

Лазарев В.В.¹, Дарьин С.А.², Брюсов Г.П.², Цыпин Л.Е.¹, Попова Т.Г.¹

ПРОПОФОЛ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

² РДКБ МЗ РФ

Vladimir V. Lazarev¹, Sergei A. Daryin², Gleb P. Brusov², Leonid E. Tsy-pin¹, Tatiana G. Popova¹

PROPOFOL-INDUCED METABOLIC DISTRESS SYNDROME

¹ Pirogov Russian National Research Medical University

² Russian Children's Clinical Hospital

Для корреспонденции: Лазарев Владимир Викторович. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Тел.: +7 (495) 936-90-65, E-mail: 1dca@mail.ru

For correspondence: Lazarev Vladimir Viktorovich. Ostrovityanova str., 1, Moscow, Russian Federation, 117997.

Тел.: +7 (495) 936-90-65, E-mail: 1dca@mail.ru

Для цитирования: Лазарев В.В., Дарьин С.А., Брюсов Г.П., Цыпин Л.Е., Попова Т.Г.

ПРОПОФОЛ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии, 2018; 8(2):65-69

DOI:10.30946/2219-4061-2018-8-2-65-69

For citation: Vladimir V. Lazarev, Sergei A. Daryin, Gleb P. Brusov, Leonid E. Tsy-pin, Tatiana G. Popova

PROPOFOL-INDUCED METABOLIC DISTRESS SYNDROME

Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care, 2018; 8(2):65-69

DOI:10.30946/2219-4061-2018-8-2-65-69

Резюме

Введение. Накопленный опыт применения пропофола в клинических условиях и экспериментальные исследования раскрывают механизм негативного действия препарата на уровне митохондриальных ферментов, трактуемого в настоящее время как «синдром инфузии пропофола».

Цель исследования. Демонстрация случаев изменения уровня креатинфосфокиназы на фоне интраоперационного применения пропофола при анестезии у детей.

Материалы и методы. В работе представлены три случая интраоперационного применения пропофола у больных в возрасте от 2 до 17 лет с различными дозировками и режимами его введения.

Результаты. В послеоперационном периоде в течение 2–5 суток выявлено повышение в 9–44 раза уровня креатинфосфокиназы (КФК) без каких-либо иных значимых нарушений или с незначительными изменениями трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Заключение. Доказанное сегодня изменение клеточного метаболизма под влиянием пропофола более соответствует понятию «пропофол-инду-

Abstract

Introduction. The obtained experience of using propofol under clinical conditions and in experimental studies discover the mechanism of a negative drug effect at the level of mitochondrial enzymes which is currently treated as the propofol infusion syndrome..

Purpose. To demonstrate the cases of creatine phosphokinase level variation during the intraoperative pediatric use of propofol in anesthesia.

Materials and methods. Three cases of intraoperative use of propofol in 2–17-years-old patients with different dosages and dose schedules.

Results. The level of creatine phosphokinase was increased 9–44 times within 2–5 days of postoperative period without any significant disturbances or with insignificant changes in the levels of transaminase and lactic dehydrogenase (LDG).

Conclusion. Propofol-based variation in the cellular metabolism proven today rather corresponds to the term ‘propofol-induced metabolic

цированный метаболический дистресс-синдром», который может проявляться как на уровне клинических симптомов, так и на субклиническом уровне без каких-либо явных клинических признаков, лишь кратковременными преходящими изменениями лабораторных показателей: кислотно-основного состояния (КОС), трансаминаз, ЛДГ, КФК.

Ключевые слова: пропофол, «синдром инфузии пропофола», «пропофол-индуцированный метаболический дистресс-синдром», дети, митохондрии, цитохромоксидаза

Более чем 30-летняя, с 1984 года у взрослых и с 1986 года у детей «off label» (с 1989 года официально разрешен к использованию у детей в США Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA), в России – с 1994 года), практика применения в медицине пропофола в качестве средства общей анестезии, противосудорожной терапии и нейропротектора открывает все новые его побочные эффекты, а их изучение дает новые представления в понимании механизмов влияния препарата на организм пациента.

