

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicosciences.com



Propofol infusion syndrome

Kamilė Dumalakaitė¹, Eglė Belousovienė²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Intensive Care department, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. Propofol infusion syndrome is a rare but life-threatening adverse effect of propofol that develops after long-term and/or high-dose administration of the drug. Although this complication is rare, it is very important to be able to recognize it and treat it, because if administration of propofol is not discontinued on time, the patient is at risk of death.

Aim: to review the incidence, mechanism, risk factors, clinical features and treatment methods of propofol infusion syndrome.

Methodology. A literature review was conducted by using PubMed database. A total of 16 literature sources examining the propofol infusion syndrome, the action of propofol and its influence on the development on complications were selected.

Results. Propofol causes changes in the mitochondria, which disrupts the electron transport chain and the Krebs cycle; that leads to a lack of ATP in the body. Risk factors include congenital mitochondrial disorders, use of vasopressors and glucocorticosteroids, lack of carbohydrates and other critical conditions. The main clinical symptoms are cardiac rhythm and conduction disturbances, metabolic acidosis, hyperkalemia, rhabdomyolysis, renal failure and hepatomegaly. The main treatment option is discontinuing the infusion of propofol.

Conclusion. Since the mortality of propofol infusion syndrome is very high, it is important to choose the right dose and duration of administration for patients receiving propofol, to constantly monitor them and to replace propofol with another sedating drug when the safe dose limit is reached.

Key words: propofol infusion syndrome, propofol, intensive care unit

Propofolio infuzijos sindromas

Kamilė Dumalakaitė¹, Eglė Belousovienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Intensyviosios terapijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Propofolio infuzijos sindromas yra retas, bet pavojingas propofolio nepageidaujamas poveikis, išsivystantis šį vaistą skiriant ilgai ir/ar didelėmis dozėmis. Nors ši komplikacija yra reta, labai svarbu mokėti ją laiku atpažinti ir gydyti, kadangi laiku nenutraukus propofolio vartojimo pacientui kyla mirties rizika.

Tikslas. Apžvelgti propofolio infuzijos sindromo paplitimą, mechanizmą, rizikos veiksnius, kliniką ir gydymo metodus.

Metodika. PubMed duomenų bazėje atrinkta 18 literatūros šaltinių, nagrinėjančių propofolio infuzijos sindromą, propofolio veikimą ir jo įtaką komplikacijų išsivystymui.

Rezultatai. Propofolis sukelia pakitimus mitochondrijose, o tai sutrikdo elektronų pernašos grandinę bei Krebso ciklą ir lemia ATP trūkumą organizme. Rizikos faktoriais gali būti įgimti mitochondrijų sutrikimai, vazopresorių ir gliukokortikosteroidų vartojimas, angliavandenių trūkumas bei kitos kritinės būklės. Pagrindiniai klinikiniai simptomai yra širdies ritmo ir laidumo sutrikimai, metabolinė acidozė, hiperkalemija, rabdomiolizė, inkstų nepakankamumas ir hepatomegalija. Pagrindinis gydymo būdas – propofolio infuzijos nutraukimas.

Išvados. Kadangi propofolio infuzijos sindromo mirtingumas yra itin didelis, pacientams, kuriems skiriamas propofolis, svarbu parinkti tinkamą dozę, trukmę, juos pastoviai monitoruoti, o pasiekus saugios dozės ribą - propofolį pakeisti kitu seduojančiu vaistu.

Raktažodžiai: propofolio infuzijos sindromas, propofolis, intensyviosios terapijos skyrius.

