

ANESTEZIJA I PORFIRIJA

Ines Veselinović¹, Biljana Stošić^{1,2}, Nenad Savić¹,
Nenad Jovanović¹, Danica Marković¹,
Radmilo Janković^{1,2}

¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Niš

²Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

ANAESTHESIA AND PORPHYRIA

Ines Veselinović¹, Biljana Stošić^{1,2}, Nenad Savić¹,
Nenad Jovanović¹, Danica Marković¹,
Radmilo Janković^{1,2}

¹Center for Anesthesiology and Reanimatology, Clinical Center of Niš

²School of Medicine, University of Niš

Sažetak. Porfirije su grupa retkih oboljenja kod kojih postoji enzimski defekt u biosintezi hema, što u tkivima i telesnim tečnostima (urinu i fecesu) dovodi do nagomilavanja prekursora hema, porfirina. Za anesteziološku praksu su najznačajnije akutne hepatične porfirije. Akutni napadi porfirije najčešće se manifestuju jakim bolom u trbuhu, neurološkim i psihijatrijskim poremećajima, kao i simptomima od strane autonomnog nervnog sistema, kao što su tahikardija, hipertenzija i pojačano znojenje. Respiratorna i bulbarna paraliza su potencijalne, fatalne komplikacije ove bolesti. Mnogi lekovi, uključujući i anestetike, mogu biti precipitirajući faktori akutnog napada porfirije. Zato je zadatak svakog anesteziologa da ovakvog pacijenta adekvatno pripremi za hiruršku intervenciju, koristi odgovarajuće anestetike i lekove u perioperativnom periodu, obezbedi neophodan monitoring, i na vreme prepozna i leči komplikacije ove bolesti.

Ključne reči: anestezija, porfirija, anestetici, lekovi

Summary. The porphyrias are a group of rare enzymatic defects of haem biosynthesis. These defects lead to an accumulation of haem's precursors, the porphyrins, in some tissues and in the excreted matter (urine and feces). Of most importance for anaesthesiology practice are acute hepatic porphyrias. The acute crisis of porphyria are often presented with severe abdominal pain, neurological and mental disorders, and autonomic nervous system involvement in a form of tachycardia, hypertension and excessive sweating. Respiratory and bulbar paralysis are potentially fatal complications of the disease. A number of medications, including anaesthetics, can precipitate the acute attack of porphyria. The role of the anaesthesiologist is to adequately prepare these patients for a surgery, to use suitable anaesthetics and other medications in perioperative period, to provide necessary monitoring, and to recognize and treat possible complications without delay.

Key words: anaesthesia, porphyria, anaesthetics, medications

Uvod

Porfirije predstavljaju grupu retkih, naslednih ili stečenih oboljenja, u čijoj osnovi leži enzimski defekt u biosintezi hema. Ovakav defekt u lancu biosinteze hema, u pojedinim tkivima i telesnim tečnostima, kao što su urin i feces, dovodi do nagomilavanja prekursora hema, porfirina¹. Upotreba mnogih lekova, uključujući i anestetike može izazvati pojavu akutnog napada ove bolesti. U daljem tekstu biće reči o vrstama i osnovnim karak-

teristikama porfirije, kao i o bezbednosti upotrebe anestetika i drugih lekova kod ovih bolesnika.

Etiologija, patogeneza i klasifikacija porfirija

Porfirija je pretežno nasledni, ali može biti i stečeni poremećaj². Oko 80% nosioca genske mutacije nikada ne razvije kliničku sliku bolesti³. Međutim, postoji značajna interakcija između primarnog genskog defekta i faktora spoljašnje sredine

u ispoljavanju klinički manifestne forme ovog oboljenja. Enzimski deficit može biti delimičan ili skoro potpun što zavisi od tipa genske mutacije². Enzimski nedostatak nikada ne može biti potpun, jer takav defekt je inkompatibilan sa životom¹.

Porfirije se mogu klasifikovati prema simptomima, patofiziologiji ili enzimskom defektu. Patofiziološki su podeljene na hepatične i eritropoetske, zavisno od mesta akumulacije prekursora hema (jetra ili koštana srž i eritrociti). Osamdeset posto sinteze hema se odvija u koštanoj srži, a preostalih 20% u jetri¹. Prema nastanku simptoma porfirije su podeljene na akutne i one bez akutnih napada bolesti. Za anesteziologa su od najvećeg značaja akutne hepatične porfirije koje mogu dovesti do fatalnih neurovisceralnih kriza, a koje mogu biti prouzrokovane mnogim faktorima uključujući i lekove. Kod eritropoetskih porfirija ne dolazi do razvoja akutnih napada bolesti i ova vrsta porfirije je od manjeg značaja za anesteziologa^{3,4}.

