Раздел I. Общие вопросы .....</b>	<b>9</b>
1.1. Критический инцидент при назначении и применении лекарственных препаратов.....	9
1.2. Некоторые аспекты профессиональной ответственности медицинских работников в рамках уголовного права .....	12
<b>Раздел II. Пропофол .....</b>	<b>15</b>
2.1. О чем предупреждает инструкция .....	15
2.2. Пропофол-индуцированный метаболический дистресс-синдром – propofol-induced metabolic distress syndrome ...	23
2.3. Судорожно-подобный синдром пропофола.....	25
2.4. Пропофол и делирий.....	27
2.5. Пропофол и кардиогенный шок.....	28
2.6. Пропофол и удлинение Q–T-комплекса.....	29
2.7. Пропофол и отек легких.....	30
2.8. Пропофол и нарушения запаха, вкуса .....	31
2.9. Цветовые эффекты пропофола.....	33
2.9.1. Пропофоловая дисколоризация мочи .....	33
2.9.2. Пропофоловая дисколоризация грудного молока .....	35
2.9.3. Пропофоловая дисколоризация волос.....	36
2.9.4. Пропофоловая дисколоризация глазного дна .....	37
2.9.5. Пропофоловая дисколоризация печени, кала .....	37
2.10. Пропофол и гипертриглицеридемия .....	38
2.11. Пропофол и панкреатит.....	39
2.12. Пропофол и гепатит .....	41
2.13. Пропофол и микроэлементы .....	42
2.14. Пропофол и несахарный диабет .....	43
2.15. Пропофол и офтальмологические эффекты .....	45
2.16. Пропофол и голосовые складки .....	46

2.17. Пропофол и приапизм .....	47
2.18. Пропофол и чихание. ....	47
2.19. Пропофол и гипертермия .....	48
<b>Раздел III. Особо любопытное .....</b>	<b>49</b>
3.1. Пропофол и седация у новорожденных. ....	49
3.2. Пропофол и выживаемость пациентов .....	50
<b>Раздел IV. Направления в терапевтической тактике .....</b>	<b>51</b>
Резюме .....	53
Список литературы .....	53
Приложения .....	54
Приложение 1. Лекарственные препараты и вещества, присутствие которых в организме может вызывать привкус «металла» .....	54
Приложение 2. Варианты дисколоризации мочи, обусловленные различными лекарственными препаратами и веществами. ....	54
Приложение 3. Некоторые продукты, травы, пищевые добавки и лекарства, способные изменить цвет грудного молока. ....	55
Приложение 4. Изменение цвета грудного молока от характера питания .....	55
Приложение 5. Запах, исходящий от больного, обусловленный присутствием в его организме определенных веществ. ....	56
Приложение 6. Лекарственные препараты и вещества, вызывающие нарушения слуха .....	56
Приложение 7. Лекарственные препараты и вещества, обладающие побочным эффектом — нистагм. ....	57

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Успешность развития системы здравоохранения, высокое качество оказания медицинской помощи определяются не только умениями и профессионализмом врача, но и возможностью применения новейших достижений в области технических разработок и лекарственного обеспечения. Однако внедрение в практику любого новшества требует длительного периода изучения его положительных и особенно — отрицательных качеств, которые могут иметь неблагоприятные последствия для здоровья и жизни пациента, определять будущее данного новшества в структуре здравоохранения в целом. Не секрет, что разработка новых технических устройств и медикаментов осуществляется в направлении их уже заранее определенных положительных эффектов. Негативные проявления на этапе разработки и испытания не всегда удается выявить в полной мере, и они могут обнаруживаться уже в последующем клиническом применении, что порой становится для пациента и врача полной неожиданностью и может привносить серьезные коррективы в процесс лечения.

Необычность и непредсказуемость описанных в монографии проявлений поражают возможным многообразием лекарственных эффектов, заставляют более внимательно относиться к оценке проводимого лечения и не всегда принимать неудачи за следствие собственной профессиональной некомпетентности или «злого» умысла, рассматриваемого при следственных действиях в рамках исковых заявлений пострадавших.

Данная монография о побочных проявлениях одного из наиболее широко используемых и прекрасно зарекомендовавших себя в практике препаратов анестезии — пропофола, несомненно, будет полезна для врачей — анестезиологов-реаниматологов, а также иных специальностей, кто фактически каждый день применяет это лекарственное средство в своей работе.

