New *iv* induction anaesthetics

D.H. Morison MB FRCP

The history of intravenous (*iv*) anaesthetic induction agents almost mirrors that of the 50 years of the Canadian Anaesthetists' Society.¹ While other agents were available before its introduction, thiopentone has been used for slightly more than 50 yr.² In fact, since its introduction, up until the present day, thiopentone has been considered as the standard against which other *iv* induction agents have to be judged.³ Over the past 50 yr many agents have been used to induce anaesthesia intravenously; however, only a few can be considered "true" *iv* induction agents. An ideal *iv* induction agent should include the following properties.⁴

- 1 Predictable, rapid *iv* induction (one arm-to-brain circulation).
- 2 Lack of cardiovascular and respiratory depression.
- 3 Rapid awakening (recovery).
- 4 Minimal side-effects.
- 5 Minimal anaphylactic reactions.

Intravenous agents

No *iv* agent that has been available is able to meet all these criteria. In fact, some have been withdrawn, such as alfathesin;⁵ never been available in Canada, i.e., etomidate;⁶ or never been used to a major extent – methohexitone.⁷ It is interesting to look at the reasons for the unavailability of the above. Alfathesin,⁵ a mixture of two steroids, was widely used in Europe and Canada before being withdrawn in the 1980's. Alfathesin, as with most of the other agents since thiopentone was not water soluble and, therefore, required a solvent. Alfathesin was formulated in cremophor EL and this formulation led to an unacceptably high incidence of anaphylactoid reactions.^{8,9}

Etomidate, also water insoluble, has a number of undesirable features, i.e., pain on injection, involuntary movements, nausea and vomiting but causes little cardiovascular depression.^{6,10} However, it has never been released in Canada and probably will not be because of its ability to cause adrenal suppression.¹¹ Another steroid-based agent, minaxolone, appeared promising especially as it was water soluble, but was never released due to problems with carcinogenesis in rats and relatively slow recovery times.¹²

A number of other *iv* drugs have been used to induce anaesthesia including benzodiazepines – diazepam, midazolam; narcotics – fentanyl, morphine and ketamine.

However, none of these really meet the criteria of a true *iv* induction agent particularly with regard to predictability and rapidity of induction, and speed of recovery and so will not be considered in this presentation.

Propofol

The recent introduction of propofol (2,6-disopropylphenol) has provided competition for thiopentone as the standard *iv* induction agent.¹³ Propofol is again not water soluble but its formulation in a lipid emulsion (10% soya bean oil, 1.2% egg phosphatide and 2.25% glycerol) has not produced the same anaphylactoid reactions as for alfathesin.¹⁴ Propofol will be examined under the criteria of an ideal *iv* induction agent and as compared primarily with thiopentone.

Induction

Propofol, in a dose of 2.5 mg · kg⁻¹, causes induction of anaesthesia in 40 sec compared with 38 sec for thiopentone (5 mg · kg⁻¹).¹³ This is when administered over 20 sec, but, in practice, propofol tends to be given more slowly than thiopentone, because of pain on injection. In another study examining speed of injection on induction time, the mean induction time ranged from 21.5 to 34.7 to 50.5 sec with injection speeds of 5, 20 and 60 sec respectively.¹⁵ Propofol is thus an acceptable alternative to thiopentone for situations where a rapid induction is essential, i.e., rapid-sequence induction.

Cardiovascular effects

Propofol is known to cause cardiovascular depression.¹⁶ Usually after induction with propofol there is a decrease in both heart rate and blood pressure. This decrease is typically in the range of 10–20% and transient; and recovers within five to ten min.¹⁶ These changes have been studied in greater depth in patients with coronary artery disease¹⁷ (Table I). The results indicate propofol may cause myocardial depression, but little change in systemic vascular resistance and may produce myocardial ischaemia in some patients with coronary artery disease. This may limit the use of propofol in such patients or other patients with unstable cardiovascular systems. However, recent studies have reported the use of propofol in patients

From McMaster University, Hamilton, Ontario.

TABLE I Haemodynamic changes in patients with coronary-artery disease receiving an induction dose of propofol $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ followed by an infusion at a rate of $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.¹⁸

	Pre-induction	30 min post-induction
Heart rate ($\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$)	65 ± 10	$73 \pm 12^*$
Systolic arterial pressure (mmHg)	139 ± 16	$114 \pm 22^*$
Diastolic arterial pressure (mmHg)	76 ± 5	$73 \pm 9^*$
Mean arterial pressure (mmHg)	98 ± 5	$83 \pm 13^*$
Mean pulmonary arterial pressure (mmHg)	16 ± 3	$14 \pm 3^*$
Pulmonary capillary wedge pressure (mmHg)	10.9 ± 3.1	$8.7 \pm 2.9^*$
Central venous pressure (mmHg)	5.1 ± 2.6	$4.3 \pm 2.2^*$
Cardiac index ($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$)	3.31 ± 0.43	$2.69 \pm 0.41^*$
Systemic vascular resistance ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	1.12 ± 0.15	1.14 ± 0.16

* $P < 0.05$.

undergoing coronary artery bypass grafting and when infusions of propofol are used hypotension can be avoided.^{18,19} Also studies on isolated rat myocardium did not indicate propofol induced any negative inotropic effect.²⁰