Porfirini su organska jedinjenja, a najvažniji među njima je hem koga ima u hemoglobinu, mioglobinu i citohromu. Biosinteza hema je jedan

kaskadni proces koji podrazumeva aktivaciju više različitih enzima i produkciju više različitih jedinjenja sve do stvaranja finalnog produkta, hema. Kada u ovakvom lancu dodje do deficita jednog enzima, dolazi do nagomilavanja supstrata pre enzimskog defekta. Precipitirajući faktori, kao što su neki lekovi, povećavaju zahtev za hemom tako što povećavaju zahtev za citohromom P₄₅₀ koji je neophodan za njihov metabolizam⁵. Zavisno od enzimskog defekta, postoji više tipova porfirije (Tabela 1)². Četiri hereditarna tipa porfirije su klasifikovana kao akutna hepatična porfirija. Porfirija uzrokovana deficitom ALA (δ -aminolevulinska kiselina) dehidrataze (ADP) je nasledna autozomno - recesivna bolest, dok akutna intermitentna porfirija (AIP), hereditarna koproporfirija (HKP) i porfirija variegata (PV) pripadaju hereditarnim autozomno - dominantnim poremećajima sa varijabilnom ekspresijom. Sve akutne porfirije rezultiraju akumulacijom ALA. Kod AIP, HKP i PV postoji i elevacija porfobilinogena (PBG) i njegove vrednosti služe za dijagnozu akutne krize^{3,6}.

Tabela 1. Klasifikacija porfirija prema enzimskom defektu

Enzim	Bolest	Tip	Simptomi	Produkti
ALA sintetaza	XLSA*	Eritroidna	Mikrocitna anemija	Sideroblasti
ALA dehidrataza	<i>ALA dehidrataza deficitarna porfirija**</i>	Hepatična	Neurovisceralni	Urinarna ALA
Porfobilinogen deaminaza	<i>Akutna intermitentna porfirija</i>	Hepatična	Neurovisceralni	Urinarna ALA, porfobilinogen
Uroporfirinogen kosintetaza	Kongenitalna eritropoetska porfirija	Eritropoetska	Fotosenzitivnost Hemolitička anemija	Urinarni & Er*** Uroporfirinogen I, Koproporfirinogen I
Uroporfirinogen dekarboksilaza	Porphyria cutanea tarda	Hepatična/ Eritropoetska	Fotosenzitivnost Hemolitička anemija	7-C porfirin, fekalni izokoproporfirin
Koproporfirinogen oksidaza	<i>Hereditarna koproporfirija</i>	Hepatična	Neurovisceralni Fotosenzitivnost	Urinary ALA, porfobilinogen, koproporfirin
Protoporfirin oksidaza	<i>Porfirija variegata</i>	Hepatična	Neurovisceralni Fotosenzitivnost	Urinarna ALA, porfobilinogen, fekalni protoporfirin
Ferohelataza	Eritropoetska protoporfirija	Eritropoetska	Fotosenzitivnost	Er protoporfirin, fekalni protoporfirin

*Defekt enzima ALA sintetaze odgovoran je za nastanak X hromozom zavisne sideroblastne anemije (X-linked sideroblastic anemia-XLSA) ali nije povezan sa nastankom ni jedne vrste porfirije, s obzirom da zbog nedostatka ovog enzima ne može doći do stvaranja ALA koja je obavezni prekursor porfirina. **Hepatične porfirije su označene bold italikom. ***Eritrocitni

Osim lekova i anestetika, kao što su barbiturati, sulfonamidi, oralni kontraceptivi, metildopa, diazepam, tetraciklini i neki antihistaminici, koji mogu precipitirati akutni napad, i koji predstavljaju najveći izazov anesteziologu, postoje i drugi faktori koji bolesnika mogu uvesti u ovo stanje, kao što su gladovanje, dehidracija, infekcija, endogeni hormoni, fizički i emocionalni stres, pušenje i alkohol^{3,4,7}. Trudnoća obično ne dovodi do komplikacija, ali kod nekih žena koje boluju od porfirije, elevacija progesterona u trudnoći može dovesti do akutizacije⁸. Wolff i Armas navode da je kod trudnica koje boluju od porfirije veća incidenca hyperemesis gravidarum i da su akutne krize kod ovih žena gotovo uvek povezane sa korišćenjem lekova koji su svrstani u rizičnu grupu za ovu bolest⁹. Kod trudnica sa AIP zabeležene su češće komplikacije kao što su: spontani pobačaji, hipertenzija, mala porodajna težina i smrt deteta¹⁰⁻¹².

Epidemiologija

Manje od 10% nosioca genskih mutacija razvije kliničku sliku hepatične porfirije⁴. Prevalenca akutnih porfirija u evropskim zemljama iznosi 1 – 2 na 100 000, sa AIP kao najčešćom formom. Akutni napadi obično se javljaju između 15. i 35. godine života, i češći su u žena. Većina bolesnika ima jedan ili nekoliko napada praćenih potpunim oporavkom. Rekurentni napadi, koji mogu biti uzrokovani menstrualnim ciklusom kod žena, razvijaju se u manje od 10% slučajeva³.

