

УДК: 615.214.24-056.83-036.17

*Белка К.Ю., Кучин Ю.Л.*

## СЕДАЦІЯ ПРОПОФОЛОМ ЗА ЦІЛЬОВОЮ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ ПАЦІЄНТІВ У ТЯЖКОМУ СТАНІ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ

**(серія клінічних випадків)***Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ*

За даними різних авторів, пропофол є ефективним та безпечним препаратом для седації пацієнтів у стані відміни алкоголю. Методику інфузії пропофолу за цільовою концентрацією застосовують для загальної анестезії вже понад 10 років, проте немає досвіду її використання для проведення контрольованої седації. Описано успішне проведення седації за цільовою концентрацією пропофолом у трьох пацієнтів у тяжкому стані відміни алкоголю, які потребували великих доз бензодіазепінів. Така седація забезпечувала контрольовану седацію без додаткових побічних ефектів. Для остаточних висновків необхідне проведення контрольованого порівняльного дослідження.

**Ключові слова:** стан відміни алкоголю, седація, пропофол, седація за цільовою концентрацією.

Алкогольна залежність є найбільш поширеною залежністю у світі [1]. Україна посідає 6-те місце за споживанням алкоголю на душу населення та 2-ге місце за рівнем смертності від зловживання алкоголем у Європейському регіоні [2]. Щороку в Україні від вживання алкоголем та наркотиками помирають близько 380 тис. осіб [3].

Однією з найбільших медичних проблем є розвиток стану відміни алкоголю, який часто може бути безпосередньою причиною звернення по медичну допомогу або виникає під час стаціонарного лікування. Стан відміни алкоголю зазвичай виникає через 6–48 год після останнього вживання алкоголю і може супроводжуватись як помірними симптомами (вегетативна дисфункція, тремор, безсоння, тривога), так і тяжкими виявами, які потребують медикаментозної седації та інтенсивної терапії (психомоторне збудження, галюцинації, судоми) [4].

Бензодіазепіни є препаратами першої лінії для лікування стану відміни алкоголю [5]. Проте часто навіть великих доз виявляється недостатньо, а бензодіазепіни тривалої дії незареєстровані в Україні. Крім того, великі дози бензодіазепінів пригнічують спонтанне дихання, збільшують ризик пневмонії, подовжують період реабілітації та загальний час лікування [6]. Це змушує шукати альтернативні препарати для седації.

Останніми роками з'явилися повідомлення про успішне використання пропофолу для седації пацієнтів відділень інтенсивної терапії (ВІТ) у стані відміни алкоголю [6, 7]. До переваг пропофолу відносять керованість седацією, короткий період напіввиведення та швидкий метаболізм. У кількох дослідженнях встановлено збільшення споживання пропофолу пацієнтами, котрі зловживають алкоголем [5, 6]. Наш досвід свідчить, що пацієнти у стані відміни часто потребують великих доз

пропофолу, тому рівень седації тяжко підтримувати на постійному рівні, що потребує моніторингу та постійної корекції дози седативного препарату.

Нещодавно в Україні стали доступними системи для інфузії за цільовою концентрацією (Target Control Infusion (TCI)) пропофолу. За даними різних авторів, системи TCI забезпечують швидке досягнення та підтримку заданого рівня седації [8]. На думку анестезіологів, такі системи є "простішими у використанні" і потребують менше втручань та уваги персоналу [9]. Ми припустили, що седація пропофолом за цільовою концентрацією може мати переваги у пацієнтів у тяжкому стані відміни алкоголю, котрі потребують великих доз бензодіазепінів.

### **КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 1**

Пацієнта Ф., 41 рік, було госпіталізовано до ВІТ з прогресуючими симптомами стану відміни алкоголю – збудження, тривога, тремор кінцівок, головний біль, нудота, безсоння протягом останніх 2 діб. Відомо, що пацієнт кілька років зловживав алкоголем у великій кількості, останні два дні не пив за наполяганням родичів. При фізикальному дослідженні виявлено гіпертензію і тахікардію, збільшення розміру печінки, помірне підвищення рівня трансаміназ у крові. За шкалою для клінічної оцінки стану відміни алкоголю (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale (CIWA)) пацієнт мав 31 бал, що відповідає тяжкому перебігу стану відміни.

