

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 19.09.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 03.11.2022

© Akademia Medycyny

Propofol z EDTA – bezpieczeństwo stosowania. Propofol farmakokinetyka i farmakodynamika oczami farmaceuty

Propofol with EDTA – safety of use. Propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics through the eyes of a pharmacist

Joanna Jędrzejczyk

Szpital św. Łukasza w Bolesławcu



Streszczenie

Propofol (2,6-diizopropylfenol) jest dożylnym lekiem nasennym o szerokim zastosowaniu w anestezjologii i intensywnej terapii. Propofol charakteryzuje się dużą sterownością obejmującą szybką indukcję znieczulenia, możliwość utrzymania adekwatnej głębokości znieczulenia i szybki powrót świadomości po zakończeniu jego podaży. Po raz pierwszy został wprowadzony na rynek europejski w 1986 roku i od tego momentu stał się powszechnie stosowanym anestetykiem. Formuła lipidowa propofolu sprzyja rozwojowi bakterii i pomimo stosowania zasad aseptyki, zaledwie w ciągu roku od wprowadzenia propofolu na rynek amerykański, odnotowano przypadki pooperacyjnych infekcji. W 1996 roku FDA określiła wymagania wobec producentów propofolu dotyczące substancji hamującej namnażanie bakterii. Wykazano, iż dodanie 0,005% EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*, kwas wersenowy) skutecznie zapobiega rozwojowi drobnoustrojów. W publikacji przedstawiono farmakokinetykę i farmakodynamikę oraz aktualne wskazania dotyczące zapobieganiu kontaminacji drobnoustrojami związanej ze stosowaniem propofolu. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 170-177. doi: 10.53139/AIR.20221620*

Słowa kluczowe: propofol, pharmacokinetics, pharmacodynamics, contamination

Abstract

Propofol, as an intravenous drug for induction and maintenance of anesthesia, was first introduced to the European market in 1986 and has since become a widely used anesthetic. Propofol causes rapid induction, good sedation control and rapid recovery of consciousness after stopping the infusion. However, the lipid formula may promote the growth of bacteria, and despite the use of aseptic rules, the cases of post-operative infection were reported only within a year of introduction propofol on the American market. In 1996 the FDA established requirements for propofol; the anesthetic had to contain an addition of a substance that inhibits the multiplication of bacteria. The addition of 0,005% EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*, edetic acid) has been shown to effectively prevent the growth of microorganisms. The publication presents pharmacokinetics and pharmacodynamics from the pharmacist's point of view. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 170-177. doi: 10.53139/AIR.20221620*

Keywords: propofol, pharmacokinetics, pharmacodynamics, contamination

Wstęp

Propofol (2,6-diizopropylfenol) jest dożylnym lekiem nasennym o szerokim zastosowaniu w anestezjologii i intensywnej terapii. Propofol charakteryzuje się dużą sterownością obejmującą szybką indukcję znieczulenia, możliwość utrzymania adekwatnej głębokości znieczulenia i szybki powrót świadomości po zakończeniu jego podaży [1].

Propofol został opracowany przez Imperial Chemical Industries Limited i opatentowany w 1977 roku [2], zaś badania kliniczne nad zastosowaniem propofolu jako leku anestetycznego rozpoczęły się w 1983 roku, umożliwiając jego wprowadzenie na rynek europejski w 1986 roku. Trzy lata później, w listopadzie 1989 roku, podtrzymania propofolu jako leku do dożylnego indukcji i podtrzymania znieczulenia zostało zatwierdzone w Stanach Zjednoczonych przez Agencję Żywności i Leków (FDA; Food and Drug Administration) [3].

Z uwagi na swoje właściwości, przedstawione w profilu farmakodynamicznym (PD) i farmakokinetycznym (PK), propofol jest obecnie najczęściej stosowanym krótko działającym anestetykiem dożylnym [4].

Farmakodynamika propofolu

Podobnie jak inne anestetyki propofol jest agonistą receptora GABA_A (GABA kwas γ -aminomasłowy). Na poziomie molekularnym działanie propofolu polega na pozytywnej modulacji funkcji hamującej neuroprzekaźnika kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) poprzez receptory GABA_A.