*Почетный заведующий кафедрой анестезиологии,  
реаниматологии и токсикологии детского возраста  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор*

***И.Ф. Острейков***

## ВВЕДЕНИЕ

Дорогой коллега! Если Вы думаете, что цветовая гамма обложки книги — результат творчества оформителя, так это ошибка. Автор книги позволил себе представить те цветовые вариации, которые Вы можете встретить при изменении окраса мочи или волос пациента от применения пропофола, хорошо известного и используемого Вами фактически каждый день в своей профессиональной деятельности препарата при проведении анестезии и/или седации.

Идея написания данной книги, посвященной побочным проявлениям широко используемого в анестезиологии-реаниматологии лекарственного препарата анестезии пропофола, возникла неслучайно и была предпринята сложившимся опытом его клинического применения и экспертной оценки летальных исходов, участием в судебно-медицинских экспертизах, общением с коллегами. Более чем 40 лет работы в клинической практике лечения больных, находящихся в критическом состоянии, дают автору основания сделать вывод, что порой все прикладываемые усилия в рамках современных представлений медицинской науки, клинических рекомендаций и аннотаций к лекарственным препаратам не позволяют дать убедительное обоснование получаемому результату. Сталкиваясь иногда с «необъяснимыми» и нежелательными проявлениями в заболевании или эффектах проводимого лечения, мы чаще всего предъявляем претензии к себе или коллегам в необоснованности тех или иных действий, которые, как мы полагаем, повлекли это за собой. Детальное ознакомление с инструкциями используемых препаратов в надежде найти там пояснения касаясь этих «необъяснимых» и нежелательных проявлений чаще всего не дает нам необходимой информации. Ее там нет или ввиду того, что это событие произошло впервые, или оно встречается крайне редко и не отражено должным образом в нормативной документации производителем лекарственного средства.

Знание о возможных, редко встречающихся побочных проявлениях лекарственных препаратов приобретает особую актуальность в аспекте сложившейся практики исковых требований пострадавших пациентов (их законных представителей) к лечебным учреждениям и врачам. Неудачи и неблагоприятные исходы лечения, как правило, соотносятся с ненадлежащим исполнением профессиональных обязанностей, а индивидуальные особенности пациента, обусловленные его генотипом и специфичностью реакции на «стандартно» применяемую терапию, заведо-

мо исключаются из спектра рассмотрения потенциальных причин. Тем не менее, появляющиеся в профессиональных публикациях сообщения об эффектах препаратов, не представленных в аннотациях, дают основания к учету их значимости, особенно при неблагоприятном развитии событий в лечении пациента и исходе его заболевания.

Автор постарался представить максимально возможное из доступных источников разнообразие побочных проявлений при применении препарата пропофол, встречающихся в описаниях случаев из практики, которые, вероятно, окажутся полезными при назначении лечения пациентам, оценке «необычных» исходов у них «общепринятой» терапии и профилактике подобных побочных проявлений у «аналогичных» больных.

Автор будет искренне признателен за критические замечания по представленному материалу, а также за любые сведения, касающиеся «необычных» проявлений при применении пропофола у пациентов в клинической практике, которые можно адресовать на e-mail: [1eco@inbox.ru](mailto:1eco@inbox.ru).

# Раздел I

## Общие вопросы

### 1.1. КРИТИЧЕСКИЙ ИНЦИДЕНТ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ И ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Частота ошибок в применении лекарств при анестезии у взрослых на основе имеющихся данных, представленных участниками этих событий, составляет 1 случай на каждых 133 пациента [1]. Однако надо полагать, что указанная цифра не соответствует реальному числу инцидентов ввиду отсутствия системы их регистрации, преднамеренного сокрытия, забывчивости или необязательности сбора подобной информации. Значимость и масштабность этой проблемы были отражены в исследовании Nanji K.C. и соавт. (2016), где авторы отмечают, что ошибки при использовании лекарственных препаратов встречались 1 на 20 приемов таковых и при каждой 2-й анестезии, из которых треть приводили к реальному вреду для пациента [2].

Ошибки, связанные с приемом препаратов анестезии и опасные для жизни, чаще встречаются у детей. Повышенный риск, отмечающийся в детской практике, обусловлен необходимостью расчета индивидуальной дозы лекарственного средства в зависимости от возраста и антропометрических данных пациента (то есть для детей нет понятия «знакомой» или «обычной» дозы), а также тем, что для большинства анестезиологов-реаниматологов оказание медицинской помощи педиатрическим пациентам — спорадические случаи [3]. Вес пациента (особенно ребенка) в назначении лекарственного препарата имеет ключевое значение и должен быть достоверно и гарантированно зафиксирован в медицинской карте и карте анестезии у всех плановых больных [4]. В оценке веса использование соответствующих формул менее информативно [5], в связи с чем желательно применять методы, позволяющие определить тощую массу тела (например, оценку веса по длине тела [6] или биоимпедансо-

метрию), которая лучше коррелирует с внеклеточным объемом, чем измеренный вес. Это имеет решающее значение в распределении у пациента по органам и системам лекарств экстренной помощи, анальгетиков и анестетиков [7], а также значимо для детей, страдающих ожирением.

