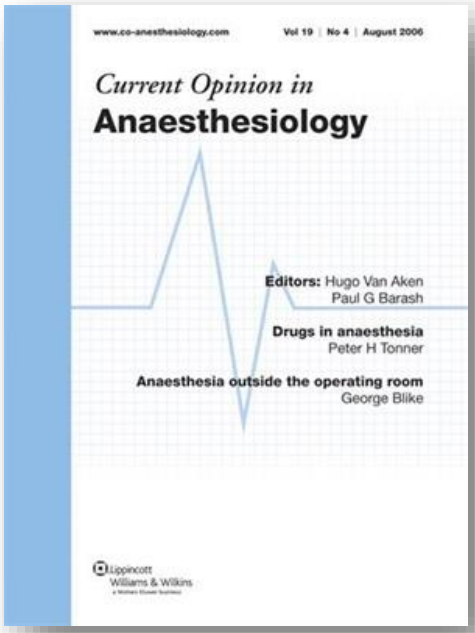

Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine

Axel Fudickar, Berthold Bein and Peter H. Tonner

Current Opinion in Anaesthesiology 2006, 19:404–410

Синдром инфузии пропофола в анестезиологии и интенсивной терапии

Перевод О.А. Силантьевой

Синдром инфузии пропофола в анестезиологии и интенсивной терапии

Axel Fudickar, Berthold Bein and Peter H. Tonner

Цель обзора

Синдром инфузии пропофола -это редкий, но часто приводящий к летальному исходу синдром, который характеризуется лактацидозом, хилезом крови и сердечной недостаточностью, возникающий в связи с длительной инфузией пропофола. Пропофол используется во всем мире, поэтому знания о синдроме инфузии пропофола очень важны, как для анестезиологов, так и для врачей интенсивной терапии. Этот обзор представит новые зарегистрированные случаи и данные о патофизиологических механизмах и клинических проявлениях синдрома.

Новые данные

Зарегистрированные случаи синдрома инфузии пропофола способствовали открытию новых патофизиологических механизмов. Сообщаются случаи похожих синдромов, которые могут продемонстрировать начальные проявления PRIS, помочь обнаружить дополнительные факторы риска, такие как низкоуглеводное питание(?), и раньше предупредить появление таких признаков как лактацидоз). Недавно обнаружены генетические дефекты, имитирующие синдром инфузии пропофола, которые могут лежать в основе генетическойсенсибилизации. Различными институтами были созданы рекомендации по ограничению использования пропофола.

Краткое описание

Синдром инфузии пропофола должны помнить, как редкое, но с высоким уровнем летальности осложнение введения пропофола, которое не всегда связана с его длительной инфузией. Рекомендуемая дозировка должна соблюдаться и раннее обнаружение признаков PRIS, таких как лактацидоз, должны привести к немедленному прекращению введения пропофола.

Ключевые слова

Метаболизм, лактацидоз, синдром инфузии пропофола.

Аббревиатура

PRIS синдром инфузии пропофола

Введение

PRIS был определен как остро возникшая, резистентная к лечению брадикардия и асистолия, связанная с введением пропофола. Чтобы соответствовать критериям PRIS,брадикардия должна сочетаться с хилезом плазмы, жировым гепатозом и увеличением печени, метаболическим ацидозом с дефицитом оснований меньше 10 ммоль/л, рабдомиолизом и миоглобинурией. Синдром обычно приводит к тяжелой сердечной и почечной недостаточности. Типичные симптомы и признаки PRIS: олигоурия, рабдомиолиз, повышению сывороточной креатинкиназы, мочевины, калия, гиперлипидемия, увеличение печени, кетонурия, повышение уровня печеночных ферментов, зеленый или красный цвет мочи.

Недавно была определена связь между специфической ЭКГ картиной и пропофоловым инфузионным синдромом (скошенный, пологий подъем в прекордиальных отведениях V_1-V_3

Синдром был описан у детей (24 случая) и взрослых (14 случаев).Определены факторы риска:респираторная инфекция, тяжелая травма головы, высокая доза и длительная седация более 48ч, более 5 мг/кг в час., повышенный уровень катехоламинов и глюкокортикоидов в сыворотке и снижение доставки нутриентов.

Этиология

PRIS обычно ассоциируется с использованием высоких доз пропофола(больше 4 мг/кг в час) в течении длительного периода введения (больше 48 часов) Однако роль пропофола в развитии PRIS обсуждается. Различными исследованиями предлагается длительная, безопасная седация пропофолом детей и взрослых.

