

УДК 615.214.24.032:616.14

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.25.61.008

СИНДРОМ ИНФУЗИИ ПРОПОФОЛА

Вербовский И.А., Скоробогатый Р.В.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк

Резюме. Синдром инфузии пропофола (СИП) — редкое, но чрезвычайно опасное осложнение применения пропофола, характеризующееся высоким уровнем летальности. Патогенез СИП представляет собой сочетание усиленного липолиза, нарушения процессов окисления жирных кислот и дисфункции митохондриальной дыхательной цепи. СИП, как правило, развивается у пациентов с критическими расстройствами при продолжительной инфузии пропофола в высокой дозе и манифестирует лактацидозом, рабдомиолизом и острой циркуляторной недостаточностью. Специфическое лечение СИП отсутствует, а прогноз во многом определяется способностью клинициста своевременно распознать синдром и прекратить введение пропофола. Обзор рассматривает современные представления о патогенезе, клинических проявлениях, методах предупреждения и интенсивной терапии синдрома и в целом призван повысить настороженность и расширить представление практических врачей о данной проблеме.

Keywords: синдром инфузии пропофола, пропофол, гиперлипидемия, рабдомиолиз, ацидоз

PROPOFOL INFUSION SYNDROME

Verbovskiy I.A., Skorobogaty R.V.

State educational Organization of Higher professional education "Donetsk National Medical University named after M. Gorky" DNR, Donetsk

Summary. Propofol infusion syndrome (PRIS) is rare but extremely dangerous complication of propofol administration that is characterized by increased mortality level. Pathogenesis of PRIS is represented by the conjunction of intensified lipolysis, disturbances of fatty acid oxidation and impaired mitochondrial respiratory chain function. PRIS typically develops in patients with critical conditions receiving continuous high-dose propofol infusion and presents as lactate acidosis, rhabdomyolysis and acute circulatory failure. For PRIS there is no specific treatment and the prognosis is largely determined by an ability of the clinician to recognize the syndrome early and stop propofol administration. This review provides a modern insight into pathogenesis, clinical presentations, preventive measures and intensive care of the syndrome and is generally intended to raise an alertness and improve understanding of the problem among practicing physicians.

Keywords: propofol infusion syndrome, PRIS, propofol, hyperlipidemia, rhabdomyolysis, acidosis

ВВЕДЕНИЕ

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) является наиболее распространенным внутривенным седативно-снотворным средством, используемым для общей анестезии. Из-за своих желаемых фармакокинетических свойств пропофол также широко используется для процедурной седации в амбулаторных условиях и для неоперационной седации тяжелобольных. Инфузионный синдром пропофола (СИП) является потенциально фатальным побочным последствием, которое проявляется метаболическим ацидозом, аритмиями, глубокой сердечной недостаточностью, рабдомиолизом, гиперкалиемией, гепатомегалией, гиперлипидемией, почечной недостаточностью, лихорадкой и лактатемией.

Существует дозозависимый характер токсичности, и большинство случаев наблюдалось у пациентов, которым вводили пропофол в течение > 48 ч в дозах, превышающих 4 мг/кг/ч.

Термин «синдром инфузии пропофола» (СИП) был впервые предложен в 1998 г., когда при анализе ряда смертельных случаев у детей была обнаружена отчетливая взаимосвязь между продолжительной инфузией высоких доз. Седация в ИТ 39 развитием прогрессирующей миокардиальной недостаточности в сочетании с лактатацидозом, гиперлипидемией и/или рабдомиолизом. Первоначально описанный в детской популяции, этот редкий, но потенциально смертельный побочный эффект пропофола сейчас все чаще сообщается для взрослых пациентов с критическими состояниями.