Після забезпечення венозного доступу було призначено 20 мг діазепаму внутрішньовенно. Через відсутність ефекту через 30 хв. призначено повторний болюс діазепаму в дозі 20 мг. Через годину пацієнт прокинувся, був збудженим та агресивним, рівень збудження за шкалою RASS (шкала ажитації-седації Річмонда)

становив +3 бали. У зв'язку з неефективністю бензодіазепінів для контролю симптомів стану відміни розпочато інфузію пропофолу (звичайна постійна інфузія). Доза пропофолу варіювала від 60 до 110 мкг/кг маси тіла на хвилину. Пропофол титрували до досягнення контролю симптомів з цільовим рівнем седації за шкалою RASS -1–(-2) бал. Спонтанне дихання було ефективним та постійно монітувалося (сатурація кисню, гази в крові).

Якість седації у 1-шу добу спостереження була низькою: незважаючи на високі дози пропофолу, рівня цільової седації було досягнуто у 60% часу, пацієнт прокидався 1–2 рази на годину та залишався збудженим, що потребувало 12 додаткових болюсів пропофолу за 24 год та 5 вимушених зупинок інфузії через надто глибоку седацію. Тривалість періоду від припинення інфузії до пробудження становила 15–25 хв. Загальна доза пропофолу в 1-шу добу – 9000 мг.

Наступного дня пацієнт прокинувся, залишався збудженим і тривожним. За шкалою CIWA стан відміни залишався тяжким – 29 балів, рівень збудження за шкалою RASS досягав +3 бали. Після призначення двох болюсів діазепаму по 20 мг внутрішньовенно розпочато інфузію пропофолу за цільовою концентрацією. Пропофол титрували до досягнення контролю симптомів з цільовим рівнем седації RASS -1–(-2) бал. Концентрація пропофолу в органі-ефекторі (модель Шнайдера) становила 2–3 мкг/мл. Спонтанне дихання було ефективним та монітувалося.

Якість седації на 2-гу добу була значно кращою: цільовий рівень седації було досягнуто протягом 90% часу, не було потреби в додаткових болюсах або зупинці інфузії пропофолу. Тривалість періоду від припинення інфузії до пробудження становила 5–8 хв. Загальна доза пропофолу – 6000 мг.

Уранці пацієнт залишався збудженим, оцінка за CIWA зменшилась, проте була ще досить високою (20 балів), збудження за шкалою RASS – +1–(+2) бал. Після призначення діазепаму в дозі 20 мг болюсно інфузію пропофолу було продовжено (звичайна постійна інфузія). Доза пропофолу становила від 60 до 105 мкг/кг маси тіла на хвилину. Пропофол титрували до досягнення контролю симптомів з цільовим рівнем седації за шкалою RASS -1–(-2) бал.

Якість седації при звичайній інфузії пропофолу була низькою, цільового рівня за шкалою RASS було досягнуто протягом 65% часу, пацієнт прокидався 1–2 рази на годину, потребував 10 додаткових болюсов пропофолу протягом 24 год. Зафіксовано 2 епізоди вимушеної зупинки інфузії. Тривалість періоду від припинення інфузії до пробудження становила 12–20 хв. Загальна доза пропофолу – 9500 мг.

На 4-ту добу інфузію пропофолу було припинено. Пацієнт залишався спокійним, орієнтованим. Оцінка за шкалою CIWA – 12 балів, за шкалою RASS – 0 балів. Призначено таблетовані бензодіазепіни – гідазепам у дозі 0,05 мкг тричі. Наступного дня пацієнта перевели до стаціонару.