Klinička slika akutnog napada porfirije

Eritropoetska porfirija uzrokuje izuzetnu kožnu osetljivost ali bez neuroloških simptoma i nije povezana sa uzimanjem određenih lekova. Porphyria cutanea tarda (PCT) je jedina hepatična porfirija kod koje se neurološka simptomatologija ne javlja⁸. Kod ostalih hepatičnih porfirija, nosilac genske mutacije može biti asimptomatski, ili može razviti akutni neurovisceralni napad sa bolom u abdomenu, neurološkim i psihijatrijskim poremećajima, tahikardijom, hipertenzivnom krizom, tamno crveno prebojenim urinom i potencijalno fatalnom bulbarnom i respiratornom paralizom. AIP, HKP i PV ne mogu se klinički razlikovati za vreme akutnog napada. Kod svih se javlja disfunkcija nervnog sistema, i simpatičkog i parasimpatičkog. Abdom-

inalni znaci se javljaju prvi u vidu kontinuiranog ili paroksizmalnog intenzivnog bola (u 85–95% slučajeva) neodređene lokalizacije, sa iradiacijom često u donje ekstremitete. Prisutna je i perzistentna opstipacija sa povremenom dijarejom, kao i mučnina praćena povraćanjem koje može dovesti do ozbiljnih elektrolitnih poremećaja. Međutim, kliničkim i radiološkim ispitivanjem abdomena ne mogu se ustanoviti objektivni znaci bolesti. Tahikardija, hipertenzija i znojenje ukazuju na zahvaćenost autonomnog nervnog sistema. Tahikardija je najčešći pokazatelj progresije bolesti. Mogući neurološki poremećaji su brojni i mogu zahvatiti i centralni i periferni nervni sistem: parestezije, mišaljgija, pareza, periferna neuropatija ili centralni poremećaji, epi-napadi ili koma. Mišićna slabost, posebno proksimalnih ekstremiteta je čest nalaz. Bolest može progredirati do nastanka kvadripareze i paralize respiratorne muskulature, što može imitirati Guillain-Barre sindrom. Mogu se javiti i blagi poremećaji senzibiliteta posebno u genitalnoj regiji. Dve su teorije o nastanku neurološke simptomatologije u porfiriji. Jedna kaže da su nagomilani međuprodukti, posebno ALA i PBG, neurotoksični, dok druga teorija kaže da je deficit hema u nervnim ćelijama razlog degenerativnih promena u CNS-u. Od psihičkih poremećaja mogu se javiti: anksioznost, depresija, delirijum, slušne i vizuelne halucinacije. Kožne promene mogu biti prisutne tokom akutnih kriza kod bolesnika sa PV i HKP. Od metaboličkih poremećaja, kao posledica dehidracije, povraćanja i dijareje, mogu se javiti hiponatremija, hipokalijemija, hipomagnezijemija i hipohloremija. Crvena prebojenost urina je siguran znak, ali treba imati na umu da ova prebojenost nastaje tek nakon 30 do 60 minuta nakon izlaganja urina svetlosti¹⁻⁷.

Dijagnoza akutne porfirije

Simptomi i znaci akutnog napada mogu varirati, od blažih jednokratnih napada koji prestaju vrlo brzo, do fulminantnih napada sa simptomatologijom od strane mnogih organskih sistema koja može imitirati različita oboljenja. Često se dešava da se kod ovakvih pacijenata postavi pogrešna dijagnoza što vodi neadekvatnom ili odloženom lečenju. Zbog toga se kod svakog bolesnika sa neobjašnjivim jakim bolom u trbuhu, posebno ukoliko je udružen sa tahikardijom i neurološkim simpto-

mima, treba uvek posumnjati na akutnu porfiriju. Akutna porfirija se može isključiti proverom nivoa PBG u svežem uzorku urina koji mora biti zaštićen od svetlosti, jer se na svetlosti PBG vrlo brzo rasпада. U akutnoj krizi vrednosti PBG su desetostruko povišene unutar prve nedelje od nastanka simptoma. Pokazalo se da su koncentracije urinarnog PBG i ALA, kao i ukupni urinarni porfirini, povišene i više godina nakon poslednjeg akutnog napada porfirije¹³. Normalne vrednosti PBG isključuju AIP, PV i HKP, ali ne i ADP. Uzorke krvi i fecesa, zaštićene od svetlosti, treba poslati na biohemijsku analizu radi utvrđivanja tipa porfirije. Kada se utvrdi tip, DNK analizom mogu se identifikovati genske mutacije, pa se i kod članova porodice može vršiti skrining i genetsko savetovanje^{2,3,5,14}.

Porfirija uzrokovana deficitom ALA dehidrataze

ADP je najredji, autozomno - recesivni oblik akutne porfirije, sa do sada ukupno registrovanih i molekularno potvrđenih šest slučajeva u svetu. Genetski nosioci su obično asimptomatski. U ADP dolazi do nagomilavanja ALA, pa su njene vrednosti mnogo više nego vrednosti PBG, za razliku od ostalih hepatičnih porfirija gde su značajno povišene vrednosti i ALA i PBG. Smatra se da je preterana produkcija ALA odgovorna za neurotoksičnost. Klinički se ne može razlikovati od AIP².

