

Zespół propofolowy i elektrokardiograficzna fenokopia zespołu Brugadów

Andrés Ricardo Pérez Riera¹, Augusto Hiroshi Uchida², Edgardo Schapachnik³, Sergio Dubner⁴, Celso Ferreira Filho¹, Celso Ferreira¹

¹ABC Medical Faculty, ABC Foundation, Santo André, São Paulo, Brazylia

²Electrocardiology Service of the Heart Institute (Incor),
University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazylia

³Department of Chagas Disease of the Dr. Cosme Argerich Hospital, Buenos Aires, Argentyna

⁴Arrhythmias and Electrophysiology Service,
Clinical and Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires, Argentyna

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2010; 17, 2: 130–135

Streszczenie

Propofol, lek powszechnie stosowany w anestezjologii, może powodować rzadki stan kliniczny określany mianem zespołu propofolowego. Charakteryzuje się on niewyjaśnioną kwasicą mleczanową, lipemią, rabdomiolizą, zapaścią sercowo-naczyniową oraz elektrokardiograficznym obrazem lub fenotypem zespołu Brugadów. Powyższe objawy poprzedza wydłużona infuzja wysokich dawek propofolu.

W piśmiennictwie można odnaleźć kilkanaście artykułów, które pozwoliły autorom opracowania zrozumieć przyczyny tego zespołu oraz coraz większą liczbę opisów przypadków klinicznych, które pozwalają na identyfikację kilkunastu czynników ryzyka zespołu propofolowego. Nadal pozostaje dużo niepewności co do możliwości istnienia genetycznie determinowanej zwiększonej skłonności do wystąpienia zespołu propofolowego.

Korzystny przebieg okresu wybudzania po znieczuleniu z zastosowaniem propofolu sprawia, że lek ten zyskuje znaczną przewagę nad tradycyjnymi środkami znieczulającymi w sytuacjach klinicznych, w których ważne jest szybkie wybudzenie pacjenta. Propofol jest ogólnie uważany za bezpieczny środek znieczulający, jednak zespół propofolowy stanowi rzadkie i śmiertelne powikłanie jego zastosowania. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 4: 221–227)

Słowa kluczowe: mechanizmy działania propofolu, wskazania, fenokopia, działania niepożądane, elektrokardiograficzny obraz zespołu Brugadów

Adres do korespondencji: Andrés Ricardo Pérez Riera, MD, Rua Sebastião Afonso, 885-Jd. Miriam 04417-100, São Paulo, Brazylia, tel. (+55 11) 5621 2390, faks (+55 11) 5625 7278/5506 0398, e-mail: riera@uol.com.br

Tłumaczenie: lek. Łukasz Gawiński

Wstęp

Propofol (2,6-diizopropylfenon, INN, nazwa handlowa: Diprivan, wyprodukowany przez Astra-Zeneca) jest krótko działającym, podawanym dożylnie lekiem o właściwościach sedatywno-nasennych oraz przeciwpadaczkowych, charakteryzujący się efektem anestetycznym powstającym na drodze niezależnej od wpływu barbituranów. Jest także wiarygodnym, bezpiecznym i szybkim środkiem anestezjologicznym stosowanym w indukcji znieczulenia w ramach niechirurgicznych zabiegów u pacjentów z upośledzoną wydolnością układu sercowo-naczyniowego czy oddechowego. Propofol stosowany jest również jako lek wywołujący znieczulenie przed podaniem wziewnych leków anestezjologicznych w przebiegu interwencji zarówno chirurgicznych, jak i niechirurgicznych. Korzystny przebieg okresu wybudzania po znieczuleniu z zastosowaniem propofolu sprawia, że lek ten zyskuje znaczną przewagę nad tradycyjnymi środkami znieczulającymi w sytuacjach klinicznych, w których ważne jest szybkie wybudzenie pacjenta. Propofol w znacznym stopniu wyparł z użycia i zastąpił tiopental sodu (Pentothal) w zakresie indukcji znieczulenia z powodu szybszego, bardziej łagodnego i mniej powikłanego okresu wybudzenia pacjenta w porównaniu z tiopentalem. Dodatkowo propofol cechuje się właściwościami antyoksydacyjnymi (Propofol — tlenek azotu) wtórnymi do jego budowy opartej na chemicznej strukturze fenolu. Zastosowanie u pacjentów w podeszłym wieku dożylnej iniekcji propofolu w porównaniu z izofluranem wiąże się z szybszym powrotem funkcji poznawczych, stabilną odpowiedzią organizmu na stres wywołany zabiegiem chirurgicznym oraz redukcją działań niepożądanych [1]. W związku z powyższym propofol stosuje się coraz częściej jako lek służący do sedacji chorych.