### **КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 2**

Пацієнта М., 46 років, було госпіталізовано до клініки з переломом шийки правої плечової кістки внаслідок травми і прооперовано наступного дня. З анамнезу відомо, що пацієнт зловживав алкоголем близько 10 років. На 3-тю добу перебування в клініці виникли скарги на тремор, тривогу, безсоння. Пацієнт став збудженим та агресивним і був переведений до ВІТ. При огляді збудження за шкалою RASS +3, за шкалою CIWA – 25 балів. Артеріальний тиск – 150/90 мм рт. ст., пульс – 105, частота дихання – 23 на хвилину. Лабораторні тести виявили підвищення активності трансаміназ.

У ВІТ було призначено два болюси діазепаму по 20 мг внутрішньовенно. Через недостатню ефективність бензодіазепінів для контролю симптомів відміни алкоголю розпочато інфузію пропофолу за цільовою концентрацією. Цільовим рівнем седації був -1–(-2) бал за шкалою RASS. Концентрація пропофолу в органі-ефекторі (модель Шнайдера) – 0,5–1,0 мкг/мл. Під час інфузії пропофолу пацієнт залишався гемодинамічно стабільним, його спонтанне дихання було ефективним та ретельно моніторувалося. Тривалість періоду від припинення інфузії до пробудження становила 10 хв. Цільового рівня седації було досягнуто протягом 90% часу. Загальна доза пропофолу протягом 20 год – 3000 мг.

Наступного дня пацієнт прокинувся і залишався помірно збудженим (за шкалою RASS – +1 бал). Скарги на тремор кінцівок та головний біль. Оцінка за шкалою CIWA – 17 балів. Для лікування симптомів було достатньо діазепаму внутрішньовенно (40 мг/добу) та гідазепаму в таблетках (0,05 мкг тричі). Потреби у додатковій седації не було. На третю добу пацієнта перевели в загальну палату.

### **КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 3**

Пацієнт О., 34 роки, госпіталізований до ВІТ після нападу судом, які виникли вперше в житті. З анамнезу відомо, що пацієнт страждає на хронічний алкоголізм, останній раз вживав алкоголь три дні тому. У день госпіталізації в присутності дружини стався генералізований напад тоніко-клонічних судом.

При огляді рівень свідомості – приглушення, 13 балів за шкалою ком Глазго. Фізичні обстеження та лабораторні тести виявили збільшення розміру печінки, низький рівень калію та натрію. Комп'ютерна томографія головного мозку та органів грудної клітки: без патології.

Пацієнту було призначено діазепам у дозі 20 мг внутрішньовенно. Через 2 години пацієнт прокинувся, був збудженим та агресивним (за RASS – +3 бали, за шкалою CIWA – 25 балів). Після повторного болюсу діазепаму в дозі 20 мг внутрішньовенно, який виявився малоефективним, розпочато інфузію пропофолу TCI з концентрацією в органі-ефекторі 1–2 мкг/мл. Цільовий рівень седатії за шкалою RASS – -2 бали. Протягом седатії пацієнт залишався гемодинамічно стабільним, а його спонтанне дихання було нормальним.

Кожного ранку інфузію пропофолу зупиняли та оцінювали рівень збудження, тремору та орієнтації пацієнта. На 3-тю добу інфузії пропофолу пацієнт залишався спокійним, орієнтованим, виконував елементарні команди. Оцінка за шкалою CIWA – 10 балів. Інфузію пропофолу припинено та призначено таблетований діазепам (0,05 мкг тричі).

Загальна тривалість седатії – 70 год. Доза пропофолу в середньому – 6000 мг/добу. Якість седатії була задовільною – протягом 85% часу цільового рівня седатії було досягнуто, а тривалість періоду від припинення інфузії до оцінки за шкалою RASS 0 балів становила 10–15 хв. Ускладнень седатії не було. Через 2 дні після припинення інфузії пропофолу пацієнта було переведено в загальну палату.