Представленный Крајčová А. с соавторами (2015) анализ 153 опубликованных случаев «синдрома инфузии пропофола – propofol infusion syndrome (PrIS)» позволил им сделать заключение, что «этот синдром или, по крайней мере, его отражение в медицинской литературе, изменился за последние три десятилетия. Типичный пациент, умерший с PrIS в начале 1990-х годов, был ребенком с респираторной инфекцией, у которого возникал PrIS после получения чрезмерной дозы пропофола... В настоящее время PrIS чаще встречается у взрослого или пожилого пациента, умершего от обычной дозы пропофола в ОРИТ, у которого отмечается «мягкий» необъяснимый ацидоз и повышение креатинкиназы, иногда с острым поражением почек и аритмией, а другие проявления PrIS часто отсутствуют» [1]. Более того, появляется все больше публикаций, указывающих на проявление PrIS после применения пропофола в условиях анестезии, а не в ОРИТ [2–4].

Сегодня уже можно говорить, что по данным как экспериментов, так и клинических исследований сформировано понимание патофизиологических механизмов, обусловленных введением пропофола и трактуемых как «синдром инфузии пропофо-

distress syndrome'. It can be manifested both at the level of clinical symptoms and subclinically, without any evident clinical signs with short-term transient variations of laboratory parameters only (acid-base balance (ABB), transaminase, LDG and CPK).

Key words: propofol, propofol infusion syndrome, propofol induced metabolic distress syndrome, children, mitochondria, cytochrome oxidase

ла» [5]. В частности, показано, что биохимические изменения, происходящие в организме пациента под влиянием пропофола, приводят к нарушениям метаболизма на клеточном уровне. Пропофол влияет на функцию митохондрий, ответственных за образование аденозинтрифосфата (АТФ), путем разобщения окислительного фосфорилирования, возникающего за счет ингибирования комплекса I, комплекса IV, цитохрома С и ацилкарнитинтрансферазы, расположенных на внешней и внутренней мембранах митохондрий, а также действует как расцепляющий агент при окислительном фосфорилировании.

Во время окислительного фосфорилирования электроны из восстановленного кофермента никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и сукцината (получаемый в результате метаболизма в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) из цитрата – лимонной кислоты) входят в электронную транспортную цепь (ЭТК) через комплекс I и II соответственно. Затем электроны попадают в кофермент Q, который последовательно передает их в комплекс III, цитохром С и комплекс IV. Этот электронный поток приводит к транслокации протонов в межмембранное пространство митохондрий и их нарастанию там, с созданием электромеханического градиента, который стимулирует синтез АТФ с помощью АТФ-синтазы.

Патогенетический механизм, предложенный Vanlander et. al. (2015), включает в себя прерывание потока электронов в митохондриальной мембране в месте коэнзима Q, которое переносит электроны из комплекса II в комплекс III [6]. Принимая во внимание предложенный патогенетический механизм возникновения PrIS и статистику встречаемости (1 на 4000 детей) [7] митохондриальных болезней – группы расстройств, возникающих в результате дис-

функции дыхательной цепи митохондрий, – надо полагать, что вероятность нарушений, обусловленных применением пропофола, может быть значительно выше, чем это диагностируется в клинической практике. Причем не исключено, что в большинстве случаев метаболические нарушения, обусловленные пропофолом, могут не диагностироваться ввиду их слабой выраженности или быть «прикрыты» нарушениями, связанными с заболеванием пациента. Нами были отмечены случаи «необъяснимых» проходящих повышений уровня креатинфосфокиназы после применения пропофола во время анестезии у детей без каких-либо значимых последствий.

Пациент №1 в возрасте 2 г. 3 мес. поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 18.10.2017 после плановой операции – релапаротомия, пластика пищевода желудком, еюностомия. Длительность операции составила 2 часа, анестезии – 3 часа 20 минут. При анестезии применялись: фентанил, рокурониум, ропивакаин, севофлуран, цефтриаксон, солевые растворы для инфузии, норадреналин, транексамовая кислота. Пропофол в дозе 20 мг (1,5 мг/кг) вводился однократно при индукции анестезии.