1. Įvadas

Propofolis – trumpai veikiantis intraveninis anestetikas, plačiai vartojamas anestezijos indukcijai, anestezijos palaikymui, kritinės būklės pacientų sąmonei slopinti. Šis vaistas pasižymi seduojančiu, anksiolitiniu ir prieštraukuliniu poveikiu. Nors šio vaisto vartojimas dažniausiai yra saugus, kaip ir daugeliui medikamentų, propofoliui būdingos tam tikros nepageidaujamos reakcijos, kurių pobūdis, sunkumas ir dažnis gali būti susijęs su paciento būkle ir atliekamomis procedūromis. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra galvos skausmas, bradikardija ar tachikardija, hipotenzija, laikina apnėja, kosulys ir žagsulys, pykinimas ar vėmimas pabudus [1]. Skiriant propofolį ilgą laiką ir/ar didelėmis dozėmis gali išsivystyti propofolio infuzijos sindromas (PIS). Tai reta, bet ypač pavojinga komplikacija, sukelta ilgalaikio (>48 val.) propofolio vartojimo didelėmis dozėmis (>4 mg/kg/val.) [2]. Laiku nenutraukus propofolio skyrimo gali sutrikti įvairių organų veikla, išsivystyti širdies ritmo sutrikimai, metabolinė acidozė, hiperkalemija, rbdomiolizė, inkstų nepakankamumas ir hepatomegalija [1–3]. Vis dėlto, PIS neturi specifinių klinikinių požymių, tik propofolio vartojimą, todėl jį atpažinti gali būti sunku. Literatūroje aprašomas mirtingumas nuo šio sindromo siekia 52,4 % suaugusiesiems ir 47,7 % vaikams [3]. Dėl paminėtų priežasčių pasirinkome aptarti šią retą komplikaciją, galinčią sukelti labai sunkias pasekmes – propofolio infuzijos sindromą.

2. Tyrimo metodika

Literatūros paieška atlikta naudojantis *PubMed* duomenų baze, Google Scholar paieškos sistema. Naudoti raktažodžiai: propofolis, propofolio infuzijos sindromas (*propofol*,

propofol infusion syndrome). Įtrauktos publikacijos nuo 1996 iki 2022 metų, parašytos anglų kalba. Straipsniai apie kitas propofolio komplikacijas buvo atmesti. Papildomai atrinkti atitinkantys temą siūlomi susiję straipsniai. Iš viso atrinkta 16 literatūros šaltinių ir atlikta jų apžvalga.

3. Tyrimo rezultatai

3.1. Propofolio infuzijos sindromo patofiziologija

Kaip ir propofolio veikimo mechanizmas, taip ir PIS patofiziologija iki šiol nėra tiksliai žinoma. Manoma, kad propofolis sukelia pakitimus mitochondrijose, jų fermentuose bei receptoriuose, o tai sutrikdo riebalų rūgščių beta oksidaciją bei elektronų pernašos grandinę [1–4]. Propofolis inhibuoja mitochondrijų išorinės membranos fermento karnitino palmitoil transferazės I veikimą, kuris perneša riebalų acil grupes karnitinui, kad suformuotų acilkarnitiną. Tuomet ši medžiaga gali būti pernešta per vidinę mitochondrijos membraną, kur jos metabolitai dalyvauja Krebso cikle, ketoninių kūnų gamyboje ir elektronų pernašos grandinėje. Sutrikus pernašai, Krebso ciklui ir elektronų pernašos grandinei, organizme nepagaminama pakankamai ATP [3].

Šią teoriją pagrindžia pacientų, kuriems diagnozuotas PIS, kraujo tyrimai. Ištyrus 5 mėnesių kūdikio, kuris susirgo PIS po 62 valandas trukusios propofolio infuzijos 11,7 mg/kg/val. greičiu, kraujo serumą, rasti dideli kiekiai acetil ir hidroksibutiril produktų, taip pat bendras acilkarnitino tarpinių produktų padidėjimas; tokie pokyčiai nebūdingi esant normaliai fermentų veiklai. Pakartojus tyrimą kūdikiui pasveikus, šie rodikliai buvo normalūs [5].

Laisvos riebalų rūgštys yra pagrindinis miokardo ir skeleto raumenų energijos šaltinis badaujant ar kritinėse situacijose, pavyzdžiui, kritinės būklės pacientams. Šiais atvejais elektronų produkcija vykdoma per riebalų rūgščių oksidaciją mitochondrijose, kur gauti elektronai panaudojami elektronų pernašos (kvėpavimo) grandinėje. Bet kokio lygio laisvų riebalų rūgščių šalinimo sutrikimas sukelia miocitolizę [4].