Receptory GABA_A są receptorami błonowymi wiążącymi kwas gamma-aminomasłowy będący podstawowym neuroprzekaźnikiem w ośrodkowym układzie nerwowym, ich działanie polega na podniesieniu progu pobudliwości neuronów poprzez hamowanie przesyłania słabszych impulsów nerwowych. Receptor GABA_A jest receptorem jonotropowym znajdującym się w błonie komórkowej neuronów; napływ jonów chlorkowych powoduje hiperpolaryzację błony, w efekcie czego zablokowane zostaje powstawanie potencjałów czynnościowych odpowiedzialnych za przekazywanie informacji w układzie nerwowym. Receptor GABA_B jest z kolei receptorem metabotropowym powiązany z białkiem G zlokalizowanym na presynaptycznych zakończeniach nerwowych; reguluje uwalnianie neuroprzekaźników pełniąc

funkcję zarówno autoreceptora jak i heteroreceptora [5]. Propofol wiąże się z podjednostką β receptora postsynaptycznego GABA_A, stymulując pobudzenie prądu chlorkowego, który na drodze hiperpolaryzacji błony postsynaptycznej hamuje depolaryzację neuronów. Powyższy efekt zależy od dawki propofolu; w niskich stężeniach (1-10 μ M) wzmacnia wewnętrzne prądy chlorkowe aktywowane przez GABA, natomiast w wyższych stężeniach (10-25 μ M) bezpośrednio aktywuje otwarcie kanału chlorkowego [6,7].

Od dawna znane są właściwości propofolu jako liganda kanałów jonowych, natomiast prowadzone w ostatnim czasie badania wykazały obecność wewnętrznej kieszeni w błonie każdego monomera białkowego GABA wiążącej propofol na zewnątrz-komórkowym końcu domeny transbłonowej helisy. Leki anestetyczne występują w postaci agonistów dla receptorów GABA_A co objawia się wzmocnieniem ich hamującego działania na kanały jonowe. Wiązanie środków znieczulających agonizuje kanały jonowe bramkowane GABA_A i wzmacnia ich aktywność hamującą [8,9]. Utrata przytomności spowodowana podażą propofolu związana jest z występowaniem zmian w funkcjonowaniu komórek, synaps i sieci neuronów.

Podstawowym lipidem w emulsji propofolu jest kwas linolowy należący do długołańcuchowych, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Dlatego przedłużony wlew propofolu wiąże się ze wzrostem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz nasiloną syntezą trójglicerydów, co u pacjentów poddanych długotrwałej sedacji propofolem może przyczynić się do wystąpienia zespołu poprofolowego w postaci: kwasicy mleczanowej, hiperlipidemii i niewydolności krążenia [10,11].

Propofol posiada właściwości amnestyczne, które według doniesień mają największy wpływ, proporcjonalnie zależny od dawki, na pamięć jawną [12,13].

Właściwości anksjolityczne propofolu pozwalają na jego wykorzystanie w chirurgii jednego dnia.

Nie wykluczone, że efekt przeciwlękowy może wynikać z hamowania aktywności 5-HT w hipokampie lub syntazy tlenu azotu w podwzgórzcu, ciele migdałowatym i hipokampie [14-16].

Korzystny wpływ propofolu na fizjologię mózgu polega na zmniejszeniu przepływu krwi, obniżeniu ciśnienia śródczaszkowego i spowolnieniu metabolizmu glukozy. Badania na zwierzętach potwierdziły, że na stężenie sedacyjne propofolu (5 μ g/ml) są bardziej

wrażliwe obszary w korze czołowej odpowiedzialne za funkcje poznawcze, natomiast zahamowanie funkcji podwzgórza występowało po podaży propofolu w stężeniu hipnotycznym ($>2\mu\text{g/ml}$) co potwierdzono badaniem EEG [17]. Przy czym, co warto podkreślić propofol nie zaburza dynamicznej i statycznej regulacji naczynioruchowej, dzięki czemu jest niemalże idealnym anestetykiem w neuroanestezji [18].

Propofol wywiera znaczny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, z którego najczęstszym objawem jest obniżenie ciśnienia krwi wskutek zmniejszenia pojemności minutowej serca. Propofol wywiera bezpośrednie działanie inotropowe ujemne jedynie w stężeniach przekraczających dawki terapeutyczne, działanie to wynika z zależnego od stężenia zmniejszenia wychwytu jonów wapnia do retikulum sarkoplazmatycznego przy jednoczesnym wzroście wrażliwości miofilamentów na te jony, co częściowo ogranicza ten efekt [19].

