

СЛУЧАЙ «СИНДРОМА ИНФУЗИИ ПРОПОФОЛА» У РЕБЕНКА 10 ЛЕТ

С. С. Постников¹, М. Н. Костылева¹, Г. П. Брюсов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова,
Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница»,
Москва, Россия

Статья поступила 13.09.2016. Принята к печати 16.10.2016

Резюме: Приведено описание случая редкой серьезной нежелательной реакции, «синдрома инфузии пропофола» (PRIS), проявления которого ранее не были описаны в литературе — нейротоксический эффект в виде глубокой комы. Реакция возникла у ребенка в возрасте 10 лет на фоне длительной инфузии пропофола и превышения его дозы. Представлены данные литературы относительно этиологии и патогенеза этого синдрома, а также обсуждаются возможные факторы, обусловившие особенности течения в представленном клиническом случае.

Ключевые слова: нежелательная реакция; пропофол; нейротоксическое действие; кома; ребенок.

Библиографическое описание: Постников СС, Костылева МН, Брюсов ГП. Случай «синдрома инфузии пропофола» у ребенка 10 лет. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (4): 5–10.

Пропофол — лекарственное средство для неингаляционного наркоза, применяемое для поддержания анестезии и обеспечения седативного эффекта у больных, находящихся на ИВЛ [1]. Вследствие благоприятных фармакодинамических (ФД) и фармакокинетических (ФК) свойств — быстрого (через 30–60 с) начала действия и поддержания седации в течение всего периода инфузии — пропофол активно используется в анестезиологии [2, 3].

Однако в редких случаях (6%) [3] его применение сопровождается тяжелыми нежелательными реакциями (НР), к числу которых относится «синдром инфузии пропофола» (propofol infusion syndrome, PRIS) [4]. Этот синдром возникает при определенных условиях (доза пропофола > 4 мг/кг/час и длительность применения > 48 часов) и характеризуется почечной и сердечной недостаточностью, метаболическим ацидозом и рабдомиолизом [3, 5].

В качестве других возможных проявлений PRIS указываются также лихорадка, гиперлипидемия и увеличенная печень [4, 7]. Основными (кроме дозы) предрасполагающими факторами PRIS являются: детский возраст, тяжелые фоновые заболевания ЦНС и респираторной системы, длительное использование катехоламинов и ГКС, недостаточное поступление углеводов и субклиническая митохондриальная недостаточность. Указанные

факторы плюс мужской пол считаются предикторами смерти при синдроме инфузии пропофола [6].

Выдвигаются несколько предположений о природе этого синдрома:

1. Повреждение пропофолом митохондриального аппарата клетки с блокадой β-окисления жирных кислот, их кумуляцией и оказанием ими токсического действия.

2. Нарушение тканевой оксигенизации. Пропофол увеличивает потребность печени в кислороде, и одновременно ингибирует глюконеогенез, особенно из аланина и лактата (лактат-ацидоз); оба этих процесса в итоге нарушают образование АТФ, негативно воздействуя на клетки сердечной мышцы и скелетной мускулатуры (рабдомиолиз).

3. Дефицит углеводов, что заставляет организм переключаться на метаболизм жиров в качестве источника энергии с накоплением жирных кислот.

4. Различного рода стрессы (как первичный фактор) — сепсис, панкреатит, астма, травма (в том числе операционная), тяжесть заболевания и осложнения, с ним связанные, повышают уровень эндогенных стероидов и катехоламинов (а также нарушают их связь с соответствующими рецепторами), которые и оказывают повреждающее действие на сердечную и скелетные мышцы. Пропофол в этой ситуации играет роль триггера [3, 5, 7].

Мы наблюдали PRIS, обусловленный prolonged инфузией пропофола и превышением его дозы.

Мальчик О. А., 10 лет, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии 10.02.2016 г. в 16 часов после операционной пластики пищевода толстой кишкой.

С целью седации ребенку, находящемуся на ИВЛ, вводился 1% пропофол в виде инфузии: с 10.02 по 12.02.2016 г. из расчета 4,4 мг/кг/час, а 13.02 дважды из расчета 5,3 мг/кг/час и 6,8 мг/кг/час. На следующий день, 14.02., препарат был отменен, а седация в дальнейшем (до 17.02.2016 г.) осуществлялась диазепамом.