Dėl propofolio sukeltų riebalų rūgščių beta-oksidacijos defektų, riebalų rūgštys kaupiasi įvairiuose organuose, pavyzdžiui kepenyse. Todėl pacientai, sergantys PIS, turi padidėjusį laisvų riebalų rūgščių kiekį, o tai gali skatinti širdies aritmijas [2]. Šis mechanizmas tikriausiai yra susijęs su per dideliu kalcio jonų kiekiu miokarde [4].

Kiti faktoriai, skatinantys PIS atsiradimą, yra sumažėjusios angliavandenių atsargos, didelis stresas ar katecholaminų bei gliukokortikoidų vartojimas. Angliavandenių kiekio sumažėjimas sukelia citrinos rūgšties kiekio sumažėjimą, o tai slopina riebalų metabolizmą [2]. Tyrimai su gyvūnais parodė, jog propofolis inhibuoja beta-adrenerginius receptorius, todėl pacientams, kuriems skiriamas propofolis, gali reikėti didesnių egzogeninių katecholaminų dozių. Tačiau didelis kiekis katecholaminų skatina propofolio pašalinimą iš organizmo, todėl gali padidėti propofolio poreikis, norint išlaikyti tą patį terapinį efektą, o tai savo ruožtu didina PIS išsivystymo riziką [6,7]. Taip pat gliukokortikosteroidų ir katecholaminų, streso hormonų, poveikis yra skatinti lipolizę. Be viso to, propofolis blokuoja kalcio jonų kanalus širdyje, o tai slopina širdies veiklą ir skatina miokardo uždegimą [2].

Taigi, pacientai, sergantys PIS, turi sumažėjusį energijos kiekį esant padidėjusiam energijos

poreikiui. Ši energijos stoka galimai paaiškina raumenų ir širdies raumens miocitolizę. Raumenų žūtis sukelia kreatinkinazės, mioglobino, kalio bei laktatų padidėjimą; taip pat rabdomiolizė yra rizikos faktorius ūmiam inkstų pažeidimui, kurio atsiradimas gali dar labiau pasunkinti metabolinę acidozę [2]. Be viso to, metabolinė acidozė savaime skatina aritmijų atsiradimą [8].

3.2. Epidemiologija

Pirmoji mirtis, siejama su propofolio infuzija, aprašyta 1990 metais Danijoje – pacientė buvo 3 metų mergaitė [2]. Pirmasis suaugusiųjų PIS atvejis aprašytas 1996 metais [9], o pirmoji mirtis 1998 metais [10]. 2018 metais atliktoje PIS apžvalgoje suskaičiuota, jog iki to literatūroje buvo aprašyti tik 124 suaugusiųjų ir 44 vaikų, sirgusių PIS, atvejai; iš jų išgyveno 65 suaugusieji ir 21 vaikas. Šie skaičiai parodo, jog mirtingumas siekia 52,4 % suaugusiesiems ir 47,7 % vaikams. Vidutinis sirgusiųjų amžius yra 33 ir 3,9 metai, moterų ir vyrų kiekis panašus [3]. Niujorko universiteto ligoninėje atliktame tyrime stebėti 424 pacientai, gaunantys propofolio infuziją >48 valandas arba >60 mcg/kg/min. dozė >24 valandas. 21 pacientui išsivystė PIS (kriterijai – acidozė ir širdies sutrikimai bei bent 2 kiti simptomai); rastas PIS paplitimas – 4,9 % [11]. Šis skaičius siek tiek skiriasi nuo 2009 metais atliktos studijos, kur ištyrus 1017 pacientų susirgimo PIS dažnis siekė 1 % [10].