Na układ oddechowy propofol wywiera silny efekt depresyjny prowadząc do zależnych od dawki zaburzeń wentylacji. Wpływa na czułość ośrodkowego chemoreceptora poprzez zmniejszenie odpowiedzi na hiperkapnię i hipoksję, w wyższych stężeniach wywołuje bezdech. Ponadto propofol powoduje zmniejszenie napięcia m. gładkich i tłumienie odruchów dróg oddechowych [19].

Charakterystycznym dla propofolu objawem niepożądanym jest ból w miejscu podania, który może wystąpić natychmiast po podaży leku lub z opóźnieniem. Ból natychmiastowy prawdopodobnie związany jest z bezpośrednim działaniem drażniącym wolnej frakcji wodnej propofolu na przydaną żyłą. Ból występujący z opóźnieniem (10-20 s) jest prawdopodobnie odpowiedzią na aktywację kaskady kinin, lub podrażnieniem ściany naczynia przez wolną frakcję propofolu poprzez stymulację receptorów TRPV1 i TRPA1 [20,21]. Jednoznaczna przyczyna występowania bólu w miejscu podania propofolu wciąż pozostaje niejasna, niemniej jednak takie czynniki jak stężenie leku, szybkość jego podania oraz średnica naczynia żylnego wydają się mieć istotne znaczenie.

Korzystnym skutkiem anestezji propofolem jest ograniczenie występowania PONW. U pacjentów podanych znieczuleniu propofolem nudności i wymioty pooperacyjne występują rzadziej w porównaniu do innych leków znieczulenia ogólnego, niezależnie od stosowania wspomagającego leczenia przeciwymiotowego. Propofol oddziałuje w strefie wyzwalania

chemoreceptorów z receptorami dopaminergicznymi D2, hamuje układ limbiczny oraz w sposób niekonkurencyjny i zależny od dawki hamuje receptory 5-HT₃ zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zmniejszając częstość i nasilenie pooperacyjnych nudności i wymiotów [22,23].

Farmakokinetyka propofolu

Ze względu na niską biodostępność wywołaną silnym efektem pierwszego przejścia i wysokim wskaźnikiem ekstrakcji wątrobowej, jedyną drogą podania propofolu jest podanie dożylnie.

Po podaniu dożylnym propofol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami, ale również z erytrocytami, frakcja niezwiązana wynosi zaledwie 1,2-1,7% [24].

Propofol przenika barierę krew-mózg powodując szybką utratę przytomności, indukcja znieczulenia zależna jest między innymi od szybkości infuzji i rzutu serca.

Wolna frakcja propofolu w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi około 31%, a osiągnięcie równowagi pomiędzy stężeniem leku w mózgu i we krwi następuje po 30 minutach [25]. Pomimo przenikania przez barierę łożyskową wpływ propofolu na płód jest minimalny i krótkotrwały z uwagi na eliminację z krążenia noworodków, co czyni propofol bezpiecznym anestetykiem również podczas cesarskiego cięcia [26].

Pod względem chemicznym propofol jest źle rozpuszczalną w wodzie podstawioną w pozycji 2. i 6. pochodną fenolu, której farmakokinetykę po podaniu dożylnym opisuje trójkompartментowy model otwarty. W pierwszej fazie charakterystyczna jest bardzo szybka dystrybucja (okres półtrwania 2 do 4 minut), kolejno następuje szybka eliminacja (okres półtrwania 30 do 60 minut) i wolniejsza faza końcowa, w której propofol uwalniany jest ze słabo ukrwionych tkanek. Rozmieszczenie propofolu w kompartmencie tkankowym skutkuje bardzo dużą pozorną objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}), nawet u pacjentów z prawidłową masą ciała, pomimo tego kompensowanie klinicznych efektów znieczulenia, w porównaniu do innych leków anestetycznych, jest dość szybkie, z uwagi na to, że redystrybucja propofolu z wolnego kompartmentu jest wolniejsza niż szybkość metabolizmu i wydalania. Podczas podawania propofolu ze stałą szybkością stężenie leku we krwi

dąży asymptotycznie do stężenia stacjonarnego, farmakokinetyka propofolu jest liniową funkcją stężenia w zalecanych zakresach szybkości wlewu [27, 28].

