

LAMBACH, Maciej, DEMIDOWICZ, Gabriela, TRĄBKA, Natalia, KOWALCZYK, Klaudia, LASOTA, Nina, WIŚNIEWSKI, Wojciech, CHYĆKO, Małgorzata, CZARNOTA, Julia, CICHON, Katarzyna and YOUNES, Martyna. Safety and side effects of propofol in clinical practice - literature overview. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;38(1):246-257. eISSN 2391-8306.
<http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.38.01.017>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/46070>
<https://zenodo.org/record/8405289>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 01.09.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 03.10.2023. Published: 05.10.2023.

Safety and side effects of propofol in clinical practice – literature overview

1. Maciej Lambach [ML]

Medical University of Lublin, Raławickie 1 avenue, 20-059 Lublin

<https://orcid.org/0009-0004-3348-4272>

mlambach97@gmail.com

2. Gabriela Demidowicz [GD]

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8 street, 20-954 Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0007-6150-130X>

gabr9410@gmail.com

3. Natalia Trąbka [NT]

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8 street, 20-954 Lublin, Poland

<https://orcid.org/0000-0001-8204-4741>

nataliatrabka1@gmail.com

4. Klaudia Kowalczyk [KK]

Pharmacy “Centrum Zdrowia”, Grunwaldzka 21 street, 72-600 Świnoujście, Poland

<https://orcid.org/0009-0006-9661-2299>

klaudia.kowalczyk.97@icloud.com

5. Nina Lasota [NL]

County Health Center in Brzeziny sp. z.o.o. st. Marii Skłodowska-Curie 6, 95-006 Brzeziny

<https://orcid.org/0009-0005-6625-4139>

b.lasota95@gmail.com

6. Wojciech Wiśniewski [WW]

Stefan Kardynał Wyszyński Province Specialist Hospital in Lublin,
Kraśnicka 100 avenue, 20-718 Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0002-0860-5808>

wwisniewski07@gmail.com

7. Małgorzata Chyćko [MC]

7th Navy Hospital in Gdańsk
Polanki 117 street, 80-305 Gdańsk

<https://orcid.org/0000-0002-1515-6038>

malgorzatachycko@gmail.com

8. Julia Czarnota [JC]

Franciszek Raszeja Memorial Municipal Hospital in Poznań
Mickiewicza 2 street, 60-834 Poznań

<https://orcid.org/0009-0009-9918-9168>

julia.czarnota1@gmail.com

9. Katarzyna Cichoń [KC]

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin. Jaczewskiego 8 street, 20-954 Lublin

<https://orcid.org/0009-0008-6965-3508>

katarzynaacichon@gmail.com

10. Martyna Younes [MY]

Najświętszej Maryi Panny Specialist District Hospital in Częstochowa Bialska 104/118
street 42-202 Częstochowa

<https://orcid.org/0009-0000-0544-600X>

martynamcygan@gmail.com

ABSTRACT

Introduction and purpose

Since people have been conducting surgeries to improve their health, they have always faced the problem of pain that these actions inevitably bring. Propofol as an anesthetic is one of the solutions to these problems. Due to the widespread use of this drug, its side effects are often observed. This paper aims to gather the available knowledge about the adverse reactions of propofol in clinical practice and to present ways to reduce the risk of their occurrence described in the literature.

Material and methods

The following review of the work was based on viewable data obtained from the PubMed database and Google Scholar. The key words used in the search were: propofol, propofol infusion syndrome, propofol bradycardia, propofol infusion pain, propofol neuroprotection, propofol hypotension.

Conclusions

Studies indicate a number of possible solutions to reduce the risk or intensity of individual side effects. . There are many possibilities, both pharmacological and non-pharmacological, fulfilling this task – administration of propofol simultaneously with drugs of other groups responsible for sedation, replacement of propofol with another sedation drug in selected situations, cold compresses, analgetic usage of vibrations. These methods require further research and the development of appropriate protocols for use in clinical situations.