В ОРИТ была продолжена искусственная вентиляция легких (ИВЛ), инфузионная терапия (кристаллоидные препараты), парентеральное питание, седация (мидазолам), аналгезия (фентанил), антибактериальная терапия (имипенем с циластатином (тиенам), цефтриаксон, амикацин, метронидазол), дегидратационная (фуросемид). Состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым.

Через 19 часов после анестезии (первые послеоперационные сутки) у пациента в общем анализе мочи регистрировалась протеинурия до 0,54 г/л, уровень NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) был в пределах нормы. В биохимическом анализе крови отмечено повышение креатинфосфокиназы (КФК) – 2030,86 МЕ/л (норма 250 МЕ/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 483 Е/л (норма 100–320 Е/л), аланинаминотрансферазы (АлАТ) – 121,9 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) – 218,40 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л). Коэффициент de Ritis, определяемый как соотношение АсАТ/АлАТ и позволяющий судить о превалировании повреждения миокарда или клеток печени, был менее двух, что указывало на некардиогенный характер гиперферментемии. При этом мочевины и креатинин находились в пределах возрастных референс-

ных значений. На вторые послеоперационные сутки отмечалось постепенное снижение уровня КФК – 1613,2 МЕ/л, АлАТ – 83,9 МЕ/л, АсАТ – 107,1 МЕ/л, а значение ЛДГ повысилось до 521 Е/л. К пятым суткам уровни КФК, АлАТ и АсАТ пришли в норму, ЛДГ с тенденцией к снижению (449 Е/л). В дальнейшем исследование ферментов не проводилось. В период наблюдения пациента значимых изменений показателей кислотно-основного состояния (КОС) не отмечалось.

На 7-е сутки пациент при адекватной спонтанной вентиляции был экстубирован, на 8-е сутки переведен в профильное отделение торакальной хирургии в состоянии средней тяжести для продолжения лечения.

Пациент №2 в возрасте 17 лет наблюдался в ОРИТ после плановой операции – увеличительная энтероцистопластика, резервуаростомия, нефрэктомия справа, окклюзия шейки мочевого пузыря, уретероцистоанастомоз слева. Длительность операции составила 6 часов 20 мин, анестезии – 6 часов 45 мин. При анестезии применялись севофлуран, фентанил, рокурониум, пропофол (2,5 мг/кг болюсно при индукции анестезии и 3,5 мг/кг/час титрованием в течение всей анестезии), инфузионные солевые растворы, цефтриаксон, клемастин (тавегил), дексаметазон. Течение раннего послеоперационного периода протекало без особенностей. В ОРИТ ребенку проводилась инфузионная, антибактериальная (амикацин, метронидазол, эртапенем), гемостатическая (этамзилат) терапия, обезболивание тримеперидином (промедол).

Через 13 часов после анестезии (на следующие сутки после оперативного вмешательства) у ребенка в биохимическом анализе крови было отмечено повышение уровня КФК – 11130 МЕ/л и ЛДГ – 344 Е/л, мочевины 13 ммоль/л, креатинина – 193 мкмоль/л. Надо отметить, что у данного пациента превышение референсных значений мочевины и креатинина было ожидаемо с учетом его исходного состояния и патологии (хроническая почечная недостаточность). Уровень АлАТ соответствовал 39,8 МЕ/л, АсАТ – 139,4 МЕ/л. Коэффициент de Ritis был больше двух, что свидетельствовало о кардиогенном характере гиперферментемии. При этом по данным ЭКГ нарушений выявлено не было. Через сутки уровень КФК снизился до 4104 МЕ/л, а ЛДГ – до 270 Е/л.

