

EFFETS INDESIRABLES GRAVES DU PROPOFOL EN UNITE DE SOINS INTENSIFS.

Alice Quinart, Karine Nouette-Gaulain, François Sztark
Département d'Anesthésie-Réanimation I, CHU Pellegrin, 33 076 Bordeaux
Cedex.

INTRODUCTION

Le propofol du fait de ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques est un agent couramment utilisé pour la sédation en réanimation. Plusieurs études ont montré son équivalence, voire sa supériorité, en termes d'efficacité, de tolérance et même de coût par rapport aux autres agents de sédation et en particulier le midazolam [1]. Les délais de réveil et d'extubation sont en général plus courts après sédation avec le propofol par rapport au midazolam [2]. Cependant, des effets secondaires graves ont été rapportés au cours de l'utilisation prolongée du propofol. Outre des épisodes d'hypotension artérielle, facilement contrôlables en réanimation par une titration progressive du débit de perfusion et l'utilisation d'agents vaso-actifs, certains effets indésirables spécifiques au propofol ont été décrits. Ils peuvent être liés soit à la molécule de propofol elle-même et c'est probablement le cas du « propofol infusion syndrome », soit au solvant lipidique qui véhicule le propofol pour les cas d'hypertriglycéridémie ou d'infection.

1. EFFETS SECONDAIRES GRAVES LIÉS AU PROPOFOL

1.1. LE « PROPOFOL INFUSION SYNDROME »

Le « propofol infusion syndrome » (PRIS) est une complication rare mais souvent fatale décrite au cours de sédation prolongée avec le propofol. Le PRIS a été initialement observé chez des enfants en réanimation recevant une perfusion de propofol à des doses élevées ($> 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) pendant plus de 48 heures [3]. Chez l'adulte, une quinzaine de cas ont été rapportés depuis 1998 [4-10].

1.1.1. TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE

Le PRIS survient dans la majorité des cas après plus de 48 heures d'une perfusion de propofol à dose élevée.

Il associe typiquement :

- Une acidose métabolique sévère;
- des troubles du rythme cardiaque graves (auriculaires ou ventriculaires) puis une défaillance cardiaque.
- Une myocytolyse des muscles cardiaques et squelettiques avec hyperkaliémie.
- Une insuffisance rénale aiguë.

L'issue est le plus souvent fatale en quelques heures à quelques jours par défaillance cardiaque.

La nécessité d'augmenter les doses d'agents inotropes et vasopresseurs [7], l'apparition d'une acidose lactique sévère et inexpliquée [4, 11] chez un patient sédaté depuis plus de 24 heures par du propofol doivent faire évoquer le diagnostic. Mais les signes cardiaques sont parfois inauguraux [10].

Aucun examen de laboratoire spécifique ne permet le diagnostic. On observe une élévation majeure des concentrations plasmatiques de créatine kinase, de myoglobine et de troponine I, chez l'enfant comme chez l'adulte, et régulièrement une hyperlipidémie. Les analyses histologiques montrent des signes de myocytolyse sévère dans les muscles cardiaques et squelettiques des patients atteints [12].

Le rôle du propofol dans ce type de tableau clinique est souvent difficile à isoler. En effet chez l'adulte, la survenue du PRIS est associée non seulement à la perfusion prolongée de doses élevées de propofol mais aussi régulièrement à des lésions du système nerveux central, un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) voire de défaillance multiviscérale et à la perfusion de catécholamines et de stéroïdes, chacun de ces facteurs pouvant favoriser ou expliquer en partie les lésions cardiaques et musculaires observées [12]. Ainsi, le PRIS est souvent diagnostiqué tardivement voire méconnu.

1.1.2. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du PRIS est à l'heure actuelle encore mal expliquée mais elle serait multi-factorielle. Le PRIS résulterait d'une part des effets du propofol sur le métabolisme énergétique mitochondrial et d'autre part de son action sur le métabolisme des acides gras. Les effets cardiaques pourraient être aussi en partie expliqués par une action du propofol sur les récepteurs β -adrénergiques et sur les canaux calciques.