Akutna intermitentna porfirija

AIP je najčešći, autozomno – dominantni, tip porfirije sa najtežom kliničkom slikom tokom akutnog napada. Kod ovog tipa porfirije nikada se ne javljaju promene na koži, što ga klinički razlikuje od PV i HKP, koje se često odlikuju kožnim manifestacijama. Kod AIP opisano je više od 200 genskih mutacija². Pokazalo se da su kod pacijenata sa dijagnozom AIP, hipertenzivne komplikacije i bubrežna insuficijencija češći uzroci smrti, nego kod njihovih srodnika koji nisu oboleli od porfirije⁵.

Hereditarna koproporfirija

HKP je autozomno – dominantan tip porfirije, sa kliničkom slikom kao i kod AIP, ali od koje se razlikuje jedino pojavom kožne fotosenzitivnosti². Većina pacijenata su asimptomatski nosioci, a do

aktiviranja bolesti dolazi obično sa pojavom neke bolesti jetre⁸.

Porfirija variegata

PV je autozomno – dominantna porfirija koja se može prezentovati samo neurološkom simptomatologijom (češće kod žena), samo kožnom fotosenzitivnošću (češće kod muškaraca), ili i jednim i drugim poremećajima^{2,8}. Visoku prevalencu ima u Južnoj Africi, 1 u 250-500, dok je u Evropi prevalencije ove bolesti mala³.

Lečenje akutne krize

Svega 1% akutnih napada je fatalno, kada ovakav pacijent zahteva hitan prijem u bolnicu i urgentni tretman⁷. Lečenje akutnog napada porfirije je u osnovi isto za sve hepatične porfirije. Terapija se sastoji od: uklanjanja potencijalnih precipitirajućih faktora, primene hem arginata i suportivnih mera³.

Hem arginat smanjuje aktivnost ALA sintetaze i sa njegovom primenom treba započeti što pre. Preporučene doze su 3 mg/kg (maksimalno 250mg) hem arginata, rastvorenog u 100ml 0,9% NaCl ili 100ml 20% albumina, zaštićenog od svetlosti, intravenski tokom 30 minuta jednom dnevno, četiri dana uzastopno. Hem arginat oštećuje vene i može uzrokovati tromboflebitis, zbog čega se može javiti potreba za plasiranjem centralnog venskog katetera. Kliničko poboljšanje je jako brzo ako se lečenje započne što pre, ali ako je ono iz bilo kog razloga odloženo i zakasnelo, treba razmotriti terapiju hem arginatom dužu od 4 dana, mada još uvek nema dokaza o njenom uticaju na poboljšanje ishoda kod ovih pacijenata. Hem arginat se može bezbedno koristiti i u trudnoći^{3,4,12}. Sve lekove koji se koriste u terapiji treba razmotriti u smislu sigurnosti njihove primene u porfiriji, ali nijedan lek u hitnim, životno ugrožavajućim, situacijama ne treba uskratiti pacijentu zbog brige o sigurnosti njegove primene. Kod jakih bolova bezbedno je koristiti opioidne analgetike (morfin). Paracetamol se može koristiti kao analgetik i antipiretik. Antipsihotici (hlorpromazin, haloperidol) mogu se koristiti za tretman neuro-psihijatrijskih poremećaja i povraćanja. Ondansetron je takodje siguran za upotrebu protiv mučnine i povraćanja. Kod postojeće infekcije, a bez drugog vidljivog uzroka akutnog napada, ta infekcija se mora promptno lečiti. Obavezan

je monitoring natrijuma u serumu i korekcija hiponatremije. Lečenje konvulzija predstavlja izazov kod ovakvih pacijenata, zato što su svi uobičajeni lekovi koji se koriste ustvari porfirinogeni, i mogu pogoršati stanje bolesnika. U ovom slučaju, mogu se za prekid konvulzija koristiti gabapentin i vigabatrin. Findley i sar. opisuju sigurnu primenu bolus doza benzodiazepina za prekid konvulzija³. Kao antikonvulziv može se koristiti i magnezijum sulfat. U tretmanu tahikardije i hipertenzije sa sigurnošću se mogu koristiti beta blokatori^{3,4,7}. Treba obratiti pažnju na ishranu pacijenta, jer neadekvatan unos hrane i stanje povećanog katabolizma su trigeri za povećanu produkciju porfirina. Kataboličko stanje treba prevenirati suplementacijom ugljenih hidrata oralno, preko nazogastrične sonde ili parenteralno. Bolesnik treba da unese 200-300g glukoze dnevno, a efikasnost se povećava sa istovremenom primenom insulina^{2,3}.

Pacijenti sa respiratornom insuficijencijom mogu zahtevati mehaničku ventilaciju. Neinvazivna ventilacija se dovodi u pitanje i ne predstavlja najbolji izbor kod ovakvih bolesnika, jer oni uz respiratornu slabost najčešće razvijaju i bulbarnu paralizu i gastričnu parezu, pa je povećan rizik od aspiracije želudačnog sadržaja. Za sedaciju pacijenata na mehaničkoj ventilaciji mogu se koristiti infuzije propofola i alfentanila. O sigurnosti produžene infuzije midazolama još uvek nema značajnih podataka³.

