

Agents anesthésiques intraveineux

E. Albrecht

- Il existe plusieurs agents anesthésiques intraveineux : thiopental, méthohexital, propofol, étomidate, kétamine, midazolam. Dans beaucoup de pays, le thiopental et le méthohexital ne sont plus disponibles; la dexmé-détomidine est traitée dans le chapitre « Système Nerveux Autonome ».
- Le tableau 6.1 présente les effets systémiques de ces agents, le tableau 6.2 leurs indications.

Thiopental

- Noms commerciaux : Nesdonal[®], Pentothal[®].

Structure chimique

- Le thiopental est un dérivé de l'acide barbiturique.
- La substitution du groupe phényl en position C5 détermine la puissance hypnotique et l'action anticonvulsivante (figure 6.1).
- La présence d'un atome de soufre (*thiobarbiturique*) au lieu d'un atome d'oxygène contribue à augmenter la liposolubilité, donc la puissance du médicament.

Mécanisme d'action

- Le thiopental inhibe la transmission des neurotransmetteurs excitateurs cholinergiques et facilite la transmission des neurotransmetteurs inhibiteurs qui se lient aux récepteurs GABA_A (acide gamma-aminobutyrique).

Pharmacocinétique

- Le pKa du thiopental est de 7,6 et le pH de la solution reconstituée de 10,8. Le pH alcalin s'explique parce qu'il s'agit d'un acide faible dissous dans du carbonate de sodium : le thiopental se retrouve sous forme de sel ionisé et hydrosoluble; il doit être dissous dans de l'eau pure, et non dans du Ringer-lactate ou du NaCl.

Tableau 6.1.

Effets systémiques des différents agents anesthésiques.

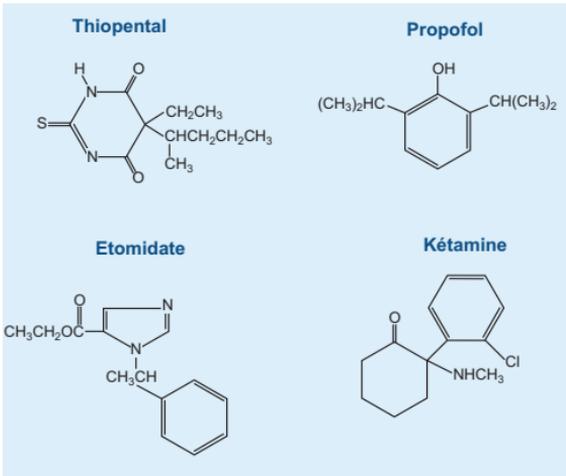
Agent anesthésique intraveineux	PAM	FC	DC	PAP	Ventilation spontanée	DSC	Cons. O ₂ SNC	PIC
Thiopental	↓↓	↑↑	↓	N	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Propofol	↓↓↓	↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Étomidate	N	↑	N	N	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Kétamine	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↓	↑↑↑	↑	↑↑↑
Benzodiazépines	↓↓	↑	N	↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓

La stabilité hémodynamique à l'induction est inversement proportionnelle à la vitesse d'administration du médicament. Cons. O₂ SNC : consommation cérébrale d'O₂; DSC : débit sanguin cérébral; FC : fréquence cardiaque; PAM : pression artérielle moyenne; PAP : pression artérielle pulmonaire; PIC : pression intracrânienne.

D'après Chassot PG, Pierrel N, Précis d'anesthésie cardiaque, *www.pac4.ch*, 2014.

Tableau 6.2.**Indications à l'utilisation des différents agents anesthésiques intraveineux.**

Agent anesthésique intraveineux	Indication
Thiopental	Induction de l'anesthésie lors de chirurgie de moyenne ou longue durée Induction à séquence rapide lors d'estomac plein Induction à séquence rapide lors de césarienne
Propofol	Induction et maintien de l'anesthésie lors de chirurgie ambulatoire (opérations de courte et moyenne durée) Induction lors d'utilisation du masque laryngé Induction et maintien lors d'antécédents de nausées et vomissements postopératoires Maintien de l'anesthésie lors de contre-indication aux halogénés Sédation peropératoire ou en réanimation
Étomidate	Induction lors d'hypovolémie Induction lors de cardiopathie
Kétamine	Induction lors d'hypovolémie
Midazolam	Prémédication Sédation peropératoire ou en réanimation

