

О.А. Лоскутов¹, В.Г. Колесников²¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ;²Новопсковське РТМО, с. м. т. Новопсков

Синдром інфузії пропофолу: етіологія, клініка, профілактика

Пропофол було зареєстровано у США ще в 1989 році. Він добре зарекомендував себе як ефективний внутрішньовенний гіпнотик короткої дії. Сьогодні завдяки таким позитивним характеристикам препарату, як швидкий початок дії (приблизно 30 секунд), швидка фаза розподілу (2–4 хвилини), короткий період напіввиведення (30–60 хвилин), він успішно використовується для ввідного наркозу, підтримання анестезії та для забезпечення безперервної седації пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) [1].

Рівень безпеки препарату було підтверджено в 14 клінічних випробуваннях за участі 550 пацієнтів, що перебували на лікуванні у ВІТ [2]. Шість із цих досліджень, що були виконані в США і Канаді, стали основою для лікарських рекомендацій з клінічного використання пропофолу і є підтвердженням профілю безпеки препарату [2].

Однак в 1992 році T.J. Parke і співавтори опублікували статтю, в якій висловили припущення про наявність взаємозв'язку між інфузією пропофолу і смертністю серед дітей, у яких він використовувався як седатик і/або гіпнотик [3].

У 2006 році S.M. Corbett і співавтори повідомили про документально підверженні ускладнення, зареєстровані у 15 дорослих пацієнтів, які отримували інфузію пропофолу для седації, що супроводжувалися летальністю у понад 80% випадків [4, 5].

У недавно опублікованому науковому звіті Консультивного комітету управління з контролю за продуктами і ліками (FDA, США) звертається увага на 1139 підозрілих клінічних випадків, що трактуються як синдром інфузії пропофолу (СІП), які були пов'язані з 30% рівнем летальності [6].

Сьогодні інтерес дослідників у галузі медицини і практикуючих лікарів до СІП продовжує неухильно зростати. Проте уявлення про поширеність та етіологію СІП до цього часу залишаються невизначеними.

У цьому відношенні заслуговує на увагу робота R.J. Roberts і співавторів, в якій представлено результати

багатоцентрового дослідження щодо захворюваності на СІП [5]. Автори проаналізували історії хвороби 1017 тяжкохворих пацієнтів, які отримували пропофол для непроцедурної седації у ВІТ, і у 1,1% із них було виявлено ознаки СІП, що включали поєднання метаболічного ацидозу, серцевої дисфункції та ниркової недостатності [5]. Хоча в дослідженнях Т.А. Crozier частота виявлення СІП не перевищувала 0,37% випадків [7].

Узагальнюючи дані клінічних досліджень, M.M. Zaccheo та співавтори виявили основні етіологічні моменти, що сприяють виникненню даного синдрому [8]. У своїй роботі вони вказують, що СІП є побічним ефектом препарату, пов'язаним з високими дозами його введення (>4 мг/кг за годину або >67 мкг/кг за хвилину) та довготривалим (>48 годин) його застосуванням [8].

Як підкреслюють у своїй роботі B. Vasile та співавтори, для розвитку СІП необхідна наявність великої кількості сприятливих чинників, що супроводжують критичні стани і відіграють роль «тригера» у розвитку зазначених побічних ефектів пропофолу [9]. Присутність супутніх «тригерних чинників» необхідна для запуску патофізіологічного каскаду, який в кінцевому результаті і може привести до маніфестації клінічного синдрому, відомого як СІП.

Так, на думку Р.С. Kam і співавторів, до провокуючих чинників у пацієнтів, які перебувають на лікуванні у ВІТ, можна віднести використання катехоламінів і глюкокортикоїдів [10]. Аналіз, проведений K. Ahlen і співавторами, додатково вказує на те, що даний синдром виявляється переважно пов'язаним з недостатньою оксигенациєю тканин (вторинною після гемодинамічних порушень та/або серцево-судинної недостатності) і часто реєструвався у хворих з дефіцитом процесів окислення [11].

Структурно-схематично етіопатогенез СІП представлено на рисунку.