Keywords: propofol, propofol bradycardia, propofol infusion pain, propofol hypotension, propofol neuroprotection, propofol infusion syndrome

WSTĘP

Odkąd ludzie prowadzą zabiegi chirurgiczne mające na celu poprawę stanu zdrowia, odtąd zawsze borykali się z problemem bólu, jaki te działania w nieunikniony sposób przynoszą, związanym między innymi z uszkodzeniem tkanek oraz strachem pacjentów przed działaniami leczniczymi. Odpowiedzią i niewątpliwą rewolucją było wynalezienie środków służących sedacji farmakologicznej. Używaną powszechnie od lat 80. XX w. substancją mającą takie działanie jest propofol. Jest to podawany dożylnie lek sedacyjny, należący do grupy fenoli [1]. Jest to jeden z najczęściej używanych preparatów o tym działaniu po dziś dzień, wykorzystywanym powszechnie do indukcji sedacji. Ze względu na jego szerokie działanie, obejmujące kilka układów – nerwowy, krążenia oraz oddechowy – oraz możliwości użycia w celu podtrzymania sedacji, należy oczekiwać możliwości wystąpienia objawów niepożądanych po podaniu tego leku, potencjalnie zagrażających życiu pacjenta [2]. Poniższa praca ma na celu zebranie dostępnej wiedzy na temat działań niepożądanych propofolu w praktyce klinicznej oraz przedstawienie sposobów zmniejszenia ryzyka ich występowania opisanych w literaturze. Podsumowanie stanu wiedzy o ryzyku z jakim wiąże się jego stosowanie w niniejszej pracy ma za zadanie pomóc efektywniej stosować ten lek, obniżyć ryzyko niepożądanych zdarzeń dotyczących pacjentów podczas konieczności podaży propofolu oraz pozytywnie wpłynąć na poprawę bezpieczeństwa pacjentów.

METODOLOGIA

Poniższy przegląd prac został oparty o możliwe do wglądu dane uzyskane z bazy PubMed oraz Google Scholar. Kluczowymi słowami użytymi podczas wyszukiwania były: propofol, propofol infusion syndrome, propofol bradycardia, propofol infusion pain, propofol neuroprotection, propofol hypotension.

STAN WIEDZY

Propofol jest uważany za bezpieczny anestetyk, posiadający prawdopodobne działanie ochronne dla układu nerwowego [3]. Jednak olbrzymia powszechność stosowania tego leku przyczynia się do obserwowania jego działań niepożądanych niemal każdego dnia w wielu placówkach medycznych na świecie. Jest to kilka zjawisk. Zaliczamy do nich ból w miejscu podania, bradykardię, hipotensję, zespół propofolowy, zamknięcie dróg oddechowych, bezdech, pobudzenie centralnego układu nerwowego prowadzące do wstrząsu [4]. Poniżej znajduje się opis badań skupiających się na wybranych zjawiskach wywołanych podażą propofolu.

Zespół propofolowy

Jest to zespół objawów powiązany z dożylną podażą propofolu (ang. propofol-related infusion syndrome). Jest zjawiskiem występującym zazwyczaj po długotrwałym stosowaniu tego leku w dużych dawkach, u dorosłych jest to powiązane z przyjmowaniem dawek ≥ 83 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ oraz >5 $\text{mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$, przyjęciem kumulatywnej dawki >240 mg kg^{-1} , podawaniem leku przez czas $>48\text{h}$ [5,6]. Może prowadzić do śmierci, najczęściej w mechanizmie nadmiernej inhibicji układu sercowo-naczyniowego, lecz objawy obejmują większą ilość układów i organów takich jak wątroba, nerki, układ kostno-szkieletowy [4]. Głównymi objawami jest kwasica metaboliczna, rabdomioliza oraz zmiany EKG wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego. Występowanie tego zjawiska stosunkowo częściej u dzieci przyczyniło się do wycofania propofolu jako anestetyku używanego podczas długotrwałej sedacji w tej grupie wiekowej, za przyczyny śmierci wskazywano bradykardię prowadzącą do asystoli, jak również powiązano występowanie hepatomegalii i gorączki u pacjentów z zespołem propofolowym jako czynnik zwiększający ryzyko śmierci [6,7]. Analiza wielu przypadków wystąpienia zespołu propofolowego wykazała śmiertelność wśród dorosłych na poziomie 48% oraz 52% u dzieci [7]. Ze względu na podobieństwo patogenezy zespołu propofolowego do zespołu MELAS przez uszkodzenie mitochondrialnej produkcji ATP sugerowanym leczeniem jest podawanie preparatów antyoksydacyjnych oraz substratów wspomagających pracę mitochondriów [8]. Proponowane jest unikanie długotrwałej podaży propofolu w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia zespołu propofolowego [9]. Z powodu braku opracowanego antidotum odwracającego działanie propofolu poszukiwane są inne metody usunięcia aktywnej formy tego leku oraz ich metabolitów, proponowanym działaniem jest użycie hemofiltracji [10,11].