Имеются публикации, в которых сообщается о случаях в педиатрии, где скорость инфузии варьировалась от 0,4 до 30 мг/кг в час, с временем инфузии от 0,5ч. до 156 дней. В различных обзорах сообщаемые максимальные дозы пропофола,при которых наблюдалсяPRIS варьируются от 5 до 44,2 мг/кг в час.

Крайняя редкость PRIS относительно широкого применения пропофола в дозах, одинаковых с теми, которые использовались у пациентов с PRIS, может указывать на чистое совпадение пропофоловой инфузии с другими

причинами смертельного рабдомиолиза и сердечной недостаточности,симптомов типичных для PRIS.

Случай синдрома похожего на PRIS после угнетения мозговой активности тиопенталом, поднял вопрос о существовании общего патофизиологического пути, неспецифичного для пропофола. Пациент принимавший тиопентал для лечения приступа эпилепсии и умерший от сердечной недостаточности, рабдомиолиза, почечной недостаточности, метаболического ацидоза, печеночной недостаточности-симптомов неспецифичных для PRIS.Авторы выдвинули гипотезу овозможной взаимосвязи между полным угнетением мозговой активности любым седативным препаратом и развитием синдрома подобного PRIS.

Авторы предположили о наличии взаимосвязи между полным угнетением мозговой активности любым седативным препаратом и развитием синдрома подобного PRIS. Было отмечено, что, если причинно-следственная связь существует, должно быть больше доступных доказательств, с учетом того,что пропофол часто применяется во всем мире.

С другой стороны, оценка исследований длительной седациидетей вероятно не смогла показать взаимосвязь между использованием пропофола и возникновением PRIS, или симптомов типичных для PRIS, в результате небольшого числа случаев и редкостью возникновения синдрома.

Наряду с этим PRIS, как было показано, возникает чаще у пациентов с травмой головы, получавших пропофол более 5 мг/кг в час,в сравнении с пациентами получавших инфузию с низкой скоростью Хотя, причинно-следственная связь не доказана имеющимися данными,патофизиологические механизмы возможны,и сходство между случаями с различными сопутствующими заболеваниями подтверждают теорию, что пропофол это этиологический фактор. В одном из недавно произошедшем случае сообщалось о применение критериев Хила для выявления причинно-следственной связи пропофола.

Таблица №1.

Педиатрические пациенты с пропофоловым инфузионным синдромом

Автор	Заболевание	Доза мкг/кг/час	время	LA	RML	ARF	AFM	Исход
Parke et al [4]	трахеобронхит	4,8	> 96	да			да	С
Parke et al [4]	круп с лихорадкой	7,9	> 96	да		да	да	С
Parke et al [4]	острый стридор	10	> 96	да			да	С
Parke et al [4]	бронхиолит	7,1 - 10,7	> 96	да		да	да	С
Parke et al [4]	подглоточный стеноз	4,0 - 9,2	> 96	да		да	да	С
Barclay et al [5]	эпиглотит	5,0 - 10,0	> 48	да		да	да	В
Budd and Endersen [6]	эпиглотит/ларингит	5,0 - 9,0	> 48	да		да	да	С
Strlckland and Murray [7]	астроцитома	9,4	38	да	да	да	да	С
Bray [8]	инфекция дыхательных путей ларингит	4,5-6,2	72					С
Plotz et al [9]	ларингит	5,0 - 10,0	60	да	да			
Van Straaten et al. [10]	ларингит	8,6	72		да			В
Cray et al. [11]	инфекции дыхательных путей	10	50	да		да	да	В
Hanna and Ramundo [12]	приступы	8,8 - 17,5	84	да		да		С
Hanna and Ramundo [12]	клонические судороги	1,98 - 27,0	63	да		да		С
Mechta et al. [13]	множественный врожденны артрогипоз	6	5	да		да		В
Cannon et al |14]	тяжелая травма головы	6	96	да		да		С
Wolf et al. [15]	тяжелая травма головы	4 - 5,4	72	да		да	нет	В
Abrahams et al. [16]	артериовенозная мальформация				да	да		В
Hein et al. [17]	астроцитома	8,3 - 16,6	23	да	да	да		С
Baumeister et al. [18]	эпилептический статус	5,5 - 9	168-196	да	да		нет	С
Withington et al. [19]	заячья губа	11,7	24-48	да	нет	да	да	В
Holzki et al. [20]	аспирационная пневмония	4,0-20,0	23	да			да	С
Culp et al. [21]	астма, артериовенозная мальформация	3-11,4	74	да	да	да		В
Casserly et al. [22]	тяжелая травма головы	7,08	120		да	да		В

ARF- острая почечная недостаточность; смерть; IFM,нарушение метаболизма жиров; LA, лактацидоз; ОС, исход; RML, рабдомиолиз; В-выздоровление, С - смерть.