Specifičnosti anestezije kod porfirije

Imajući na umu da sama hirurška intervencija zbog povećanog emocionalnog i fizičkog stresa može biti okidač akutnog napada, pacijenti sa dijagnostikovanom porfirijom su sa povećanim rizikom za razvoj akutne krize i komplikacija. Zadatak svakog anesteziologa je da takvog pacijenta pripremi za predstojeću anesteziju, primeni odgovarajuće anestetičke i druge lekove u perioperativnom periodu, na vreme prepozna moguće komplikacije i preduzme adekvatne mere i terapiju.

Preoperativna priprema bolesnika

Uzimanjem detaljne lične i porodične anamneze može se otkriti latentna porfirija. Detaljna medicinska dokumentacija može obezbediti podatke o broju, učestalosti i težini prethodnih napada

kod pacijenata kod kojih je porfirija prethodno dijagnostikovana. Obavezno je utvrditi da li postoje izvesni neurološki deficiti u vidu perifernih neuropatija ili oštećenja i nestabilnosti autonomnog nervnog sistema. Kod sumnje na postojanje akutnog napada, obavezno izvršiti adekvatnu procenu respiratorne funkcije, jer pacijenti sa respiratornom insuficijencijom mogu zahtevati postoperativnu mehaničku ventilaciju. Hipertenziju i tahikardiju treba tretirati preoperativno, izvršiti adekvatnu nadoknadu tečnosti, proceniti elektrolitni status i eventualno korigovati njegove poremećaje.

Period preoperativnog gladovanja treba biti minimalan, ali u skladu sa utvrdjenim bolničkim protokolom. Da bi se prevenirao veliki kalorijski deficit, pacijentima preoperativno dati intravenski rastvor glukosalina. Ne treba davati rastvore samo sa glukozom zbog mogućnosti nastanka hiponatremije koja je jedan od precipitirajućih faktora akutne krize⁵.

Kod pacijenata sa porfirijom neophodan je postanestetijski nadzor, tako da oni nisu pogodna populacija za jednodnevnu hirurgiju i ambulantnu anesteziju³.

Premedikacija i porfirija

Preporučuje se dobra anksioliza preoperativno, i ona se može sprovesti većinom benzodiazepina koji se inače upotrebljavaju u te svrhe, mada se sve veća prednost daje fenotiazinima⁵. Ukoliko je potrebno, u premedikaciji se mogu primeniti antacidi, kao i antagonisti H₂ receptora. Cimetidin se posebno smatra korisnim u premedikaciji, jer ne samo da ne povećava produkciju porfirina, već i smanjuje potrošnju hema i aktivnost ALA sintetaze. Medjutim, njegovo profilaktičko ili terapijsko dejstvo u akutnim napadima porfirije nije potvrđeno⁸.

Regionalna anestezija i porfirija

Porfirija ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju za izvođenje regionalne anestezije. Medjutim, treba imati u vidu da zbog mogućih oštećenja autonomnog nervnog sistema, uz prisutnu hipovolemiju, primena neuroaksijalne anestezije može izazvati značajnu kardiovaskularnu nestabilnost. Pre sprovođenja regionalnog bloka, obavezno je proceniti i zabeležiti postojeće neurološke deficite. Lidokain, teoretski, ima potencijalno porfirinogeno

dejstvo, što je pokazano na animalnom modelu¹⁵. Medjutim, kliničko iskustvo nije pokazalo egzacerbaciju bolesti sa primenom ovog lokalnog anestetika, tako da se njegova upotreba smatra bezbednom. Prokain smanjuje aktivnost ALA sintetazei zato se smatra najsigurnijim agensom¹⁵. U praksi se bezbedno koristi i bupivakain¹⁶. Smatra se da je intratekalna aplikacija lokalnog anestetika najpovoljniji vid regionalne anestezije, prvenstveno zbog male količine anestetika¹⁷. Nema dokaza da je bilo koji lokalni anestetik precipitirajući faktor za akutni napad porfirije, i objavljeni su brojni radovi o bezbednoj upotrebi regionalne anestezije kod ovakvih pacijenata. Ipak, zbog hipovolemije, autonomne disfunkcije i mogućnosti nastanka teških kardiovaskularnih komplikacija, neuroaksijalne blokove treba izbeći kod akutne krize bolesti^{3-5,8}.

Anestetici i porfirija

Mnogi anestetici se metabolišu putem citohroma P₄₅₀, čime indukuju proces biosinteze hema, povećavaju aktivnost ALA sintetaze i na ovaj način mogu izazvati akutni napad porfirije. Kako je porfirija retko oboljenje, najviše podataka u literaturi o bezbednosti korišćenja anestetika i drugih lekova sadržano je u prikazima pojedinačnih slučajeva i eksperimentalnim studijama na životinjama.