Точная патофизиология СИП еще не определена. Однако существуют доказательства того, что пропофол взаимодействует с различными компонентами цепи переноса электронов. Например, пропофол ингибирует комплексы I и IV в различных концентрациях и потенциально влияет на окислительно-восстановительную активность кофермента Q (КоQ). Кроме того, пропофол разъединяет нефосфорилирующие митохондрии, усиливая утечку протонов. Кроме того, было высказано предположение, что СИП может

быть результатом приобретенного дефекта окисления жирных кислот из-за ингибирования карнитинпальмитойлтрансферазы I.

Учитывая высокий риск смертельного исхода, отсутствие достоверных диагностических тестов и методов специфического лечения синдрома, осведомленность о проблеме СИП среди специалистов, практикующих в сфере интенсивной терапии и анестезиологии, приобретает большое значение, поскольку способность своевременно распознать синдром может сыграть решающую роль в судьбе пациента.

Патогенез СИП до конца не выяснен. Считается, что важным предрасполагающим фактором для развития синдрома может служить наличие у пациента критического состояния. У лиц с тяжелыми расстройствами жизненно важных систем организма в условиях дисбаланса между энергетической потребностью и доставкой кислорода к тканям особое значение для поддержания энергопродукции приобретает метаболизм свободных жирных кислот (СЖК). Пропофол способен угнетать активность транспортного белка митохондрий карнитинпальмитойлтрансферазы I и тем самым нарушать захват и митохондриальное окисление длинноцепочечных СЖК в миокарде и скелетной мускулатуре. Следствием этого, с одной стороны, являются прогрессирующий энергодефицит, клеточная гипоксия и некроз мышечной ткани, с другой — гиперлипидемия, способная провоцировать жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма. Вместе с тем гиперлипидемия, обусловленная расстройствами митохондриального метаболизма СЖК, может усугубляться в связи с активацией эндогенного липолиза под влиянием высокого уровня стрессовых гормонов, а также в условиях нагрузки липидной составляющей пропофола. Результаты недавних экспериментальных исследований свидетельствуют в пользу еще одной патогенетической гипотезы, согласно которой пропофол, обладая структурным сходством с коэнзимом Q, способен вступать с ним в конкурентное взаимодействие и блокировать в дыхательной цепи транспорт

электронов. В результате дисфункции митохондриальной дыхательной цепи и нарушения процессов окислительного фосфорилирования подавляется продукция АТФ и возникает клеточная гипоксия. Развитие СИП и его тяжесть характеризуются отчетливой зависимостью от дозы и продолжительности введения пропофола. Как правило, СИП развивается при инфузии препарата на протяжении более чем 48 ч в дозе, превышающей 4 мг/(кг×ч). Тем не менее описаны случаи возникновения синдрома при кратковременном введении более высоких доз, а также при более продолжительном введении меньших доз. По данным скорости и продолжительности инфузии пропофола, наряду с травматическим повреждением головного мозга и лихорадкой, выступает в роли независимого предиктора смерти пациентов с СИП. Помимо дозы и длительности введения пропофола, факторами, провоцирующими развитие СИП, являются сопутствующее применение катехоламинов или кортикостероидов. На фоне применения катехоламинов может наблюдаться значительное снижение концентрации пропофола в плазме, в результате чего возрастает потребность в увеличении дозы гипнотика и, следовательно, создаются предпосылки для реализации побочных эффектов пропофола. Кроме того, у пациентов с критическими состояниями экзогенные и эндогенные катехоламины способны провоцировать дегенерацию миофибрилл (коагуляционный миоцитоллиз) и, как упоминалось ранее, стимулировать липолиз. Глюкокортикостероиды, будучи стрессовыми гормонами, также могут усиливать липолиз и вызывать протеолиз в миофиламентах миокарда и скелетной мускулатуры. Некоторые авторы выдвигают гипотезу о фармакогенетическом характере синдрома. Не исключается, что у отдельных пациентов с СИП предрасполагающим фактором является наличие субклинических нарушений функции митохондриального аппарата, в частности врожденного дефекта в системе окислительного фосфорилирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск научных публикаций в библиографических базах данных PubMed, Google Scholar и РИНЦ, по

ключевым словам, «синдром инфузии пропофола», «propofol infusion syndrome», «PRIS». В обзор были включены оригинальные статьи, описания клинических случаев, обзоры литературы, рефераты статей. Кроме того, поиск дополнительных источников осуществлялся при анализе библиографических списков включенных в обзор публикаций.