1.1.2.1. *Oxydations phosphorylantes*

Le propofol, comme d'autres agents anesthésiques, modifie in vitro le métabolisme mitochondrial soit en inhibant les complexes de la chaîne respiratoire soit en découplant les oxydations phosphorylantes [13]. Sur des mitochondries de cœur de rat, le propofol à concentration élevée diminue le potentiel électrique transmembranaire et la synthèse d'ATP [14]. Sur le cœur isolé de cobaye, le propofol diminue de façon dose-dépendante la consommation d'oxygène et le transport des électrons le long de la chaîne respiratoire et altère les performances ventriculaires [15]. D'autre part, le propofol réagit dans la mitochondrie avec le NO et ses dérivés pour former des dérivés nitrosés du propofol dont le plus étudié est le nitrosopropofol [16]. Le nitrosopropofol interagit avec les phospholipides des membranes mitochondriales et inhibe les phosphorylations oxydatives [17]. Cet effet est observé à des concentrations cliniques de propofol. Par ailleurs, une diminution de l'activité de la cytochrome c oxydase (complexe IV de la chaîne respiratoire) a été observée dans plusieurs cas de PRIS chez l'enfant [18, 19].

Cet effet inhibiteur du propofol sur le métabolisme énergétique pourrait rendre compte de la défaillance cardiaque et de la myocytolyse observées au cours du PRIS.

1.1.2.2. Métabolisme des acides gras

Wolf et al. ont rapporté chez un enfant de deux ans présentant un PRIS, une altération de l'oxydation des acides gras avec une augmentation importante des concentrations plasmatiques de C5-acylcarnitine et de malonylcarnitine [20]. Ces anomalies sont compatibles avec à la fois une inhibition du transporteur intramitochondrial des acides gras à longue chaîne (carnitine palmitoyl transférase 1) et un découplage entre β -oxydation et complexe II de la chaîne respiratoire ; les acides gras à chaîne moyenne et courte continuent à pénétrer dans la mitochondrie par diffusion mais ne peuvent pas alimenter la chaîne respiratoire. La résultante est un manque de substrat énergétique et une accumulation d'acides gras libres dont les propriétés arythmogènes pourraient expliquer en partie les troubles du rythme cardiaque rencontrés dans le PRIS [21]. Les réserves limitées en glycogène de l'enfant nécessitant un métabolisme adéquat des acides gras expliqueraient l'incidence plus élevée de ce syndrome dans cette population.

1.1.2.3. Autres mécanismes

Le propofol serait à concentrations élevées (200 μ M) un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques [22] et agirait directement sur les canaux calciques en diminuant la contractilité myocardique [12]. Ces mécanismes pourraient être une autre explication à la défaillance myocardique.

1.1.3. TRAITEMENT ET PRÉVENTION

Il n'existe aucun traitement spécifique du PRIS. En pratique, le PRIS doit être suspecté dès l'apparition d'une acidose métabolique inexpliquée et conduire à une diminution voire un arrêt du propofol, mesure qui permettrait d'éviter l'évolution vers un tableau clinique gravissime. L'hémofiltration continue débutée précocement semble être le seul traitement efficace ; celle-ci a en effet permis d'éviter une issue fatale dans quatre cas publiés chez l'enfant [18, 20, 23, 24]. Récemment, Culp et al. ont montré l'intérêt d'un système d'oxygénation extracorporelle (ECMO) au cours du PRIS chez un enfant de treize ans en état de choc cardiogénique [25].

En termes de prévention, les patients porteurs de lésions intracrâniennes sévères ne devraient pas recevoir des doses élevées de propofol ($> 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) pendant plus de 48 heures (risque $\times 2$). Il en est de même chez les patients présentant un SIRS ou une défaillance multiviscérale. Dans les cas où l'administration de propofol est nécessaire, il faut surveiller régulièrement le statut acidobasique, la troponine I, la créatine kinase et la myoglobine [12].