Metabolizm propofolu zachodzi głównie w wątrobie, przy udziale wielu izoenzymów cytochromu P450, głównie CYP2B6 i CYP2C9. Propofol w 70% ulega sprzęganiu przez glukuronozylotransferazę 5'-difosforanu urydyny (UDP), natomiast około 29% ulega hydroksylacji do 2,6-diizopropyl-1,4-chinolu (4-hydroksypropofolu). Następnie metabolity propofolu ulegają sprzęganiu z wytworzeniem 4-(2,6-diizopropyl-1,4-chinolo)-siarczanu, 1-(2,6-diizopropyl-1,4-chinolo)-glukuronidu oraz 4-(2,6-diizopropyl-1,4-chinolo)-glukuronidu. Większość metabolitów propofolu, około 80% jest pozbawiona właściwości anestetycznych i nasennych [29].

Wskaźnik ekstrakcji wątrobowej wynosi powyżej 90%, co oznacza, że metabolizm propofolu zależy od utrzymania prawidłowej perfuzji wątroby, zmniejszenie przepływu krwi przez wątrobę oznaczać będzie spadek szybkości metabolizmu. Średni klirens jest wyższy niż całkowity przepływ krwi w wątrobie, i wynosi 2,2 l/min.

Wskaźnik ekstrakcji nerkowej wynosi 60-70%, odpowiadając za około jedną trzecią metabolizmu propofolu, natomiast wskaźnik ekstrakcji dla jelita cienkiego wynosi 24%. Eliminacja propofolu następuje w 88% z moczem w ciągu 5 dni. Mniej niż 0,3% propofolu wydalana jest w postaci niezmięnionej.

Dyskusyjny pozostaje udział płuc w eliminacji propofolu. Płuca mogą uczestniczyć w eliminacji propofolu poprzez jego przekształcenie w 2,6-dwuzopropyl-1,4-chinol. Należy jednak podkreślić, że badania dotyczyły szczególnej grupy pacjentów - w fazie bezwątrobowej podczas operacji przeszczepu wątroby [30].

Powyżej przedstawione fakty dotyczące metabolizmu propofolu stanowią potwierdzenie znaczącego wpływu zmian zachodzących w organizmie na jakość jego farmakokinetyki. Wysoki współczynnik ekstrakcji wątrobowej na pewno z jednej strony przyczynia się do szybkiej jego eliminacji, co jednak z drugiej strony uzależnia ten proces od zmian w przepływie wątrobowym powiązany z układem sercowo-naczyniowym.

Kolejnym elementem istotnie wpływającym na działanie propofolu wynika z jego powiązania z białkami osocza i z innymi elementami morfotycznymi krwi, których obniżenie może znacząco zmienić czas i nasilenie działania leku wynikające ze wzrostu wolnej frakcji leku.

Ryzyko kontaminacji w tradycyjnych formułach leku

Kompozycje farmaceutyczne oparte na lipidach, są stosowane coraz powszechniej w celu zwiększenia biodostępności lipofilowych substancji czynnych. Propofol, jako substancja nierozpuszczalna w wodzie, został wprowadzony na rynek z zastosowaniem substancji mających na celu obniżenie napięcia powierzchniowego roztworu. Pierwotnie środkiem powierzchniowo-czynnym był Cremophor EL (polietoksyłowany olej rycynowy), jednakże z uwagi na występowanie reakcji anafilaktycznych jako nośnik zastosowana została następnie emulsja lipidowa, w skład której weszły olej sojowy, glicerol oraz lecytyna jajeczna [31]. Obecnie dostępnych jest kilka preparatów propofolu, w której nośnikiem jest lipid, produkowanych przez różnych producentów.

Formuła lipidowa sprzyja rozwojowi bakterii i pomimo stosowania zasad aseptyki, zaledwie w ciągu roku od wprowadzenia propofolu na rynek amerykański odnotowano przypadki pooperacyjnej infekcji, z czego co najmniej dwa dotyczyły tej samej placówki medycznej. Przypadki infekcji odnotowano również w innych krajach, udokumentowane zostały także pojedyncze przypadki zgonów u ogólnie zdrowych pacjentów. Ryzyko zakażeń pooperacyjnych zależy od różnych czynników, między innymi stopnia zanieczyszczenia rany, stanu klinicznego pacjenta, rodzaju i długości przeprowadzanego zabiegu operacyjnego, stosowania okołoperacyjnej profilaktyki antybiotykowej.