За деякими повідомленнями, підвищення потреби у препараті може бути показником ліпемії, яка, в свою

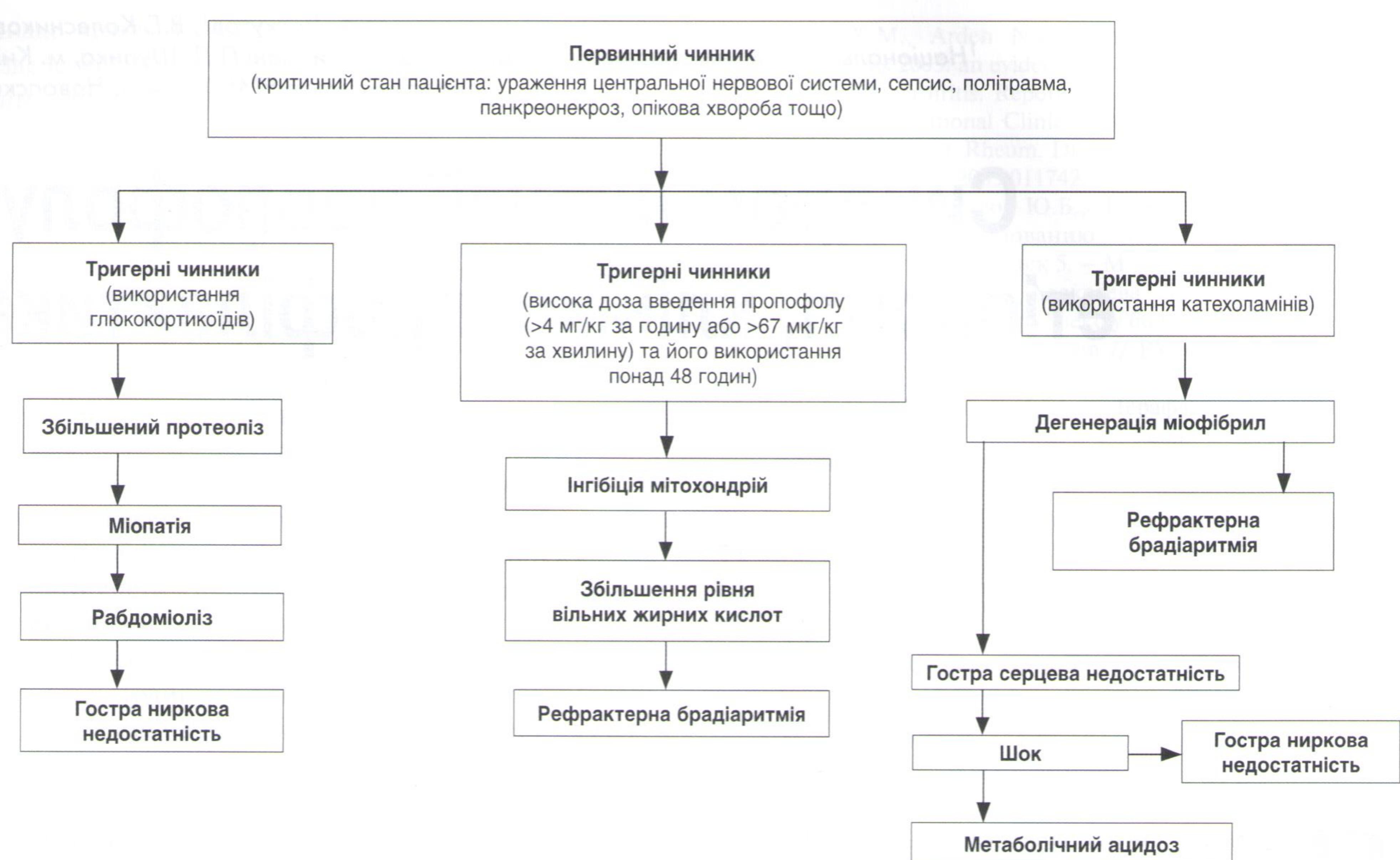


Рисунок. Етіопатогенез СІР (за М.М. Zaccheo та D.H. Bucher [8])