Таблица №2.

Взрослые пациенты с пропофоловым инфузионным синдромом

Автор	Заболевание	Доза мкг/кг/час	время	LA	RML	ARF	AFM	Исход
Hanna and Ramundo [12]	рефрактерная эпилепсия	8,8 - 17,5	44	да	да	да	да	С
Stelow et al. [23]	рефрактерная астма	12	363	да	да	да		С
Stelow et al. [23]	тяжелая ЧМТ	13,3	144		да	да		В
Perrier et al. [23]	тяжелая ЧМТ	5,8 - 7,6	98	да	да		да	С
Cremer et al. [24]	тяжелая ЧМТ	7,3	98	да	да		да	С
Cremer et al. [24]	тяжелая ЧМТ	5,7	91	да	да			С
Cremer et al. [24]	тяжелая ЧМТ	6,6	101	да				С
Cremer et al. [24]	тяжелая ЧМТ	5,5	82	да	да		да	С
Cremer et al. [24]	тяжелая ЧМТ	7,4	88	да	да			С
Cremer et al. [24]	тяжелая ЧМТ	5,8	106	да	да		да	С
Kelly [25]	тяжелая ЧМТ	7,5	55	да		да		С
Friedman et al. [26]	рефрактерная эпилепсия	12	106	да				С
Ernest and French [27]	тяжелая ЧМТ	4,1 (6,8)	65	да	да	да	нет	С
Casserly et al. [22]	тромбоз церебрального синуса	8,58	72	да	да	да	нет	С

ARF- острая почечная недостаточность; смерть; IFM,нарушение метаболизма жиров; LA, лактацидоз; ОС, исход; RML, рабдомиолиз; В-выздоровление, С - смерть.

Патофизиология.

Патофизиологические признаки включали цитолиз клеток скелетной мускулатуры и миокарда. Несколько патофизиологических путей могут привести к этому смертельному миоцитолизу.

Дыхательная цепь.

Пропофол разобщает дыхательную цепь в митохондриях изолированной крысиной печени и изолированном сердце морской свинки. PRIS напоминает

митохондриальную цитопатологию и приобретенный дефицит карнитина. Эти дефекты сначала возникают в клетках с высокими энергетическими потребностями, в таких как сердце и скелетная мускулатура, как наблюдается при PRIS. Мышечная биопсия у детей с PRIS показала аномальную структуру с приобретенным дефицитом ферментов в митохондриальной дыхательной цепи.

Жировой метаболизм.

Свободные жирные кислоты определяются как проаритмогенный фактор риска. Увеличенный плазматический малонил-карнитин и С5-ацилкарнитин у детей, у которых была проведена седация пропофолом, указывало на то, что ингибирование бета-окисления пропофолом может привести к увеличению в плазме уровня свободных жирных кислот. У других детей в острой фазе уровень в плазме промежуточных метаболитов ацилкарнитина - ацетил-бутирил-карнитина и гидрокси-бутирил-карнитина был повышен.

Хилезная плазма может препятствовать диффузии пропофола к его сайтам активации. У некоторых пациентов с PRIS наблюдался повышенный уровень пропофола с нормальным уровнем его метаболитов.

Низкое потребление углеводов –фактор риска PRIS,потому что энергетическая потребность удовлетворяется липолизом, если доставка углеводов низкая, что благоприятствует накоплению жирных кислот. Поэтому дети более склонны к развитию PRIS в результате низкого уровня гликогена и высокой зависимости от жирового метаболизма. Потребление углеводов 6-8мг/кг в мин. –это необходимое количество для подавления жирового метаболизма.

Случай с 11 летней девочкой,получавшей пропофол (в среднем 4,7 мг/кг в час) в течении 130 ч. для лечения эпилептического статуса, продемонстрировал лабораторные показатели, которые подтверждали наличие этого патомеханизма.С4-ацилкарнитин контролировали ежедневно,т.к. медицинский персонал знал об угрожающим PRIS. Уровень в плазме поднялся выше нормы на 4 день, после повышения дозы пропофола более 4 мг/кг в час на 3 день без дополнительных признаков PRIS. Пропофоловая инфузия была остановлена, чтобы предотвратитьPRIS.

Помимо низкого уровня углеводов, избыток жира может приводить к увеличению в плазме жирных кислот; 4 мг/кг в час 1% пропофола дает 2-3

гр/кг липидов в день, доза, которая соответствует уровню липидов в педиатрическом питании, применяемому в интенсивной терапии. У 10-летнего мальчика развился PRIS после лечения с кетоновой диетой для контроля над рефрактерным эпилептическим статусом. Кетоновая диета содержит 90% энергии в форме длинноцепочечных триглицеридов.