**Figure 6.1.****Structure moléculaire du thiopental, du propofol, de l'étomidate et de la kétamine.**

- Au pH physiologique, 60 % de la substance se trouve sous forme non ionisée; le taux de liaison aux protéines plasmatiques (albumine) est de 80 %.
- Le thiopental subit un métabolisme hépatique et une excrétion rénale.
- Après l'administration d'un bolus, sa durée d'action dépend du phénomène de redistribution et non de l'élimination : la substance diffuse d'abord rapidement dans les organes richement vascularisés (cerveau, cœur, foie, rein, glandes endocrines), puis plus lentement dans les organes moins bien vascularisés (muscle, graisse, peau). C'est le phénomène de redistribution applicable à l'ensemble des agents anesthésiques intraveineux (figure 6.2); un bolus de thiopental produit une perte de conscience lorsque la concentration cérébrale est suffisamment élevée. Le patient se réveille après 3 à 5 min à cause du phénomène de redistribution. En revanche, lorsqu'on

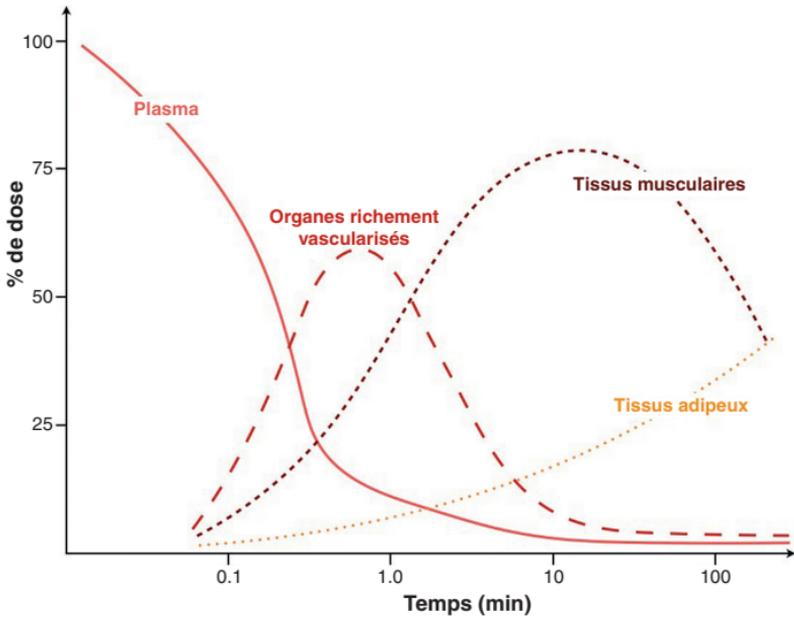


Figure 6.2.
Redistribition du thiopental.

Le thiopental diffuse d'abord dans les organes richement vascularisés (cerveau, cœur, foie, rein, glandes endocrines), puis il est redistribué vers les organes faiblement vascularisés (tissus musculaires puis tissus adipeux).

administre plusieurs bolus de suite, les tissus faiblement vascularisés se saturent et le phénomène de redistribution est beaucoup plus lent. Le réveil dépendra alors du métabolisme hépatique, caractérisé par une demi-vie de 10 à 12 h; en raison d'accumulation en cas de réinjection ou de perfusion, le thiopental n'est pas utilisé pour l'entretien de l'anesthésie :

- la demi-vie de redistribution α du thiopental est de 3–5 min, la demi-vie d'élimination β est de 3–12 h;
- lors de l'augmentation de la fraction libre (choc hypovolémique, hypoalbuminémie) ou de la fraction non ionisée (acidose), les concentrations cérébrale et myocardique augmentent pour une dose donnée, renforçant l'effet cardiomyodépresseur; les doses doivent donc être diminuées;
- la redistribution se fait principalement dans les muscles. Chez les obèses, cette redistribution est limitée en raison de leur faible masse musculaire. Il faut alors calculer les doses selon le poids idéal et non la masse réelle.