Odkryto, że leczenie z zastosowaniem propofolu zmniejsza stres oksydacyjny i wykazuje działanie ochronne w stosunku do uszkodzeń serca szczurów wywołanych na drodze mechanizmu niedokrwienie–reperfuzja. Propofol chroni komórki H9c2 mięśnia sercowego przed uszkodzeniem wywołanym działaniem nadtlenu wodoru [H(2)O(2)] poprzez wyzwalanie procesu aktywacji (Akt) oraz równoległe procesu regulacji w górę (*up regulation*) białek z rodziny Bcl-2. Wcześniejsze podanie propofolu istotnie chroni komórki przed uszkodzeniem indukowanym przez H(2)O(2). Efekt ochronny propofolu zależy także od aktywacji ścieżki sygnałowej PI3K-Akt. Ochronny efekt propofolu w stosunku do uszkodzeń wywołanych przez H(2)O(2) jest odwracalny po podaniu inhibitora PI3K — wortmanniny,

która efektywnie hamuje: indukowaną propofolem aktywację Akt, proces regulacji w górę białek z rodziny Bcl-2 oraz ochronny efekt związany z hamowaniem apoptozy. Ostatnio odkryto nowy mechanizm, na drodze którego propofol hamuje uszkodzenie sercowych komórek H9c2, wywołane przez H(2)O(2), co sprzyja potencjalnemu zastosowaniu propofolu jako związku o działaniu kardioprotekcyjnym podawanego wyprzedzająco w określonych sytuacjach klinicznych, na przykład podczas zabiegu pomostowania wieńcowego [2]. Mitochondrialna oksydaza NADH jest kluczowym enzymem zaangażowanym w procesy tworzenia wolnych rodników w mechanizmie niedokrwienie–reperfuzja. W związku z powyższym sugeruje się, że mogłaby być ona potencjalnym celem działania różnych interwencji mających na celu ograniczenie uszkodzeń wywołanych mechanizmem niedokrwienie–reperfuzja, który to ma ogromne znaczenie w ludzkiej patofizjologii [3]. W wielu badaniach potwierdzono i podkreślono, że w procesach znieczulenia ogólnego pośredniczy zlokalizowany w podstawnym przodomózgowiu system oparty na kwasie gamma-aminobutanowym. Laalou i wsp. [4] w swojej pracy stawiają pytania dotyczące możliwego udziału zlokalizowanego w podstawnym przodomózgowiu układu cholinergicznego w pośredniczeniu efektów znieczulenia ogólnego indukowanego przez propofol. Potencjał anestetyczny propofolu wzrastał u wszystkich szczurów, którym wcześniej uszkodzono hipokamp, niezależnie od miejsc iniekcji, w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi. Powyższe wyniki wskazują, że dysfunkcja systemu cholinergicznego w obrębie podstawnego przodomózgowia nasila efekty anestetyczne zastosowania propofolu.

Ketamina, propofol i etomidat, zastosowane w dawkach anestetycznych, cechują się skutecznym efektem ochronnym w odniesieniu do uszkodzeń wywołanych w mechanizmie niedokrwienia–reperfuzji (IRI, *ischemia-reperfusion injury*), dlatego sugeruje się stosowanie powyższych leków podczas zabiegów związanych ze szczególnym ryzykiem powstania IRI [5]. Propofol stosuje się również do indukcji znieczulenia podczas zabiegów ablacji mięśnia sercowego.

Do zastosowań propofolu należy także zaliczyć: znieczulenie ogólne, sedację w celu prowadzenia wentylacji mechanicznej u dorosłych oraz sedację u pacjentów z nawrotowym stanem padaczkowym [6]. Bandschapp i wsp. [7] badali *in vitro* efekt działania różnych leków stosowanych w anestezjologii na miotonię indukowaną farmakologicznie na drodze wpływu na kanał chlorkowy. Uzyskane *in vitro* badania sugerują, że propofol zastosowany w znie-

Tabela 1. Główne działania niepożądane propofolu

Hipotensja
Lokalne dolegliwości bólowe w miejscu iniekcji
Przemijający bezdech
Głęboka sanacja przy zastosowaniu małych dawek leku
Łagodnie wyrażone ruchy miokloniczne
Drgawki
Łagodnie nasilona euforia
Halucynacje
Odhamowanie seksualne
Choroba mitochondrialna
Priapizm
Stan dystoniczny
Zespół propofolowy

czuleniu ogólnym wydaje się bardziej odpowiednim lekiem dla pacjentów z miotonią indukowaną kanałem chlorkowym niż inne leki znieczulenia wziewnego. Podczas badań na izolowanym świńskim mięśniu szkieletowym propofol powodował odwrócenie procesów indukowanej przez kwas antraceno-9-karboksyłowy miotonii zależnej od kanałów chlorkowych, podczas gdy leki wziewne służące do znieczulenia powodowały dalsze nasilenie reakcji miotonicznej.