Симптоматика PRIS на фоне введения пропофола и после его отмены развивалась следующим образом. Уже на 2-ой день (11.02) инфузии пропофола отмечалось повышение температуры тела до 38,2 °C и снижение артериального давления (АД) до 90/50 мм.рт.ст., а на следующий день (12.02) диурез уменьшился до 400 мл/сут., появилась пастозность лица, цвет мочи приобрел зеленоватый оттенок.

Пик проявлений PRIS пришелся на 14.02–15.02, когда больной впал в кому, было отмечено нарастание отеков, увеличение размеров печени и селезенки, дальнейшее падение сердечной деятельности (АД 70/40 мм.рт.ст., брадиаритмия, снижение сократительной способности миокарда до 56 %, на ЭКГ — блокада правой ножки пучка Гиса). В анализе крови — характерные для PRIS изменения: pH 7,3, лактат 9,3, дефицит оснований 8,5, КФК 4006 МЕ/л, мочевины 13 ммоль/л, АлАТ 648 МЕ/л, АсАТ 1318 МЕ/л. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга выявила отек вещества мозга; ЭЭГ показала региональную эпилептиформную активность в височных областях с тенденцией к синхронизации, сопровождающуюся тоническим напряжением конечностей.

Необходимо отметить, что инфузии пропофола проходили на фоне трудно корригируемой тяжелой железодефицитной анемии (ЖДА): Hb 72 г/л, эритроциты $2,8 \cdot 10^{12}$ /л, железо 4,8 ммоль/л.

Проводилось интенсивное лечение диуретиками (фуросемид, маннитол), кардиотониками и вазопрессорами (добутамин, норадреналин), применялись кардио- (карнитин), и гепатопротективная терапия (адemetионин),

инфузионная терапия с использованием больших количеств (500–1200 мл) 5–10–20 % глюкозы и парентеральное питание (в период инфузии пропофола с 10.02 по 13.02 — Каби-вен, содержащий растительные жиры), переливалась эритромаасса.

К 17.02 удалось полностью стабилизировать гемодинамику, ликвидировать отеки, вернуть сознание, хотя временами отмечалось психомоторное возбуждение. Наряду с этим продолжали нарастать печеночные ферменты (АлАТ 2800 МЕ/л, АсАТ 6012 МЕ/л) и КФК — 7977 МЕ/л, в связи с чем 17 и 18 февраля было проведено два сеанса плазмафереза, после чего полностью восстановилось сознание, исчезло психомоторное возбуждение, и стало возможным самостоятельное дыхание, а еще через 10 дней (к 29.02) нормализовались лабораторные показатели: АлАТ 52 МЕ/л, АсАТ 34 МЕ/л, КФК 50 МЕ/л, мочевины 3,5 ммоль/л.

При всей очевидности PRIS в приводимом случае — развитие на фоне превышения дозы и длительности введения пропофола, повышение температуры тела, рабдомиолиз, увеличение печени, сердечная и почечная недостаточность, лактат ацидоз — можно отметить некоторые особенности синдрома у данного больного, требующие уточнения и разъяснения.

Прежде всего, необходимо отметить тяжесть нейротоксического эффекта пропофола в виде глубокой комы (не описанной в доступной нам литературе), которую мы связываем именно с этим препаратом, т.к. больной находился на обычной вентиляции, сердечная и почечная недостаточность носили умеренный характер, а печеночная недостаточность была парциальной — гипопропротеинемия (47,6–52,4 г/л при норме в данном возрасте 60–80 г/л). Так как пропофол интенсивно (97 %) связывается с белками плазмы крови, то введение препарата в условиях гипопропротеинемии увеличивало его свободную фракцию и усиливало нейротоксичность.

Кроме того, тяжелая анемия, наблюдавшаяся у нашего больного, могла усилить гипоксию мозга, и тем самым утяжелить нейротоксичность пропофола.

Возникающее при PRIS увеличение печени R. Bray (1998) объясняет ее жировой инфильтрацией из-за высокого содержания липидов в лекарственной форме пропофола.