Šis sindromas nėra priklausomas nuo amžiaus. Dauguma pacientų sirgo ūmiais neurologinėmis ligomis ar ūmiais uždegimais, komplikavusiais infekcija ar sepsiu ir vartojo katecholaminus ar kortikosteroidus kartu su propofoliu [4].

3.3. Klinika

Sergant PIS gali sutrikti įvairių organų veikla. Pagrindiniai klinikiniai simptomai yra širdies ritmo sutrikimai (bradikardija, prieširdžių virpėjimas, ventrikulinė ir supraventrikulinė tachikardija, asistolija), metabolinė acidozė, hiperkalemija, rabdomiolizė (skeleto ir širdies raumenų), inkstų nepakankamumas ir hepatomegalija [1,3,4]. Sąraše pateikiamos komplikacijos, galinčios išsivystyti kiekvienoje organų sistemoje sergant PIS.

- Kardiovaskulinės sistemos sutrikimai: širdies nepakankamumas (su ar be plaučių edemos), ritmo bei laidumo sutrikimai, kardiogeninis šokas.
- Raumenų ir skeleto sistemos sutrikimai: rabdomiolizė, miopatija.
- Šlapimo organų sistemos sutrikimai: ūmus inkstų pažeidimas, šlapimo spalvos pokyčiai.
- Homeostazės sutrikimai: metabolinė acidozė, lipemija, hiperkalemija, laktatų kiekio padidėjimas.
- Hepatobiliarinės sistemos sutrikimai: hepatomegalija, kepenų steatozė, kepenų nepakankamumas.

Svarbu paminėti, jog PIS neturi specifinių simptomų, išskyrus propofolio vartojimą, o klinikiniai požymiai persidengia su kitomis galimai esančiomis ligomis ir/ar komplikacijomis, tokiomis kaip įvairių formų šokas, inkstų ligos dėl kitų priežasčių ir kt. Todėl gydytojais, įtarę PIS, turėtų tinkamai diferencijuoti ir atmesti visas kitas galimas priežastis [2,3]. Vis dėlto, PIS turėtų būti įtariamas visiems pacientams, pasireiškus minėtiems simptomams ir gaunantiems didelės dozės propofolio (>4 mg/kg/val. ar >67 mcg/kg/min.) ir/ar infuzijai trunkant >48 valandas [2].

3.4. Galimos priežastys ir rizikos faktoriai

Labai svarbu apskaičiuoti tinkamą vaisto dozę, ypač pacientams, kurių KMI yra didesnis nei normalus. Nors atliekant tyrimus nebuvo rasta koreliacijos tarp nutukimo ir blogesnių ligos išeičių, farmakokinetikos studijos rekomenduoja propofolio dozę nutukusiems pacientams apskaičiuoti pagal idealią kūno masę, o ne pagal tikrąjį svorį, kadangi šiuo atveju dozės gali būti labai didelės ir viršyti terapines [4]. Literatūroje aprašytas atvejis, kai pacientė su KMI 75 kg/m² (ūgis 160cm, svoris 192kg) susirgo PIS po operacijos patekusi į intensyviosios terapijos skyrių ir labiausiai tikėtina to priežastis – per didelė dozė, apskaičiuota pagal tikrąjį pacientės svorį [12].

Kiti galimi rizikos faktoriai: įgimti mitochondrijų sutrikimai, vazopresorių ir/ar gliukokortikosteroidų vartojimas, angliavandenių trūkumas bei kitos kritinės būklės. Vertinant rizikos veiksnius reikia žinoti, jog dalis PIS tyrimų yra atlikti su pediatriniais pacientais, todėl ne visus duomenis galima tiesiogiai pritaikyti suaugusiesiems.

3.4.1. Įgimti mitochondrijų sutrikimai

Yra keletas genetinių faktorių, galinčių predisponuoti susirgimą PIS. Pats dažniausiai sutrikimas, sutrikdantis riebalų rūgščių metabolizmą, yra vidutinės grandinės riebalų rūgščių acil-CoA dehidrogenazės (MCAD) trūkumas, kuris trikdo riebalų rūgščių metabolizmą ir sukelia ūmią metabolinę dekompensaciją katabolizmo metu. Vis dėlto, genetinės ligos kaip PIS rizikos faktorius yra minimos tik aprašant sirgusius vaikus; apie suaugusiuosius informacijos literatūroje šiuo metu nėra [2,4].