Propofol jest także powszechnie używany w weterynarii i może być bezpiecznie i efektywnie stosowany w indukcji i podtrzymaniu znieczulenia u zdrowych psów i kotów [8].

Propofol obecnie jest zarejestrowanym lekiem anestezjologicznym w ponad 50 krajach. Na rynku dostępne są też jego wersje generyczne.

W tabeli 1 przedstawiono główne działania niepożądane związane ze stosowaniem propofolu.

1. **Niskie wartości ciśnienia tętniczego (głównie na drodze rozszerzenia naczyń).** U pacjentów z hipowolemią oraz u chorych z ograniczoną rezerwą sercową nawet infuzje niewielkich dawek propofolu (0,75–1,5 mg/kg mc. *i.v.*) mogą powodować głęboką hipotonię [9]. Zastosowanie propofolu powoduje fosforylację śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) oraz aktywuje w ludzkiej żyłce pępkowej komórki śródbłonkowe na drodze hamowania ekspresji kinazy białkowej C delta (PKC delta, *protein kinase C delta*). Propofol indukuje aktywację eNOS na drodze zależnej od inhibicji PKC delta, przy współdziałaniu fosfatazy białkowej 2A oraz niezależnie od kinazy osfatydylo-3-inozytoli.

2. **Ból w miejscu iniekcji.** Zjawisko występowania bólu jest dość częste, szczególnie w przypadku iniekcji do małych naczyń żylnych. Objawy te można złagodzić, stosując wcześniej paracetamol (1 mg/kg mc.) lub lignokainę (0,5 mg/kg mc.). W piśmiennictwie potwierdzono porównywalną skuteczność powyższych dawek leków w minimalizowaniu bólu podczas dożylnych infuzji propofolu. Jednocześnie potwierdzono, że zastosowanie paracetamolu w dawce 2 mg/kg masy ciała wykazało największą efektywność [10].
3. **Przemijający bezdech po zastosowaniu indukcyjnych dawek propofolu.** Zastosowanie deksmedetomidyny zapewnia akceptowalny poziom anestezji dla badań nad snem u dzieci z obturacyjnym bezdechem sennym (OSA, *obstructive sleep apnea*) z zastosowaniem obrazowania rezonansu magnetycznego, umożliwiając przeprowadzenie wielu w pełni interpretowalnych badań nad natywnymi drogami oddechowymi. Potrzeba zastosowania sztucznego wspomaganie wentylacji i drożności dróg oddechowych podczas badań nad snem z zastosowaniem obrazowania rezonansu magnetycznego była znacząco rzadsza podczas stosowania deksmedetomidyny niż propofolu. Deksmetomidyna może być preferencyjnym lekiem stosowanym do celów anestezjologicznych podczas badań nad snem z zastosowaniem metod rezonansu magnetycznego u dzieci obciążonych ciężką postacią OSA, jak również oferuje inne korzyści przy zastosowaniu podczas znieczulenia koniecznego do badań obrazowych u dzieci z zaburzeniami oddechu podczas snu [11].
4. **Głęboka sedacja przy zastosowaniu małych dawek leku.** Powtarzalny profil dynamiki zmian głębokości sedacji mierzonej u poszczególnych pacjentów za pomocą automatycznego systemu monitorowania reaktywności (ARM, *automated responsiveness monitor*) jest zgodny z klinicznymi i elektroencefalograficznymi wykładnikami głębokości znieczulenia, co sugeruje, że ARM może być używany jako niezależne narzędzie do oceny efektu leczenia podczas znieczulenia z zastosowaniem propofolu [12].
5. **Łagodnie wyrażone ruchy miokloniczne** są zjawiskiem stosunkowo częstym, podobnie jak w przypadku stosowania innych dożylnych leków nasennych [13].
6. **Drgawki podczas znieczulenia dożylnego z zastosowaniem propofolu** [14].
7. **Euforia (łagodna), halucynacje i odhamowanie seksualne.** Uczucia hedonistyczne oraz