Часто опасные отклонения (в 10 раз и более) дозировок при назначении препарата возникают, если берутся небольшие объемы из упаковки «стандартного» — официального раствора [8] либо вследствие путаницы лекарственных средств по ряду причин:

- «похожий» внешний вид ампул или упаковок;
- близкие, «похожие» по звучанию наименования препаратов;
- ошибочно предполагаемое или ошибочное место хранения лекарственных средств;
- ошибочно ожидаемый или ошибочный образ действий медицинского персонала [9, 10];
- ошибочная замена лекарственных препаратов с добавками (например, местные анестетики или обезболивающие свечи) на эквивалентные без добавок и наоборот;
- отсутствие маркировки шприца с указанием на ней содержащегося в нем средства [11].

Определение правильной дозы лекарственного препарата — наиболее важная составляющая, несоблюдение которой проявляется самым высоким уровнем ошибок, опасных для жизни [12, 13]. Они нередко возникают в расчетах дозы препарата, обусловленные неправильной установкой десятичной запятой (точки) в полученном значении, что может привести к фатальным последствиям [14–16]. В отличие от других областей медицины [17], применение препаратов анестезии имеет потенциально больший риск, так как весь процесс в большинстве случаев осуществляется одним человеком [18].

Доводы о том, что повышенный риск назначения и применения препаратов анестезии компенсируется их ограниченной номенклатурой, частым и повторяющимся использованием, несостоятельны ввиду продолжающегося поступления сообщений о высоком уровне ошибок. В связи с этим крайне важны базовые педиатрические, фармакологические знания (показания, противопоказания и рекомендации по дозировке для каждой возрастной группы). Помимо расширения фармакологических знаний, важно повышение бдительности медицинского персонала в отношении актуальных вопросов безопасности лекарственных средств [15, 20–22].

В аналитическом обзоре ошибок назначения и применения лекарственных препаратов Kaufmann J. с соавт. (2017) указывают, что это случается и тогда, когда игнорируют парадоксальные реакции, взаимодей-

ствии с другими лекарствами, аллергию. Необходимая осмотрительность должна присутствовать в получении и оценке значимости информации обо всех возможных состояниях и эффектах, связанных с лекарственной терапией [19]. Определенным положительным решением в данном направлении служат компьютеризированные системы ввода назначений врачей [23, 24], особенно интегрированные в базу данных возрастных (например, педиатрических) фармакологических рекомендаций [25, 26], способные предупреждать о возможном взаимодействии между назначенным лекарством и индивидуальным состоянием пациента, отраженном в информационной системе, содержащей его личные данные [23–25].

Отсутствие пациент-ориентированной системы коммуникации среди медицинского персонала, жесткая иерархия принятия решений могут наносить реальный вред больному, когда сотрудник, знающий о возможной проблеме, но находящийся ниже в иерархической структуре принятия решений, не может или не решается противоречить вышестоящему по служебному положению коллеге [19]. Calhoun A.W. с соавт. (2014) представляют описание случая возникновения опасной для жизни ошибки вследствие того, что при назначении лечения опытным врачом педиатрического отделения неотложной помощи пациенту с суправентрикулярной тахикардией вместо аденозина ввели амиодарон. При этом несколько участников консилиума, звавшие об этой ошибке, не осмелились указать на нее руководителю, давшему это назначение, что привело у пациента к опасным для жизни тяжелой гипотонии и брадикардии. Этот реальный случай демонстрирует важный аспект вероятных последствий «непрекращаемости» распоряжений авторитетной фигуры, который наблюдают во множестве различных областей [28].

Более 80% медицинских ошибок, связанных с использованием препаратов при анестезии, как указывают в своей работе Leahy I.C. с соавт. (2018), обусловлены либо неправильной дозировкой (55%), либо неверным назначением лекарств (28%), а еще 9% ошибками, вызванными «известными аллергенами», то есть когда пациент с ранее подтвержденной аллергией на лекарственный препарат получает его в назначении и/или продолжает принимать. Авторы отмечают, что в назначении и использовании неправильных доз часто фигурируют опиоиды (14%), внутривенные анестетики (14%), анальгетики (12%) или антибиотики (8%) [29]. Участие нескольких специалистов в применении лекарств служит фактором, способствующим ошибкам лечения, примерно в 20% случаев, что представляется как результат плохой коммуникации [30, 31].