Взаимодействие пусковых факторов и пропофола.

Катехоламины уменьшают уровень пропофола в плазме животных, потому что увеличивают клиренс пропофола. Гипердинамическая циркуляция при системном воспалительном ответе может так же усиливать клиренс пропофола. Это может привести к недостаточной седации и увеличению скорости инфузии пропофола. Увеличение уровня катехоламинов приводит к стрессовой кардиомиопатии, общие признаки находят после таких заболеваний как астма,травма,сепсис,которые были связаны с PRIS.Повышение эндогенных катехоламинов может быть причиной интрацеребрального лизиса.

PRIS также может усугублять сопутствующие заболевания. Миопатия и полинейропатия, возможно увеличение стероидной инфузии, могут способствовать развитию PRIS прогрессированием нервно-мышечной патологии.

Сепсис и синдром системного воспалительного ответа обычно включают септическую кардиомиопатию как часть множественной органной дисфункции и может способствовать сердечной недостаточности, наблюдаемой в PRIS.

Побочные эффекты пропофола способствующие развитию PRIS.

Хорошо известные сердечно-сосудистые эффекты пропофола-гипотензия, брадикардия,отрицательный инотропный эффект и асистолия после быстрого введения. На молекулярном уровне пропофол ингибирует связывание β-адренорецептора и функцию белка кальциевого канала. Это угнетает активность симпатической иннервации и рефлекс с барорецепторов. Эти побочные эффекты могут ухудшать СН у пациентов с PRIS. Патофизиологические механизмы,которые описываются выше,отмечались не

у всех пациентов с PRIS,точное происхождение PRIS еще предстоит доказать.

Терапия.

Терапия PRIS неспецифична. Инфузия пропофола должна быть немедленно прекращена. Стабилизация гемодинамики должна достигаться за счет мероприятий интенсивной терапии. К сожалению брадикардия часто резистентна к катехоламинам и внешним стимулам. Введение углеводов рекомендуется со скоростью 6-8мг/кг в мин. Двум пациентам, пережившим PRIS, проводилось ЭКМО.В одном случае кардиогенный шок, связанный с инфузией пропофола развился после краниотомии. Выполнен диализ и начато ЭКМО. После 48 часовсердечный выброс и ритм нормализовался, ЭКМО было прекращено. Пациент полностью выздоровел. Другой случай лечения с использованием ЭКМО: было сообщено о ребенке с артериовенозной мальформацией, развывшимся рабдомиолизом и почечной недостаточностью.

Семь пациентов выжило после почечной заместительной терапии, это указывает на то,что почечная поддержка может быть важным лечебным средством в лечении PRIS.Как следствие гемодиализ или гемофильтрация рекомендуется для удаления пропофола и его потенциальных токсических метаболитов.

Заместительная почечная терапия и ЭКМО похоже являются эффективными терапевтическими процедурами и раннее их выполнение очень важно,т.к. они позволяют избежать летального исхода этого, часто фатального синдрома.

Таблица №3.

Педиатрические пациенты с подобным PRIS синдромом, определяемый как синдром инфузии пропофола без признаков поражения сердца

Автор	Заболевание	Доза мкг/кг/час	время	LA	RML	ARF	AFM	Исход
Koch et al. [49]	Артериовенозная трансформация	15	6	да	нет			В
Kill et al. [50]	Незавершенный остеогенез	13,50	2,5	да	нет	нет	нет	В
Wolf and Potter [44]	Эпилепися	4,7 (6,6)	130	нет		нет	нет	В
Haase et al. [51]	Краниосиностоз	6,10	1	нет				В

ARF- острая почечная недостаточность; смерть; IFM,нарушение метаболизма жиров; LA, лактацидоз; ОС, исход; RML, рабдомиолиз; В-выздоровление, С - смерть

Таблица №4.

Взрослые пациенты с подобным PRIS синдромом, определяемый как синдром инфузии пропофола без признаков поражения сердца

Автор	Заболевание	Доза мкг/кг/час	время	LA	RML	ARF	AFM	Исход
Marinella [52]	Тяжелая астма		12	Да				В
Burow et al. [53]	Постоянная фибрилляция предсредий	5,	6,50	Да				В
Salengros et al. [54]	Аденокарционома простаты	7,8	4,5	Да	Нет			В
Machata et al. [55]	перелом шейного отдела позвоночника	3	72	Да	Да			В
Liolios et al. [56]	Кавернозная ангиома ствола	2,3 - 9	28,5	Да	Да	Нет		В

ARF- острая почечная недостаточность; смерть; IFM,нарушение метаболизма жиров; LA, лактацидоз; ОС, исход; RML, рабдомиолиз; В-выздоровление, С - смерть

Профилактика.