Od momentu wprowadzenia propofolu na rynek odnotowano co najmniej 20 ognisk epidemicznych zakażeń na świecie; zakażonych zostało 144 pacjentów, zgon stwierdzono u 10 osób. Z badań przeprowadzonych w okresie od listopada 1989 roku do listopada 2004 roku na terenie Stanów Zjednoczonych wynika, iż stosowanie propofolu przyczyniło się do wystąpienia 345 przypadków infekcji pooperacyjnych lub zespołu gorączkowego [32].

W okresie od czerwca 1990 roku do lutego 1993 Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*) przeprowadziło badania w siedmiu szpitalach z powodu nietypowych ognisk infekcji krwi, infekcji miejsc operowanych i ostrych epizodów gorączkowych po zabiegach chirurgicznych, które wystąpiły

u 62 pacjentów. Jedynie stosowanie propofolu jako środka znieczulającego było istotnie związane z powikłaniami pooperacyjnymi we wszystkich siedmiu szpitalach. W sześciu przypadkach zidentyfikowany został czynnik etiologiczny (*Staphylococcus aureus*, *Moraxella osloensis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter agglomerans*, *Candida albicans*); wyizolowany zarówno z próbek propofolu jak i z materiału pobranego od pacjentów [33].

Zanieczyszczenie mikrobiologiczne emulsji propofolu może być zarówno zewnętrzne (na przykład po otwarciu fiolki), jak i wewnętrzne (podczas procesu wytwarzania).

Często ignorowanym środkiem ostrożności w trakcie indukcji i podtrzymania znieczulenia są podstawowe zasady higieny rąk i ochrona przed przypadkowym kontaktem leku z otoczeniem. Z innych czynników mogących wpływać na sterylność propofolu należy wymienić; przygotowywanie wielu strzykawkę zaplanowanych do zużycia w przeciągu jednego dnia, ponowne użycie fiolek lub strzykawkę u więcej niż jednego pacjenta, pobieranie leku z otwartych ampułek powyżej dopuszczalnego czasu ich otwarcia, który co należy podkreślić, może być zróżnicowany w zależności od wymagań producenta określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla danego preparatu. Wykazano, iż fiolki z propofolem stanowią doskonały rezerwuuar dla drobnoustrojów, opóźnienie w podaniu propofolu po otwarciu ampułki jest ważnym czynnikiem ryzyka; stopień zanieczyszczenia może wzrosnąć nawet o 26% po 12 godzinach [34].

Propofol stanowi nie tylko doskonałe pożywkę dla rozwoju bakterii, ale również dla wzrostu grzybów. Udokumentowane są także przypadki infekcji wirusowych HCV i HBs, co jest prawdopodobnie związane ze stabilnym środowiskiem dla rozwoju i przeżywalności wirusów, jakim są emulsje propofolu. Spośród wszystkich udokumentowanych ognisk infekcji związanych ze stosowaniem propofolu, niecałe 23% wywołanych zostało przez wirusy (18,1% HCV, 4,1% HBs), ponad 20% przez *Candida albicans* a pozostałe 47, 2% przez bakterie, z czego bakterie gram-ujemne zidentyfikowano jako czynnik etiologiczny 20,1% zakażeń, a bakterie gram-dodatnie – 27,1% infekcji. W pozostałych procentach przypadków czynnik etiologiczny nie został wskazany, co prawdopodobnie związane było z zastosowaniem antybiotykoterapii [35,36].

Dodatki konserwujące - przegląd

Obecnie nie istnieją preparaty propofolu całkowicie wolne od ryzyka kontaminacji, a kwestia dostępności propofolu jako emulsji lipidowej stwarza dodatkowe problemy, jeśli rozważane są dodatki substancji przeciwdrobnoustrojowych. Każda substancja pomocnicza, zwłaszcza z różnymi współczynnikami podziału może teoretycznie oddziaływać zarówno z fazą lipidową, jak i ze środkami emulgującymi, co zwiększa ryzyko destabilizacji emulsji.

Na przestrzeni lat badanych było kilka substancji, które mogłyby potencjalnie stanowić dodatek przeciwdrobnoustrojowy dla emulsji propofolu.

Alkohol benzylowy w stężeniach $\leq 2\%$ wykazał skuteczność w hamowaniu namnażania drobnoustrojów w emulsji propofolu, jednakże jego stosowanie ogranicza toksyczność i brak stabilności emulsji [35].