Respiratory effects

An induction dose of propofol will cause apnoea in a significant percentage of patients. In one study comparing $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of propofol with $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of thiopentone, 28% of the propofol group and 22% of the thiopentone had apnoea lasting >60 sec.¹³ In practice apnoea upon induction is not usually a problem as either the patient will tolerate ventilation by mask or tracheal intubation will be undertaken. Propofol is useful because of the low frequency of respiratory upsets, such as cough, hiccup or laryngospasm, associated with its use and would appear to be the preferential induction agent for use with laryngeal masks.^{21,39}

Recovery characteristics and pharmacokinetics

The increasing trend to day surgery makes it increasingly important to use anaesthetic agents that are associated with a rapid recovery. Thiopentone is classified as an ultra-short-acting barbiturate. However the relatively rapid recovery of consciousness after an induction dose of thiopentone is due to redistribution of the drug.²² As the elimination phase of thiopentone is long, its use is associated with a considerable "hang-over" effect. One of the main features that has been sought in new *iv* induction agents is rapid recovery without hangover. The only way this can be achieved is by a short elimination phase from either rapid breakdown or excretion of the

drug. Table II shows the pharmacokinetic characteristics for a number of *iv* induction agents.

Propofol has a short $t_{1/2\beta}$ of 44.9 min, a large volume of distribution ($5.1 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$) and rapid clearance ($29.1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) exceeding hepatic blood flow.²³ This pharmacokinetic profile would indicate that propofol should be associated with a rapid recovery. Many studies of recovery from propofol induction confirm this.²⁸⁻³² Typically, following propofol induction, patients are able to open their eyes rapidly (7.6 min) obey commands (8.8 min) and be oriented (9.6 min).¹³ Comparison among different studies is difficult because of differing anaesthetic techniques, drug doses and methods of measuring recovery. However, propofol consistently shows a more rapid recovery when used as a sole agent, by infusion or in combination with inhalation agents. The recovery characteristic for a study comparing patients for ambulatory surgery anaesthetized either with propofol $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ followed by an infusion at $6-9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ or thiopentone $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ followed by isoflurane (0.5-2.0%) are shown in Table III.²⁸ Patients are able to go home earlier after propofol anaesthesia than after the thiopentone-isoflurane technique. A characteristic of propofol recovery is the lack of hangover and sense of well-being. Psychomotor testing after propofol induction confirms these findings. One study comparing propofol $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ with thiopentone $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in a double-blind cross-over fashion in volunteers showed impairment after propofol for up to one hour and five hours for thiopentone.²⁹ The sense of well-being after propofol is more difficult to assess but patients have been studied at home up to 48 hr after propofol anaesthesia. Psychomotor testing confirmed that propofol is associated with a better outcome.³³ One interesting recent study compared propofol/nitrous oxide anaesthesia with desflurane $\pm$ nitrous oxide and the recovery characteristics were similar in both groups.³⁴ Desflurane is yet to be released and one of its potential advantages is a rapid recovery but propofol would appear to be comparable in this regard.

Side effects, special uses and contra-indications

Intravenous induction agents are associated with a number of side effects as follows:

Pain on injection

Many of the *iv* induction agents cause pain on injection probably because of the solvents used in non-water soluble agents or alkalinity for thiopentone. The incidence of pain on injection of propofol has varied from 8% to 45% depending upon the site of injection and other drugs used.^{13,35,36} The incidence of pain is higher with the use of veins in the dorsum of the hand (37.5%) than in the

TABLE II

	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	Volume of distribution (L · kg ⁻¹)	Clearance (ml · kg ⁻¹ · min ⁻¹)
Thiopentone ²²	8.5	62.7	2.5	3.4
Methohexitone ²²	5.6	58.3	2.2	10.9
Propofol ²³	2.2	44.9	5.1	29.1
Etomidate ²⁴	2.8	32.1	4.6	15.9 (est)
Alfathesin ²⁵ (alphaxolone)	≈0.2	90.5	1.48	10.9
Minaxolone ²⁶	2.11	47.2	1.65	25.9
Pregnanolone ²⁷	9–15	54–84	3.75–5.58	44–67

TABLE III Recovery characteristics (mean ± SD)²⁸

Recovery time (min)	Propofol	Thiopentone- isoflurane
Response to commands	3.7 ± 3.0*	6.2 ± 2.9
– Open eyes	4.2 ± 3.2*	6.7 ± 2.8
– Orientation	5.7 ± 3.3*	10.0 ± 5.6
– Able to sit	58 ± 23*	77 ± 35
– Able to stand	66 ± 24*	92 ± 38
– Home-ready	136 ± 77*	204 ± 101
Psychomotor tests		
– Perceptual speed	102 ± 36.5*	136 ± 54
– Tapping Board	104 ± 38	129 ± 55
– Maddox Wing	112 ± 42	140 ± 50

* $P < 0.05$ Propofol vs thiopentone-isoflurane.

forearm (2.5%).³⁵ Intravenous lidocaine (10 mg) injected just before propofol reduced the incidence of pain in this study to 17.5% when hand veins were used.