Бензодіазепіни є препаратами вибору для лікування стану відміни алкоголю [10]. Однак пацієнти у стані відміни нерідко потребують великих доз бензодіазепінів [11], проте, за результатами деяких досліджень, це не запобігає і не скорочує тривалість стану відміни [12, 13]. Навпаки, високі дози бензодіазепінів можуть ускладнювати відлучення від респіраторної підтримки, підвищувати ризик госпітальної пневмонії, подовжувати тривалість періоду реабілітації та перебування в стаціонарі [14]. Останнім часом багато авторів пропонують викорис-

товувати пропофол як додатковий або альтернативний препарат для лікування стану відміни на підставі як потенційних властивостей пропофолу, так і клінічного досвіду його успішного застосування [15, 16].

Пропофол, як і бензодіазепіни, взаємодіє з ГАМК-рецепторами, а також інгібує глутаматні рецептори [17], котрі відіграють центральну роль у розвитку алкоголізму та інших наркозалежностей, стану відміни, алкоголь-індукованих неврологічних розладів [18, 19]. Coomes та співавт. першими повідомили про успішне застосування пропофолу для лікування стану відміни алкоголю у пацієнтів, рефрактерних до великих доз бензодіазепінів [15]. McGowan та співавт. зазначають, що пропофол слід розглядати як варіант терапії у пацієнтів, толерантних до бензодіазепінів [16]. У всіх пацієнтів вдавалося краще контролювати симптоми стану відміни алкоголю після призначення пропофолу.

Системи для інфузії за цільовою концентрацією (TCI) доставляють пропофол інфузійним насосом за вбудованою фармакокінетичною моделлю. Такі насоси використовують в анестезіології понад 15 років [20, 21]. Замість встановлення дози у міліграмах на кілограм маси тіла на годину лікар встановлює необхідну концентрацію пропофолу у плазмі пацієнта або ефекторному органі (головному мозку). Попередні дослідження показали, що анестезіологи віддають перевагу інфузії за цільовою концентрацією на відміну від звичайних методів інфузії [22, 23]. До переваг такої анестезії та седатії належать їх легка керованість і зниження ризиків надмірно глибокої анестезії/седатії та небажаного прокидання пацієнта [23].

На даний час немає повідомлень щодо використання седатії пропофолом за цільовою концентрацією для лікування тяжкого стану відміни алкоголю. У наведених випадках ми успішно використовували

інфузію пропофолу TCI для седатії хворих у тяжкому стані відміни алкоголю, толерантних до бензодіазепінів. Контрольована за концентрацією інфузія пропофолу забезпечувала постійний рівень седатії, який відповідав цільовому рівню, без побічних ефектів та в окремих випадках асоціювалася зі зменшенням загальної дози пропофолу.