Клинико-лабораторная симптоматика. Поскольку в силу низкой частоты встречаемости доступные сведения синдроме в настоящее время ограничиваются описаниями немногочисленных клинических случаев или серий случаев, единые согласованные критерии клинической диагностики СИП пока еще не определены.

Первоначально клиническая картина СИП была описана у детей как внезапно возникающая рефрактерная брадикардия с исходом в асистолию в сочетании по меньшей мере с одним из следующих признаков: гиперлипидемия, жировая инфильтрация печени, тяжелый метаболический ацидоз или поражение мышц с развитием рабдомиолиза и миоглобинурии.

Проведенный анализ научных публикаций свидетельствует о более широком спектре возможных клинических проявлений синдрома. Как правило, при описании случаев СИП упоминаются различные сочетания следующих нарушений: необъяснимый метаболический ацидоз, рабдомиолиз, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гиперлипидемия, гепатомегалия, лихорадка, нарушения сердечного ритма, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), быстро прогрессирующая сердечная недостаточность.

Метаболический ацидоз и сердечная недостаточность являются ранними признаками СИП и характеризуются зависимостью от дозы, тогда как рабдомиолиз, нарушения сердечного ритма и другие ЭКГ-проявления в большей мере зависимы от продолжительности введения пропофола. Согласно результатам экспериментальных исследований, ранние (дозозависимые) признаки могут быть обусловлены угнетением дыхательной цепи, а

поздние признаки (зависимые от времени) — нарушениями окисления жирных кислот. Предполагается, что расстройства сердечного ритма и ЭКГ-изменения у пациентов с СИП связаны с повышенным содержанием СЖК, чей проаритмогенный эффект может быть усилен на фоне метаболического ацидоза. Одним из первых признаков нестабильной сердечной деятельности с высоким риском внезапной смерти у пациентов с СИП является возникновение на фоне инфузии пропофола ЭКГ-проявлений, аналогичных таковым при синдроме Бругада, а именно подъем сегмента ST в виде свода в правых грудных отведениях (V1 –V3). Ранним признаком, свидетельствующим об угрозе развития шока, может служить инверсия зубца T. Во многих случаях наблюдается расширение комплекса QRS. Прогрессирование синдрома может сопровождаться появлением желудочковых тахикардий, фибрилляции желудочков, развитием брадикардии и асистолии. Помимо острых нарушений сердечного ритма, возникновение тяжелой циркуляторной недостаточности у пациентов с PRIS можно объяснить действием следующих факторов. Во-первых, пропофол вызывает периферическую вазодилатацию и брадикардию, а также снижает сократимость миокарда, будучи антагонистом β -адренорецепторов и кальциевых каналов. Во-вторых, недостаточная энергопродукция, обусловленная нарушениями β -окисления жирных кислот и блокированием транспорта электронов в дыхательной цепи, приводит к тяжелой прогрессирующей миокардиопатии, гибели мышечных клеток и критическому снижению сократительной способности миокарда. Кроме того, недостаточность функции сердца может отягощать острое повреждение миокарда под влиянием катехоламинов и стероидов. Рабдомиолиз, вызванный распространенным гипоксическим повреждением скелетной мускулатуры, приводит к миоглобинемии, миоглобинурии, острой почечной недостаточности (ОПН) и гиперкалиемии. Гиперкалиемия у пациентов с СИП отягощается имеющимся метаболическим ацидозом и выступает в роли дополнительного проаритмогенного фактора.