Effets systémiques

Cardiovasculaires

- Diminution de la pression artérielle moyenne (PAM) par dépression du centre vasomoteur bulbaire.
- Augmentation des résistances vasculaires systémiques par stimulation sympathique.
- Augmentation de la fréquence cardiaque jusqu'à 30 % par effet vagolytique central et inhibition des barorécepteurs :
 - si les barorécepteurs ne sont pas fonctionnels (bêta-bloquants, hypovolémie), le DC diminue de manière importante. Il faut augmenter le volume intravasculaire par un remplissage avant d'injecter lentement le thiopental.

Respiratoires

- Dépression du centre respiratoire bulbaire.
- Diminution de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie (élévation du seuil d'apnée) et à l'hypoxie.
- Absence d'inhibition des réflexes des voies aériennes supérieures et trachéobronchiques.
- Risque de laryngospasme et de bronchospasme lors d'une stimulation.

Système nerveux central

- Diminution du débit sanguin cérébral (DSC) par vasoconstriction et diminution de la pression intracrânienne (PIC).
- Maintien de la pression de perfusion cérébrale (PPC = PAM - PIC), car la diminution de la PIC est plus importante que la diminution de la PAM.
- Diminution de la consommation d'O₂ : à l'origine d'une possible protection cérébrale lors d'une ischémie focale.
- Modifications électro-encéphalographiques : apparition d'ondes lentes de grande amplitude dont la fréquence diminue progressivement avant de devenir épisodique au sein de silences électriques (*burst suppression*).
- Effet anti-analgésique (diminution du seuil de la douleur).

Autres effets

- Diminution du débit sanguin rénal (DSR) et de la filtration glomérulaire (FGR).
- Diminution du débit sanguin hépatique (DSH).
- Induction enzymatique hépatique.
- Induction de l'enzyme acide-delta-aminolévulinique-synthétase, avec augmentation de la production de porphyrines (métabolites intermédiaires impliqués dans la synthèse du noyau hème) et apparition éventuelle de crises de porphyrie (manifestations abdominales, neurologiques) chez les patients atteints de porphyrie hépatique (en principe pas de risque pour les porphyries cutanées).

Posologie

- Adulte : 3–5 mg/kg.
- Enfant : 5–7 mg/kg.

Contre-indication

- Porphyries (surtout porphyrie aiguë intermittente).

Effets secondaires

- Histaminolibération induite par l'atome de soufre.
- Nécrose cutanée lors d'injection sous-cutanée, surtout avec les solutions de 5 % (d'où l'emploi systématique d'une solution à 2,5 %).
- Ischémie lors d'une injection intra-artérielle.

Remarques sur le méthohexital

- Le méthohexital (Briétal®) est un oxybarbiturique méthylé préparé dans une solution de 1 %. La substitution en C5 du groupe phényle par un groupe méthyle peut induire des convulsions. Pour rappel, le groupe phényle du thiopental a une action anticonvulsivante.
- Le méthohexital est plus puissant que le thiopental ; il agit plus vite et moins longtemps.
- Le pKa est de 7,9 et le pH de 11 ; c'est un acide faible qui est préparé sous forme ionisée pour le rendre hydrosoluble.

- À pH physiologique, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 85 %, et 75 % de la substance se trouve sous forme non ionisée.
- La demi-vie α est de 2–3 min et la demi-vie β de 2–4 h.
- Le métabolisme est hépatique, et l'excrétion est rénale. La clairance est 3 à 4 fois plus élevée que celle du thiopental.
- La posologie est de 1–2 mg/kg IV.
- Les effets systémiques sont identiques à ceux du thiopental.
- L'injection peut être douloureuse.
- Les contre-indications sont la porphyrie et l'épilepsie.

Propofol

- Noms commerciaux : Diprivan®, Disoprivan®.