Inne dodatki, takie jak octan fenylortęciowy, azotan fenylortęciowy i fenol zostały eksperymentalnie zbadane jako możliwy dodatek do emulsji propofolu; wszystkie te substancje zostały odrzucone ze względu na potencjalną toksyczność [32].

Pirosiarczyn sodu, pierwotnie wprowadzony jako dodatek mający zmniejszać ból w trakcie podania propofolu, wykazał właściwości konserwujące, jednakże pH dla tej substancji wynosi 4,5-6,4, jest więc niezgodne z pH propofolu, które wynosi 6-8,5 [37].

Lidokaina, stosowana niekiedy w celu zmniejszenia bólu w miejscu wstrzyknięcia propofolu, wykazuje pewne właściwości bakteriostatyczne, co w teorii może pozwolić na jej zastosowanie jako dodatku mogącego zapobiec kontaminacji do emulsji propofolu. Na ten moment nie zostały przeprowadzone badania, które pozwoliłyby stwierdzić, czy lidokaina posiada wystarczające działanie bakteriostatyczne zmniejszające, w klinicznie istotnym znaczeniu, ryzyko rozwoju drobnoustrojów [32,37].

W 1996 roku FDA określiła wymagania dotyczące propofolu; zgodnie z którymi anestetyk musiał zawierać dodatek substancji hamującej namnażanie bakterii. Wykazano, iż dodatek 0,005% EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid, kwas wersenowy) skutecznie zapobiega rozwojowi drobnoustrojów do $<1 \log \text{CFU.ml}^{-1}$. Mechanizm działania EDTA polega na chelatowaniu jonów metali dwuwartościowych, takich jak Ca^{2+} i Mg^{2+} niezbędnych do replikacji i wzrostu komórek drobnoustrojów. Jony te są również istotnym czynnikiem dla zachowania stabilności i procesu replikacji zewnętrznej

warstwy ściany komórkowej bakterii, dodatek EDTA również służy destabilizacji oraz usunięciu zewnętrznej warstwy lipopolisacharydowej [38].

W związku z mechanizmem działania EDTA wysunięte zostały obawy o wpływ na równowagę poziomów wapnia i magnezu u pacjentów poddanych znieczuleniu preparatami zawierającymi kwas wersenowy jako konserwant. Wyniki badań opublikowane w 2000 roku jednoznacznie stwierdzają brak wpływu dodatku EDTA w preparatach propofolu na homeostazę wapnia i magnezu, jak również na funkcję nerek i efekt anestetyczny propofolu [39].

Fukada i Ozaki w 2007 roku zbadali różnicę pomiędzy rozwojem bakterii w preparatach propofolu zawierających dodatek substancji przeciwdrobnoustrojowych a w tradycyjnych formułach lipidowych. Wyniki jednoznacznie wskazały, iż propofol z EDTA w znacznie większym stopniu zapobiegał namnażaniu metycylinowrażliwego *Staphylococcus aureus* (methicilin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA), metycylinoopornego *Staphylococcus aureus* (Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* niż preparaty propofolu bez dodatku EDTA. Przykładowo namnażanie MSSA i MRSA w propofolu z EDTA zostało zahamowane na okres 48 godzin, *E.coli* i *K. pneumoniae* na odpowiednio 48 godzin i 24 godziny, podczas, gdy w propofolu bez dodatku kwasu wersenowego drobnoustroje namnażały się już po 6 godzinach [40].

W przypadku stosowania propofolu z dodatkiem EDTA podnoszona jest często kwestia kosztów stosowania takich preparatów, która tylko teoretycznie przewyższa koszty tradycyjnych emulsji bez substancji przeciwdrobnoustrojowych.

W przeprowadzonych analizach dotyczących się potencjalnego wzrostu wydatków finansowych, wzięto pod uwagę koszty związane z przygotowaniem leków, z występowaniem działań niepożądanych wynikających z błędów w przygotowaniu, jak również zakażenia bakteryjne związane ze stosowaniem tradycyjnych emulsji propofolu. Otrzymane wyniki potwierdziły, że koszty leczenia pooperacyjnych zakażeń bakteryjnych w oddziałach intensywnej terapii lub oddziałach chirurgicznych są nieporównywalnie wyższe w przypadku ciężkich infekcji niż sam koszt preparatów z dodatkiem EDTA. Dodatkowo wykazano, iż stosowanie preparatów propofolu z kwasem wersenowym zmniejsza ilość błędów w przygotowa-

niu i ryzyko bakteriemii spowodowanej zanieczyszczeniem leków dożylnych [41].