Nausea and vomiting (N+V)

The causes of nausea and vomiting after anaesthesia are multifactorial and include type of surgery, phase of the menstrual cycle, and anaesthetic agents. The use of propofol has been associated in many studies with a decreased incidence of nausea and vomiting and in some this finding has reached statistical significance.^{13,28,32,34} Many studies have been conducted in women of menstrual age without noting the time of menstrual cycle which has been shown to be an important factor in the incidence of postoperative N+V. One recent study has demonstrated that the incidence of postoperative N+V following a propofol, nitrous oxide anaesthetic differs according to the time of the menstrual cycle and this factor should be included as a variable in such studies.³⁷ The anti-emetic effect of a sub-hypnotic dose of propofol (10 mg) has been demonstrated in a comparative study with a placebo (intra-lipid).³⁸

Adrenal suppression

Etomidate, in doses as low as the recommended induction dose, 0.3 mg · kg⁻¹ inhibits adrenal steroidogenesis.⁴⁰ This limits its use as an induction agent and is one of the reasons it will probably not be released in Canada. Neither propofol nor thiopentone suppress cortisone production and the usual stress response is seen when these drugs are used in surgery.⁴¹

Special uses

SEDATION

Propofol has been studied for its potential as an *iv* sedative and has been approved in the USA for use in monitored anaesthesia care sedation. Doses, by infusion, of 4 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ of propofol allow for rapid adjustment of the level of sedation and quick recovery.⁴² Patient-controlled sedation has been investigated using propofol, in a fashion similar to patient-controlled analgesia. This use allowed for patient satisfaction with few side effects.⁴³

TOTAL INTRAVENOUS ANAESTHESIA (TIVA)

Propofol is one of the drugs, now available, that is making the use of TIVA more popular. It has been used in combination with a number of other drugs including alfentanil, fentanyl and also ketamine.^{18,44}

PORPHYRIA AND MALIGNANT HYPERTHERMIA

Propofol has been shown to be a safe induction agent for use in patients with porphyria and for those who are malignant hyperthermia susceptible.⁴⁵

Relative contra-indications

ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT)

Propofol has been shown to decrease epileptiform activity.⁴⁶ The duration of seizures are shortened when propofol is used as an induction agent for ECT and therefore its use may not be advisable in these procedures.⁴⁷

CAESAREAN SECTIONS

Propofol would appear to be a promising agent for use at induction in Caesarean sections under general anaesthesia.^{48,49} However, in one study comparing thiopentone and propofol, the infants in the propofol group had lower Apgar scores and 25% were hypotonic one hour after birth.⁵⁰ Therefore at present propofol would not appear to offer clinical advantages over thiopentone in this situation.

Anaphylactic reactions

Intravenous induction agents have always been associated with an incidence of allergic reactions but the high incidence associated with the use of alfathesin led to its withdrawal by the manufacturer. The solvent, cremophor EL, which was used for alfathesin, was considered to bear a major responsibility for these reactions.^{8,9} Thus the initial formulation of propofol in cremophor EL was soon changed to the present lipid vehicle to decrease the possibility of such anaphylaxis. This formulation is not associated with histamine release. There are only a few reports of anaphylaxis associated with the use of propofol.^{51,52} Therefore, while an anaphylactic reaction is a possibility during its use, specific precautions do not usually need to be taken unless there is a history of previous reactions to propofol or one of its components, i.e., intralipid.

Pregnanolone

Propofol is the newest *iv* induction agent that has been released for use. Interest continues in the development of newer agents which might have a decreased number of side effects while at least maintaining the rapid recovery profile of propofol. One agent which has reached preliminary trial status in humans is pregnanolone. This is a steroid-based drug, as was alfathesin. However, pregnanolone is not dissolved in cremophor EL but in a soya bean oil, and glyceride mixture similar to propofol.⁵³ When used in volunteers its induction time was rapid (one minute), but the eyelash reflex was found to be an unreliable sign of induction. At induction, mean arterial pressure decreased and heart rate increased to a moderate degree and there was a low incidence of apnoea.⁵⁴ In the first reported study on patients similar findings were reported and no pain on injection was noted.⁵⁵ Recovery times have not been reported. Its initial pharmacokinetic profile (Table II) indicates they might be comparable to propofol, $t_{1/2\beta}$ being slightly longer, but with a higher clearance rate.²⁷ The initial studies indicate pregnanolone will undergo further investigation but it is too early to know if it will ever be released for general use.