dające wrażenie satysfakcji, takie jak wymienione powyżej, są modulowane przez układ dopaminergiczny zlokalizowany w jądrze półleżącym, korze przedczołowej i brzusznej gałce bladej, jak również poprzez układ glutaminergiczny położony w korze nowej i systemie limbicznym. Podanie propofolu zmniejsza stężenie dopaminy w obrębie brzusznej gałki bladej. Efekt ten wydaje się mediowany głównie poprzez receptory GABAA, ponieważ skutkuje to między innymi wzrostem stężenia antagonisty receptorów GABAA — bicuculliny. Zastosowanie propofolu lub propofolu + bicuculliny nie wpływa na uwalnianie glutaminy w tej części mózgu. Proces redukcji uwalniania dopaminy w obrębie brzusznej gałki bladej jest najprawdopodobniej pośredniczony na drodze GABAergicznej pętli zwrotnej biegnącej od brzusznej gałki bladej, poprzez jądro półleżące aż do neuronów dopaminergicznych zlokalizowanych w obrębie brzusznej części nakrywki śródmózgowia lub poprzez długą pętlę sprzężenia zwrotnego. Z uwagi na fakt, że raczej zwiększenie niż zmniejszenie uwalniania dopaminy w obrębie brzusznej gałki bladej wiąże się z zachowaniami hedonistycznymi i uczuciem satysfakcji, wydaje się, że podobne zjawiska indukowane iniekcją propofolu nie wiążą się z działaniem tego leku na brzuszną gałkę bladą [15].

8. **Choroby mitochondrialne** obejmują coraz większą grupę schorzeń wywołanych genetycznym defektem uniemożliwiającym produkcję energii przez mitochondria. Upośledzona generacja energii w obrębie mitochondriów komórkowych dotyczy prawie wszystkich organów i tkanek i prowadzi do klinicznej manifestacji bardzo różnych stanów klinicznych, które mogą komplikować znieczulenie i okres okołoperacyjny. Dokładna znajomość patofizjologicznych ścieżek działania chorób mitochondrialnych może pomóc w uniknięciu okołoperacyjnych powikłań anestezyjologicznych. Do leków, które częściej wywołują działania niepożądane u pacjentów z chorobami mitochondrialnymi w porównaniu ze zdrową populacją chorych, są: steroidy, propofol, statyny, fibraty, neuroleptyki i leki antyretrowirusowe [16].
9. **U niektórych chorych mogą wystąpić objawy priapizmu** [17].
10. **Uzależnienie.** W piśmiennictwie donoszono o uzależnieniu od propofolu wśród personelu medycznego (np. w grupie anestezjologów) mającego dostęp do tego leku [18, 19].

11. **Dystonia lub stan dystoniczny.** Są to rzadkie i groźne dla życia schorzenia, które występują u pacjentów z pierwotną i wtórną dystonią, charakteryzując się nagłym zaostrzeniem objawów z towarzyszącymi uogólnionymi i ciężkimi skurczami mięśniowymi [20]. Chroniczne mioklonie po epizodach niedotlenienia, znane również pod nazwą zespołu Lance-Adamsa, stanowią rzadkie, groźne powikłanie wyresuscytowanych zatrzymań krążeniowo-oddechowych, którym mogą towarzyszyć mioklonie zamiarowe oraz ataksja mózdkowa. Zespół ten charakteryzuje się występowaniem zamiarowych miokloni przy zachowanej sprawności intelektualnej. Mimo leczenia z zastosowaniem dostępnych leków przeciwmiklonicznych, u niektórych chorych podczas okresu wybudzenia mogą wystąpić ciężkie mioklonie, mimo powrotu funkcji poznawczych. Zjawisko to obserwuje się szczególnie często u pacjentów po zatrzymaniu czynności serca i oddechu, z następczym powrotem świadomości, gdzie mioklonie mogą się rozwijać nawet w okresie dni czy miesięcy po incydencie. Prawidłowe rozróżnienie między mioklonicznym stanem epileptycznym a zespołem Lance-Adamsa jest bardzo ważne, ponieważ zespoły te mają zupełnie inne rokowanie. Różne mechanizmy patofizjologiczne oraz inny obraz kliniczny obu tych jednostek jest bardzo często podkreślany w piśmiennictwie [21, 22].
12. **Zespół propofolowy.** Jest to rzadki stan kliniczny charakteryzujący się niewyjaśnioną kwasicą mleczanową, lipemią, rabdomiolizą, zapaścią sercowo-naczyniową oraz nabytym elektrokardiograficznym obrazem zespołu Brugadów, które rozwijają się po zastosowaniu długotrwałych infuzji wysokich dawek propofolu [23]. Nabyty zespół Brugadów (obraz elektrokardiograficzny) lub elektrokardiograficzna fenokopia zespołu Brugadów u pacjentów w ciężkim stanie po urazie głowy jest objawem niestabilności elektrycznej mięśnia sercowego i czynnikiem przewidującym zbliżający się zgon z przyczyn sercowych [24, 25]. Dodatkowo elektrokardiograficzny obraz typowy dla zespołu Brugadów może być wywołany wtórnie do hiperkaliemii. Mali i wsp. [26] opisali przypadek 48-letniego pacjenta, u którego po podaniu krótkookresowej infuzji średniej dawki propofolu wystąpiła znaczna hiperkaliemia. W związku z powyższym sugerują oni, że hiperkaliemia może być objawem zespołu propofolowego. U wspomnianego powyżej chorego wykonano