чергу, найчастіше є наслідком ураження печінки [12]. Одним із запропонованих пояснень розвитку даної толерантності є той факт, що введений пропофол, добре розчинний у жирах, активно зв'язується ліпідами сироватки крові, в результаті чого зменшується концентрація препарату в метаболічно активних зонах, що призводить до зменшення загального ефекту седації [12]. Ліпемія, яка виявляється у хворих, що знаходяться в критичному стані і які отримують пропофол, є передбачуваною, піддається терапії та не є наслідком так званої «токсичності пропофолу» [11]. Вона сама по собі може порушувати мітохондріальне споживання кисню і таким чином поглиблювати проблеми його утилізації, стимулюючи розвиток ознак «синдрому» і сприяючи його рефрактерній природі.

Коли СІР було описано вперше, клінічні симптоми, про які повідомлялося, складалися з брадіаритмії, метаболічного ацидозу та серцевої недостатності, що призводило, в кінцевому результаті, до летального кінця [3]. З часом визначення СІР стало включати такі клінічні ознаки [8, 11]:

- нез'ясований тяжкий метаболічний ацидоз;
- лактатацидоз;
- прогресуюча та рефрактерна брадикардія;
- рефрактерна серцева недостатність і/або серцево-судинний колапс;
- гостра ниркова недостатність;
- гепатомегалія;
- гіпертригліцидемія;
- ознаки м'язового ушкодження (гострий некроз скелетних м'язів): підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), міоглобулінемія та/або міоглобінурія;
- лихоманка.

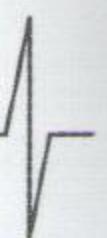
Слід зазначити, що нез'ясований метаболічний ацидоз (за відсутності ознак шоку), лактатацидоз після початку інфузії пропофолу і підйом сегмента ST у правих грудних

відведеннях (V1–V3) можуть бути першими маркерами початку розвитку СІР [7, 13]. Збільшення печінки внаслідок її жирової інфільтрації є загальною, але часто недооцінюваною ознакою, яка, за даними T.M. Kang, зустрічається у 82% пацієнтів із СІР [14].

Хоча точні патофізіологічні механізми СІР невідомі, є клініко-експериментальні підстави вважати, що пропофол може викликати дисфункцію дихального ланцюга мітохондрій, що призводить до виснаження продукції АТФ і клітинної гіпоксії в таких тканинах, як серце і м'язи [15]. М'язові біоптати і результати дослідження жирового обміну у пацієнтів із СІР нагадують ті, що отримані у пацієнтів з ознаками мітохондріальної цитопатії та набутою недостатністю карнітину [7, 10]. Ці розлади можуть бути викликані або посилюватися метаболічним стресом, високою енергетичною потребою організму при низьких запасах глікогену, високою біодоступністю жирів, що надходять поряд з інфузією пропофолу [9].

Профілактика СІР має першочергове значення для зменшення випадків проявів можливих побічних дій пропофолу. Хоча пропофол і був схвалений Консультивним комітетом управління з контролю за продуктами і ліками (FDA, США) для використання як седаційний препарат у пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії, але слід пам'ятати, що саме лікарі несуть повну відповідальність за його безпечне використання в межах рекомендованих керівних принципів.

Для зменшення ймовірності виникнення СІР не слід використовувати для седації високі дози пропофолу (>4 мг/кг на годину, або >67 мкг/кг на хвилину протягом понад 48 годин). Водночас особливу увагу слід приділяти пацієнтам, які перебувають у критичному стані, і тим, які отримують глюкокортикоїди та/або катехоламіни.



Товариство «Critical Care Medicine» у своїх практичних рекомендаціях для пацієнтів, у яких для седації використовується інфузія пропофолу, настійно рекомендує з другого дня інфузії препарату щодоби визначати рівень тригліцидів у сироватці крові, оскільки гіпертригліцидемія може бути раннім маркером розвитку СІП [16].

У разі підвищення рівня ліпідів у плазмі крові необхідно застосовувати менші дози пропофолу або використовувати його 2% форми випуску, які мають у два рази менше ліпідне дозування.