Вспомогательным лабораторным признаком развития рабдомиолиза может служить повышение уровня креатинкиназы в сыворотке крови. Распространенность ОПН среди пациентов с СИП может достигать 39%. При наличии статистически подтвержденной взаимосвязи с рабдомиолизом для ОПН не доказана зависимость от дозы или продолжительности инфузии пропофола, поэтому не исключается, что пропофол служит дополнительным фактором среди многих других причин развития ОПН у пациентов с критическими состояниями. Тяжелый метаболический ацидоз у пациентов с СИП объясняется накоплением лактата на фоне несостоятельности процессов энергопродукции, клеточной гипоксии и обширного миоцитолиза. Прогрессирование ацидоза по мере развития патологического процесса поддерживается системными нарушениями кровообращения и острой недостаточностью экскреторной функции почек. Кроме того, в условиях свойственной СИП гиперлипидемии СЖК трансформируются в печени в кетоновые тела, что также способствует усугублению метаболического ацидоза. У некоторых пациентов с СИП наблюдались гепатомегалия, повышение концентрации печеночных ферментов и жировое перерождение печени. Наряду с гиперлипидемией, одной из предполагаемых причин увеличения печени является повышенное кровенаполнение органа вследствие сердечной недостаточности. Рост температуры тела может быть обусловлен разобщением процессов митохондриального окисления и фосфорилирования и рассеиванием энергии в виде тепла.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

153 клинических случаев, выполненного А. Krajcova и соавт. (2015), подтверждают, что СИП может развиваться при использовании рекомендованных доз препарата, а также после сравнительно непродолжительной инфузии. В таких случаях некоторые типичные проявления синдрома зачастую отсутствуют. Так, при возникновении PRIS после введения пропофола в дозах <4 мг/(кг $\times$ ч) распространенность гипертриглицеридемии,

лихорадки, гепатомегалии и сердечной недостаточности составляла $< 5\%$, тогда как после кратковременных инфузий более высоких доз могли отсутствовать ЭКГ-проявления и аритмия, а синдром проявлялся необъяснимым метаболическим ацидозом и сердечной недостаточностью. Следовательно, PRIS следует подозревать при наличии любых вышеописанных проявлений у пациентов, получавших или получающих пропофол, если отсутствует альтернативное объяснение таким нарушениям.

Профилактика СИП. Исходя из вышеописанных особенностей патогенеза СИП и учитывая предрасполагающие факторы, вероятность развития синдрома можно снизить благодаря соблюдению следующих условий. Практикующим врачам необходимо сохранять настороженность относительно возможности возникновения СИП у пациентов, получающих пропофол. Нужно стремиться, чтобы продолжительность инфузии препарата достигала минимальной дозы, обеспечивающей желаемый фармакодинамический эффект препарата. По возможности следует избегать использования катехоламинов и глюкокортикостероидов на фоне применения пропофола. Для пациентов, получающих пропофол продолжительное время и/или в высоких дозах, целесообразно проведение мониторинга, направленного на своевременное выявление клинических и лабораторных признаков, которые могут быть связаны с СИП. Обязательному контролю подлежат основные показатели функции жизненно важных органов (в том числе артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и пр.), ЭКГ, показатели концентрации лактата, триглицеридов, электролитов, креатинина, креатинкиназы и печеночных ферментов в сыворотке крови. Целесообразен контроль показателей газового анализа крови, а также анализ мочи на содержание миоглобина. Учитывая, что важную роль в патогенезе СИП у пациентов с критическими расстройствами играет гиперлипидемия, обусловленная активацией липолиза на фоне недостаточности процессов энергопродукции, предполагается, что своевременное обеспечение адекватного

поступления углеводов в организм может препятствовать развитию синдрома. В пользу этого предположения свидетельствует большая распространенность PRIS у детей, для которых в целом свойственно более стремительное истощение углеводного резерва, чем для взрослых. Кроме того, учитывая вышесказанное, представляется целесообразным ограничение липидной нагрузки.