Svi barbiturati, uključujući i tiopental mogu precipitirati akutnu krizu porfirije. Njegova primena u akutnoj fazi porfirije može dovesti do pogoršanja bolesti i fatalnog ishoda¹⁸. Iako su u literaturi opisani slučajevi bezbedne primene tiopentala^{8,19}, ipak porfirija ostaje apsolutna kontraindikacija za primenu ovog anestetika⁴. Etomidat indukuje povećanu aktivnost ALA sintetaze na eksperimentalnom modelu pacova²⁰, medjutim, opisana je njegova upotreba kod pacijenata sa porfirijom koja nije dovela do precipitacije akutnog napada^{21,22}. Preporuka je izbeći etomidat kao indukcionni agens, jer malo je podataka o njegovoj bezbednoj upotrebi u kliničkoj praksi^{4,5}. Eksperimentalna istraživanja pokazala su da ketamin nije porfirinogena supstanca²⁰, i postoje podaci o njegovoj bezbednoj upotrebi^{23,24}, čak i tokom akutne krize porfirije²⁵. Iako mnogi autori smatraju ketamin bezbednim anestetikom za pacijente sa porfirijom, ima podataka o povećanju koncentracije porfirina nakon njegove upotrebe²⁶, pa

se ovaj anestetik ipak smatra potencijalno porfirinogenim^{3,8}. Preporuka većine autora je da ga treba koristiti samo ukoliko će benefit njegove upotrebe nadmašiti rizik od mogućih komplikacija⁵.

Propofol se smatra alternativom za indukciju anestezije i u literaturi postoje brojni prikazi slučajeva o bezbednoj upotrebi indukcionih i kontinuiranih doza propofola kod pacijenata sa porfirijom^{1,6,27-30}, kao i upotrebi kontinuirane infuzije propofola prilikom lečenja akutne krize bolesti u jedinici intenzivnog lečenja³¹. Kod pojedinih slučajeva primene kontinuirane infuzije propofola došlo je do značajnog porasta koncentracije urinarnih porfirina ali bez kliničkih manifestacija bolesti³²⁻³⁴. Većina autora smatra ga anestetikom izbora za uvod ovakvih pacijenata u anesteziju, dok njegova primena u vidu kontinuirane infuzije zahteva povećani oprez i adekvatan monitoring.

Volatilni anestetici se generalno smatraju sigurnim za održavanje anestezije kod pacijenata sa porfirijom^{4, 5, 8}. Postoje brojni podaci o bezbednoj upotrebi inhalacionih anestetika za održavanje anestezije^{16, 29, 35-37}. Eksperimentalna studija na miševima pokazala je da sevofluran indukuje povećanu aktivnost ALA sintetaze³⁸, tako da njegova upotreba kod bolesnika sa porfirijom zahteva povećan oprez. Azot oksidul se smatra bezbednim anestetikom kod ove grupe pacijenata^{3,4,39}.

Mišićni relaksanti i porfirija

Sukcinilholin se može bezbedno koristiti kod pacijenata sa porfirijom^{5,16,28}. Svi nedepolarizujući mišićni relaksanti (MR) se takodje smatraju sigurnim i koriste se u kliničkoj praksi kod ovih bolesnika. Bez obzira na postojeće eksperimentalne studije o porfirinogenim svojstvima pojedinih MR⁴, atrakurijum^{30,40}, rokuronijum^{1,37}, vekuronijum^{27,36}, i pankuronijum^{21,24} korišćeni su bez posledičnih komplikacija bolesti. Kao što važi i za većinu drugih lekova, jednokratne doze mišićnih relaksanta smatraju se bezbednim, dok nije preporučljivo koristiti ih u produženom vremenskom periodu. Neostigmine, atropine i glikopirolat označeni su kao bezbedni za primenu^{3,27,36}. Do sada je objavljen jedan prikaz slučaja o uspešnoj upotrebi sugammadexa za reverziju neuromišićnog bloka kod pacijenta sa akutnom porfirijom⁴¹.

Analgetici i porfirija

Morfin, fentanil, alfentanil i sufentanil su često korišćeni opiodi kod pacijenata sa porfirijom. Njihova upotreba do sada nije uzrokovala značajnije komplikacije⁴. Remifentanil je takodje svrstan u grupu bezbednih lekova za upotrebu^{3, 42}. Eksperimentalna studija pokazala je izuzetno porfirinogeno dejstvo tramadola⁴³. Meperidin većina autora smatra sigurnim lekom³, iako postoje opisani slučajevi komplikacija nakon njegove upotrebe^{5, 44}. Buprenorfin, pored morfina, u eksperimentalnim studijama nije doveo do povećane produkcije porfirina, pa se smatra bezbednim za upotrebu⁴³.

Od neopioidnih analgetika mogu se koristiti aspirin, paracetamol, indometacin, dok ibuprofen i diklofenak, prema nekim autorima, treba izbeći^{3, 5}, iako postoji eksperimentalna studija koja ukazuje na to da pored aspirina i indometacina, i ibuprofen, ketoprofen i naproksen nemaju značajnu porfirinogenu aktivnost⁴⁵. Ketorolak je uspešno primenjen za postoperativnu analgeziju nakon bilateralne mastektomije kod pacijentkinje sa AIP¹⁴.