Пациент №3 в возрасте 14 лет находился в ОРИТ 25.10.17–27.10.17 г. после плановой операции – удаление образования и реконструкция нижней челюсти слева реваскуляризированным малоберцовым транс-

плантатом. Продолжительность операции составила 11 часов 10 мин, анестезии – 11 часов 20 мин. При анестезии применялись севофлуран, фентанил, рокуроний, пропофол (микроструйно на поддержание анестезии 4–2 мг/кг/час), солевые растворы для инфузии. В течение оперативного вмешательства гемодинамические показатели оставались стабильными, значения КОС в пределах нормы.

Учитывая травматичность и область оперативного вмешательства ребенок был переведен в ОРИТ для последующего лечения с продленной ИВЛ через интубационную трубку. В ОРИТ для седации назначена микроструйно инфузия пропофола 2,7 мг/кг/час и мидазолама 2 мг/кг/час, с целью анальгезии – фентанил 2 мкг/кг/мин, продолжена инфузионная (глюкозо-солевыми растворами), антибактериальная (цефтриаксон), гемостатическая (этамзилат, транексамовая кислота) терапия.

Длительность инфузии пропофола (во время оперативного вмешательства и в ОРИТ) составила 23 часа. Оцениваемые показатели в данный период и в последующем гемодинамические показатели, значения КОС, Нь, Нт оставались в пределах нормы. В биохимическом анализе крови к концу первых суток после операции отмечено повышение КФК до 4263,5 МЕ/л, АСТ – до 86 МЕ/л. При этом показатели гемодинамики, кислотно-основного состояния, клинического анализа крови, мочи были в пределах возрастных референсных значений.

Через 17 часов 30 мин при отсутствии нарастания отека тканей в зоне операции и прилегающих областях после восстановления адекватного самостоятельного дыхания была произведена экстубация трахеи. В дальнейшем пациент через 2 часа был переведен в профильное хирургическое отделение, где по окончании лечения с полностью восстановленными показателями был выписан домой.

Все три представленных случая имели одну общую составляющую – при анестезии использовался пропофол. Однако дозы и режимы применения препарата значительно различались – от однократного введения в дозе 1,5 мг/кг до длительной инфу-

зии в течение 23 часов в дозе 4–2–2,7 мг/кг/час. Во всех случаях были отмечены преходящие повышения КФК, превышающие нормальное значение в 9–44 раза. Данные изменения, по-видимому, в большей мере связаны с применением именно пропофола, поскольку в отношении всех иных препаратов, которые использовались у пациентов, не отмечено подобного проявления, за исключением севофлурана, способного вызывать «синдром злокачественной гипертермии», который не относится к этим случаям. Отмеченные изменения КФК в представленных описаниях больных можно считать случайной находкой, поскольку оценка данного показателя в ближайший послеоперационный период не является обязательной нормой у подобных пациентов. Однако диагностированные изменения фермента внесли определенную настороженность в тактику лечения больных, с динамичным контролем его последующих значений.

Помимо хорошо известных предвестников, обусловленных повреждающим действием пропофола, возможны и иные не встречающиеся ранее, как это было представлено в нашей ранее вышедшей публикации [8].

Farag E. et al. было высказано предположение, что дети с митохондриальным заболеванием более склонны к метаболической декомпенсации при введении пропофола, и поэтому пациенты с аномальными реакциями на пропофол должны быть проверены на наличие митохондриальных дефектов [9].

В заключение следует заметить, что в совокупности имеющихся на сегодняшний день знаний о патогенезе возникновения нарушений, обусловленных применением пропофола, пожалуй, будет более обоснованно трактовать их не как «синдром инфузии пропофола – propofol infusion syndrome» (PrIS), а как «пропофол-индуцированный метаболический дистресс-синдром – propofol-induced metabolic distress syndrome» (PrIMeDS), включающий в себя любые клинические и лабораторные проявления, обусловленные нарушением метаболизма клетки вследствие воздействия пропофола.

Литература / References

1. *Krajčová A., Waldauf P., Anděl M., Duška F.* Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports // *Crit Care.* 2015;19:398.
2. *Merz T.M., Regli B., Rothen H.U., Felleiter P.* Propofol infusion syndrome a fatal case at a low infusion rate // *Anesth Analg.* 2006;103:1050.