References

- 1 Gordon RA, (Ed.). A report on Canadian anaesthesia and the Canadian anaesthetists' society. *Can Anaesth Soc J* 1956; 3: 182.
- 2 Lundy JS, Adams RC. Intravenous Anesthesia. *Anesthesiology* 1940; 1: 145-52.
- 3 Calverley RK. Anesthesia as a specialty: past, present, and future. *Clinical Anesthesia, Introduction*: 24-5.
- 4 White PF, Schafer AS. Clinical pharmacology and uses of injectable anesthetic and analgesic drugs. In: Wetcheler BV (Ed.). *Outpatient Anesthesia*, vol 2, p. 38. Philadelphia, JB Lippincott, 1988.
- 5 Dunn GL, Houlton PJ, Morison DH, Rajagopalan R. A comparative assessment of alfathesin for use in outpatient anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1978; 25: 125-30.
- 6 Morison DH, Dunn GL, De Graft-Johnson A. Alfathesin and etomidate for minor outpatient anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: 622-6.
- 7 Doze VA, Westphal LM, White PF. Comparison of propofol with methohexital for outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 1189-95.
- 8 Vanezis P. Death after alfathesin. *The Practitioner*, Feb 1979; 222: 249-51.
- 9 Clarke RSJ, Dundee JW, Garrett RT, McArdle GK, Sutton JA. Adverse reactions to intravenous anaesthetics. *Anaesthesia* 1975; 47: 575-85.
- 10 Weiss-Bloom LJ, Reich DL. Haemodynamic responses to tracheal intubation following etomidate and fentanyl for anaesthetic induction. *Can J Anaesth* 1992; 39: 780-5.
- 11 Duthie D, Fraser R, Nimmo W. Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth* 1985; 57: 156-9.
- 12 Dunn GL, Morison DH, McChesney J, Pine W. An early clinical assessment of the steroid anaesthetic minaxolone. *Can Anaesth Soc J* 1980; 27: 140-5.
- 13 Dunn GL, Morison DH. Diprivan (propofol) and thiopental as induction agents in dental outpatients. *Seminars in Anesthesia*, 1988; Vol VII: 26-8.
- 14 Laxenaire M-C, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant J-L. Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (diprivan). *Anesthesiology* 1992; 77: 275-80.
- 15 Rolly G, Versichelen L, Huyghe L, Mungroop H. Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using propofol. *Br J Anaesth* 1985; 57: 743-6.
- 16 Kay NH, Uppington J, Sear JW, Allen MC. Use of an emulsion of ICI 35868 (propofol) for induction and maintenance of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1985; 57: 736-42.
- 17 Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kettler D, Khambatta H.J. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1986; 58: 969-75.
- 18 Manara AR, Monk CR, Bolsin SN, Prys-Roberts C. Total

- I.V. anaesthesia with propofol and alfentanil for coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 1991; 66: 716–8.
- 19 Vermeyen KM, De Hert SG, Erpels FA, Adriaensen HF. Myocardial metabolism during anaesthesia with propofol – low dose fentanyl for coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 1991; 66: 504–8.
- 20 Riou B, Besse S, Lecarpentier Y, Viars P. In vitro effects of propofol on rat myocardium. *Anesthesiology* 1992; 76: 609–16.
- 21 Brown GW, Patel N, Ellis FR. Forum: comparison of propofol and thiopentone for laryngeal mask insertion. *Anaesthesia* 1991; 46: 771–2.
- 22 Hudson RJ, Stanski DR, Burch PG. Pharmacokinetics of methohexital and thiopental in surgical patients. *Anesthesiology* 1983; 59: 215–9.
- 23 Kay NH, Sear JW, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol in patients undergoing surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1075–9.
- 24 Ambre JJ, Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Gross EG. Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Fed Proc* 1977; 36: 997.
- 25 Sear JW, Prys-Roberts C, Gray AJG, Walsh EM, Curnow JSH, Dye J. Infusions of minaxolone to supplement nitrous oxide-oxygen anaesthesia. A comparison with althesin. *Br J Anaesth* 1981; 53: 339–50.
- 26 Dunn GL, Morison DH, McChesney J, Pine W, Kumana CR, Gupta RN. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of minaxolone. *J Clin Pharmacol* 1982; 22: 316–20.
- 27 Carl P, Hogskilde S, Nielsen JW, et al. Pregnanolone emulsion. *Anaesthesia* 1990; 45: 189–97.
- 28 Korttila K, Ostman P, Faure E, et al. Randomized comparison of recovery after propofol-nitrous oxide versus thiopentone-isoflurane-nitrous oxide anaesthesia in patients undergoing ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 400–3.
- 29 Korttila K, Nuotto EJ, Lichtor JL, Ostman PL, Apfelbaum J, Rupani G. Clinical recovery and psychomotor function after brief anaesthesia with propofol or thiopental. *Anesthesiology* 1992; 76: 676–81.
- 30 Nightingale JJ, Lewis IH. Recovery from day-case anaesthesia: comparison of total I.V. anaesthesia using propofol with an inhalation technique. *Br J Anaesth* 1992; 68: 356–9.
- 31 Ryom C, Flarup M, Suadicani P, Palm T, Mikkelsen S, Gyntelberg F. Recovery following thiopentone or propofol anaesthesia assessed by computerized coordination measurements. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 540–5.
- 32 Chittleborough MC, Osborne GA, Rudkin GE, Vickers D, Leppard PI, Barlow J. Double-blind comparison of patient recovery after induction with propofol or thiopentone for day-case relaxant general anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20: 169–73.
- 33 Sanders LD, Clyburn PA, Rosen M, Robinson JO. Propofol in short gynaecological procedures. *Anaesthesia* 1991; 46: 451–5.
- 34 Rapp SE, Conahan TJ, Pavlin DJ, et al. Comparison of desflurane with propofol in outpatients undergoing peripheral orthopedic surgery. *Anesth Analg* 1992; 75: 572–9.
- 35 McCulloch MJ, Lees NW. Assessment and modification of pain on induction with propofol (Diprivan). *Anaesthesia* 1985; 40: 1117–20.
- 36 Hiller A, Saarnivaara L. Injection pain, cardiovascular changes and recovery following induction of anaesthesia with propofol in combination with alfentanil or lignocaine in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 564–8.
- 37 Beattie WS, Buckley DN. Influence of menstrual cycle on postoperative nausea and vomiting after propofol anaesthetic. *Anesthesiology* 1992; 77: 3A.
- 38 Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992; 74: 539–41.
- 39 MacKenzie N, Grant IS. Comparison of the new emulsion formulation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day cases. *Br J Anaesth* 1985; 57: 725–31.
- 40 Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ. Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology* 1984; 61: 652–6.
- 41 Fragen RJ, Weiss HW, Molteni A. The effect of propofol on adrenocortical steroidogenesis: a comparative study with etomidate and thiopental. *Anesthesiology* 1987; 66: 839–42.
- 42 Kestin IG, Harvey PB, Nixon C. Psychomotor recovery after three methods of sedation during spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 675–81.
- 43 Osborne GA, Rudkin GE, Curtis NJ, Vickers D, Craker AJ. Intra-operative patient-controlled sedation. *Anaesthesia* 1991; 46: 553–6.
- 44 Guit JBM, Koning HM, Coster ML, Niemeijer RPE, Mackie DP. Ketamine as analgesic for total intravenous anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1991; 46: 24–7.
- 45 McKenzie AJ, Couchman KG, Pollack N. Propofol is a “safe” anaesthetic agent in malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesth Intens Care* 1992; 20: 165–8.
- 46 Drummond JC, Iragui-Madoz VJ, Alksne JF, Kalkman CJ. Masking of epileptiform activity by propofol during seizure surgery. *Anesthesiology* 1992; 76: 652–4.
- 47 Rampton AJ, Griffin RM, Stuart CS, Durcan JJ, Huddy NC, Abbot MA. Comparison of methohexital and propofol for electroconvulsive therapy: effects on hemodynamic responses and seizure duration. *Anesthesiology* 1989; 70: 412–7.
- 48 Moore J, Bill KM, Flynn RJ, McKeating KT, Howard PJ. A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 753–7.
- 49 Valtonen M, Kanto J, Rosenberg P. Comparison of pro-

- propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective Caesarean section. *Anaesthesia* 1989; 44: 758-62.
- 50 *Celleno D, Capogna G, Tomassetti M, Costantino P, Di Feo G, Nisini R.* Neurobehavioural effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. *Br J Anaesth* 1989; 62: 649-54.
- 51 *de Leon-Casasola OA, Weiss A, Lema MJ.* Anaphylaxis due to propofol. *Anesthesiology* 1992; 77: 384-6.
- 52 *McHale SP, Konieczko K.* Anaphylactoid reaction to propofol. *Anaesthesia* 1992; 47: 864-5.
- 53 *Hogskilde S, Wagner J, Carl P, Sorensen MB.* Anaesthetic properties of pregnanolone emulsion. *Anaesthesia* 1987; 42: 1045-50.
- 54 *Gray H StJ, Holt BL, Whitaker DK, Eadsforth P.* Preliminary study of a pregnanolone emulsion (Kabi 2213) for I.V. induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 68: 272-6.
- 55 *Powell H, Morgan M, Sear JW.* Pregnanolone: a new steroid intravenous anaesthetic. *Anaesthesia* 1992; 47: 287-90.

Les nouveaux agents intraveineux d'induction

D.H. Morison MB FRCP

L'histoire des agents d'induction intraveineux (*iv*) reflète bien les 50 ans de la Société canadienne des anesthésistes.¹ Tout en n'étant pas le seul agent disponible, c'est le thiopentone qu'on utilise le plus depuis 50 ans.² Depuis son introduction jusqu'à ce jour, il est considéré comme le standard auquel on compare tous les autres agents.³ De ceux-ci, peu sont considérés comme de véritables agents d'induction *iv* dont les propriétés idéales seraient les suivantes:⁴

- 1 Induction prévisible et rapide.
- 2 Absence de dépression respiratoire et cardio-vasculaire.
- 3 Réveil rapide.
- 4 Effets secondaires minimes.
- 5 Réactions anaphylactiques minimes.

Les agents *iv*

Aucun agent *iv* n'a jamais rencontré tous ces critères. Plusieurs ont été même retirés du marché, comme l'alfatésine,⁵ certains n'ont jamais été disponibles au Canada comme l'étomidate,⁶ ou n'ont jamais fait l'objet d'un usage courant comme le méthohéxital.⁷ Il est intéressant d'y regarder de plus près.