Bradykardia

Bradykardia mogąca wystąpić w wyniku podaży propofolu powstaje przez jego prawdopodobne działanie na węzeł zatokowy [12]. Podobnie jak w przypadku hipotensji wywołanej propofolem, w przypadku bradykardii badania skupiają się na łączeniu propofolu z innymi lekami spedycyjnymi lub na zastępowaniu propofolu w wybranych przypadkach klinicznych, celem oszacowania który z leków jest bezpieczniejszy pod kątem użycia w danej sytuacji klinicznej. W badaniu prowadzonym przez Jakob et al. wykazano, że propofol wywołuje podobne narażenie na bradykardię co deksmedetomidyna [13]. Natomiast Brotherton et al. wykazała rzadsze występowanie bradykardii w podobnym zestawieniu (deksmedetomidyna vs. propofol) u pacjentów cierpiących na alkoholowy zespół odstawienny

oporny na leczenie [14]. Yao et al. w swojej pracy porównał propofol do remimalozamu, wykazując większe prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii w przypadku użycia propofolu (odpowiednio 20% i 6%) [15]. Liu et al. przedstawił porównanie nowo wprowadzanego ciprofolu do propofolu, gdzie wykazał większe prawdopodobieństwo indukcji bradykardii przez użycie propofolu (odpowiednio 3,8% i 7,7%) u pacjentów poddanych wentylacji mechanicznej [16]. Xin et al. zaprezentował porównanie zestawu propofol/esketamina do zestawu propofol/fentanyl, gdzie wykazano mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia bradykardii w przypadku użycia propofolu z esketaminą podczas znieczulenia ogólnego [17]. W kolejnym badaniu opisującym sedację podczas endoskopii przewodu pokarmowego Zhang et al. wykazał brak znamiennej różnicy pod względem występowania bradykardii przy porównaniu działania propofolu do midazolamu, przy czym propofol gwarantował wyższy współczynnik satysfakcji operatora endoskopu [18]. Edokpolo et al. również zbadał działanie propofolu w znieczuleniu pacjentów z wykonywaną endoskopią przewodu pokarmowego, nie wykazał statystycznie istotnej różnicy w występowaniu bradykardii przy porównaniu podawania propofolu w zestawie z deksmedetomidyną do podaży samego propofolu [19].

Hipotensja

Propofol jest również odpowiedzialny za możliwe spadki ciśnienia tętniczego, co należy rozróżnić od zwiększonego prawdopodobieństwa bradykardii, na co wskazują wyniki niektórych prac. W celu ograniczenia wystąpienia tego zjawiska po iniekcji propofolu stosuje się inne leki o działaniu sedacyjnym równocześnie z propofolem lub próbuje się zastępować ten lek zupełnie innym anestetykiem. Z tego powodu istnieje dużo badań porównujących skuteczność sedacji do tej wywoływanej przez propofol przy użyciu innych leków, wraz z porównaniem prawdopodobieństwa wystąpienia spadku ciśnienia tętniczego w wyniku tych akcji. W poszczególnych przypadkach wykazano rozbieżne wartości prawdopodobieństwa wywołania bradykardii i hipotensji w skutek podania propofolu [14,19]. Schonberger et al. potwierdził zależność prawdopodobieństwa wystąpienia hipotensji do stosowanej dawki propofolu [20]. Zhang et al. wykazał zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia hipotensji w przypadku podania propofolu w porównaniu do midazolamu podczas znieczulenia wykorzystywanego przy endoskopii przewodu pokarmowego [18]. Liu et al. w przytoczonym już porównaniu ciprofolu do propofolu przedstawił dowody na większe prawdopodobieństwo wystąpienia hipotensji w przypadku użycia propofolu (odpowiednio 7,7% i 23,1%) [16]. Xiu et al. wykazał zmniejszone prawdopodobieństwo wystąpienia hipotensji przy jednoczesnym użyciu zestawu propofol/esketamina w porównaniu do zestawu propofol/fentanyl [17]. Sneyd