Эта точка зрения казалось бы тем более вероятна, учитывая тот факт, что наш пациент получал Кабивен — липидсодержащую смесь для парентерального питания — синдром жировой перегрузки.

Однако, нам кажется, возможно и другое толкование гепатомегалии в нашем случае: увеличение печени со значительным повышением трансаминаз мы объясняем тем, что как и все другие препараты, интенсивно метаболизирующиеся в печени (НПВС, антиконвульсанты), пропофол, подвергаясь биотрансформации более чем на 90% с образованием активного метаболита, способен оказывать прямой повреждающий, гепатотоксический эффект. Подтверждает эту точку зрения и то обстоятельство, что у нашего пациента применялись инфузионные растворы с высоким содержанием углеводов, ингибирующих жировой обмен в печени, при этом уровень триглицеридов в сыворотке на высоте PRIS составлял 1,73 ммоль/л (нормальное значение). К тому же в настоящее время используются эмульсии пропофола с более низким содержанием жира — 1 % (вместо прежних 2 % и 4 %).

В 1998 г. R. Bray, описав первые 18 случаев PRIS, выдвинул предположение, что мышечные повреждения следует считать критерием диагностики этого синдрома. Но неизбежным следствием рабдомиолиза является так называемая миолитическая почка и почечная недостаточность (ПН) — хорошо известные феномены и при приеме других лекарственных средств — статинов, наркотиков (кокаин, героин, метадон), преднизолона [8].

Кроме того, в нашем случае в условиях тяжелой, трудно корригируемой ЖДА происходило неадекватное усвоение кислорода скелетными мышцами, что способствовало (как и последующее применение диазепама) поддержанию рабдомиолиза [9].

Поэтому при изучении и описании случаев PRIS нужно конкретно указывать причину ПН, что должно побудить врачей интенсивной терапии к необходимым действиям.

Необходимо отметить отсутствие липемии среди начальных признаков PRIS (триглицериды на высоте синдрома — 1,73 ммоль/л), несмотря на то, что наряду с 1 % жировой эмульсией пропофола больному вводилась липидсодержащая смесь Кабивен.

Возможное объяснение этому феномену видится в том, что с 1-ого дня пребывания в РАО в состав инфузионных растворов входили большие количества (500–1200 мл) 5, 10 и 20 % глюкозы, а, как известно, «жиры сгорают в пламени углеводов» [10].

Интересно, что и другие авторы [3, 5] также не упоминают липемию среди основных признаков PRIS, что предполагает «вину» самого пропофола (а не жирового компонента этого препарата) в формировании PRIS. Тем самым, синдром инфузии пропофола можно отнести к НР типа А, возникающих при передозировке препарата, а не за счет его липотоксичности.

Приводя данные о 13 случаях PRIS, B. Vassile только у 3-х из них указывает на липемическую сыворотку.

По-видимому, именно в таких случаях можно предполагать врожденные нарушения β-окисления жирных кислот в митохондриях с их кумуляцией и склонностью к эндогенной липемии, которая усиливается после введения жировой эмульсии пропофола. А липемия сама по себе может нарушать потребление O_2 митохондриями, способствуя развитию синдрома, т.е. введение пропофола выявляет ту самую латентную митохондриальную недостаточность, которая относится R. Bray к главным факторам риска PRIS.

При обсуждении вопроса о целесообразности применения карнитина при PRIS в качестве кардиопротектора, следует учитывать, что с одной стороны, его эндогенный пул у нашего больного мог быть обеднен вследствие недостаточности основных продуцентов карнитина (печень, мозг, почки) и дефицита железа — обязательного участника синтеза карнитина. Кроме того, эндогенный карнитин лишь на 25 % удовлетворяет потребность организма в нем и поэтому необходимо его экзогенное поступление [10].

Вместе с тем, во-первых, именно скомпрометированная почка (ОПН у нашего пациента) позволяет не только сохранить продуцированный в организме карнитин, но и кумулировать его, т.к. карнитин целиком выводится ренальным путем: 75 % в виде свободного соединения и 25 % в виде метаболитов.