L'alfatésine, un mélange de deux stéroïdes, a été utilisée en Europe et au Canada avant son retrait dans les années 80. Comme la plupart des agents qui ont suivi le thiopentone, l'alfatésine était insoluble dans l'eau. Un autre solvant devenant nécessaire, on utilisa le chrémophor EL avec, comme conséquence, une incidence élevée de réactions anaphylactiques.^{8,9}

L'étomidate, bien qu'il soit soluble dans l'eau, présente un nombre élevé de caractéristiques défavorables comme la douleur à l'injection, les mouvements involontaires, la nausée et les vomissements. Par contre, il cause peu de dépression cardio-vasculaire.^{6,10} Il n'a jamais été vendu au Canada à cause de son effet adrénosuppresseur.¹¹ Un autre agent stéroïdien, le minaxolone a semblé prometteur grâce à sa solubilité aqueuse mais n'a jamais atteint l'usage clinique en raison de sa carcinogénicité chez le rat et son élimination lente.¹²

On a utilisé d'autres produits pour induire l'anesthésie *iv* dont des benzodiazépines – le diazepam, le midazolam; des opiacés – le fentanyl, la morphine, et la kétamine. Cependant, aucun des ces produits ne rencontre les critères d'un agent d'induction *iv*, particulièrement en ce qui

a trait à la prévisibilité de ses effets, à la vitesse d'induction et la lenteur du réveil. Ils ne feront donc pas partie de la présente communication.

Le propofol

Le propofol (2,6-disopropylphénol) est une addition récente qu'on peut comparer avec le thiopentone comme agent d'induction *iv* standard.¹³ Le propofol n'est pas soluble dans l'eau mais sa préparation dans une émulsion lipidique (10% huile de soya, 11,2% de phosphatide d'oeuf et 2,25% glycérol) n'a pas causé de réactions anaphylactiques comme l'alfatésine.¹⁴ Le propofol sera étudié avec les critères d'un agent d'induction *iv* et comparé au thiopentone.

La induction

Le propofol, à la dose de 2,5 mg · kg⁻¹ produit l'induction de l'anesthésie en 40 secondes comparativement à 38 secondes pour le thiopentone (5 mg · kg⁻¹),¹³ lorsqu'on l'administre en plus de 20 secondes. En pratique, il est administré plus lentement que le thiopentone par crainte de la douleur à l'injection. Dans une autre étude qui étudie l'influence de la vitesse d'injection sur la durée de l'induction, la vitesse moyenne de l'induction s'étalait entre 21,5, 34,7 et 50,5 secondes pour des vitesses d'injection de 5, 20 et 60 secondes.¹⁵ Le propofol est donc une alternative valable au thiopentone lorsqu'une induction rapide est essentielle.

Effets cardio-vasculaires

On sait que le propofol déprime le système cardio-vasculaire.¹⁶ Après l'induction au propofol, on constate ordinairement une baisse de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Cette diminution de l'ordre de 10 à 20% est transitoire et le réveil survient en-deça de cinq à dix minutes.¹⁶ On a étudié plus profondément ces changements chez le coronarien¹⁷ (voir le Tableau I). Les résultats de l'étude montrent que le propofol entraîne une dépression myocardique sans changements majeurs de la résistance vasculaire systémique. Le propofol peut aussi provoquer de l'ischémie myocardique chez le coronarien. Ces effets en limitent l'utilisation chez ces patients ou chez tous ceux dont le système cardio-vasculaire est instable. Malgré tout, des études récentes rapportent

TABLEAU I Changements hémodynamiques chez le coronarien après une dose d'induction de propofol $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ suivie d'une perfusion de $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.¹⁸

	Pré-induction	30 min post-induction
Fréquence cardiaque (bpm)	65 ± 10	$73 \pm 12^*$
Pression artérielle systolique (mmHg)	139 ± 16	$114 \pm 22^*$
Pression artérielle diastolique (mmHg)	76 ± 5	$73 \pm 9^*$
Pression artérielle moyenne	98 ± 5	83 ± 13
Pression pulmonaire artérielle moyenne (mmHg)	16 ± 3	$14 \pm 3^*$
Pression pulmonaire capillaire bloquée (mmHg)	$10,9 \pm 3,1$	$8,7 \pm 2,9^*$
Pression veineuse centrale (mmHg)	$5,1 \pm 2,6$	$4,3 \pm 2,2^*$
Index cardiaque ($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$)	$3,31 \pm 0,43$	$2,69 \pm 0,41^*$
Résistance vasculaire systémique ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	$1,12 \pm 0,15$	$1,14 \pm 0,16$

* $P < 0,05$.

son utilisation en chirurgie des coronaires. S'il est utilisé en perfusion au lieu de bolus on évite, semble-t-il, l'hypotension.^{18,19} Sur le myocarde isolé de rat, on n'a pas démontré d'effets inotropes négatifs importants.²⁰

Effets respiratoires

Une dose d'induction de propofol produit de l'apnée dans un pourcentage significatif de cas. Dans une étude où on compare $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de propofol avec $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de thiopentone, une période d'apnée de plus 60 secondes survient dans 28% du groupe propofol, contre 22% du groupe thiopentone.¹³ En pratique comme le patient demeure facile à ventiler ou comme il sera intubé sans délai, cette apnée est banale. Le propofol provoque peu d'effets respiratoires défavorables, tels la toux, le hoquet ou le laryngospasme. Il semble l'agent d'induction tout indiqué si on décide d'utiliser un masque laryngé.^{21,39}

Caractéristiques du réveil et pharmacocynétique du propofol

La popularité toujours croissante de la chirurgie d'un jour souligne l'importance d'un réveil précoce. Le thiopentone est reconnu comme un barbiturique à action ultra-courte. Après une dose d'induction de thiopentone, le retour rapide de la conscience est dû à une redistribution rapide qui provoque une chute de la concentration plasmatique.²² Comme la phase d'élimination du thiopentone est longue, il s'ensuit un effet d'obnubilation prolongée. Cette caractéristique est indésirable pour l'obtention d'un réveil rapide. Pour l'éviter, il faut utiliser un agent dont la phase d'élimination est courte, soit par dégradation, soit par excrétion rapide. Le Tableau II nous montre les

caractéristiques pharmacocynétiques de quelques agents d'induction *iv*.