zabieg laparoskopowy usunięcia żołądka. Podczas zabiegu stosowano wentylację jedynie jednego płuca za pomocą mieszanki tlenu, powietrza oraz izofluranu, a ciągle nadtwardówkowe znieczulenie wspomagano infuzjami propofolu. Podczas zabiegu u pacjenta wystąpiła ciężka hiperkaliemia, łagodnie nasilona kwasica bez współistniejącej niewydolności układu sercowo-naczyniowego. Nie zaistniały żadne inne znane przyczyny hiperkaliemii, co potwierdzono na podstawie badań laboratoryjnych. Zabieg przerwano, a pacjenta przeniesiono do sali wybudzeń, gdzie podczas obserwacji jego stężenie potasu powróciło do normy po około 10 godzinach. W piśmiennictwie można spotkać opisy ciężkich zaburzeń przewodnictwa wewnątrzsercowego, wydłużenia odstępu QT, epizodów rytmu idiowentrykularnego, tachyarytmii oraz migotania komór występujących już w warunkach jedynie łagodnej kwasicy metabolicznej przy zachowanej czynności komór mięśnia sercowego [27].

U podstaw zespołu leży nierównowaga między utylizacją a dostępnością energii, co skutkuje dysfunkcją komórek i ostatecznie nekrozą sercowych i obwodowych komórek mięśniowych. Inamura i wsp. [28] w swoim badaniu poddali próbie znieczulenia pacjentów z objawowym zespołem Brugadów (omdlenie lub przeżyty nagły zgon sercowy), którzy cechowali się dodatnim wynikiem testu z użyciem pilsikainidu. Przed rozpoczęciem znieczulenia pacjentowi zapewniono standardowe monitorowanie. Na sali podłączono gotowy do użytku zewnętrzny defibrylator i dodatkowo na klatkę piersiową pacjenta założono prawostronne odprowadzenia elektrokardiograficzne. Do indukcji znieczulenia podano propofol/midazolam, natomiast do podtrzymania stosowano propofol/sewofluran w połączeniu z fentanylem. Atropinę i efedrynę podano w celu obniżenia stymulacji z zakresu nerwu błędnego. U poddanych badaniu 6 pacjentów nie obserwowano w okresie okołooperacyjnym występowania żadnych arytmii serca oraz zmian w zapisie elektrokardiograficznym. Pojawienie się w piśmiennictwie kilkunastu opisów przypadków, jak również prac przeglądowych i wyników nowych badań eksperymentalnych istotnie przyczyniło się do zrozumienia istoty i przyczyn zespołu propofolowego. Jednak nadal pozostaje dużo niepewności dotyczących możliwości istnienia genetycznie determinowanej zwiększonej skłonności do wystąpienia zespołu propofolowego. Niemniej jednak dzięki coraz większej liczbie opisów przypadków klinicznych można określić kilkanaście czynników ryzyka wystąpienia tego

Tabela 2. Możliwa etiologia zespołu propofolowego

<p>Urazowe uszkodzenie mózgu: ci pacjenci są szczególnie narażeni na wystąpienie zespołu propofolowego, ponieważ wysokie dawki propofolu często stosuje się podczas znieczulenia w celu kontroli ciśnienia wewnątrzczaszkowego (wlew z szybkością ≤ 4 mg/kg mc./h), podczas gdy leki o działaniu kurczącym naczynia podaje się w celu zwiększenia ciśnienia perfuzji mózgu</p> <p>Indukcja i podtrzymanie znieczulenia ogólnego</p> <p>Sedacja u dorosłych służąca wdrożeniu wentylacji mechanicznej lub sedacja podczas zabiegów chirurgicznych</p> <p>Leczenie nawracających stanów padaczkowych przy zastosowaniu wysokich dawek propofolu podawanego przez długi okres [6]</p>
--

zespołu. Podsumowując, zespół propofolowy jest rzadkim, jednak często śmiertelnym powikłaniem zastosowania propofolu.