Возникновение PRISпривело к ограничению использования пропофола. Пропофол не одобрен для седации в педиатрической интенсивной терапии. Тем не менее, использование не по инструкции в высоких дозах часто

остается в клинической практике, как результат фармакодинамическихсвойств и относительно высокойпотребности в дозах у детей. В 2001 году FDA и Канадский совет по охране здоровья рекомендовали строгое соблюдение методических рекомендаций по использованию пропофола. Методические рекомендации SocietyofCriticalCareMedicine и AmericanCollegeofChestPhysicians информируют, что PRIS может возникнуть в дозах более чем 4 мг/кг в час у детей, и дозах более чем 5 мг/кг в час, в связи с высоким риском остановки сердца у взрослых. Пропофол используемый у пациентов с ЧМТ должен быть ограничен до 4 мг/кг в час, если назначается больше 48 часов. Было рекомендовано с осторожностью использовать пропофол в дозах более 4 мг/кг в час в течении 48 часов для седации педиатрических пациентов. Мониторинг PH, лактата сыворотки и креатинкиназы должен быть рекомендован, когда нельзя избежать длительной инфузии в высоких дозах. Drug Commission German Medical Association рекомендует избегать применение пропофола в интенсивной терапии у детей младше 16 лет. Предельная рекомендуемая доза для седации взрослых пациентов 4 мг/кг в час на период не превышающий 7 дней. КЩР и креатинкиназа должны постоянно контролироваться. Пропофол не должен использоваться как монопрепарат для седации, а в комбинации с другими во избежаниеувеличения дозы. В нашем собственном институте с высоким процентом взрослых пациентов с ЧМТ и нейрохирургическими вмешательствами,пропофол используется в отделении интенсивной терапии в пределах максимальной дозе 4 мг/кг в час, в течении 48 часов – этим рекомендациям следует придерживаться по мнению Task Force of the American College of Critical Care Medicine.

Риск PRIS можно избежать заменой пропофола другим препаратом с похожими фармакологическими свойствами.Ингаляционный анестетик был недавно предложен как альтернативное лекарственное средство для седации в ОРИТ.К тому же дексметомидин был предложен как будущая замена пропофола в педиатрической интенсивной терапии.

Синдромы, напоминающие синдром инфузии пропофола как предполагаемый раннийPRIS

Синдромы, напоминающие PRIS, описываются у пациентов,получавших пропофол. Это были пациенты с симптомами типичными для PRIS,но без поражения сердца, и авторы представленных случаев утверждали,что эти симптомы могут быть предвестниками PRIS.

Были определены 4 педиатрических и 6 взрослых пациентов с предполагаемым началом PRIS.Лактацидоз был описан у всех пациентов кроме одного,тем самым можно предположить, что лактацидоз может быть ранним маркером PRIS.Рабдомиолиз наблюдался у 2-х пациентов с PRIS-подобным синдромом и нарушенным медленным метаболизмом, который был описан у 1-го пациента. Скорость инфузии пропофола варьировалась между 3 и 13,5 мг/кг в час,время инфузии-от 40 мин. до 130 часов. Интересно, у 3 взрослых и 3 детей, симптомы развились после периодов инфузии типичных хирургических вмешательств. Один случай PRIS-подобного синдрома, чему способствовали предоперационная диета и инфекция верхних дыхательных путей в соответствии с патомеханизмами и факторами риска описанных выше.

Тотальная внутривенная анестезия с пропофолом в настоящее время рассматривается как безопасная процедура с немногочисленными побочными эффектами в педиатрической анестезии и в последних обзорах была предложена как стандартная процедура. Несмотря на то, что PRIS по сообщениям наблюдался у пациентов с эпилепсией,пропофол рекомендуется пациентам с эпилептическими припадками, потому что у него отсутствует эпилептический потенциал, послеоперационное волнение и тревога по сравнению с севофлюраном. Скорость инфузии до 9мг/кг в час около 2-4 ч.рекомендуется для ТВВА у детей. В обзоре стандарта по процедуре седации в интенсивной терапии приходят к выводу, что PRIS не должен приводить к ограничению использования пропофола в анестезиологии. Тем не менее сообщалось о случаях PRIS-подобных синдромов. Это означает, что PRIS может не ограничиваться длительностью использования.О синдромеследует помнить при дифференциальном диагнозе, если типичные симптомы возникают после общей анестезии пропофолом. Однако,в

недавней публикации многоуровневого исследования пропофола для ТВВА у взрослых не было упомянуто о появлении симптомов похожих на PRIS после короткого времени инфузии.