W 2021 roku Amerykańskie Stowarzyszenie Anestezjologiczne opublikowało wytyczne, w których zaleca się, aby propofol zużyć bezpośrednio po otwarciu fiolki, chociaż należy podkreślić, że czas dla preparatów z dodatkiem środków przeciwdrobnoustrojowych jest dwukrotnie dłuższy niż dla preparatów pozbawionych dodatków, zawierających jedynie formułę lipidową. Dla porównania czas dla preparatów pozbawionych dodatków wynosi 6 godzin, a dla preparatów propofolu z dodatkiem substancji konserwujących wynosi 12 godzin. Europejskie rekomendacje z 2017 roku zalecają stosowanie gotowych systemów (*ready to administer*; leków w postaci w ampułkostrzykawkach oraz niewykorzystywanie zawartości jednej ampułki u więcej niż jednego pacjenta [42].

Podsumowanie

Od prawie czterech dekad propofol jest z powodzeniem stosowany w indukcji i podtrzymaniu znieczulenia. Propofol okazał się niemalże idealnym środkiem anestetycznym, wykazuje stosunkowo małą ilość działań niepożądanych, przy bardzo dobrym profilu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym. Propofol służy do sedacji i znieczulenia w prawie wszystkich rodzajach zabiegów chirurgicznych, ale wyjątkowo dobrze sprawdza się u pacjentów poddawanych zabiegom ambulatoryjnym oraz w neurochirurgii. Środek ten stał się cennym i skutecznym preparatem w sedacji pacjentów oddziałów intensywnej terapii, a także nieodłącznym lekiem służącym krótkiej sedacji pacjentów, którzy poddawani są zabiegom diagnostycznym.

Pomimo niepodważalnych zalet stosowania propofolu, ryzyko zakażeń polekowych u pacjentów znieczulonych propofolem w powiązaniu z narastającą opornością bakterii na antybiotyki nadal stanowi duże wyzwanie, z którym współczesna anestezjologia musi się zmierzyć.

Bezpiecznym i skutecznym sposobem na zmniejszenie ryzyka występowania zakażeń i ciężkich powikłań u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym i diagnostycznym w znieczuleniu ogólnym jest zastosowanie propofolu z kwasem wersenowym jako substancją przeciwdrobnoustrojową.

Dlatego każde rozwiązanie mające na celu zmniejszenie ilości powikłań oraz bakteriemii powinno zostać wzięte pod uwagę w procesie leczenia.

Konflikt interesów / Conflict of interest
 Artykuł sponsorowany / Sponsored article
 Współparca z Firmą Aspen / Cooperation with the Aspen Company

Adres do korespondencji / Correspondence address
 ✉️ Joanna Jędrzejczyk
 Szpital św. Łukasza, ul. Jeleniogórska 4
 59-700 Bolesławiec
 ☎️ (+48 75) 738 02 70
 📧 jedrzejczyk.joanna@gmail.com