Możliwa etiologia zespołu propofolowego

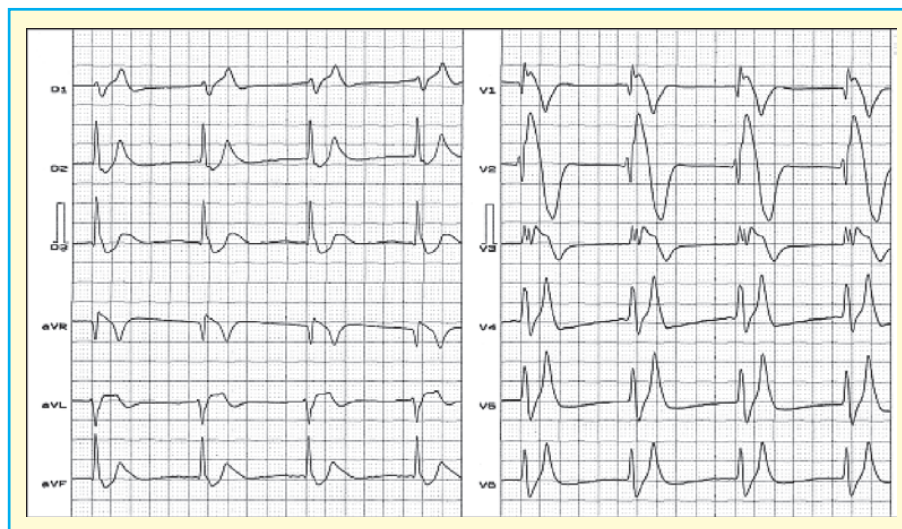
W tabeli 2 podsumowano możliwą etiologię zespołu propofolowego.

W piśmiennictwie można znaleźć również wzmianki o długotrwałym nadużywaniu propofolu do celów rekreacyjnych. W opisie jednego z takich przypadków można znaleźć między innymi doniesienia o silnie dodatniej reakcji komórek mięśniowych serca na czynnik martwicy guza alfa, rozlanych procesach apoptotycznych w próbkach mięśnia sercowego, pojawieniu się na skórze dłoni i przedramion wielu punktów przypominających ślad po ukłuciu igłą oraz wykryciu propofolu w próbce włosów (0,73 $\mu\text{g/g}$) [29].

Propofol w połączeniu z fentanylem (lek z grupy opioidów) służy do uśmierzania bólu [30]. Ponadto jest stosowany u osób dorosłych w przypadku sedacji niezbędnej przy wentylacji mechanicznej oraz do sedacji podczas zabiegów operacyjnych. Wiąże się to z istotnym wzrostem śmiertelności i chorobowości jako konsekwencji wystąpienia zespołu propofolowego, szczególnie, gdy lek ten jest stosowany w dużych dawkach i przez długi okres [6].

Dyskusja i wnioski

Zastosowanie propofolu w dużych dawkach przez długi okres może prowadzić do rozwoju rzadkiego zespołu propofolowego. Istotnym mechanizmem rozwoju powyższego zespołu jest zdolność propofolu do indukowania w pewnych warunkach



Rycina 1. Typowy obraz elektrokardiograficzny dla zespołu Brugada wtórnego do hiperkaliemii w przebiegu zespołu propofolowego. **Diagnoza kliniczna:** krańcowa niewydolność nerek. Hiperkaliemia: 8,7 mEq/l. Powyższy obraz określa się mianem prądu uszkodzenia dializacyjnego. **Diagnoza elektrokardiograficzna:** najprawdopodobniej rytm zatokowy z niewidocznymi załamkami P, częstość rytmu serca 54/min, czas trwania zespołu QRS: 160 ms, uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach od V1 do V3, I, aVL i aVR. W odprowadzeniach V1–V3 uniesienie odcinka ST wypukłe ku górze, podobne do tego, jakie obserwuje się w zespole Brugada, jakie niektórzy z autorów nazywają konstelacją nabytego zespołu Brugada; typowy namiotowaty, szpiczasty załamek T o wąskiej podstawie