Пропофол недавно использовался как лекарственное средство против спазма мускулатуры со скоростью инфузии до 150 мг в час в течение 2 дней у взрослых пациентов после отмены баклофена.Баклофен приводит ЦНС в состояние гипервозбудимости и спастичности,т.е. условия напоминающие пусковые факторы PRIS. Возможно развитие PRIS следует иметь ввиду, если применяют новые показания к пропофолу, особенно у пациентов с теоретическим риском развития синдрома.

Дефицит ацетил-КоА дегидрогеназысреднецепочечных жирных кислот: генетический вариант.

Редкое появление PRIS вызывает вопрос о возможном существовании генетическойсенсибилизации.Вероятно,это врожденныйдефект митохондриального окисления жирных кислот,но остаётся неясным имеют ли пациенты с PRIS клинически скрытые биохимические аномалии,так как обычный скрининг был нормальным.

Типичный генетический метаболизм средне цепочечных жирных кислот нарушен дефицитом ацетил-коэнзима А дегидрогеназы (MCADD),что приводит к ослаблению жирового метаболизма с острой метаболической декомпенсацией в период катаболических эпизодов.Симптомы острой декомпенсации напоминают те,которые наблюдаются при PRIS.У взрослых,имеющие эти симптомы, плохо диагностируется основной генетический дефект,потому что специфические данные могут отсутствовать в течение асимптомных эпизодов.MGADD может быть вызван комбинацией 18 MGADD генетических вариантов. Проведение различия между нормальными и патологическимивариантами затруднены, в связи с широким спектром клинических фенотипов от бессимптомного до смертельной метаболической декомпенсации.Другие генетические дефекты в метаболизме митохондрий могут быть очень разнообразны как эти, недавно дифференцированные варианты и некоторые из них могут также привести к развитию сенсибилизациик PRIS.Необходимо проведение генетического исследования у пациентов, переживших PRIS, которое должно выявить

различные варианты дефектов митохондрий, и помочь идентифицировать генетические маркеры у пациентов,которые имеют риск развития в будущем.

Вывод.

PRIS должны иметь ввиду, все анестезиологи и врачи интенсивной терапии, как редкое,но часто смертельное осложнение использования пропофола, потому что PRIS может не ограничиваться длительным использованием в высоких дозах. Доза и время введения должны ограничиваться,чтобы в дальнейшем избежать возникновение случаев, возникших введением высоких доз. Нужно избегать недостаточного потребления углеводов.Использование пропофола у пациентов с факторами риска должны быть ограничены до минимума.Опасные сигналы такие как лактацидоз,должны привести к немедленному прекращению инфузии пропофола.Внедрение почечной поддержки и ЭКМО необходимо для успешного лечения PRIS.Наличие генетических вариантов лежащих в основе заболеваний митохондрий с широким спектром генетических фенотипов от бессимптомного до смертельной метаболической декомпенсации, затрудняет определение основных дефектов генов.

Литература

1 *Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. PaediatrAnaesth 1998; 8:491–499.*

2 *Motsch J, Roggenbach J. Propofol infusion syndrome. Anaesthesist 2004; 53:1009–1022.*

3 *Vernooy K, Delhaas T, Cremer OL, et al. Electrocardiographicchanges predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. Heart Rhythm 2006; 3:131–137. Describes relationship between specific electrocardiogram pattern and propofol infusion rate.*

4 *Parke T, Stevens JE, Rice ACS, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. BMJ 1992; 305:613–616.*

5 *Barclay K, Williams AJ, Major E. Propofol infusion in children. BMJ 1992; 305:953.*

6 *Bodd E, Endresen L. Use of propofol (Diprivan) for children. TidsskrNorLaegeforen 1992; 112:1636–1637.*

7 *Strickland R, Murray MJ. Fatal metabolic acidosis in a pediatric patient receiving an infusion of propofol in the intensive care unit: is there a relationship? CritCareMed 1995; 23:405–409.*

8 *Bray RJ. Fatal myocardial failure associated with a propofol infusion in a child. Anaesthesia 1995; 50:94.*

9 *Plotz FB, Waalkens HJ, Verkade HJ, et al. Fatal side-effects of continuous propofol infusion in children may be related to malignant hyperthermia. AnaesthIntensCare 1996; 24:724.*

10 *Van Straaten EA, Hendriks JJ, Ramsey G, Vos GD. Rhabdomyolysis and pulmonary hypertension in a child, possibly due to long-term high-dose propofol infusion. IntensCareMed 1996; 22:997.*