Chez l'enfant, quel que soit le tableau clinique, la perfusion de propofol pour la sédation au long cours en réanimation n'est pas recommandée.

2. COMPLICATIONS LIÉES AU SOLVANT

2.1. HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE

Le propofol est un composé phénolique très liposoluble. Il est présenté en solution dans une émulsion lipidique à 10 % (triglycérides à longue chaîne type huile de soja pour le Diprivan®). Quel que soit le laboratoire commercialisant le propofol, 1 mL de solution de propofol contient 0,1 g de lipides.

La sédation pour une durée de moins de 72 heures avec le propofol en réanimation n'est pas corrélée à une augmentation significative de la triglycéridémie [26, 27]. En revanche, au-delà de 72 heures, on observe fréquemment une hypertriglycéridémie [2, 28]. La concentration plasmatique de cholestérol augmente également mais de façon modérée. Pour une durée de sédation de plus de sept jours, l'élévation de la concentration plasmatique de triglycérides serait d'environ quatre fois la normale [28, 29]. Barrientos-Vega et al, dans une étude prospective randomisée comparant midazolam et propofol 1 %, relèvent 20 % d'hypertriglycéridémie (> 500 mg.dL⁻¹) dans le groupe traité par propofol pour une durée moyenne de sédation de 140 heures (6 jours environ) [2]. La normalisation de la triglycéridémie était obtenue dans les 72 heures suivant l'arrêt du traitement.

2.1.1. PHYSIOPATHOLOGIE

L'hypertriglycéridémie est habituellement expliquée par la surcharge en lipides. Cependant, la quantité de lipides perfusés avec le propofol est habituellement inférieure aux doses recommandées en nutrition parentérale [30]. De même, si l'hypertriglycéridémie est observée le plus souvent pour des doses élevées de propofol, elle n'est pas directement corrélée à la quantité totale de lipides perfusés [2, 31]. D'autres mécanismes peuvent être mis en avant pour expliquer les anomalies lipidiques observées : effet du propofol sur le métabolisme des acides gras, rôle des protéines inflammatoires, altérations métaboliques chez le patient de réanimation [27].

2.1.2. CONSÉQUENCES CLINIQUES

L'hypertriglycéridémie est une cause classique de pancréatite aiguë ; celle-ci est observée le plus souvent pour des concentrations de triglycérides supérieures à 1000 mg.dL⁻¹. Seuls quelques cas cliniques de pancréatite aiguë après perfusion prolongée de propofol en réanimation ont été décrits [32, 33]. Cependant, plusieurs auteurs ont rapporté des cas de pancréatite aiguë après une anesthésie avec du propofol, bien qu'aucun lien de cause à effet n'ait été formellement établi [34, 35].

Par ailleurs, l'hypertriglycéridémie est associée à un retard de réveil, à une coagulopathie par augmentation du taux de facteur VII procoagulant et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène [27, 28] et à un risque d'insuffisance respiratoire pour des concentrations très élevées de triglycérides (> 1700 mg.dL⁻¹) [36].

2.1.3. CONDUITE À TENIR ET PRÉVENTION

L'hypertriglycéridémie régresse en quelques jours à l'arrêt du propofol. Une vigilance particulière s'impose lorsqu'une nutrition parentérale est administrée en même temps que le propofol : la quantité de lipides perfusés doit être ajustée à celle apportée avec le propofol. Compte-tenu des risques liés à l'hypertriglycéridémie, il paraît souhaitable de surveiller régulièrement la concentration plasmatique de triglycérides au cours de sédation prolongée avec le propofol.

L'utilisation du propofol 2 % devrait permettre de limiter l'élévation des triglycérides. Ainsi McLeod et al. montrent que l'augmentation de la concentration de triglycérides reste modérée après une perfusion de propofol 2 % pendant 50 heures chez le patient polytraumatisé [27]. En réanimation polyvalente, Barrientos-Vega et al. observent une augmentation de la triglycéridémie chez 4 % des patients dans le groupe propofol 2 % contre 20 % dans le groupe propofol 1 % après une durée moyenne de sédation de 122 heures [37]. Après une séda-

tion de 48 heures, Sandiumenge et al. montrent une élévation significative de la triglycéridémie dans le groupe propofol 2 % par rapport au groupe midazolam, mais cette élévation est moins importante que celle observée avec le propofol 1 % [38].