3.4.2. Vazopresoriai

Jungtinėse Amerikos Valstijose, Viskonsino medicinos koledžo liginės neurologijos intensyviosios terapijos skyriuje atliktame tyrime rasta sąsaja tarp vazopresorių vartojimo ir PIS išsivystymo. Autoriai mano, jog tai gali būti susiję su propofolio (energijos poreikio ir sunaudojimo disbalansas) ir vazopresorių (vazokonstrikcija ir stipresnis susitraukimas) poveikiu širdžiai [13]. Su gyvūnais atliktas tyrimas parodė, jog pastoviai skiriant vazopresorius mažėja propofolio koncentracija kraujyje; manoma, jog tai vyksta dėl pagreitėjusio klirensio, kurį sukelia padidėjęs širdies minutinis tūris [14]. Tai gali lemti didesnės propofolio dozės poreikį, o šis savo ruožtu – didesnę riziką PIS. Tačiau literatūroje randama ir priešingų rezultatų. 2022 metais atliktame tyrime, naudojant keturgalvio šlaunies raumens ląsteles, siekta sužinoti, ar noradrenalinas iš tiesų daro įtaką PIS išsivystymui. Gauti rezultatai prieštarauja ankstesnėms studijoms – nustatyta, jog noradrenalinas ne tik neblogina propofolio sukkelto ląstelių pažeidimo, bet ir gali neutralizuoti daugumą jo sukeltų nepageidaujamų poveikių, padidindamas mitochondrijų masę ir skatindamas egzogeninių riebalų rūgščių oksidaciją [15].

3.4.3. Gliukokortikosteroidai

Steroidų vartojimas galimai sukelia rbdomiolizę. Vartojant GK aktyvinama ubikvitino-proteazomų sistema, kuri sukelia miofilamentų pažeidimą ir taip sąlygoja raumenų disfunkciją. Taip pat įrodyta, jog GK mažina mitochondrijų energijos gamybą paveikdami genų transkripciją, o tai dar labiau prisideda prie energijos poreikio ir sunaudojimo disbalanso sergant PIS [3].

3.4.4. Angliavandenių trūkumas

Angliavandenių trūkumas yra rizikos faktorius todėl, nes trūkstant angliavandenių energijos poreikis pasiekiamas per lipolizę, o tai skatina laisvų riebalų rūgščių kaupimąsi. Vis dėlto, šiam faktoriui mažiau atsparūs yra vaikai, nes jų organizmas kaupia mažiau glikogeno [4].

3.4.5. Kitos kritinės būklės

Diskutuojama, jog propofolis išprovokuoti PIS gali tik esant sunkiai paciento būklei. Pagrindiniai ligos faktoriai gali būti kritinės būklės (pvz.: sepsis, galvos trauma), kurių metu vartojami vaistai skatina PIS išsivystymą. Jeigu sergant PIS sukeliamas sisteminis uždegimas, pereinantis į acidozę ir raumenų nekrozę, esant kritinės būklės organizmo gebėjimas slopinti uždegimą išsenka ir todėl pastovi uždegiminė būklė sukelia progresuojantį organų nepakankamumą [4].

Nėra žinoma, ar šie faktoriai (išskyrus propofolio vartojimą) iš tiesų skatina propofolio infuzijos sindromo atsiradimą, ar tiesiog atspindi sunkią paciento būklę. Vis dėlto rekomenduojama neskirti GK ir vazopresorių pacientams, sergantiems PIS, nesant būtinybės [2].

3.5. Gydymas

Kadangi PIS specifinio gydymo nėra, labai svarbu pacientus, kuriems įtariamas šis sindromas, pastoviai monitoruoti. Taip pat svarbu neviršyti saugių propofolio dozių ir skyrimo laiko, o esant galimybei pakeisti kitu seduojančiu vaistu pasiekus saugios dozės ribą. Jei PIS vis dėlto išsivysto, gydymas yra simptominis ir palaikomasis.