Structure chimique

- Le propofol est un agent hypnotique composé d'un anneau phénol et de deux groupes isopropyle (2,6 di-isopropylphénol) (voir figure 6.1).
- Insoluble dans l'eau, il est conditionné dans une émulsion d'huile de soja (10 %), de glycérol (2,25 %) et de lécithine (1,2 %, jaune d'œuf). L'émulsion initiale dans le Crémophor (dérivé d'huile de ricin) a été abandonnée en raison de réactions anaphylactiques importantes.

Mécanisme d'action

- Le propofol facilite la transmission des neurotransmetteurs inhibiteurs qui se lient au récepteur GABA_A.

Pharmacocinétique

- Le pKa est de 11,0.
- Au pH physiologique, la liaison aux protéines plasmatiques est de 98 %.
- Demi-vie α : 2–8 min; demi-vie β : 30–40 min.
- Le métabolisme se fait par hydroxylation et conjugaison. En raison d'une clairance totale supérieure aux capacités hépatiques, un métabolisme extrahépatique est suspecté, mais n'a pas encore pu être mis en évidence; bien que les métabolites soient excrétés par les reins, l'insuffisance rénale ne modifie pas la clairance du propofol.
- La clairance du propofol est 10 fois plus élevée que celle du thiopental. Le réveil est rapide après l'arrêt de la perfusion.

Effets systémiques

Cardiovasculaires

- Hypotension artérielle dépendant de la dose, par diminution des résistances vasculaires systémiques (vasodilatation artérielle), diminution de la précharge (vasodilatation veineuse), et diminution de la contractilité myocardique (cet effet est plutôt faible). La chute de la PAM qui peut atteindre 20 à 30 % est surtout observée à l'induction; la prudence est de rigueur lors d'une cardiopathie ou d'une hypovolémie : administrer par exemple des bolus de 30–40 mg/10 s jusqu'à la perte de conscience; la PAM diminue peu durant l'entretien de l'anesthésie.
- Bradycardie, secondaire à la dépression des barorécepteurs, voire troubles du rythme sur altération de la conduction (effet inhibiteur calcique-like).

Respiratoires

- Dépression respiratoire d'origine centrale après une brève augmentation de la ventilation.

- Augmentation du seuil respiratoire hypercapnique et diminution du seuil hypoxique.
- Diminution des réflexes des voies aériennes supérieures.
- Hypotonie des muscles pharyngés.

Systeme nerveux central

- Diminution du DSC et de la PIC.
- Maintien de la pression de perfusion cérébrale.
- Diminution de la consommation d'O₂ : tout comme le thiopental, le propofol pourrait avoir une action protectrice contre l'ischémie focale.
- Attention, le propofol peut produire des phénomènes excitateurs (mouvements spontanés, myoclonies, hoquet ou opisthotonos) qui peuvent rappeler des manifestations épileptiques. En dépit de ces apparences, le propofol possède une activité anticonvulsivante et est utilisé pour contrôler les états de mal épileptique.

Autres effets

- Diminution de la pression intraoculaire.
- Antiprurigineux.
- Antiémétique.

Posologie

- Induction :
 - adulte : 2–3 mg/kg;
 - enfant : 2,5–5,0 mg/kg;
 - personne âgée : 1–2 mg/kg.
- Entretien de l'anesthésie : 3–12 mg/kg/h.
- Sédation : 2–6 mg/kg/h.

Indications

- Anesthésique intraveineux le plus utilisé.
- Allergie au thiopental.
- Porphyries.
- Utilisation d'un masque laryngé, en raison de l'inhibition des réflexes des voies aériennes supérieures (diminution du risque de laryngospasme).
- Chirurgie ambulatoire.
- Sédation.
- Antécédents de nausées et vomissements postopératoires.

Effets secondaires

- Douleur à l'injection.
- *Propofol infusion syndrome* (PRIS) :
 - ce syndrome a été d'abord observé en réanimation pédiatrique lors d'une sédation prolongée (48 h) avec des doses supérieures à 4 mg/kg/h pendant plus de 48 h;
 - secondaire à une altération du métabolisme mitochondrial, il se caractérise par une acidose métabolique, une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale aiguë et des arythmies;
 - on évite l'apparition de ce syndrome si l'on respecte les recommandations, soit une perfusion ne dépassant pas 4 mg/kg/h; une perfusion prolongée nécessite la surveillance régulière du pH artériel, des troponines myocardiques, de la créatine kinase et de la myoglobine;
 - le traitement consiste à soutenir les fonctions vitales et à hémofiltrer en cas de nécessité.