De nouvelles formulations de propofol ont été proposées pour réduire le risque d'hypertriglycéridémie. En particulier, une émulsion contenant non seulement des triglycérides à longue chaîne mais des triglycérides à chaîne moyenne (Propofol Lipuro® 1 %, B.Braun) a été récemment évaluée mais n'a pas fait la preuve de sa supériorité [30]. Plus intéressant serait la mise au point de solutions non lipidiques de propofol, soit sous la forme d'une prodrogue hydrosoluble du propofol, soit par solubilisation en présence de cyclodextrines [39].

2.2. RISQUE INFECTIEUX

2.2.1. EPIDÉMIOLOGIE

L'émulsion lipidique dans laquelle le propofol est véhiculé est un milieu favorable à la croissance des micro-organismes. Il existe un risque potentiel d'infection lors de l'administration de propofol et plusieurs cas ont été rapportés en anesthésie (au moins 175, dont cinq décès). Les organismes les plus fréquemment imputés sont *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* [40]. Plusieurs études se sont intéressées au risque d'infection nosocomiale par contamination du propofol en réanimation. Ces études ne rapportent pas d'épisodes cliniques d'infection ou de colonisation pouvant être attribués à la perfusion de propofol lorsque les règles habituelles sont respectées [41, 42].

2.2.2. PRÉVENTION

Les recommandations des laboratoires pour la préparation et la perfusion du propofol permettent de limiter la contamination du propofol : préparation aseptique stricte du propofol et du matériel de perfusion ; injection le plus près possible de la veine ; usage unique et réservé à un seul patient pour une durée ne dépassant pas 12 heures après ouverture du consommable. Ces règles de préparation sont particulièrement importantes puisque la plupart des cas décrits ont pu être rattachés au non respect des recommandations préconisées par les fabricants [40]. L'utilisation des seringues pré-remplies de Diprivan® est également un facteur limitant la contamination.

L'addition d'une faible dose d'EDTA à la préparation lipidique permettrait de limiter la croissance bactérienne sans modifier les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du propofol, ni l'homéostasie du calcium ou du magnésium, au cours de la sédation en réanimation même chez l'insuffisant rénal [43-45]. Cette nouvelle préparation n'est pas disponible actuellement en Europe ; aux Etats-Unis où elle est commercialisée depuis 1996, aucun cas d'infection n'a été rapporté suite à son utilisation [46]. Dans le futur, les solutions non-lipidiques de propofol pourraient permettre de réduire encore plus ce risque [39].

3. AUTRES EFFETS

D'autres effets secondaires plus anecdotiques ont été signalés au cours de la sédation au long cours par le propofol. C'est le cas de la coloration anormale des urines voire d'autres sécrétions. La couleur des urines peut devenir verte ou marron dès le second jour d'administration du propofol. La substance responsable de cette décoloration serait un chromophore phénolique vert issu du métabolisme hépatique du propofol et excrété dans les urines. Cet effet

secondaire est bénin et n'est associé à aucun évènement clinique significatif ni aucune dysfonction rénale [47, 48].

D'autre part, les effets du propofol sur les phénomènes d'apoptose sont encore très débattus. Plusieurs travaux expérimentaux montrent que le propofol a des propriétés anti-apoptotiques ; celles-ci sont expliquées entre autre par un effet antioxydant de la molécule et une inhibition du pore mitochondrial de transition de perméabilité [49, 50]. A l'inverse, sur d'autres modèles, le propofol se comporte comme un inducteur d'apoptose [51]. Toutefois, l'impact de ces effets en pratique clinique (sepsis, neuro- ou cardio-protection) reste à préciser.