ВЫВОДЫ

Методов специфического лечения СИП в настоящее время не существует. Первостепенное значение для предупреждения прогрессирования синдрома и развития угрожающих жизни осложнений имеет своевременная диагностика и прекращение инфузии пропофола. Меры интенсивной терапии в первую очередь должны быть направлены на поддержание функции дыхания и кровообращения. Тем не менее шок у пациентов с СИП зачастую рефрактерен как к инфузионной терапии, так и к возрастающим дозам инотропных средств. Большинство экспериментальных данных указывают на митохондриальную токсичность пропофола. Предположения, что кратковременное введение высоких доз пропофола может вызвать метаболический ацидоз и сердечную недостаточность путем ингибирования аэробного фосфорилирования и повышения температуры из-за расщепления митохондрий. При длительных инфузиях окисление жирных кислот, вероятно, ингибируется пропофолом или его метаболитом, что вызывает аритмию и другие изменения ЭКГ. Рабдомиолиз возникает, если введенная доза достаточно высока, и в некоторых случаях это может усугубить ОПП. Гипертриглицеридемия в контексте ПРИС может быть эпифеноменом, вызванным перегрузкой жиром.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krajcova A., Waldauf P., Anzel M., Duska F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. Crit. Care. 2015; 19: 398. doi: 10.1186/s13054-015-1112-5.

2. Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль [Электронный ресурс]. - Электрон. дан. - Режим доступа: <http://www.vidal.ru>. - Загл. с экр.
3. Kotani Y., Shimazawa M., Yoshimura S. et al. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci. Ther.* 2008; 14: 95–106. doi: 10.1111/j.1527-3458.2008.00043.x.
4. Mayette M., Gonda J., Hsu J.L., Mihm F.G. Propofol infusion syndrome resuscitation with extracorporeal life support: a case report and review of the literature. *Ann. Intensive Care.* 2013; 3(1): 32. doi: 10.1186/2110-5820-3-32.
5. Mijzen E.J., Jacobs B., Aslan A., Rodgers M.G. Propofol infusion syndrome heralded by ECG changes. *Neurocrit. Care.* 2012; 17: 260–264. doi: 10.1007/s12028-012-9743-8.
6. Vanlander A.V., Jorens P.G., Smet J. et al. Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2012; 56: 520–525. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02628.x.
7. Levin P.D., Levin V., Weissman C. et al. Therapeutic plasma exchange as treatment for propofol infusion syndrome. *J. Clin. Apher.* 2015; 30: 311–313. doi: 10.1002/jca.21376.
8. Bray R.J. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatric Anaesthesia.* 1998; 8: 491–499.
9. Diaz J.H., Prabhakar A., Urman R.D., Kaye A.D. Propofol infusion syndrome: a retrospective analysis at a level 1 trauma center. *Crit. Care Res. Pract.* 2014; 2014: 346968. doi: 10.1155/2014/346968.
10. Mirakhimov A.E., Voore P., Halytsky O. et al. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit. Care Res. Pract.* 2015; 2015: 260385. doi: 10.1155/2015/260385.
11. Roberts R.J., Barletta J.F., Fong J.J. et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit. Care.* 2009; 13: R169. doi: 10.1186/cc8145.
12. Smith H., Sinson G., Varelas P. Vasopressors and propofol infusion syndrome in severe head trauma. *Neurocrit Care.* 2009; 10: 166–172. doi: 10.1007/s12028-008-9163-y.
13. Corbett S.M., Montoya I.D., Moore F.A. Propofol-related infusion syndrome in intensive care patients. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 250–258. doi: 10.1592/phco.28.2.250.
14. Wolf A., Weir P., Segar P. et al. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet.* 2001; 357: 606–607.
15. Jouven X., Charles M.A., Desnos M., Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation.* 2001; 104: 756–761.
16. Vanlander A.V., Okun J.G., de Jaeger A. et al. Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme Q. *Anesthesiology.* 2015; 122: 343–352. doi: 10.1097/ALN.0000000000000484.
17. 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.
18. Casserly B., O'Mahony E., Timm E.G. et al. Propofol infusion syndrome: an unusual cause of renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: e98–101.
19. Myburgh J.A., Upton R.N., Grant C., Martinez A. Epinephrine, norepinephrine and dopamine infusions decrease propofol concentrations during continuous propofol infusion in an ovine model. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 276–282.
20. Kam P.C., Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia.* 2007; 62: 690–701.
21. Annen E., Girard T., Urwyler A. Rare, potentially fatal, poorly understood propofol infusion syndrome. *Clin. Pract.* 2012; 2: e79. doi: 10.4081/cp.2012.e79.
22. Savard M., Dupre N., Turgeon A.F. et al. Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: case report. *Neurology.* 2013; 81: 770–771. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a1aa78.
23. Vernooij K., Delhaas T., Cremer O.L. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm.* 2006; 3: 131–137.
24. Timpe E.M., Eichner S.F., Phelps S.J. Propofol-related infusion syndrome in critically ill pediatric patients: coincidence, association, or causation? *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2006; 11: 17–42. doi: 10.5863/1551-6776-11.1.17.
25. Cannon M.L., Glazier S.S., Bauman L.A. Metabolic acidosis, rhabdomyolysis and

cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. *J. Neurosurg.* 2001; 95: 1053–1056.

26. Parke T.J., Stevens J.E., Rice A.S. et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ.* 1992; 305: 613–616.

27. Culp K.E., Augoustides J.G., Ochroch A.E., Milas B.L. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth. Analg.* 2004; 99: 221–226.

28. Guitton C., Gabillet L., Latour P. et al. Propofol Infusion syndrome during refractory status epilepticus in a young adult: successful ECMO resuscitation. *Neurocrit. Care.* 2011; 15: 139–145. doi: 10.1007/s12028-010-9385-7.

29. Vitali S., Cronly S. Six days of veno-arterial ECMO rescue therapy for propofol infusion syndrome occurring despite reassuring biochemical markers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191: A6222. 38. Cray S.H., Robinson B.H., Cox P.N. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 2087–2092.

30. Shimony A., Almog Y., Zahger D. Propofol infusion syndrome: a rare cause of multi-organ failure in a man with complicated myocardial infarction. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10: 316–317.

REFERENCES

1. Krajcova A., Waldauf P., Andel M., Duska F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit. Care.* 2015; 19: 398. doi: 10.1186/s13054-015-1112-5.

2. Medicines in Russia: The Vidal Handbook [Electronic resource]. - Electron. dan. - Access mode: <http://www.vidal.ru> . - Blank from the screen (in Russian).

3. Kotani Y., Shimazawa M., Yoshimura S. et al. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci. Ther.* 2008; 14: 95–106. doi: 10.1111/j.1527-3458.2008.00043.x.

4. Mayette M., Gonda J., Hsu J.L., Mihm F.G. Propofol infusion syndrome resuscitation with extracorporeal life support: a case report and review of the literature. *Ann. Intensive Care.* 2013; 3(1): 32. doi: 10.1186/2110-5820-3-32.

5. Mijzen E.J., Jacobs B., Aslan A., Rodgers M.G. Propofol infusion syndrome heralded by ECG changes. *Neurocrit. Care.* 2012; 17: 260–264. doi: 10.1007/s12028-012-9743-8.

6. Vanlander A.V., Jorens P.G., Smet J. et al. Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2012; 56: 520–525. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02628.x.

7. Levin P.D., Levin V., Weissman C. et al. Therapeutic plasma exchange as treatment for propofol infusion syndrome. *J. Clin. Apher.* 2015; 30: 311–313. doi: 10.1002/jca.21376.

8. Bray R.J. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatric Anaesthesia.* 1998; 8: 491–499.

9. Diaz J.H., Prabhakar A., Urman R.D., Kaye A.D. Propofol infusion syndrome: a retrospective analysis at a level 1 trauma center. *Crit. Care Res. Pract.* 2014; 2014: 346968. doi: 10.1155/2014/346968.