Во-вторых (и это главное), в условиях инфузии пропофола, хотя и происходит частичное превращение свободных жирных кислот в длинноцепочечный ацил-СоА и последую-

щее его соединение с карнитином с образованием ацил-карнитина, дальнейший его метаболизм блокируется пропофолом. Результирующее накопление неутилизованных свободных жирных кислот и ацил-карнитин-новых комплексов оказывает токсический эффект на сердечную и скелетные мышцы [12–14].

Усилить кардиотоксичность могла и тяжелая операционная травма (пересадка пищевода, требовавшая вмешательства на брюшной и грудной полостях) в результате стрессовой кардиомиопатии, в основе которой лежит симпатикотония с вторичной (эндогенной) катехоламиновой токсичностью [5].

Таким образом, приведенные данные не подтверждают необходимость применения карнитина в период инфузии пропофола и развития PRIS.

По ведению больных с PRIS, среди мер, рекомендуемых для лечения, упоминаются гемодиализ и кардиоваскулярная поддержка [15].

Мы считаем, что этот список необходимо дополнить: в силу возможного гепатотоксического действия пропофола — адеметионин; в случае выявления липемии — введение растворов глюкозы из расчета 6–8 мг/кг, поскольку именно это количество углеводов, по мнению Kam PCA и Cardone D способно ингибировать метаболизм жиров в печени [15]. Необходимо также в этом случае воздержаться от использования для парентерального питания липидсодержащих растворов.

У больных с факторами риска, изложенными в начале статьи, скорость инфузии пропофола не должна превышать 4 мг/кг/час при ее продолжительности не более 48 часов.

Необходимо также в процессе седации пропофолом контролировать уровень триглицеридов, КФК и уровня белка, поскольку даже без превышения дозы в случае гипопро-теинемии концентрация свободной фракции пропофола может достичь токсического уровня.

Заключение: с учетом описываемого случая, а также данных других авторов можно предположить существования двух форм синдрома инфузии пропофола [3, 5].

1. Липемическая форма — с исходным (врожденным) нарушением β -окисления липидов в митохондриях (митохондриальная недостаточность), когда любая доза жировой

эмульсии пропофола, играя пусковую роль, может вызвать PRIS.

2. Форма без исходной и последующей липемии, когда развитие PRIS обусловлено передозировкой пропофола-дозозависимый вариант (нежелательные реакции типа А)

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению пропофола. Государственный реестр лекарственных средств России [Интернет]. 2016 (дата обращения 01.09.2016). Доступно на: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
2. Михайлов ИБ. Основы фармакотерапии детей и взрослых. Руководство для врачей. М.: Сова; 2005. С. 731–3.
3. Mike LA. Propofol-related infusion syndrome. Practical gastroenterology Jan 2010; 16–24.
4. Bray R. Propofol infusion syndrome in children. Paediatric Anaesthesia 1998; 8: 491–9.
5. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. Intensive Care Med. 2003; 29: 1417–25.
6. Колесникова ЕЮ, Журавлева ЕО, Асецкая ИЛ, Затолочина КЭ. Выявление и оценка случаев злокачественной гипертермии в условиях анестезиологического пособия: анализ базы данных спонтанных сообщений. Безопасность и риск фармакотерапии 2015; 3: 5–12.
7. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R et al. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. Crit Care Med. 2008; 36 (8): 2281–7.
8. Постников СС, Костылева МН, Грацианская НА. Лекарственные болезни почек. Детская больница 2015; 61 (3): 45–50.
9. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale GD, Pulsford AH. The propofol infusion syndrome: the facts their interpretation and implications for patient care. European Journal of anaesthesiology 2006; 23: 990–8.
10. Рачев К, Тодоров Й, Статева Ст. Обмен веществ в детском возрасте. София: Академическая пресса 1962. С. 113–39.
11. Брин ИЛ, Неудахин ЕВ, Дунайкин МЛ. Карнитин в педиатрии. Исследования и клиническая практика. М.: Медпрактика-М; 2015.
12. Копелевич ВН. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению. Укр. биохим. журн. 2005; 4: 77–8.
13. Спасов АА, Иежица ИН. Стерефармакологические особенности карнитина. Российский физиологический журнал 2005; 91 (12): 1469–80.
14. Гармаева ВВ. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 5: 21–6.
15. Kam PCA and Cardone D. Propofol infusion syndrome. Review article. Anaesthesia 2007; 62: 690–701.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Постников Сергей Сергеевич. Профессор кафедры клинической фармакологии, академик РАН, д-р мед. наук, профессор.