CONCLUSION

Le propofol est un agent de sédation couramment utilisé en réanimation et qui a fait la preuve de son efficacité et de sa maniabilité. Toutefois, divers effets secondaires graves ont été décrits après administration prolongée, en rapport avec la molécule elle-même (PRIS) ou avec l'émulsion lipidique (hypertriglycéridémie, infection). Cependant, le respect des règles de prescription en réanimation et une surveillance étroite des paramètres clinico-biologiques doivent permettre de limiter et de contrôler ces divers effets secondaires.

Ainsi, en sédation prolongée, il est recommandé de ne pas dépasser un débit de perfusion de $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ et de surveiller régulièrement (toutes les 72 heures environ) les lipides sériques voire les enzymes pancréatiques. De plus, le respect strict des règles de préparation du propofol doit permettre d'éviter toute contamination de l'émulsion lipidique. Enfin, Les nouvelles formulations du propofol devraient limiter plus encore ces effets secondaires graves.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramer MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2001;92:975-983
- [2] Barrientos-Vega R, Mar Sanchez-Soria M, Morales-Garcia C, Robas-Gomez A, Cuena-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997;25:33-40
- [3] Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491-499
- [4] Marinella MA. Lactic acidosis associated with propofol. *Chest* 1996;109:292
- [5] Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem* 2000;46:577-581
- [6] Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28:3071-3074
- [7] Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117-118
- [8] Kelly DF. Propofol-infusion syndrome. *J Neurosurg* 2001;95:925-926.
- [9] Friedman JA, Manno E, Fulgham JR. Propofol. *J Neurosurg* 2002;96:1161-1162
- [10] Ernest D, French C. Propofol infusion syndrome—report of an adult fatality. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:316-319
- [11] Koch M, De Backer D, Vincent JL. Lactic acidosis: an early marker of propofol infusion syndrome? *Intensive Care Med* 2004;30:522
- [12] Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417-1425

- [13] Rigoulet M, Devin A, Averet N, Vandais B, Guerin B. Mechanisms of inhibition and uncoupling of respiration in isolated rat liver mitochondria by the general anesthetic 2,6-diisopropylphenol. *Eur J Biochem* 1996;241:280-285
- [14] Branca D, Vincenti E, Scutari G. Influence of the anesthetic 2,6-diisopropylphenol (propofol) on isolated rat heart mitochondria. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1995;110:41-45
- [15] Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med* 2000;28:172-177
- [16] Cudic M, Ducrocq C. Transformations of 2,6-diisopropylphenol by NO-derived nitrogen oxides, particularly peroxynitrite. *Nitric Oxide* 2000;4:147-156
- [17] Stevanato R, Momo F, Marian M, Rigobello MP, Bindoli A, Bragadin M, et al. Effects of nitropropofol on mitochondrial energy-converting system. *Biochem Pharmacol* 2002;64:1133-1138
- [18] Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med* 1998;26:2087-2092
- [19] Mehta N, DeMunter C, Habibi P, Nadel S, Britto J. Short-term propofol infusions in children. *Lancet* 1999;354:866-867
- [20] Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001;357:606-607
- [21] 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
- [22] Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, Kennedy RH. Propofol-induced alterations in myocardial beta-adrenoceptor binding and responsiveness. *Anesth Analg* 1999;89:604-608
- [23] 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. *Intensive Care Med* 1996;22:997
- [24] Barclay K, Williams AJ, Major E. Propofol infusion in children. *BMJ* 1992;305:953
- [25] Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg* 2004;99:221-226
- [26] Gottardis M, Khunl-Brady KS, Koller W, Sigl G, Hackl JM. Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br J Anaesth* 1989;62:393-396
- [27] McLeod G, Dick J, Wallis C, Patterson A, Cox C, Colvin J. Propofol 2% in critically ill patients: effect on lipids. *Crit Care Med* 1997;25:1976-1981
- [28] Eddleston JM, Shelly MP. The effect on serum lipid concentrations of a prolonged infusion of propofol-hypertriglyceridaemia associated with propofol administration. *Intensive Care Med* 1991;17:424-426
- [29] Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs* 1995;50:636-657
- [30] Theilen HJ, Adam S, Albrecht MD, Ragaller M. Propofol in a medium- and long-chain triglyceride emulsion : pharmacological characteristics and potential beneficial effects. *Anesth Analg* 2002;95:923-929
- [31] Mateu J, Barrachina F. Hypertriglyceridaemia associated with propofol sedation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996;22:834-835
- [32] Possidente CJ, Rogers FB, Osler TM, Smith TA. Elevated pancreatic enzymes after extended propofol therapy. *Pharmacotherapy* 1998;18:653-655
- [33] Kumar AN, Schwartz DE, Lim KG. Propofol-induced pancreatitis: recurrence of pancreatitis after rechallenge. *Chest* 1999;115:1198-1199
- [34] Leisure GS, O'Flaherty J, Green L, Jones DR. Propofol and postoperative pancreatitis. *Anesthesiology* 1996;84:224-227
- [35] Nouri M, Martin D. Pancréatite postopératoire après chirurgie non abdominale. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:730-732
- [36] Bairaktari A, Raitsiou B, Kokolaki M, Mitselou M, Dritsas G, Dahabre G, et al. Respiratory failure after pneumonectomy in a patient with unknown hyperlipidemia. *Anesth Analg* 2001;93:292-293
- [37] Barrientos-Vega R, Sanchez-Soria MM, Morales-Garcia C, Cuena-Boy R, Castellano-Hernandez M. Pharmacoeconomic assessment of propofol 2% used for prolonged sedation. *Crit Care Med* 2001;29:317-322