10. Mirakhimov A.E., Voore P., Halytskyy O. et al. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit. Care Res. Pract.* 2015; 2015: 260385. doi: 10.1155/2015/260385.

11. Roberts R.J., Barletta J.F., Fong J.J. et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit. Care.* 2009; 13: R169. doi: 10.1186/cc8145.

12. Smith H., Sinson G., Varelas P. Vasopressors and propofol infusion syndrome in severe head trauma. *Neurocrit. Care.* 2009; 10: 166–172. doi: 10.1007/s12028-008-9163-y.

13. Corbett S.M., Montoya I.D., Moore F.A. Propofol-related infusion syndrome in intensive care patients. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 250–258. doi: 10.1592/phco.28.2.250.

14. Wolf A., Weir P., Segar P. et al. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet.* 2001; 357: 606–607.

15. Jouven X., Charles M.A., Desnos M., Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation.* 2001; 104: 756–761.

16. Vanlander A.V., Okun J.G., de Jaeger A. et al. Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme Q. *Anesthesiology.* 2015; 122: 343–352. doi: 10.1097/ALN.0000000000000484.

17. 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.
18. Casserly B., O'Mahony E., Timm E.G. et al. Propofol infusion syndrome: an unusual cause of renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: e98–101.
19. Myburgh J.A., Upton R.N., Grant C., Martinez A. Epinephrine, norepinephrine and dopamine infusions decrease propofol concentrations during continuous propofol infusion in an ovine model. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 276–282.
20. Kam P.C., Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia.* 2007; 62: 690–701.
21. Annen E., Girard T., Urwyler A. Rare, potentially fatal, poorly understood propofol infusion syndrome. *Clin. Pract.* 2012; 2: e79. doi: 10.4081/cp.2012.e79.
22. Savard M., Dupre N., Turgeon A.F. et al. Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: case report. *Neurology.* 2013; 81: 770–771. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a1aa78.
23. Vernooy K., Delhaas T., Cremer O.L. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm.* 2006; 3: 131–137.
24. Timpe E.M., Eichner S.F., Phelps S.J. Propofol-related infusion syndrome in critically ill pediatric patients: coincidence, association, or causation? *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2006; 11: 17–42. doi: 10.5863/1551-6776-11.1.17.
25. Cannon M.L., Glazier S.S., Bauman L.A. Metabolic acidosis, rhabdomyolysis and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. *J. Neurosurg.* 2001; 95: 1053–1056.
26. Parke T.J., Stevens J.E., Rice A.S. et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ.* 1992; 305: 613–616.
27. Culp K.E., Augoustides J.G., Ochroch A.E., Milas B.L. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth. Analg.* 2004; 99: 221–226.
28. Guitton C., Gabillet L., Latour P. et al. Propofol Infusion syndrome during refractory status epilepticus in a young adult: successful ECMO resuscitation. *Neurocrit. Care.* 2011; 15: 139–145. doi: 10.1007/s12028-010-9385-7.
29. Vitali S., Cronly S. Six days of veno-arterial ECMO rescue therapy for propofol infusion syndrome occurring despite reassuring biochemical markers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191: A6222.
30. Cray S.H., Robinson B.H., Cox P.N. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 2087–2092.
31. Shimony A., Almog Y., Zahger D. Propofol infusion syndrome: a rare cause of multi-organ failure in a man with complicated myocardial infarction. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10: 316–317.

Сведения об авторах:

Вербовский Иван Александрович

- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк,
- студент 6 курса Медицинского факультета
- почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
- e-mail: ivanverbovskij2@gmail.com

Скоробогатый Руслан Владиславович

- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк,
- ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии
- почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
- e-mail: skorobogatyuyy110@gmail.com
- Телефон (для связи): +7 (949) 351-74-88