Отже, комбіноване застосування пропофолу та бензодіазепінів є безпечним та ефективним для лікування симптомів стану відміни алкоголю. Інфузія пропофолу за цільовою концентрацією може мати переваги у пацієнтів у тяжкому стані відміни, забезпечуючи кращий контроль рівня седатії, потребуючи менших втручань персоналу та зменшуючи побічні ефекти пропофолу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Lieber C.S. (1995) Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med*; 333: 1058-1065.
- WHO (2014). *Global Status Report on Alcohol and Health 2014*. [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report)
- Льчук Л.І., Балащенко В.М. (2013) Моніторинг розвитку соціальної сфери за травень 2013 року. Центр перспективних соціальних досліджень Міністерства соціальної політики України, <http://cpsr.org.ua/>
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth ed.* (2013) Arlington, VA, American Psychiatric Association, Web. [access date: 1 June 2013]. [dsm.psychiatryonline.org](http://dsm.psychiatryonline.org)
- Sarff M., Gold J.A. (2010) Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Med*; 38:S494-S501
- Gold J.A., Rimal B., Nolan A., et al. (2007) A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit Care Med*; 35:724-730.
- McCowan C., Marik P. (2000) Refractory delirium tremens treated with propofol: A case series. *Crit Care Med*; 28:1781-1784.
- Skipsey I.G., Colvin J.R., Mackenzie N., Kenny G.N.C. (1993) Sedation with propofol during surgery under local blockade. Assessment of a target-controlled infusion system. *Anaesthesia*; 48: 210-213.
- Leslie K., Clavisi O., Hargrove J. (2008) Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 3. Art. No.: CD006059.
- DeCarolis D.D., Rice K.L., Ho L., et al. (2007) Symptom-driven lorazepam protocol for treatment of severe alcohol withdrawal delirium in the intensive care unit. *Pharmacotherapy*; 27: 510-8.
- Wolf K.M., Shaughnessy A.F., Middleton D.B. (1993) Prolonged delirium tremens requiring massive doses of medication. *J Am Board Fam Pract*; 6:502-504.
- Miller F.T. (1994) Protracted alcohol withdrawal delirium. *Subst Abuse Treat*; 11:127-130
- McCowan C., Marik P. (2000) Refractory delirium tremens treated with propofol: a case series. *Crit Care Med*; 28:1781-1784.
- Mirski M.A., Muffelman B., Ulatowski J.A., et al. (1995) Sedation for the critically ill neurologic patient. *Crit Care Med*; 23:2038-2053.
- Coomes T.R., Smith S.W. (1997) Successful use of propofol in refractory delirium tremens. *Ann Emerg Med*; 30:825-828.
- McCowan C., Marik P. (2000) Refractory delirium tremens treated with propofol: a case series. *Crit Care Med*; 28:1781-1784.
- Orser B.A., Bertlik M., Wang L.Y., et al. (1995). Inhibition of propofol of the NMDA subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurons. *Br J Pharmacol*; 116:1761-1768.
- Davis KM, Wu JY. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism. *J Biomed Sci* 2001;8:7-19.
- Bisaga A., Popik P., Beshpalov A.Y., et al. (2000) Therapeutic potential of NMDA receptor antagonists in the treatment of alcohol and substance use disorders. *Expert Opin Invest Drugs*; 9:2233-2248.
- Marsh B., White M., Morton N., Kenny G.N.C. (1991) Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia*; 67:41-48.
- Barvais L., Rausin I., Glen J.B., et al. (1996) Administration of propofol by target-controlled infusion of patients undergoing coronary artery surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*; 10: 877-883.
- Servin F.S. (1998) TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesthesia*; 53(Suppl. 1): 82-86.
- Russell D., Wilkes M.P., Hunter S.C., et al. (1995) Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *British Journal of Anaesthesia*; 75: 562-566.

## Белка Е.Ю., Кучин Ю.Л.

СЕДАЦИЯ ПРОПОФОЛОМ ПО ЦЕЛЕВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПАЦИЕНТОВ В ТЯЖЕЛОМ СОСТОЯНИИ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ (серия клинических случаев)

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

По данным разных авторов, пропофол является эффективным и безопасным препаратом для седации пациентов в состоянии отмены алкоголя. Методику инфузии пропофола по целевой концентрации применяют для общей анестезии уже свыше 10 лет, однако нет опыта ее использования для проведения управляемой седации. Описано успешное проведение седации по целевой концентрации пропофолом у трех пациентов в тяжелом состоянии отмены

алкоголя, которые требовали больших доз бензодиазепинов. Такая седация обеспечивала управляемую седацию без дополнительных побочных эффектов. Для окончательных выводов необходимо проведение контролируемого сравнительного исследования.

**Ключевые слова:** состояние отмены алкоголя, седация, пропофол, седация по целевой концентрации.

**Bielka K. Yu., Kuchyn I. Yu.**

PROPOFOL TARGET-CONTROL INFUSION FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME

(seria of clinical cases)

*O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv*

Propofol target-controlled infusion (TCI) may be beneficial as it provide more controllable sedation, may reduce the like lihood of excessive sedation and achieve a similar outcome benefit. We have successfully used TCI propofol sedation for severe patients with alcohol withdrawal syndrome, who required large benzodiazepines doses. TCI propofol provide more easy to control sedation level, with no additional side effects.

**Key words:** alcohol withdrawal syndrome, sedation, propofol, target control sedation.