Le propofol a un $T_{1/2\beta}$ court (44,9 min), un grand volume de distribution ($5,1 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$) et une clearance rapide ($29 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) laquelle excède le débit sanguin hépatique.²³ Ce profil pharmacocynétique caractérise le réveil rapide. Plusieurs études sur la rapidité du réveil après l'induction au propofol confirment cette thèse.²⁸⁻³² Avec l'induction au propofol, les patients ouvrent les yeux après 7,6 min, obéissent aux ordres après 8,8 min et sont orientés en 9,6 min.¹³ Il est difficile de comparer plusieurs études entre elles à cause de techniques différentes, de la posologie et des méthodes de mesure utilisées. Cependant, avec le propofol, le patient se réveille plus rapidement, qu'on l'utilise comme agent unique, en perfusion ou en association avec des inhalatoires. Une étude de la récupération réalisée chez des patients ambulatoires anesthésiés soit avec propofol $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ suivi d'une perfusion à $6-9 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, soit avec thiopentone $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ suivi d'isoflurane (0,5-2,0%) donne les résultats qui paraissent au Tableau III.²⁸ Ceci démontre que les patients sont aptes à retourner chez eux après l'anesthésie au propofol plus tôt qu'après l'anesthésie au thiopental-isoflurane. Après propofol, le réveil s'est caractérisé par l'absence d'obnubilation prolongée et une sensation de bien-être. Les tests psychomoteurs réalisés après propofol confirment la première de ces observations: réalisée chez des volontaires, une étude croisée à double inconnue comparant propofol $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ avec thiopentone $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ démontre une altération de l'activité psychomotrice qui se prolonge jusqu'à une heure avec propofol et jusqu'à cinq heures avec thiopentone. La sensation de bien-être que procure le propofol est plus difficile à évaluer mais cet effet favorable est noté jusqu'à 48 heures après l'anesthésie chez des patients revenus à leur domicile. Les test psychomoteurs confirment que le propofol est associé à un meilleur devenir.³³ Une étude récente compare propofol-protoxyde avec desflurane-protoxyde: la qualité du réveil est identique pour les deux groupes.³⁴ Le desflurane attend toujours la commercialisation mais il semble qu'un de ses avantages soit une récupération rapide identique à celle du propofol.

Effets secondaires, utilisation spéciale et contre-indications

Les agents d'induction *iv* présentent des effets secondaires:

Douleur à l'injection

Plusieurs agents d'induction *iv* provoquent de la douleur à l'injection. Lorsqu'il s'agit d'agents insolubles, c'est le solvant qui est en cause; dans le cas du thiopentone, lui-même soluble dans l'eau, c'est l'alcalinité qui est en cause. L'incidence de douleur à l'injection varie de 8% à 45%

TABLEAU II

	$T_{1/2\alpha}$ (min)	$T_{1/2\beta}$ (min)	Volume de distribution	Clearance (ml · kg ⁻¹ · min ⁻¹)
Thiopentone ²²	8,5	62,7	2,5	3,4
Methohexital ²²	5,6	58,3	2,2	10,9
Propofol ²³	2,2	44,9	5,1	29,1
Etomidate ²⁴	2,8	32,1	4,6	15,9 (cal.)
Alfatesine ²⁵ (alphaxolone)	≈0,2	90,5	1,48	10,9
Minaxolone ²⁶	2,11	47,2	1,65	25,9
Pregnanolone ²⁷	9-15	54-84	3,75-5,58	44-67

TABLEAU III Caractéristiques du réveil (moyenne ± ET)

Moment de la récupération (min)	Propofol	Thiopentone- isoflurane
Réponse aux ordres	3,7 ± 3,0*	6,2 ± 2,9
- Ouverture des yeux	4,2 ± 3,2*	6,7 ± 2,8
- Orientation	5,7 ± 3,3*	10,0 ± 5,6
- Capacité de s'asseoir	58 ± 23*	77 ± 35
- Capacité de se lever	66 ± 24*	92 ± 38
- Aptitude à quitter	136 ± 77*	204 ± 101
Tests psychomoteurs		
- Vitesse de perception	102 ± 36,5*	136 ± 54
- « Tapping board »	104 ± 38	129 ± 55
- « Maddox wing »	112 ± 42	140 ± 50

$P < 0,05$ propofol vs thiopentone-isoflurane.

selon le site ou l'association à d'autres drogues.^{13,35,36} L'incidence de la douleur est plus élevée sur le dos de la main (37%) qu'à l'avant-bras (2,5%).³⁵ La lidocaïne 10 mg *iv* injectée immédiatement avant le propofol dans une veine du dos de la main ramène l'incidence de la douleur à 17,5%.