3. *Zarovnaya E.L., Jobst B.C., Harris B.T.* Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus // *Epilepsia*. 2007;48:1002–6.
4. *Bordes J., Meaudre E., Asencio Y. et al.* Lactic acidosis associated with propofol during general anaesthesia for neurosurgery // *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008;27:261–4.
5. *Mirrahimov A.E., Voore P., Halysky O. et al.* Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update // *Critical Care Research and Practice*. Volume 2015, Article ID 260385, 10 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/260385>.
6. *Vanlander A.V., Okun J.G., de Jaeger A. et al.* Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme q // *Anesthesiology*. 2015; 122 (2):343–52. doi:10.1097/ALN.0000000000000484.
7. *Muravchick S., Levy R.J.* Clinical implications of mitochondrial dysfunction // *Anesthesiology*. 2006; 105 (4): 819–37. [PubMed: 17006082].
8. *Лазарев В.В., Быстрова А.А., Брюсов Г.П., Цыпин Л.Е., Попова Т.Г.* Атипичная манифестация синдрома инфузии пропофола у ребенка 6 месяцев // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 8 (1):75–79. *Lazarev V.V., Bystrova A.A., Bryusov G.P., Tsy-pin L.E., Popova T.G.* Atypical manifestation of the propofol infusion syndrome in a 6-month-old child // *Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2018; 8 (1): 75–79 (In Russian).
9. *Farag E., Deboer G., Cohen B.H., Niezgoda J.* Metabolic acidosis due to propofol infusion // *Anesthesiology*. 2005; 102 (3):697–8. Author reply 8–9. [PubMed: 15731621].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Источник финансирования не указан.

Information on funding and conflict of interest

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article. Source of funding is not specified

Получена 14.06.2018. Принята к печати: 20.06.2018 г.

Received 14.06.2018. Adopted for publication: 20.06.2018 г.

Авторы

ЛАЗАРЕВ Владимир Викторович LAZAREV Vladimir Viktorovich	Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва. Тел.: +7 (495) 9369065, e-mail: 1dca@mail.ru <i>M. D., Ph.D., Professor, Chairman of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of Pirogov Russian National Research Medical University of Health Ministry of the Russian Federation, Moscow. Tel.: +7 (495) 9369065, e-mail: 1dca@mail.ru</i>
ДАРЬИН Сергей Андреевич DARYIN Sergei Andreevich	Врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ, г. Москва. Тел.: +7 (495) 9369065, e-mail: 1dca@mail.ru <i>Reanimatologist of pediatric intensive care unit of Russian Children's Clinical Hospital of Health Ministry of Russian Federation, Moscow</i>
БРЮСОВ Глеб Павлович BRUSOV Gleb Pavlovich	Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ, г. Москва. Тел.: +7 (495) 9369065, e-mail: 1dca@mail.ru <i>Chairman of pediatric intensive care unit of Russian Children's Clinical Hospital of Health Ministry of Russian Federation, Moscow. Tel.: +7 (495) 9369065, e-mail: 1dca@mail.ru</i>
ЦЫПИН Леонид Ефимович TSYPIN Leonid Efimovich	Доктор медицинских наук, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва. Тел.: +7 (495) 9369065, e-mail: 1dca@mail.ru <i>M. D., Ph.D., Professor, Professor of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of Pirogov Russian National Research Medical University of Health Ministry of the Russian Federation, Moscow. Tel.: +7 (495) 9369065, e-mail: 1dca@mail.ru</i>
ПОПОВА Татьяна Георгиевна POPOVA Tatiana Georgievna	Кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва. Тел.: +7 (495) 9369065, e-mail: 1dca@mail.ru <i>M. D., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of Pirogov Russian National Research Medical University of Health Ministry of the Russian Federation, Moscow. Tel.: +7 (495) 9369065, e-mail: 1dca@mail.ru</i>