11 *Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. CritCareMed 1998; 26:2087–2092.*

12 *Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. Neurology 1998; 50:301–303.*

13 *Mehta N, DeMunter C, Habibi P, et al. Short-term propofol infusions in children. Lancet 1999; 354:866–867.*

14 *Cannon M, Glazier SS, Bauman LA. Metabolic acidosis, rhabdomyolysis and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. J Neurosurg 2001; 95:1053–1056.*

15 *Wolf A, Weir P, Segar P, et al. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. Lancet 2001; 357:606–607.*

16 *Abrahams J, Reiter GT, Acker MA, Sinson GP. Letter to the editor. J Neurosurg 2002; 96:1160–1161.*

17 *Hein S, Benken I, Quintel M, Kettler D. Das Propofol-Infusions-Syndrom. AnaesthIntensivmed 2004; 45:580–584.*

18 *Baumeister FA, Oberhoffer R, Liebhaber GM, et al. Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. Neuropediatrics 2004; 35:250– 252.*

19 *Withington DE, Decell MK, Al Ayed T. A case of propofol toxicity: further evidence for a causal mechanism. PaediatrAnaesth 2004; 14:505–508.*

20 *Holzki J, Aring C, Gillor A. Death after re-exposure to propofol in a 3-year-old child: a case report. PaediatrAnaesth 2004; 14:265–270.*

21 *Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. AnesthAnalg 2004; 99:221–226.*

22 *Casserly B, O'Mahony E, Timm EG, et al. Propofol infusion syndrome: an unusual cause of renal failure. Am J Kidney Dis 2004; 44:e98–e101.*

23 *Stelow EB, Johari VP, Smith SA, et al. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. ClinChem 2000; 46:577–581.*

24 *Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. Lancet 2001; 357:117–118. 25 Kelly DF. Propofol-infusionsyndrome. J Neurosurg 2001; 95:925–926.*

26 *Friedman JA, Manno E, Fulgham JR. Propofol. J Neurosurg 2002; 96:1161– 1162.*

27 *Ernest D, French C. Propofol infusion syndrome – report of an adult fatality. AnaesthIntensCare 2003; 31:316–319.*

28 *Okamoto MP, Kawaguchi DL, Amin AN. Evaluation of propofol infusion syndrome in pediatric intensive care. Am J HealthSystPharm 2003; 60:2007–2014.*

29 *Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. IntensCareMed 2003; 29:1417–1425.*

30 *Pepperman M, Macrae D. A comparison of propofol and other sedative use in paediatric intensive care in the United Kingdom. PaediatrAnaesth 1997; 7:143–153.*

31 *Cornfield D, Tegtmeyer K, Nelson MD, et al. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. Pediatrics 2002; 110:1177–1181.*

32 *Lindner A. Rhabdomyolyse und Myoglobinurie. Nervenarzt 2003; 74:505– 515.*

33 *Walsh RJ, Amato AA. Toxic myopathies. NeurolClin 2005; 23:397–*

428.
Comprehensive review of the differential diagnosis of rhabdomyolysis.

34 *Augoustides JG, Culp KE, Ochroch AE, Milas BL. Total suppression ofcerebral activity by thiopental mimicking propofol infusion syndrome: a fatal common pathway? AnesthAnalg 2005; 100:1865.Case report of a syndrome mimicking PRIS apparently caused by thiopental infusion. A putative common cerebral pathway is discussed.*

35 *Pulsford AH. Comment: propofol infusion syndrome in critically ill patients. AnnPharmacother 2003; 37:594; Authorreply 594–595.*

36 *Kang TM. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. AnnPharmacother 2002; 36:1453–1456.*

37 *Eriksen J, Povey HM. A case of suspected nonneurosurgical adult fatal propofol infusion syndrome. ActaAnaesthesiolScand 2006; 50:117–119. A case report with a comprehensive and systematic discussion of Hill's criteria for the evidence of a causal relationship between propofol infusion and PRIS.*

38 *Branca D, Roberti MS, Vincenti E, Scutari G. Uncoupling effect of the general anesthetic 2,6-diisopropylphenol in isolated rat liver mitochondria. ArchBiochemBiophys 1991; 290:517–521.*

39 *Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. CritCareMed 2000; 28:172–177.*

40 *Deschauer M. MitochondrialeEnzephalopathien. Psychoneuro 2003; 29: 108–112.*

41 *Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. Circulation 2001; 104:756–761.*

42 *Murray M. Mortality in ICU patients receiving propofol may be related to elevated di-isopropylphenol levels. Anesthesiology 2001; 95:A378.*