Nausées et vomissements (N.V.)

Plusieurs facteurs sont responsables des nausées et vomissements post-anesthésiques. Ils sont: le type de chirurgie, la phase du cycle menstruel et les agents anesthésiques utilisés. Dans plusieurs études, on associe l'usage du propofol avec une baisse importante de l'incidence des N.V.^{18,28,31,34} Plusieurs études ont été réalisées chez des patientes d'âge menstruel sans tenir compte de la période du cycle. Une étude récente démontre l'existence d'une relation entre la période du cycle menstruel et les N.V. postopératoires après l'anesthésie propofol-protoxyde d'azote. Ce facteur doit être inclus parmi les variables dans toute étude sur le sujet.³⁷ Une autre comparant le propofol avec un placebo (Intralipid) étude révèle les effets anti-émétiques d'une dose sous-hypnotique de propofol.³⁸

L'inhibition surrénalienne

L'étomidate à la dose recommandée pour l'induction (0,3

mg · kg⁻¹) inhibe la sécrétion de stéroïdes par la surrénale.⁴⁰ Cet effet en limite l'usage comme agent d'induction et c'est la raison pour laquelle l'étomidate n'atteindra peut-être jamais notre marché. Ni le propofol, ni le thiopentone ne suppriment la production de cortisone et n'interfère avec la réaction au stress.⁴¹

Utilisation spéciale

SÉDATION

On a étudié l'utilisation du propofol comme sédatif *iv* et il est maintenant approuvé aux U.S.A. pour sédation monitorée. Le niveau de sédation produit par une perfusion de propofol 4 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ peut être modifié rapidement et au besoin l'arrêt de la perfusion sera suivi d'un réveil immédiat.⁴² La sédation auto-contrôlée sous propofol dans une mode ACP a été trouvée satisfaisante et sans effets secondaires.⁴³

ANESTHÉSIE INTRAVEINEUSE INTÉGRALE

L'anesthésie intraveineuse intégrale est possible grâce au propofol. On l'associe à l'alfentanil, au fentanyl et même à la kétamine.^{18,44}

PORPHYRIE ET HYPERTHERMIE MALIGNE

On a démontré la sécurité du propofol dans la porphyrie et la susceptibilité à l'hyperthermie maligne.⁴⁵

Contre-indications relatives

LA SISMOTHÉRAPIE

Le propofol diminue l'activité épileptiforme.⁴⁶ La durée des crises convulsives est abrégée par le propofol en sismothérapie. Il n'est pas considéré comme un choix judicieux pour ce type de thérapie.⁴⁷

LA CÉSARIENNE

On pourrait penser que le propofol serait l'agent d'induction de choix pour la césarienne sous anesthésie générale.^{48,49} Cependant, dans une étude qui compare le

propofol au thiopentone comme agent d'induction pour cette intervention, les enfants ont des indices d'Apgar plus bas et 25% sont hypotoniques une heure après la naissance.⁵⁰ Présentement, le propofol ne semble pas offrir d'avantages cliniques importants sur le pentothal pour cette intervention.

Les réactions anaphylactiques

Les agents d'induction *iv* ont toujours été associés avec une incidence élevée de réactions allergiques. C'est pour cette raison que le manufacturier a dû retirer l'alfatésine de la circulation. On a considéré que le solvant de l'alfatésine, le crémosphor EL, était le responsable de ces réactions.^{8,9} L'anaphylaxie est rarement rapportée avec le propofol.^{50,51} Bien qu'une réaction anaphylactique soit toujours possible, on n'a pas à prendre de précautions spéciales à moins d'antécédents de réactions au propofol ou à une de ses composantes comme l'Intralipid.

Le prégnanolone

Le propofol demeure le dernier-né des agents d'induction accepté pour usage clinique. On continue quand même à s'intéresser au développement de nouveaux agents qui présenteraient moins d'effets secondaires tout en gardant le profil favorable du propofol pour la qualité du réveil. Un agent subit actuellement des essais préliminaires chez l'humain: c'est le prégnalonone, produit apparenté aux stéroïdes comme l'alfatésine. Le prégnanolone n'est pas dissout dans le chrémopor EL mais dans une mixture d'huile de soya et de glycéride, comme le propofol.⁵³ Chez des volontaires, l'induction a été rapide (une minute environ), mais on a trouvé que le réflexe palpébral ne peut être recherché parce que non fiable. La pression artérielle moyenne baisse et la fréquence cardiaque augmente de façon modérée avec une faible incidence d'apnée.⁵⁴ La première étude sur l'homme présente les mêmes observations mais on ne mentionne pas de douleur à l'injection.⁵⁵ Comme on ne parle pas de la vitesse de récupération, il est impossible d'affirmer qu'elle est rapide. Son profil pharmacocynétique initial tel qu'on peut le voir sur la Tableau II le montre comparable au propofol: le $T_{1/2\beta}$ est un peu plus prolongé mais la clearance est plus rapide.²⁷ Les études initiales permettent de croire qu'on continuera les recherches sur le prégnanolone mais il ne fut pas s'attendre à une autorisation prochaine pour utilisation clinique.

Références

(Voir page R12)