Костылева Мария Николаевна. Заведующая учебной частью кафедры клинической фармакологии, ассистент, канд. мед. наук.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница». Российская Федерация, 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117.

Брюсов Глеб Павлович. Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Постников Сергей Сергеевич, rsmu@rsmu.ru

«PROPOFOL INFUSION SYNDROME» — CASE IN A CHILD OF 10 YEARS

S. S. Postnikov¹, M. N. Kostyleva¹, G. P. Bryusov²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution «Russian Pediatric Clinical Hospital», Moscow, Russia

Summary: A case description of a serious adverse reaction «propofol infusion syndrome» (PRIS), the existence of which has not been previously described in the literature — neurotoxic effect of deep coma is present. The reaction occurred in a child aged 10 years on the background of prolonged infusion of propofol and excess dose. The data of the literature regarding the etiology and pathogenesis of this syndrome, as well as possible factors responsible for features of the course in the present clinical case are presented.

Key words: adverse reaction; propofol; neurotoxicity; coma; child.

For citation: Postnikov SS, Kostyleva MN, Bryusov GP. «Propofol infusion syndrome» — case in a child of 10 years. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (4): 5–10.

REFERENCES

1. Propofol Label Information [Internet]. 2016 (cited 01 Sep 2016). Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
2. Mikhailov IB. Basics of pharmacotherapy for children and adults. Guidelines for medical doctors. Moscow: Sovnakh; 2005 (in Russian).
3. Mike LA. Propofol-related infusion syndrome. *Practical gastroenterology* Jan 2010; 16–24.
4. Bray R. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatric Anaesthesia* 1998; 8: 491–9.
5. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1417–25.
6. Kolesnikova EYu, Zhuravleva EO, Asetskaia IL, Zatolochina KE. Identification and assessment of cases of malignant hyperthermia triggering under anaesthetic management: analysis of spontaneous reporting database. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2015; 3: 5–12 (in Russian).
7. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R et al. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med.* 2008; 36 (8): 2281–7.
8. Postnikov SS, Kostyleva MN, Gratsianskaya NA. Medical renal disease. *Children's hospital* 2015; 61 (3): 45–50 (in Russian).
9. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale GD, Pulsford AH. The propofol infusion syndrome: the facts their interpretation and implications for patient care. *European Journal of anaesthesiology* 2006; 23: 990–8.
10. Rachev L, Todorov Th, Stateva St. *Metabolism in childhood.* Sofia; 1962.
11. Breen IL, Neudakhin EV, Dunakin ML. Carnitine in pediatrics. Research and clinical practice. Moscow: Medpraktika-M; 2015 (in Russian).
12. Kopelevich VM. Vitamin-like compound L-carnitine and acetyl-L-carnitine: from biochemical studies to medicine. *Ukr. Biochem. Journal* 2005; 4: 77–8.
13. Spasov AA, Iezhica IN. Stereopharmacological features of carnitine. *Russian physiol. journal.* 2005; 91 (12): 1469–80 (in Russian).
14. Garmayeva MM Features of the biosynthesis, metabolism and functions of carnitine in the body of the fetus and newborn. *Russian bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2007; 5: 21–6 (in Russian).
15. Kam PCA, Cardone D. Propofol infusion syndrome. Review article. *Anaesthesia* 2007; 62: 690–701.

AUTHORS

Pirogov Russian National Reserch Medical University. Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russian Federation.

Postnikov SS. Professor of Department of Clinical Pharmacology of Russian State Medical University. DSc, Prof.

Kostyleva MN. Head of curriculum of the Department of Clinical Pharmacology of Russian State Medical University in the State Budgetary Healthcare Institution «Russian Pediatric Clinical Hospital». PhD.

State Budgetary Healthcare Institution «Russian Pediatric Clinical Hospital». Leninskij avenue, 117, Moscow 117997, Russian Federation

Bryusov GP. Head of Department of reanimation and intensive therapy.