et al. wykazał hipotensję jako typowe działanie niepożądane propofolu podczas sedacji do endoskopii przewodu pokarmowego, wykazał również zmniejszone prawdopodobieństwo wystąpienia tego zjawiska przy jednoczesnym użyciu deksmedetomidyny [21]. Sekiguchi et al. porównał w badaniu prawdopodobieństwo wystąpienia hipotensji w przypadku użycia remimalozamu lub propofolu, wykazano brak statystycznie istotnej różnicy pod tym względem przy użyciu tych środków do indukcji sedacji [22].

Ból w miejscu iniekcji

Typowym działaniem niepożądanym występującym przy użyciu propofolu jest ból w miejscu iniekcji [23]. Przez częstość i powszechność występowania tego zjawiska istnieje wiele badań na ten temat, skupiających się na możliwościach skutecznego zmniejszenia lub zapobiegania temu zjawisku. Badanie przeprowadzone ukazuje, że mimo częstości występowania tego zjawiska wielu pacjentów kategoryzuje je jako niewielki problem, opisywany jako możliwy do zaakceptowania, tymczasowy ból [24]. Od długiego czasu prowadzi się badania mające na celu opracowanie pewnego sposobu zmniejszenia bólu w miejscu iniekcji propofolu lub jego zupełnego uniknięcia. Jedną z obranych ścieżek jest używanie dodatkowych leków, mogących zredukować to zjawisko. Remimalozamu i lidokaina są jednymi z badanych pod tym kątem substancji, stosuje się je między innymi w premedykacji jako prewencję bólu po iniekcji propofolu u pacjentek poddawanych zabiegowi aborcji. Wyniki badań ukazały zmniejszenie częstości występowania oraz intensywności bólu po zastosowaniu remimalozamu [25]. Zbiorcza analiza Bakhtiari et al. przeprowadzona na 7315 dorosłych pacjentach wykazała jako najefektywniejszy do premedykacji bólu po iniekcji propofolu zestaw leków złożony z opioidu i inhibitora receptorów 5-HT₃ [26]. Praca Wang et al. również wskazuje na zmniejszenie intensywności tego zjawiska po premedykacji z użyciem inhibitorów 5-HT₃ [27]. Odmiernym podejściem do zagadnienia jest użycie metod nefarmakologicznych. Karaki et al. porównał skuteczność stosowania zimnych okładów w miejscu iniekcji do użycia lidokainy w celu zmniejszenia bólu w miejscu iniekcji, wyniki badań wykazały większą skuteczność stosowania lidokainy. Zimne okłady również zmniejszają ból, są łatwo dostępną alternatywą do farmakologicznej premedykacji [28]. Hwang et al. zbadał efektywność analgezji wibracyjnej stosowanej w trakcie podaży propofolu. Badania wykazały pozytywny efekt tego typu analgezji nefarmakologicznej. Niezależnie od płci, wieku, BMI, lokalizacji igły, ból przy podaży propofolu był mniej intensywny [29].

WNIOSKI

Działania niepożądane związane z podaniem propofolu mają bardzo różny zakres wpływu na stan zdrowia – od najczęściej występujących niewielkich przeszkód po rzadko występujące wielonarządowe działania mogące prowadzić do śmierci pacjenta. Badania wskazują na szereg możliwych rozwiązań zmniejszających ryzyko wystąpienia lub intensywność poszczególnych działań niepożądanych. Istnieje wiele możliwości zarówno farmakologicznych jak i nefarmakologicznych spełniających to zadanie – podawanie propofolu równocześnie z lekami innych grup odpowiedzialnych na sedację, zamiana propofolu na inny lek sedacyjny w wybranych sytuacjach, zimne okłady, analgezja z użyciem wibracji. Metody te wymagają dalszych badań oraz opracowania odpowiednich protokołów stosowania w sytuacjach klinicznych.