43 *Short TG, Young Y. Toxicity of intravenous anaesthetics. Best Pract Res ClinAnaesthesiol 2003; 17:77–89.*

44 *Wolf AR, Potter F. Propofol infusion in children: when does an anesthetic tool become an intensive care liability? PaediatrAnaesth 2004; 14:435–438.*

45 *Cebelin MS, Hirsch CS. Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries. HumPathol 1980; 11:123–132.*

46 *Zhou W, Fontenot HJ, Liu S, Kennedy RH. Modulation of cardiac calcium channels by propofol. Anesthesiology 1997; 86:670–675.*

47 *Meiser A, Laubenthal H. Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk–benefit. Best Pract Res ClinAnaesthesiol 2005; 19:523–538.*
A comprehensive description of volatile anaesthetic agents as an alternative to propofol in intensive care sedation using a new anaesthetic delivery tool.

48 Tobias JD. Sedation and analgesia in the pediatric intensive care unit. Pediatr Ann 2005; 34:636–645.
A comprehensive review of paediatric intensive care sedation discussing the putative future role of dexmedetomidine as a substitute for propofol.

49 *Koch M, De Backer D, Vincent JL. Lactic acidosis: an early marker of propofol infusion syndrome? IntensCareMed 2004; 30:522.*

50 *Kill C, Leonhardt A, Wulf H. Lacticacidosis after short-term infusion of propofol for anaesthesia in a child with osteogenesis imperfecta. PaediatrAnaesth 2003; 13:823–826.*

51 *Haase R, Sauer H, Eichler G. Lactic acidosis following short-term propofol infusion may be an early warning of propofol infusion syndrome. J NeurosurgAnesthesiol 2005; 17:122–123.*

52 *Marinella MA. Lactic acidosis associated with propofol. Chest 1996; 109: 292.*

53 *Burow BK, Johnson ME, Packer DL. Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors. Anesthesiology 2004; 101:239–241.*

54 *Salengros JC, Velghe-Lenelle CE, Bollens R, et al. Lactic acidosis during propofol-remifentanil anesthesia in an adult. Anesthesiology 2004; 101:241– 243.*

55 *Machata A, Gonanao C, Birsan T, et al. Rare but dangerous adverse effects of propofol and thiopental in intensive care. J Trauma 2004; 58:643–645.*

56 *Liolios A, Guerit JM, Scholtes JL, et al. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. AnesthAnalg 2005; 100:1804–1806.*

57 *Betrosian AP, Papanikoleou M, Frantzeskaki F, et al. Myoglobinemiaand propofol infusion. ActaAnaesthesiolScand 2005; 49:720. Isolated rhabdomyolysis after high-dose long-term propofol infusion resembling typical PRIS symptoms.*

58 *Strauss JM, Giest J. Total intravenous anesthesia. On the way to standard practice in pediatrics. Anaesthesist 2003; 52:763–777.*

59 *Schmidt J, Hering W, Albrecht S. Total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil: Results of a multicenter study of 6161 patients. Anaesthesist 2005; 54:17–28. A large multicentre study not commenting on the risk of PRIS.*

60 Ackland GL, Fox R. Low-dose propofol infusion for controlling acute hyper-spasticity after withdrawal of intrathecal baclofen therapy. Anesthesiology 2005; 103:663–665. A case report describing the application of propofol for the treatment of acute spasticity after the withdrawal of baclofen. An important example of a new indication for propofol in patients putatively at risk of the development of PRIS.

61 *Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrythmias. IntensCareMed 2003; 29:1594–1597.*

62 *Knerr I, Nennstiel-Ratzel U, Ro¨schinger W, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a clinically important metabolic disorder. Deutsches A¨rzteblatt 2005; 102:2166–2170.*

63 *Maier EM, Liebl B, Roschinger W, et al. Population spectrum of ACADM genotypes correlated to biochemical phenotypes in newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. HumMutat 2005; 25: 443–452.*

64 *Zschocke J, Schulze A, Lindner M, et al. Molecular and functional characterisation of mild MCAD deficiency. Hum Genet 2001; 108:404–408.*

65 *Farag E, Deboer G, Cohen BH, Niezgoda J. Metabolic acidosis due topropofol infusion. Anesthesiology 2005; 102:697–698; Author reply 698–699.*
A letter from a referral centre for mitochondrial diseases proposing the role of mitochondrial disorders in PRIS.

66Salengros J, Engelman E. Metabolic acidosis due to propofol infusion. Anesthesiology 2005; 102:698–699.Reply to the letter by Farag et al. [65] emphasizing the need for further biochemical examination of PRIS cases to identify underlying metabolic diseases.