klinicznych nieurazowej formy rabdomiolizy mięśniowej z jednoczesnym uwolnieniem do krwiobiegu produktów rozpadu uszkodzonych mięśni; niektóre z nich, na przykład mioglobina, ma niekorzystny wpływ na funkcje nerek i może prowadzić do ich niewydolności. To z kolei prowadzi do akumulacji mocznika i kreatyniny oraz innych nieazotowych związków odpadów normalnie wydalanych przez nerki. W zależności od nasilenia oraz czasu trwania dysfunkcji nerek do procesów akumulacji wspomnianych powyżej związków dołączają także kwasica metaboliczna i hiperkaliemia (podwyższone stężenie potasu) oraz zmiany w zakresie równowagi płynów ustrojowych, co wszystko razem wpływa niekorzystnie na wiele narządów i systemów ludzkiego ciała. Powyższy stan może się charakteryzować wystąpieniem oligurii lub anurii, jednakże może także wystąpić ostra niewydolność nerek bez zjawiska oligurii. Zespół propofolowy jest ciężką chorobą i należy go traktować jako bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego. Wzrost stężenia potasu w osoczu krwi żyłnej może odpowiadać za pojawienie się w zapisie elektrokardiograficznym typowych cech zespołu Brugada (typ 1).

Jako konsekwencja infuzji wysokich dawek propofolu w zapisie elektrokardiograficznym można zaobserwować uniesienie odcinka ST wypukłe ku górze w odprowadzeniach V1–V3 (konstelacja

zmian typowa dla elektrokardiograficznego obrazu zespołu Brugada) [31]. Rozwój nabytej formy zespołu Brugada jest objawem niestabilności elektrycznej mięśnia sercowego i czynnikiem przewidyującym zbliżający się nagły zgon [32, 33]. Przewlekłą niewydolność nerek opisywano jako zjawisko przejściowe, przebiegające z hiperkalcemią i odwracalne po zastosowaniu dializoterapii [34]. Zapis elektrokardiograficzny przedstawiony na rycinie 1 jest przypadkiem ciężkiej hiperkalcemii, w przebiegu której doszło do rozwoju typowych dla zespołu Brugada zmian w zapisie EKG.

Kwasica mleczanowa obserwowana w przebiegu zespołu propofolowego jest stanem klinicznym charakteryzującym się stężeniem mleczanów > 5 mmol/l oraz pH osocza krwi < 7,35. Klasyfikacja Cohen-Woodsa dzieli przyczyny rozwoju kwasicy mleczanowej na dwa typy: A i B [35]:

- typ A — obniżona perfuzja lub oksygenacja;
- typ B:
 - B1 — inne choroby wywołujące kwasicę (czasami zaliczane do typu A);
 - B2 — leki lub zatrucie;
 - B3 — wrodzone wady w zakresie metabolizmu.

Kwasica mleczanowa obserwowana w przebiegu zespołu propofolowego jest najprawdopodobniej wynikiem zaistnienia zarówno przyczyn z gru-

py A (niedotlenienie tkanek oraz hipoperfuzja wtórna do hipotensji) oraz grupy B2.

Oświadczenie

Autorzy niniejszej pracy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów związanego z tą pracą.