Ostali lekovi i porfirija

Anestezija i postoperativno lečenje pacijenata, osim anestetika i analgetika, zahteva upotrebu i drugih lekova. Hipertenziju i tahikardiju najbolje je tretirati beta adrenergičkim antagonistima. α -metildopa je kontraindikovana zbog mogućnosti precipitacije akutnog napada⁸. Klonidin se smatra bezbednim u terapijskim dozama. Nitroglicerina se takodje može koristiti bez opasnosti od provociranja akutne krize³. Vazopresori (dopamin i norepinefrin) i furosemid nisu označeni kao mogući precipitirajući agensi¹. Profilaksa tromboembolijskih komplikacija može se sprovesti bilo kojim niskomolekularnim heparinom. Prevencija stress ulkusa je bezbedna upotrebom omeprazola ili ranitidine³. U antibiotskoj profilaksi treba izbeći metronidazol kao mogući pokretač napada porfirije¹, dok su penicilinski preparati, ceftriakson, vankomicin i klindamicin korišćeni bez značajnih posledica^{1, 3, 27}.

Veliki izazov u anesteziji predstavljaju kardiohirurški pacijenti oboleli od porfirije, kako zbog dužine kardiohirurških operacija i primene brojnih medikamenata, tako i zbog hipotermije koja povećava fiziološki stress organizma i primene ekstrakorporalnog krvotoka koji pospešuje hemolizu.

Ipak, i ove operacije se mogu uspešno izvesti kod pacijenata sa porfirijom, bez nastanka komplikacija bolesti^{3, 30}.

Zaključak

Kako je porfirija retko oboljenje, najviše podataka u literaturi o bezbednosti korišćenja anestetika i drugih lekova sadržano je u prikazima pojedinačnih slučajeva i eksperimentalnim studijama na životinjama. Na osnovu sprovedenih studija, prikaza slučajeva i individualnih iskustava, formirane su, danas široko dostupne, liste lekova, uključujući i anestetike, sa preporukama o bezbednosti njihovog korišćenja kod pacijenata obolelih od porfirije. Postoji više ovakvih listi u svetu: European Drug List, Nordic Drug List, Cape Town Drug List i American Porphyria Foundation Drug Safety Database.

Kod pacijenata sa porfirijom, barbiturati su kontraindikovani za primenu, a etomidat treba izbeći kao indukcionim agens. I dalje postoje kontroverze o upotrebi pojedinih anestetika koji se svakodnevno koriste u anesteziološkoj praksi. Prilikom primene svakog od ovih lekova neophodan je povećan oprez i adekvatan monitoring pacijenta u perioperativnom periodu. Zadatak svakog anesteziologa je da dobro poznaje bolest, moguće komplikacije, terapiju i pravilan izbor anestetika i drugih lekova, jer to su ključni faktori za što bezbednije sprovođenje pacijenta kroz sve faze intrahospitalnog tretmana.

Literatura

1. Stojeba N, Meyer C, Jeanpierre C, et al. Recovery From a Variegated Porphyria by a Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 935-8.
2. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 2006; 135: 281-92.
3. Findley H, Philips A, Cole D, Nair A. Porphyrias: implications for anaesthesia, critical care, and pain medicine. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2012; 12: 128-33.
4. Rigal JC, Blanloeil Y. Anaesthesia and Porphyria. *Minerva Anesthesiol* 2002; 68: 326-31.
5. James MFM, Hift RJ. Porphyrias. *Br J Anaesth* 2000; 85: 143-53.
6. Pazvanska EE, Hinkov OD, Stojnovska LV. Uneventful propofol anaesthesia in a patient with acute intermittent porphyria. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 485-92.
7. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 2000; 320: 1647-51.
8. Jensen FN, Fiddler SD, Striepe V. Anesthetic Consid-

erations in Porphyria. *Anesth Analg* 1995; 80: 591-9.

9. Wolff C, Armas Merino R. Porphyria and pregnancy. Review of 17 women. *Rev Med Chil* 2008; 136: 151-6.

10. Tollanes CM, Aarsand KA, Sandberg S. Excess risk of adverse pregnancy outcomes in women with porphyria: a population – based cohort study. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 217-23.

11. Farfaras A, Zagouri F, Zografos G, Kostopoulou A, Sergeantanis TN, Antoniou S. Acute intermittent porphyria in pregnancy: a common misdiagnosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010; 37: 256-60.

12. Marsden JT, Rees DC. A retrospective analysis of outcome of pregnancy in patients with acute porphyria. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 591-6.

13. Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and δ -aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *J Clin Pathol* 2014; 67: 60-5.

14. Bogićević A, Đorđević L, Stošić B, Đorđević D, Savić N, Pavlović A. Anesthetic management for a patient with acute intermittent porphyria. *Acta Medica Medianae* 2010; 49: 55-7.

15. Parikh RK, Moore MR. Effect of certain anesthetic agents on the activity of rat hepatic delta-aminolaevulinic synthase. *Br J Anaesth* 1978; 50: 1099-103.

16. Kantor G, Rolbin SH. Acute intermittent porphyria and Caesarean delivery. *Can J Anaesth* 1992; 39: 282-5.

17. Consolo D, Ouairdirhi Y, Wessels C, Girard C. Obstetrical anaesthesia and porphyrias. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24: 428-31.