Pirmasis gydymo žingsnis – nedelsiant nutraukti propofolio skyrimą. Metabolinės acidozės gydymui naudojamas natrio bikarbonatas ir,

esant reikalui, hemodializė. Hiperkalemijos ir rabdomiolizės gydymui taip pat veiksminga pakaitinė inkstų terapija, be to, šiuos simptomus turintiems pacientams reikia palaikyti optimalią volemią ir adekvačią diurezę, kad būtų atkurta inkstų perfuzija ir nereikalingų medžiagų perteklius greičiau pasišalintų iš organizmo [2,16]. Išimtis taikoma pacientams su smegenų trauma, kuriems turėtų būti palaikoma euvolemija [17]. Hiperkalemijai taip pat tikslingas medikamentinis gydymas pagal gydymo algoritmą. Tam, kad būtų išvengta lipemijos išsivystymo, reikalinga stebėti trigliceridų koncentraciją kraujyje.

4. Išvados

Propofolio infuzijos sindromas yra retas, bet gyvybei pavojingas propofolio nepageidaujamas poveikis, išsivystantis šį vaistą skiriant ilgai ir/ar didelėmis dozėmis. Svarbu parinkti tinkamą dozę, trukmę, pacientus, kuriems skiriamas propofolis, pastoviai monitoruoti, o pasiekus saugios dozės ribą - propofolį pakeisti kitu seduojančiu vaistu.

Literatūros šaltiniai

1. Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. 16th ed. 2016. 988–1016 p.
2. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytsky O, Khan M, Ali AM. Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update. *Crit Care Res Pract.* 2015.
3. Hemphill S, Mcmenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth.* 2019; 122:448–59.
4. Fodale V, La Monaca E. Propofol Infusion Syndrome. *Drug Saf* 2008 314. 2012 Oct 19; 31(4):293–303.
5. Cravens GT, Packer DL, Johnson ME. Incidence of Propofol Infusion Syndrome during Noninvasive Radiofrequency Ablation for Atrial Flutter or Fibrillation. *Anesthesiology.* 2007 Jun; 106(6):1134–8.
6. Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, Kennedy RH. Propofol-induced alterations in myocardial beta-adrenoceptor binding and responsiveness. *Anesth Analg.* 1999 Sep; 89(3):604–8.
7. Myburgh JA, Upton RN, 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(1):276–82.
8. Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem.* 2000 Apr; 46(4):577–81.
9. Marinella MA. Lactic acidosis associated with propofol. *Chest.* 1996; 109(1):292.
10. Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology.* 1998; 50(1):301–3.
11. Li WK, Chen XJ, Altshuler D, Islam S, Emerson L, Spiegler P, et al. 925: prevalence of propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2022 Jan; 50(1):459–459.
12. Ramaiah R, Lollo L, Brannan D, Bhananker SM. Propofol infusion syndrome in a super morbidly obese patient (BMI = 75). *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2011; 1(1):84.
13. Smith H, Sinson G, Varelas P. Vasopressors and propofol infusion syndrome in severe head trauma. *Neurocrit Care.* 2009 Apr 3; 10(2):166–72.
14. Zhou W, Fontenot HJ, Liu S, Kennedy RH. Modulation of cardiac calcium channels by

propofol. *Anesthesiology*. 1997 Mar; 86(3):670–5.

15. Krajčová A, Skagen C, Džupa V, Urban T, Rustan AC, Jiroutková K, et al. Effect of noradrenaline on propofol-induced mitochondrial dysfunction in human skeletal muscle cells. *Intensive Care Med Exp*. 2022 Dec

1; 10(1):1–14.

16. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest*. 2013; 144(3):1058–65.

17. J M, DJ C, S F, R B, R N, N B, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2007 Aug 30; 357(9):874–84.