Piśmiennictwo

1. Tan R. Effect of propofol and isoflurane on surgical stress response and postoperative cognitive function in elderly patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009; 29: 1247–1248.
2. Wang B., Shrivah J., Luo H. i wsp. Propofol protects against hydrogen peroxide-induced injury in cardiac H9c2 cells via Akt activation and Bcl-2 up-regulation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 389: 105–111.
3. Borch E., Parri M., Papucci L. i wsp. Role of NADPH oxidase in H9c2 cardiac muscle cells exposed to simulated ischemia-reperfusion. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 13: 2724–2735.
4. Laalou F.Z., de Vasconcelos A.P., Oberling P. i wsp. Involvement of the basal cholinergic forebrain in the mediation of general (propofol) anesthesia. *Anesthesiology* 2008; 108: 888–896.
5. Yuzer H., Yuzbasioglu M.F., Ciralik H. i wsp. Effects of intravenous anesthetics on renal ischemia/reperfusion injury. *Ren. Fail.* 2009; 31: 290–296.
6. Iyer V.N., Hoel R., Rabinstein A.A. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: An 11-year clinical experience. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 3024–3030.
7. Bandschapp O., Ginz H.F., Soule C.L. i wsp. In vitro effects of propofol and volatile agents on pharmacologically induced chloride channel myotonia. *Anesthesiology* 2009; 111: 584–590.
8. Matsukawa K., Nakamoto T., Kadowaki A. i wsp. The enhancing effect of propofol anesthesia on skeletal muscle mechanoreflex in conscious cats. *Auton. Neurosci.* 2009; 151: 111–116.
9. Short C.E., Bufalari A. Propofol anesthesia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1999; 29: 747–778.
10. El-Radaideh K.M. Effect of pretreatment with lidocaine, intravenous paracetamol and lidocaine-fentanyl on propofol injection pain. *Comparative study. Rev. Bras. Anesthesiol.* 2007; 57: 32–38.
11. Mahmoud M., Gunter J., Donnelly L.F. i wsp. A comparison of dexmedetomidine with propofol for magnetic resonance imaging sleep studies in children. *Anesth. Analg.* 2009; 109: 745–753.
12. Doufas A.G., Morioka N., Mahgoub A.N. i wsp. Automated responsiveness monitor to titrate propofol sedation. *Anesth. Analg.* 2009; 109: 778–786.
13. Nimmaanrat S. Myoclonic movements following induction of anesthesia with propofol: a case report. *J. Med. Assoc. Thai.* 2005; 88: 1955–1997.
14. Mounir K., Bensghir M., Drissi Kamili N. Seizures during intravenous propofol anesthesia. Five cases of seizures during intravenous propofol anesthesia for neurosurgery. *Can. J. Anaesth.* 2009; 56: 986–987.
15. Grasshoff C., Herrera-Marschitz M., Goiny M. i wsp. Modulation of ventral pallidal dopamine and glutamate release by the intravenous anesthetic propofol studied by *in vivo* microdialysis. *Amino Acids* 2005; 28: 145–148.
16. Finsterer J. Treatment of mitochondrial disorders. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010; 14: 29–44.
17. Vesta K.S., Martina S.D., Kozłowski E.A. Propofol-induced priapism, a case confirmed with rechallenge. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 980–982.
18. Bonnet U., Harkener J., Scherbaum N.J. A case report of propofol dependence in a physician. *Psychoactive Drugs* 2008; 40: 215–217.
19. Roussin A., Montastruc J.L., Lapeyre-Mestre M. Pharmacological and clinical evidences on the potential for abuse and dependence of propofol: a review of the literature. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2007; 21: 459–466.
20. Steele R.G., Ajayoglu B. Novel management of propofol induced dystonia in the post anaesthesia care unit. *Anaesth. Intensive Care* 2007; 35: 138.
21. English W.A., Giffin N.J., Nolan J.P. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* 2009; 64: 908–911.
22. Arpesella R., Dallochio C., Arbasino C. i wsp. A patient with intractable posthypoxic myoclonus (Lance-Adams syndrome) treated with sodium oxybate. *Anaesth. Intensive Care* 2009; 37: 314–318.
23. Otterspoor L.C., Kalkman C.J., Cremer O.L. Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2008; 21: 544–551.
24. Vernooy K., Delhaas T., Cremer O.L. i wsp. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm* 2006; 3: 131–137.
25. Junttila M.J., Gonzalez M., Lizotte E. i wsp. Induced Brugada-type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias. *Circulation* 2008; 117: 1890–1893.
26. Mali A.R., Patil V.P., Pramesh C.S., Mistry R.C. Hyperkalemia during surgery: is it an early warning of propofol infusion syndrome? *J. Anesth.* 2009; 23: 421–423.
27. Robinson J.D., Melman Y., Walsh E.P. Cardiac conduction disturbances and ventricular tachycardia after prolonged propofol infusion in an infant. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2008; 31: 1070–1073.
28. Inamura M., Okamoto H., Kuroiwa M. i wsp. General anesthesia for patients with Brugada syndrome. A report of six cases. *Can. J. Anaesth.* 2005; 52: 409–412.
29. Riezzo I., Centini F., Neri M. i wsp. Brugada-like EKG pattern and myocardial effects in a chronic propofol abuser. *Clin. Toxicol. (Philadelphia)* 2009; 47: 358–363.
30. Miner J.R., Burton J.H. Clinical practice advisory: emergency department procedural sedation with propofol. *Ann. Emer. Med.* 2007; 50: 182–187.
31. Vernooy K., Vernooy K., Delhaas T. i wsp. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm* 2006; 3: 131–137.
32. Grant A.O. Electrophysiological basis and genetics of Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 1: S3–S7.
33. Lopez-Barbeito B., Ljuis M., Delgado V. i wsp. Diphenhydramine overdose and Brugada sign. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28: 730–732.
34. Ortega-Carnicer J., Benezet J., Ruiz-Lorenzo F. i wsp. Transient Brugada-type electrocardiographic abnormalities in renal failure reversed by dialysis. *Resuscitation* 2002; 55: 215–219.
35. Cohen R.D., Woods H.F. Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 1983; 32: 181–191.