18. Mseddi MA, Frikha MF, Affes N, et al. Fatal post-operative crisis in acute hereditary porphyria. *Tunis Med* 2002; 80: 288-91.

19. Slavin SA, Christoforide C. Thiopental administration in acute intermittent porphyria without adverse effect. *Anesthesiology* 1976; 44: 77-9.

20. Harrison GG, Moore MR, Meissner PN. Porphyrinogenicity of etomidate and ketamine as continuous infusions. Screening in the DDC – primed rat model. *Br J Anaesth* 1985; 57: 420-3.

21. Famewo CE. Induction of anaesthesia with etomidate in a patient with acute intermittent porphyria. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 171-3.

22. Lobo M, Guimil V, Solis C, de Retes R. Inhalation anaesthesia in porphyria variegata. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1992; 39: 374-8.

23. Bancroft GH, Lauria JJ. Ketamine induction for caesarean section in a patient with acute intermittent porphyria and achondroplastic dwarfism. *Anesthesiology* 1983; 59: 143-4.

24. Rizk SF, Jacobson JH 2nd, Silvay G. Ketamine as an induction agent for acute intermittent porphyria. *Anesthesiology* 1977; 46: 305-6.

25. Capouet V, Dernovoi B, Azagra JS. Induction of anaesthesia with ketamine during an acute crisis of hereditary coproporphyria. *Can J Anaesth* 1987; 34: 388-90.

26. Kanbak M. Ketamine in Porphyria (letter to the ed-

itor). *Anesth Analg* 1997; 84: 1395.

27. Sarantopoulos CD, Bratanow NC, Stowe DF, Kampine JP. Uneventful propofol anaesthesia in patient with co-existing hereditary coproporphyria and hereditary angio-neurotic edema. *Anesthesiology* 2000; 92: 607-9.

28. Shaw IH, McKeith. Propofol and electroconvulsive therapy in a patient at risk from acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 1998; 80: 260-2.

29. Hiraki T, Oishi K, Komo T. Anesthetic management of a patient with a history of acute intermittent porphyria and an elevation of urinary porphobilinogen. *Masui* 2001; 50: 882-5.

30. Stevens JWJ, Kneeshaw DJ. Mitral Valve Replacement in a Patient with Acute Intermittent Porphyria. *Anesth Analg* 1996; 82: 416-18.

31. Mehta M, Rath GP, Padhy UP, Marda M, Mahajan C, Dash HH. Intensive care management of patients with acute intermittent porphyria: Clinical report of four cases and review of literature. *Indian J Crit Care Med* 2010; 14: 88-91.

32. Bichel T, Joris J, Jacquet N, Lamy M. Total intravenous anaesthesia in South – African genetic porphyria (variegata porphyria). *Acta Anaesthesiol Belg* 1993; 44: 25-9.

33. Elcock D, Norris A. Elevated porphyrins following propofol anaesthesia in acute intermittent porphyria. *Anaesthesia* 1994; 49: 957-8.

34. Asirvatham SJ, Johnson TW, Oberoi MP, Jackman WM. Prolonged loss of consciousness and elevated porphyrins following propofol administrations. *Anesthesiology* 1998; 89: 1029-31.

35. Evans PR, Graham S, Kumar CM. The use of sevoflurane in acute intermittent porphyria. *Anaesthesia* 2001; 56: 388-9.

36. Sheppard L, Dorman T. Anaesthesia in a child with homozygous porphobilinogen deaminase deficiency: a severe form of acute intermittent porphyria. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 426-8.

37. Hsieh CH, Hung PC, Chien CT, et al. The use of rocuronium and sevoflurane in acute intermittent porphyria - a case report. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2006; 44: 169-71.

38. Sampayo R, Lavandera JV, Batlle A, Buzaleh AM. Sevoflurane: its action on heme metabolism and Phase I drug metabolizing system. *Cell Mol Biol* 2009; 55: 140-6.

39. Brown GJ, Welbury RR. The management of porphyria in dental practice. *Br Dent J* 2002; 193: 145-6.

40. Lin YC, Chen L. Atracurium in a patient with acute intermittent porphyria. *Anesth Analg* 1990; 71: 440-1.

41. Buijs EJ, Scholten JG, Ros JJ. Successful administration of sugammadex in a patient with acute porphyria: A case report. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 439-41.

42. Durmus M, Turkoz A, Tugal T, Koroglu A, Toprak HI, Ersoy MO. Remifentanyl and acute intermittent porphyria. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 839-40.

43. Lambrecht RW, Gildemeister OS, Williams A, Pepe JA, Tortorelli KD, Bonkovsky HL. Effects of selected anti hypertensives and analgesics on hepatic porphyrin accumulation: implications for clinical porphyria. *Biochem*

Pharmacol 1999;58:887-96.

44. Deeq MA, Rajamani K. Normeperidine-induced seizures in hereditary coproporphyria. South Med J 1990; 83: 1307-8.

45. McColl KE, Thompson GG, Moore MR. Studies in laboratory animals to assess the safety of anti-inflammatory agents in acute porphyria. Ann Rheum Dis 1987; 46: 540-2.