Piśmiennictwo/References

- Kochhar GS, Gill A, Vargo JJ. On the horizon: the future of procedural sedation. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2016;26:577-92.
- Glen JB, James R. 2,6-Diisopropylphenol as an anaesthetic agent. London: United States Patent and Trademark Office. 1977. pp. 1-10.
- Hart B. 'Diprivan': a change in formulation. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:71-3.
- Thompson KA, Goodale DB. The recent development of propofol (DIPRIVAN). *Intensive Care Med.* 2000;26:S400-4.
- Chebib M, Johnston GA. The 'ABC' of GABA receptors: a brief review, „Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology”. 1999;26(11):937-40.
- Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:709-20.
- Patten D, Foxon GR, Martin KF, Halliwell RF. An electrophysiological study of the effects of propofol on native neuronal ligand-gated ion channels. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28:451-8.
- Tang P, Eckenhoff R. Recent progress on the molecular pharmacology of propofol. *Fl000Res.* 2018;7:123.
- Williams DB, Akabas MH. Structural evidence that propofol stabilizes different GABA(A) receptor states at potentiating and activating concentrations. *J Neurosci.* 2002;22:7417-24.
- Theilen HJ, Adam S, Albrecht MD, Ragaller M. Propofol in a Medium- and Long-Chain Triglyceride Emulsion: Pharmacological Characteristics and Potential Beneficial Effects. *Anesthesia & Analgesia.* 2002;95(4):923-9.
- Pérez Riera AR, Hiroshi Uchida A, Schapachnik E, et al. Zespół propofolowy i elektrokardiograficzna fenokopia zespołu Brugadów *Folia Cardiologica Excerpt* 2010;5(4):221-2.
- Fiset P, Paus T, Daloz T, et al. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci.* 1999;19:5506-13.
- Andrade J, Deeprose C. Unconscious memory formation during anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21:385-401.
- Ure RW, Dwyer SJ, Blogg CE, White AP. Patient-controlled anxiolysis with propofol. *Br J Anaesth.* 1991;67:857P-858P.
- Matsuo M, Ayuse T, Oi K, Kataoka Y. Propofol produces anticonflict action by inhibiting 5-HT release in rat dorsal hippocampus. *NeuroReport.* 1997;8:3087-90.
- Volke V, Köks S, Vasar E, et al. Inhibition of nitric oxide synthase causes anxiolytic-like behaviour in an elevated plus-maze. *NeuroReport.* 1995;6:1413-6.
- Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3639-49.
- Fox J, Gelb AW, Enns J, et al. The responsiveness of cerebral blood flow to changes in arterial carbon dioxide is maintained during propofol-nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 1992;77:453-6.
- Sprung J, Ogletree-Hughes ML, McConnell BK, et al. The effects of propofol on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles. *Anesth Analg.* 2001;93:550-9.
- Tan CH, Onsiang MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia,* 1998;53(5):468-76.
- Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent. *Br J Anaesth.* 1991;67:281-4
- Kumar G, Stendall C, Mistry R, et al. A comparison of total intravenous anesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2014;69:1138-50.
- Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol.* 1998;15:433-45.
- Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:35-42.
- Dawidowicz AL, Kalitynski R, Fijalkowska A. Free and bound propofol concentrations in human cerebrospinal fluid. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:545-50.
- Tumukunde J, Lomangisi DD, Davidson O, et al. Effects of propofol versus thiopental on Apgar scores in newborns and peri-operative outcomes of women undergoing emergency cesarean section: a randomized clinical trial. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:63.
- Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *Br Clin Pharmacol* 1990;30:144-8.

28. Sahinovic M M, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinetics*. 2018;57(12):1539-58.
29. Court MH, Duan SX, Hesse LM, et al. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology*. 2001;94:110-9.
30. Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, et al. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *Br J Anaesth*. 2005;95:643-7
31. Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*. 2005;103:860-76.
32. Zorrilla-Vaca A, Arevalo JJ, Escandón-Vargas K, et al. Infectious Disease Risk Associated with Contaminated Propofol Anesthesia, 1989-2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(6):981-92.
33. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, et al. *N Engl J Med*. 1995;333(3):147-54.
34. Aydin ON, Aydin N, Gultekin B, et al. Bacterial contamination of propofol: the effects of temperature and lidocaine. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19:455.
35. Tallis GF, Ryan GM, Lambert SB, Bowden DS, McCaw R, Birch CJ, et al. Evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through contaminated intravenous anaesthetic ampoules. *J Viral Hepat*. 2003;10:234-9.
36. Arduino MJ, Bland LA, McAllister SK, et al. Microbial growth and endotoxin production in the intravenous anesthetic propofol. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:535-9.
37. Cohen IT, Hannallah RS, Goodale DB. The clinical and biochemical effects of propofol infusion with and without EDTA for maintenance anesthesia in healthy children undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2001;93:106-11.
38. Jones C. Fundamentals of emulsions. *American Journal of Anesthesiology*. 2000;27(Suppl.):12-5.
39. Herr D L, Kelly K, Booth Hall J, et al. Safety and Efficacy of Propofol With EDTA When Used for Sedation of Surgical Intensive Care Unit Patients. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(S3):S452-S462.
40. Fukada T, Ozaki M. Microbial growth in propofol formulations with disodium edetate and the influence of venous access system dead space. *Anaesthesia*. 2007;62(6):575-80.
41. Larmené-Beld KHM, Spronk JT, Luttjeboer J, et al. A Cost Minimization Analysis of Ready-to-Administer Prefilled Sterilized Syringes in a Dutch Hospital. *Clinical Therapeutics*. 2019.
42. American Society of Anesthesiologists, Recommendationst for Safe Injection Practices, approved by the ASA House of Delegates on October 13, 2021.