Wkład autorski

Konceptualizacja: Maciej Lambach

Metodologia: Gabriela Demidowicz

Oprogramowanie: Katarzyna Cichoń

Przechowywanie danych: Maciej Lambach

Analiza formalna: Wojciech Wiśniewski

Dochodzenie: Julia Czarnota

Nadzór: Martyna Younes

Zasoby: Małgorzata Chyćko

Sprawdzenie: Klaudia Kowalczyk, Natalia Trąbka

Pisanie - recenzja i redakcja: Nina Lasota, Natalia Trąbka, Małgorzata Chyćko

Pismo – przygotowanie zgrubne: Maciej Lambach

Wizualizacja: Klaudia Kowalczyk

Administracja projektami: Maciej Lambach

Finansowanie: Badania nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej: nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie: nie dotyczy

Oświadczenie o dostępności danych: nie dotyczy.

Disclosure

Autorzy oświadczają, że nie mają żadnych konfliktów interesów finansowych i niefinansowych, które mogłyby wpłynąć na interpretację wyników badania ani treść manuskryptu.

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

BIBLIOGRAFIA

1. Walsh CT. Propofol: milk of amnesia. *Cell* [Internet]. September 2018;175(1):10-3. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.031>
2. Moos DD. Propofol. *Gastroenterol Nurs* [Internet]. March 2006;29(2):176-8. Available in: <https://doi.org/10.1097/00001610-200603000-00097>
3. Sun B, Ou H, Ren F, Huan Y, Zhong T, Gao M, Cai H. Propofol inhibited autophagy through Ca²⁺/CaMKK β /AMPK/mTOR pathway in OGD/R-induced neuron injury. *Mol Med* [Internet]. 23 November 2018;24(1). Available in: <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0054-1>
4. Singh A, Anjankar AP. Propofol-Related infusion syndrome: a clinical review. *Cureus* [Internet]. 17 October 2022. Available in: <https://doi.org/10.7759/cureus.30383>
5. Li WK, Chen XJ, Altshuler D, Islam S, Spiegler P, Emerson L, Bender M. The incidence of propofol infusion syndrome in critically-ill patients. *J Crit Care* [Internet]. October 2022;71:154098. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154098>
6. Hausburg MA, Banton KL, Roman PE, Salgado F, Baek P, Waxman MJ, Tanner A, Yoder J, Bar-Or D. Effects of propofol on ischemia-reperfusion and traumatic brain injury. *J Crit Care* [Internet]. April 2020;56:281-7. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.12.021>
7. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth* [Internet]. April 2019;122(4):448-59. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.025>
8. Shimizu J, Tabata T, Tsujita Y, Yamane T, Yamamoto Y, Tsukamoto T, Ogawa N, Kim H, Urushitani M, Eguchi Y. Propofol infusion syndrome complicated with

- mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a case report. *Acute Med Amp Surg* [Internet]. 4 December 2019;7(1). Available in: <https://doi.org/10.1002/ams2.473>
9. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytsky O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract* [Internet]. 2015;2015:1-10. Available in: <https://doi.org/10.1155/2015/260385>
 10. Ayele T, Ezech E, Al-Qawasmi L, Ugonabo OS, Saylor J, Dial L. Diagnosed by reversibility: unmasking propofol-related infusion syndrome in a critically-ill elderly male. *Cureus* [Internet]. 26 March 2022. Available in: <https://doi.org/10.7759/cureus.23504>
 11. Honore PM, Spapen HD. Propofol infusion syndrome: early blood purification to the rescue? *Crit Care* [Internet]. 4 July 2016;20(1). Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1364-8>
 12. Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth* [Internet]. June 1997;78(6):642-51. Available in: <https://doi.org/10.1093/bja/78.6.642>
 13. Jakob SM. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation. *Jama* [Internet]. 21 March 2012;307(11):1151. Available in: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.304>
 14. Brotherton AL, Hamilton EP, Kloss HG, Hammond DA. Propofol for treatment of refractory alcohol withdrawal syndrome: a review of the literature. *Pharmacotherapy* [Internet]. April 2016;36(4):433-42. Available in: <https://doi.org/10.1002/phar.1726>
 15. Yao Y, Guan J, Liu L, Fu B, Chen L, Zheng X. Discharge readiness after remimazolam versus propofol for colonoscopy. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 6 July 2022; Publish Ahead of Print. Available in: <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001715>
 16. Liu Y, Yu X, Zhu D, Zeng J, Lin Q, Zang B, Chen C, Liu N, Liu X, Gao W, Guan X. Safety and efficacy of ciprofol vs propofol for sedation in intensive care unit patients with mechanical ventilation. *Chin Med J* [Internet]. 16 December 2021; Publish Ahead of Print. Available in: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001912>
 17. Xin N, Yan W, Jin S. Efficacy of analgesic propofol/esketamine and propofol/fentanyl for painless induced abortion: a randomized clinical trial. *BioMed Res Int* [Internet]. 9 June 2022; 2022:1-6. Available in: <https://doi.org/10.1155/2022/5095282>