- Hypertriglycéridémie :
 - 1 ml de propofol contient 0,1 g de lipides (émulsion lipidique 10 %) ;
 - l'augmentation du taux sanguin des triglycérides apparaît après une perfusion de 72 h environ ;
 - l'hypertriglycéridémie peut entraîner une pancréatite aiguë, une insuffisance respiratoire et une coagulopathie ;
 - l'utilisation de propofol 2 % limite l'apparition de cet effet secondaire.

Remarques

- Une allergie aux œufs n'interdit pas l'utilisation de propofol, car elle est due à l'albumine (blanc d'œuf) alors que la lécithine utilisée pour le conditionnement du propofol provient du jaune de l'œuf.
- Le contenu d'une ampoule de propofol doit être administré dans les 6 h qui suivent son ouverture ; l'absence d'agents conservateurs en fait un milieu propice à la croissance bactérienne, associée à un risque important de bactériémie ou de septicémie.
- Le fospropofol est un promédicament métabolisé en propofol, phosphate et formaldéhyde. Il est hydrosoluble et n'est pas douloureux à l'injection. Il produirait une amnésie plus importante et des états de sédation consciente de meilleure qualité pour les gestes endoscopiques, par exemple. Il n'a pour l'instant pas trouvé sa place dans la pratique clinique quotidienne en raison de délais d'action et de réveil plus lents. Des douleurs périnéales et des paresthésies ont été rapportées comme effets secondaires.

Étomidate

- Noms commerciaux : Amidate[®], Hypnomidate[®], Etomidate Lipuro[®].

Structure chimique

- L'étomidate comporte un anneau imidazole carboxylé, qui permet à la molécule d'être hydrosoluble en solution acide et liposoluble en solution physiologique (voir figure 6.1).
- L'Amidate[®] et l'Hypnomidate[®] sont préparés dans une solution de propylène-glycol, responsable de douleur à l'injection.
- L'Etomidate Lipuro[®] est préparé dans une émulsion lipidique blanche à base de soja, pouvant être confondue avec le propofol.

Mécanisme d'action

- L'étomidate facilite la transmission des neurotransmetteurs inhibiteurs qui se lient au récepteur GABA_A.
- Il inhibe le système pyramidal : 30 à 60 % des patients développent des myoclonies à l'induction, qui sont évitées par l'administration de benzodiazépines et de morphiniques.

Pharmacocinétique

- Le pKa est de 4,2.
- À pH physiologique, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 76 %.
- Demi-vie α : 10 min ; demi-vie β : 4–6 h.
- Métabolisme hépatique et excrétion rénale.

Effets systémiques

Cardiovasculaires

- Maintien de la contractilité myocardique, du DC et de la PAM.

Respiratoires

- Dépression respiratoire; à une dose de 0,3 mg/kg, 50 % des patients arrêtent de respirer.

Système nerveux central

- Diminution du DSC et de la PIC.
- Diminution de la consommation d'O₂.
- Augmentation des potentiels évoqués somesthésiques.
- 20 % des patients ont un EEG épileptiforme généralisé.

Autres effets

- Inhibition pendant 24 h des enzymes surrénaliennes responsables de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone. Cela produit une diminution du cortisol basal et empêche l'augmentation de sa sécrétion en réponse à une stimulation nociceptive.
- Nausées et vomissements postopératoires (incidence de 30 %).

Posologie

- Adulte : 0,2–0,4 mg/kg.

Indications

- Cardiopathie sévère.
- Hypovolémie.

Contre-indication

- Porphyries.

Remarques

- Autre substance anesthésique qui contient un anneau imidazolé : midazolam.
- Autre substance anesthésique dissoute dans le propylène-glycol : diazépam.

Kétamine

- Nom commercial : Ketalar®.

Structure chimique

- La kétamine a une structure analogue à la phencyclidine (voir figure 6.1).

