

Farmakokinetika a metabolismus propofolu

Propofol charakterizuje rychlý nástup účinku a zároveň relativně časně zotavení po ukončení podávání. Tyto vlastnosti jsou důsledkem kombinace jeho vysoké lipofility, rychlé distribuce do centrálního nervového systému a vysoké metabolické clearance.

Propofol se ve významné míře distribuuje do plic, kde dochází k výraznému first-pass efektu. Během prvního průchodu plicním řečištěm může být zachyceno 28–30 % intravenózně podané dávky. Tento záchyt je však dočasný, protože většina léčiva se následně uvolňuje zpět do systémové cirkulace zpětnou difuzí a pouze malá část je v plicích metabolizována a na eliminaci se plice podílí pouze minimálně. Nicméně propofol se plicemi může vylučovat ve vydechovaném vzduchu v nezměněné podobě. Tento fakt je využíván v analýze koncentrace propofolu ve vydechovaném vzduchu a k experimentálnímu stanovení jeho koncentrace v oběhu neinvazivní metodou (hmotnostní spektrometrie, nově i tzv. fotoakustickým senzorem). Tato metoda by v klinické praxi mohla efektivně doplnit vedení totální intravenózní anestezie (TIVA) propofolem zpřesněním jeho koncentrace v oběhu obdobně jako měření vydechované koncentrace volatilních anestetik [4, 5].

Propofol je charakterizován rychlým metabolismem a vysokou clearance, která je částečně závislá na jaterní perfuzi. Skutečnost, že celková clearance může převyšovat samotný jaterní průtok, však svědčí pro významný podíl extrahepatálního metabolismu, zejména v plicích a ledvinách. Hlavním místem metabolismu zůstávají játra, kde je propofol metabolizován především glukuronidací katalyzovanou enzymy uridin-difosfát-glukuronyltransferázy (UGT). Menší část metabolismu probíhá prostřednictvím oxidativních reakcí cytochromu P450, zejména izoenzymů CYP2B6 a CYP2C9, po nichž následuje konjugace vzniklých metabolitů. Výsledné metabolity, především propofol-glukuronid a chinolové deriváty, jsou farmakologicky neaktivní a jsou vylučovány převážně ledvinami močí, zatímco pouze zanedbatelné množství propofolu se vylučuje v nezměněné formě. Propofol a jeho metabolity mohou být v moči detekovány až 60 hodin po ukončení infuzního podávání [6].

Zelené zbarvení moči je způsobeno přítomností derivátů fenolu vznikajících při jeho metabolismu a nemá patologický význam. Jedná

se o benigní fenomén, který je reverzibilní, není spojen s poškozením ledvin ani toxicitou léčiva a může být pozorován v některých případech i po ukončení jeho podávání [7]. Nález zbarvení moči by neměl klinika vést k úvahám o vysazení propofolu, nejsou-li k této změně jiné závažné důvody.

Účinek propofolu na centrální nervový systém

GABA A receptory představují ligandem řízené iontové kanály propustné pro chloridové ionty. Propofol na tyto receptory působí jako pozitivní alosterický modulátor, váže se na specifické vazebné místo na receptoru, které je odlišné od vazebného místa pro endogenní neurotransmitter GABA. Tato modulace vede k častějšímu a delšímu otevírání chloridového kanálu spojeného s receptorem. Výsledkem je zvýšený vstup chloridových iontů do neuronu, což způsobuje hyperpolarizaci buněčné membrány. Hyperpolarizovaný neuron je méně citlivý na excitační podněty a jeho schopnost generovat akční potenciál je výrazně snížena. Tímto mechanismem zesiluje inhibiční účinek GABA a přispívá k útlumu neuronální aktivity v centrálním nervovém systému. Experimentální studie ukazují, že hypnotický účinek propofolu je úzce spojen především s interakcí s $\beta 2$ a $\beta 3$ podjednotkami GABA A receptoru. Zejména $\beta 3$ podjednotka se zdá být klíčová pro vznik ztráty vědomí a $\beta 2$ podjednotka za sedativní a anxiolytické účinky, což bylo prokázáno i v genetických modelech s mutacemi snižujícími citlivost receptoru na propofol [9, 10].

Ztráta vědomí při anestezii není zřejmě pouze důsledkem globálního útlumu neuronální aktivity, ale spíše výsledkem narušení komunikace mezi jednotlivými oblastmi mozku. Klíčovou roli v tomto procesu pravděpodobně hraje thalamokortikální systém, který je zásadní pro integraci sensorických informací a udržení vědomého vnímání. Thalamus přenáší informace mezi periferií, subkortikálními strukturami a mozkovou kůrou. Propofol výrazně ovlivňuje aktivitu neuronů v thalamu i v kortexu a vede ke změně jejich vzájemné synchronizace, podobně jako ketamin. Během propofolové anestezie dochází k výraznému oslabení funkční konektivity mezi thalamem a mozkovou kůrou, což narušuje schopnost mozku integrovat informace do jednotného vědomého vjemu [11].

Obr. 2. Nazelenalý odstín moči u pacienta sedovaného propofolem [8].



Obr. 3. Typický EEG vzorec při TIVA vedené na propofolu (zdroj: archiv autorů)