- [38] Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, Sa Borges M, Peinado Rodriguez J, Alted Lopez E. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000;28:3612-3619
- [39] Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004;93:725-736
- [40] Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995;333:147-154
- [41] Bach A, Geiss HK. Propofol and postoperative infections. *N Engl J Med* 1995;333:1505-1506
- [42] Webb SA, Roberts B, Breheny FX, Gollidge CL, Cameron PD, van Heerden PV. Contamination of propofol infusions in the intensive care unit: incidence and clinical significance. *Anaesth Intensive Care* 1998;26:162-164.
- [43] Abraham E, Papadakos PJ, Tharratt RS, Hall JB, Williams GJ. Effects of propofol containing EDTA on mineral metabolism in medical ICU patients with pulmonary dysfunction. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S422-432
- [44] Herr DL, Kelly K, Hall JB, Ulatowski J, Fulda GJ, Cason B, et al. Safety and efficacy of propofol with EDTA when used for sedation of surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S452-462
- [45] Barr J, Zaloga GP, Haupt MT, Weinmann M, Murray MJ, Bandi V, et al. Cation metabolism during propofol sedation with and without EDTA in patients with impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S433-442
- [46] Hart B. 'Diprivan': a change of formulation. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:71-73
- [47] Bodenham A, Culank LS, Park GR. Propofol infusion and green urine. *Lancet* 1987;2:740
- [48] Motsch J, Schmidt H, Bach A, Bottiger BW, Bohrer H. Long-term sedation with propofol and green discolouration of the liver. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11:499-502
- [49] Sztark F, Ichas F, Ouhabi R, Dabadie P, Mazat JP. Effects of the anaesthetic propofol on the calcium-induced permeability transition of rat heart mitochondria: direct pore inhibition and shift of the gating potential. *FEBS Lett* 1995;368:101-104
- [50] Javadov SA, Lim KH, Kerr PM, Suleiman MS, Angelini GD, Halestrap AP. Protection of hearts from reperfusion injury by propofol is associated with inhibition of the mitochondrial permeability transition. *Cardiovasc Res* 2000;45:360-369
- [51] Tsuchiya M, Asada A, Arita K, Utsumi T, Yoshida T, Sato EF, et al. Induction and mechanism of apoptotic cell death by propofol in HL-60 cells. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1068-1074