Подібної тактики, заснованої на наданні переваги 2% інфузійній формі пропофолу, рекомендується дотримуватися і при проведенні інтраопераційної внутрішньовеної анестезії пропофолом. Дані рекомендації засновані на роботі I. Oztürk і співавторів, які у своїх дослідженнях показали, що через 2 години після проведення тотальної внутрішньовеної анестезії пропофолом рівень тригліцидів сироватки крові зростав у середньому на 30,5% і повертається до вихідного рівня тільки через 6 годин після закінчення операції [17]. І хоча автори даної статті роблять висновок про те, що сама по собі тотальна внутрішньовена анестезія на основі пропофолу є безпечною і ефективною, однак, з нашої точки зору, недоцільно недооцінювати факт достовірного підвищення рівня тригліцидів у сироватці крові, особливо у пацієнтів з патологією печінки та/або з розладом ліпідного обміну різної етіології, в яких зниження ліпідного інтраопераційного навантаження можна досягти, використовуючи для анестезії 2% форми пропофолу.

Література

1. Marik P.E. Propofol: therapeutic indications and side-effects // Curr. Pharm. Des. – 2004. – Vol. 10, №29. – P. 3639–3649.
2. AstraZeneca. Core data sheet: DIPRIVAN 10 mg/mL (1%) and 20 mg/mL (2%) emulsion for injection or infusion. – <http://www.anaesthesia-aZ.com/sites/156/imagebank/typearticleparam509637/CDS+Diprivan.pdf>. – Created November 2006. Accessed March 5, 2008.
3. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports / Parke T.J., Stevens J.E., Rice A.S. [et al.] // BMJ. – 1992. – Vol. 305, №6854. – P. 613–616.
4. Survival of propofol infusion syndrome in a head-injured patient / Corbett S.M., Moore J., Rebuck J.A. [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34, №9. – P. 2479–2483.
5. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study / Roberts R.J., Barletta J.F., Fong J.J. [et al.] // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37, №5. – R169.
6. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome / Fong J.J., Sylvia L., Ruthazer R. [et al.] // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36, №8. – P. 2281–2287.
7. Crozier T.A. The «propofol infusion syndrome»: myth or menace? / T.A. Crozier // Eur. J. Anaesthesiol. – 2006. – Vol. 23, №12. – P. 987–989.
8. Zaccaro M.M. Propofol infusion syndrome: a rare complication with potentially fatal results / M.M. Zaccaro, D.H. Bucher // Crit. Care Nurse. – 2008. – Vol. 28, №3. – P. 18–26.
9. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome / Vasile B., Rasulo F., Candiani A. [et al.] // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29, №9. – P. 1417–1425.
10. Kam P.C. Propofol infusion syndrome / P.C. Kam, D. Cardone // Anaesthesia. – 2007. – Vol. 62, №7. – P. 690–701.
11. The «propofol infusion syndrome»: the facts, their interpretation and implications for patient care / Ahlen K., Buckley C.J., Goodale D.B. [et al.] // Eur. J. of Anaesthesiology. – 2006. – Vol. 23, №12. – P. 990–998.
12. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol for long-term sedation in critically ill patients: a comparison between propofol 6% and propofol 1% / Knibbe C.A., Zuiderveld K.P., DeJongh J. [et al.] // Clin. Pharmacol. Therap. – 2002. – Vol. 72, №6. – P. 670–684.
13. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome / Vernooy K., Delhaas T., Cremer O.L. [et al.] // Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3, №2. – P. 131–137.
14. Kang T.M. Propofol infusion syndrome in critically ill patients / T.M. Kang // Ann. Pharmacother. – 2002. – Vol. 36, №9. – P. 1453–1456.
15. McKeage K. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults / K. McKeage, C.M. Perry // CNS Drugs. – 2003. – Vol. 17, №4. – P. 235–272.
16. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult / Jacobi J., Fraser G.L., Coursin D.B. [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30, №1. – P. 119–141.
17. Oztürk I. Biochemical markers in total intravenous anesthesia and propofol infusion syndrome: a preliminary study / I. Oztürk, S. Serin, E. Gürses // Eur. Rev. Med.. Pharmacl. Sci. – 2013. – Vol. 17, №24. – P. 3385–3390.