Mécanisme d'action

- C'est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et un agoniste des récepteurs aux opioïdes.
- Il a également un effet psychodysléptique par stimulation thalamo-limbique et inhibition corticale. Cet effet est responsable des cauchemars décrits par les patients; afin de diminuer leur incidence, il est recommandé d'administrer conjointement du midazolam.
- La kétamine assure une perte de conscience, une analgésie et une amnésie; c'est donc l'agent anesthésique le plus complet; mais en raison de nombreux effets secondaires, notamment cardiovasculaires, il est peu utilisé.

Pharmacocinétique

- Le pKa est de 7,5.
- À pH physiologique, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 20 à 50 %.

- Demi-vie α : 11 min ; demi-vie β : 2,5 h.
- Le métabolisme est hépatique, et l'excrétion est rénale.
- La kétamine est un inducteur enzymatique.

Effets systémiques

Cardiovasculaires

- Augmentation de la PAM, des pressions artérielles pulmonaires, de la fréquence cardiaque, du DC et de la consommation d'O₂ par :
 - stimulation sympathique centrale ;
 - inhibition de la recapture de noradrénaline ;
 - inhibition des barorécepteurs.
- Ces effets cardiovasculaires sont absents si la stimulation sympathique est inhibée, comme c'est le cas :
 - en cas de déplétion des stocks de catécholamines (choc terminal) ;
 - en cas de transection de la moelle épinière ;
 - en présence de β -bloquants.
- Produit une cardiomyodépression *in vitro*.

Respiratoires

- Absence de dépression respiratoire.
- Maintien de la réponse au CO₂.
- Maintien des réflexes des voies aériennes supérieures.
- Bronchodilatation par stimulation sympathique et effet direct.
- Augmentation des sécrétions salivaires et bronchiques.

Système nerveux central

- Vasodilatation avec augmentation du DSC et de la PIC.
- Augmentation de la consommation d'O₂.
- Diminution de la CAM.
- Myoclonies.
- Troubles psychodysléptiques au réveil.

Indication et posologie

- Induction lors de choc hypovolémique : 1–2 mg/kg IV ; 3–5 mg/kg IM.
- Analgésie peropératoire : bolus de 0,5–1,0 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,25 mg/kg/h.

Contre-indications

- Hypertension intracrânienne (HTIC).
- Hypertension artérielle (HTA).
- Prééclampsie, éclampsie.
- Maladies coronariennes.
- Porphyries.
- Maladies psychiatriques.

Benzodiazépines

Structure chimique

- Le diazépam (Valium®) est liposoluble : il est préparé dans une solution de benzoate de sodium et de propylène-glycol pour augmenter sa solubilité dans le plasma. Le propylène-glycol est responsable des douleurs lors de l'injection IV (figure 6.3).
- Le midazolam (Hypnovel®, Dormicum®) a un anneau imidazolé. Il est donc hydrosoluble à un pH inférieur à 4 et liposoluble au pH physiologique (figure 6.3).

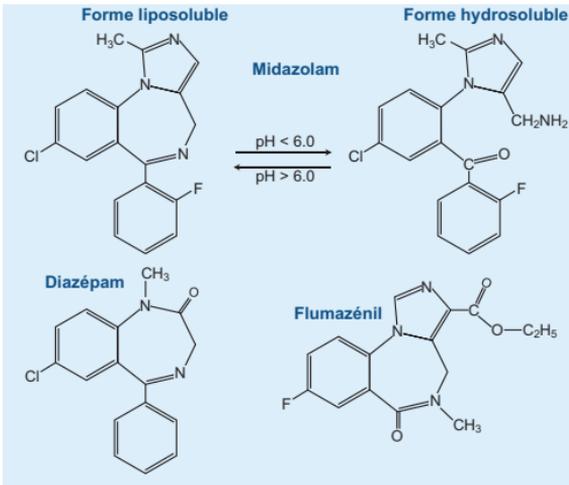


Figure 6.3.
Structure moléculaire du midazolam, du diazépam et du flumazénil.