18. Zhang R, Lu Q, Wu Y. The comparison of midazolam and propofol in gastrointestinal endoscopy. *Surg Laparosc Endosc Amp Percutaneous Tech* [Internet]. May 2018 Available in: <https://doi.org/10.1097/sle.0000000000000532>
19. Edokpolo LU, Mastriano DJ, Serafin J, Weedon JC, Siddiqui MT, Dimaculangan DP. Discharge readiness after propofol with or without dexmedetomidine for colonoscopy. *Anesthesiology* [Internet]. 1 August 2019;131(2):279-86. Available in: <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002809>
20. Schonberger RB, Dai F, Michel G, Vaughn MT, Burg MM, Mathis M, Kheterpal S, Akhtar S, Shah N, Bardia A. Association of propofol induction dose and severe pre-incision hypotension among surgical patients over age 65. *J Clin Anesthesia* [Internet]. September 2022;80:110846. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2022.110846>
21. Sneyd JR, Absalom AR, Barends CR, Jones JB. Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory analysis and meta-analysis. *Br J Anaesth* [Internet]. April 2022;128(4):610-22. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.10.044>
22. Sekiguchi R, Kinoshita M, Kawanishi R, Kakuta N, Sakai Y, Tanaka K. Comparison of hemodynamics during induction of general anesthesia with remimazolam and target-controlled propofol in middle-aged and elderly patients: a single-center, randomized, controlled trial. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 10 January 2023;23(1). Available in: <https://doi.org/10.1186/s12871-023-01974-9>
23. Ji L, Sun W, Lan Y, Xia C, Yu G, Wu Q, Yang S, Xu X. Dexmedetomidine for prevention of propofol injection pain upon induction of anesthesia: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 8 May 2020;76(8):1103-10. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02889-x>
24. Wang W, Wu L, Zhang C, Sun L. Is propofol injection pain really important to patients? *BMC Anesthesiol* [Internet]. 17 February 2017;17(1). Available in: <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0321-7>
25. Guan X, Jiao Z, Gong X, Cao H, Liu S, Lan H, Huang X, Tan Y, Xu B, Lin C. Efficacy of pre-treatment with remimazolam on prevention of propofol-induced injection pain in patients undergoing abortion or curettage: a prospective, double-blinded, randomized and placebo-controlled clinical trial. *Drug Des Dev Ther* [Internet]. October 2021;Volume 15:4551-8. Available in: <https://doi.org/10.2147/dddt.s334100>

26. Bakhtiari E, Mousavi SH, Gharavi Fard M. Pharmacological control of pain during propofol injection: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 1 June 2021;14(7):889-99. Available in: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1919084>
27. Wang W, Zhou L, Wu LX, Wang T, Zhang CB, Sun L. 5-HT₃ receptor antagonists for propofol injection pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* [Internet]. 10 February 2016;36(4):243-53. Available in: <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0375-1>
28. Karki Y, Sarna R, Singh N, Chauhan R, Meena SC, Luthra A, Thappa P. Prevention of pain on injection of propofol using ice gel pack versus pre-treatment with lignocaine: a randomized controlled trial. *J Anesthesia* [Internet]. 14 June 2023. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00540-023-03216-1>
29. Hwang LK, Nash DW, Yedlin A, Greige N, Larios-Valencia J, Choice C, Pothula A. The effect of vibration on pain during intravenous injection of propofol. *Ann Plast Surg* [Internet]. 18 March 2021; Publish Ahead of Print. Available in: <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000002827>