Пожалуй, никакие правила, как бы строги они ни были и как бы строго ни исполнялись, не могут в полной мере обеспечить безопасность от ошибок. Большинство мер, используемых для повышения безопасности

в применении лекарств, которые изучались в исследованиях и представлены в различных публикациях, существенно снижали частоту ошибок, но ни одна из них не могла их полностью устранить. Фундаментальное знание препарата и рисков его применения может в значительной мере снизить, но не устранить вероятность ошибки, связанной с его использованием. Остается серьезной проблемой применение лекарств off label по назначениям, не указанным в инструкции к ним, особенно в детской практике. Настоятельно рекомендовано практикующим специалистам знать возрастные (преимущественно у детей) различия фармакокинетики и фармакодинамики используемых препаратов, внимательно следить за любыми новыми разработками и быть в курсе любых новых данных, касающихся безопасности лекарств [19].

## **1.2. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В РАМКАХ УГОЛОВНОГО ПРАВА**

Существует ряд оснований в рамках Уголовного кодекса РФ, по которым медицинский работник может быть привлечен к ответственности:

- причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей (ст. 109, ч. 2);
- причинение тяжкого или средней тяжести вреда здоровью по неосторожности, совершенного в результате ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей (ст. 108, ч. 2, 4);
- принуждение к изъятию органов и тканей человека для трансплантации (ст. 120);
- заражение другого лица инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) ввиду ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей (ст. 122, ч. 4);
- незаконное производство аборта (ст. 123);
- неоказание помощи больному (ст. 124);
- незаконное помещение в психиатрический стационар (ст. 128);
- нарушение неприкосновенности частной жизни с использованием своего служебного положения (ст. 137, ч. 2);
- незаконная выдача либо подделка рецептов или иных документов, дающих право на получение наркотических средств или психотропных веществ (ст. 223);
- незаконное занятие частной медицинской практикой или частной фармацевтической деятельностью (ст. 235);

- получение взятки (ст. 290);
- служебный подлог (ст. 292);
- халатность (ст. 293).

Субъектами уголовных дел среди медицинских работников, по данным уголовной практики за 2017–2021 гг., наиболее часто становились представители следующих специальностей [32–35]:

- хирург;
- анестезиолог-реаниматолог;
- терапевт;
- акушер-гинеколог;
- фельдшер отделения скорой помощи.

Результаты судебной практики свидетельствуют, что чаще всего (более 90%) возбуждение уголовных дел с участием медицинских работников обусловлено следующими составами преступлений:

- причинение смерти по неосторожности, совершенное вследствие ненадлежащего исполнения медицинским работником профессиональных обязанностей (ч. 2 ст. 109 УК РФ);
- выполнение работ или оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности (ст. 238 УК РФ);
- халатность (ч. 2 ст. 293 УК РФ).

Примечателен факт, что «в медицинской практике умышленные или неосторожные общественно опасные деяния медицинских работников, которые ставят под угрозу здоровье пациента, причиняют вред его жизни или здоровью или приводят к смерти, называют ятрогенными преступлениями». Хотя Законодательство РФ не предусматривает понятий «ятрогенные преступления» и «гражданско-правовые последствия ятрогенных воздействий», тем не менее соответствующие термины используют в правовых актах (например, в Следственном комитете РФ есть специальный отдел по расследованию ятрогенных преступлений, что указано, в частности, в Приказе Следственного комитета РФ от 8 октября 2020 г. № 106).

Отдельно трактовку термину «ятрогения» давал Минздрав России: это любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств либо процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидизации или смерти; осложнения медицинских мероприятий, развившиеся в результате как ошибочных, так и правильных действий или бездействия врача (Письмо № 14-1/10/2-6632).

В законодательстве отсутствует понятие «врачебная ошибка», в теории права есть разные подходы к его толкованию. Так, например, к категории

врачебных ошибок относят «ненадлежащее исполнение лицом своих профессиональных обязанностей, приводящее к причинению по неосторожности смерти или тяжкого вреда здоровью либо к заражению другого лица ВИЧ-инфекцией (ч. 2 ст. 109, ч. 2 ст. 118 и ч. 4 ст. 122 Уголовного кодекса РФ)» [32].

По какой бы из трех (см. выше) наиболее часто задействованных в практике статей Уголовного кодекса РФ ни привлекались медицинские работники, независимо от наличия или отсутствия таких понятий, как «ятрогения» и «врачебная ошибка» и даже в случае назначения лекарственного средства в рамках его инструкции, возникновение у пациента нежелательного проявления, не описанного в инструкции на данный препарат, может трактоваться как нежелательное или неблагоприятное последствие профилактических, диагностических и лечебных вмешательств, причинение вреда по неосторожности.