Mécanisme d'action

- Les benzodiazépines inhibent la transmission de la glycine qui est un neurotransmetteur excitateur, et facilitent la transmission des neurotransmetteurs inhibiteurs qui se lient aux récepteurs GABA_A.
- Le midazolam est 2 à 4 fois plus puissant que le diazépam en raison d'une liposolubilité plus grande; son délai d'action est plus rapide que celui du diazépam ou du lorazépam.

Pharmacocinétique

- Le pKa du diazépam est de 3,3; celui du midazolam est de 6,15.
- À pH physiologique, le taux de liaison aux protéines plasmatiques des deux substances est de 90 à 98 %.
- Demi-vie α : 3–10 min; demi-vie β : diazépam, 20–40 h (cette longue demi-vie rend l'utilisation clinique du diazépam peu recommandée), midazolam, 1–4 h.
- Métabolisme hépatique et excrétion rénale :
 - le métabolisme du diazépam produit de l'oxazépam dont l'excrétion est rapide et du désméthyl-diazépam, métabolite actif dont la demi-vie β est de 48–96 h;
 - le métabolisme du midazolam produit de l'hydroxymidazolam qui s'accumule en cas d'insuffisance rénale.

Effets systémiques

Cardiovasculaires

- Diminution discrète de la PAM, de la fréquence cardiaque et du DC.

Respiratoire

- Dépression respiratoire.

Système nerveux central

- Diminution du DSC et de la PIC.
- Diminution de la consommation d'O₂.

Autres effets

- Myorelaxants par action sur la moelle épinière et non pas sur le muscle directement.
- Anxiolytiques.
- Sédatifs.
- Amnésie antérograde.
- Antiépileptiques.
- Diminution de la CAM de 30 %.

Indications

- Prémédication (effet anxiolytique et sédatif).
- Sédation chez les patients ventilés (perfusion de midazolam de 1–4 µg/kg/min ou 3–12 mg/h).
- Peuvent être utilisés comme agents d'induction de l'anesthésie générale.

Posologie

- Diazépam :
 - prémédication : 0,2–0,3 mg/kg *per os*;
 - sédation : 0,04–0,2 mg/kg/IV;
 - induction : 0,3–0,6 mg/kg IV.
- Midazolam :
 - prémédication : 0,05–0,1 mg/kg *per os*;
 - sédation : 0,1–0,2 mg/kg/IV;
 - induction : 0,2–0,3 mg/kg IV; la perte de conscience apparaît en 60 à 90 s.

Remarque

- En cas d'administration prolongée de diazépam, le propylène glycol est responsable d'un syndrome toxique ressemblant à un syndrome septique sévère avec acidose métabolique.

Flumazénil

- Nom commercial : Anexate®.

Mécanisme d'action

- La flumazénil est un antagoniste compétitif des récepteurs aux benzodiazépines (voir figure 6.3).

Pharmacocinétique

- Au pH physiologique, la liaison aux protéines plasmatiques est de 50 %.
- La demi-vie β est de 1 h, bien inférieure à celle des benzodiazépines. Il faut donc surveiller l'état de vigilance du patient, qui peut régresser dans un deuxième temps.
- Le métabolisme est hépatique, l'excrétion rénale.

Indication et posologie

- L'indication principale du flumazénil est un surdosage en benzodiazépines; l'administration se fait par des doses fractionnées de 0,2 mg, jusqu'à une dose maximale de 1 mg.

Effets secondaires

- Proépileptogène : ne pas administrer conjointement avec des tricycliques.

Lectures conseillées

- Bandschapp O, Filitz J, Ihmsen H, et al. Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model. *Anesthesiology* 2010;113:421–8.
- Hemphill S, McMenemy L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *British Journal of Anaesthesia* 2019;122:448–59.
- Komatsu R, You J, Mascha EJ, et al. Anesthetic induction with etomidate, rather than propofol, is associated with increased 30-day mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2013;117:1329–37.
- Murphy A, Campbell DE, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesthesia and Analgesia* 2011;113:140–4.
- Sneyd JR, Rigby-Jones AE. New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again). *British Journal of Anaesthesia* 2010;105:246–54.
- Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2018;43:456–66.