Originalni rad

UPOREĐIVANJE EFEKATA LIDOKAINA, MAGNEZIJUM- SULFATA I ONDANSETRONA NA LOKANI BOL NASTAO PRILIKOM PRIMENE PROPOFOLA (lidokain, magnezijum-sulfat, ondansetron i primena propofola)

Marija Marinković¹, Branka Gvozdić²,
Nataša Stefanović-Stoimenov², Vladimir Vasilev²,
Aleksandra Garić², Nebojša Lađević^{2,3}

¹ Univerzitetska dečija klinika,
Beograd

² Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije,
Beograd

³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Uvod: Ovaj rad upoređuje efekte ondansetrona, lidokaina i magnezijum-sulfata na smanjenje lokalnog bola koji se javlja prilikom korišćenja propofola za indukciju pacijenata u anesteziju. **Metode:** Studija je obuhvatila 40 pacijenata. Pacijenti su bili podeljeni u 4 grupe: placebo, ondansetron, lidokain i magnezijum-sulfat. Osim bola, praćeni su srčana frekvencija i srednji krvni pritisak. Iz studije su isključeni: pacijenti alergični na propofol i lekove koji su korišćeni u studiji, pacijenti koji su dobili regionalnu anesteziju i pacijenti koji su imali srčane blokove. **Rezultati:** U studiju je uključeno 23 pacijenta muškog pola (57,5%) i 17 pacijenata ženskog pola (42,5%). Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u odnosu na pol. Kod 10% pacijenata koji su primili ondansetron, 20% pacijenata koji su dobili lidokain, 10% pacijenata koji su dobili magnezijum-sulfat, kao i 70% pacijenata koji su dobili placebo javio se osećaj bola pri aplikaciji propofola. Razlika u incidenci bola je bila statistički značajna, $p = 0,006$. Kod 10% pacijenata koji su primili ondansetron pojavio se blag osećaj bola, a kod 20% pacijenata koji su dobijali lidokain, kao i 10% pacijenata koji su dobili magnezijum-sulfat srednji osećaj bola. U odnosu na to, 20% pacijenata koji su dobili placebo osetili su blag bol, 20% je osetilo srednji bol, a 30% pacijenata je prijavilo jak bol. Razlika u kvalitetu bola je bila statistički značajna, $p = 0,032$. **Zaključak:** Ondansetron, lidokain i magnezijum-sulfat mogu da spreče lokalni bol nastao prilikom aplikovanja propofola. Studija je obuhvatila mali broj pacijenata, ali je svakako pokazala statistički značajnu razliku između placeba i ispitivanih lekova.

Autor za korespondenciju: Marija Marinković, Univerzitetska dečija klinika, Tiršova 10, 11000 Beograd, Telefon: +381656609560, E-mail: marija.marinkovic1409@gmail.com

Original article

COMPARASION BETWEEN EFFECTS OF LIDOCAINE, MAGNESIUM- SULFATE AND ONDANSETRON ON PROPOFOL INJECTION PAIN (lidocaine, magnesium- sulfate, ondansetron and propofol application)

Marija Marinković¹, Branka Gvozdić²,
Nataša Stefanović-Stoimenov², Vladimir Vasilev²,
Aleksandra Garić², Nebojša Lađević^{2,3}

¹ Department of Anesthesiology, University Children's Hospital,
Belgrade

² Center of Anesthesiology and Reanimatology, Clinical Centre of
Serbia, Belgrade, Serbia

³ School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Summary

Introduction: This review compares the ondansetron, lidocaine and magnesium-sulfate in the reduction of pain during the introduction with propofol. **Methods:** The study included 40 patients. Patients were divided into 4 groups: placebo, ondansetron, lidocaine and magnesium-sulfate. In addition to pain, heart rate and mean arterial pressure were recorded. Patients allergic to propofol or study drugs, who received regional anesthesia and patients with heart blocks were excluded from the study. **Results:** The study included 23 males (57.5%) and 17 females (42.5%). There were no statistically significant differences between groups by gender. Pain was reported by 10% of patients who received ondansetron, 20% of patients treated with lidocaine, 10% of patients treated with magnesium-sulfate and 70% of patients who were given placebo. The difference in the incidence of chronic pain was statistically significant, $p = 0.006$. 10% of patients who received ondansetron had moderate pain, 20% of patients treated with lidocaine had mild pain, as well as 10% of patients who were treated with magnesium-sulfate. In relation to this, 20% of patients who received placebo reported a mild pain, 30% severe pain and 20% moderate pain. The difference in the incidence of pain quality was statistically significant $p = 0.032$. **Conclusion:** Ondansetron, lidocaine and magnesium-sulfate can prevent propofol injection pain. The study included small number of patients, however, it showed statistically significant differences related to the pain between placebo and study groups.

Corresponding author: Marija Marinković, University Children's Hospital, Tiršova 10, 11000 Belgrade, Telephone: +381656609560, E-mail: marija.marinkovic1409@gmail.com

Ključne reči: bol; propofol; ondansetron; lidokain; magnezijum-sulfat

Key words: pain, propofol, lidocaine, ondansetron, magnesium-sulfate

Uvod

Propofol je najčešći intravenski anestetik koji se koristi za uvod i održavanje anestezije. Osim za opštu anesteziju, on ima široku primenu i za sedaciju¹. Koristi se u adultnoj i pedijatrijskoj populaciji. Poznat je po brzom uvodu, brzom buđenju, ali i nedostacima. On ima nekoliko sporednih efekata, od kojih je opšte poznat lokalni osećaj bola prilikom aplikacije². Većina pacijenata prijavljuje osećaj bola prilikom aplikovanja propofola, ali definitivni mehanizam kojim dovodi do bolne senzacije još uvek nije poznat³. Osećaj bola je prijavljen nakon aplikacije propofola od strane 70% pacijenata^{3,4,5}. Osim bola, nedostaci su i nestabilnost emulzije, hiperlipidemija, kontaminacija mikrobima i sindrom infuzije propofola^{6,7,8,9,10,11,12}.

Doza propofola koja se koristi za indukciju u opštu anesteziju kod odraslih je između 1,5 do 2,5 mg/kg^{6,13}. Farmakokinetika propofola prati trokompartimentni linearni model⁶. Već na početku se postiže ravnoteža između plazme i visoko perfundovanog tkiva mozga, što je povezano sa brzim uvodom. Propofol se uglavnom eliminiše preko konjugacije u jetri, do inaktivnih metabolita koji se izlučuju preko bubrega^{6,14}.

Postoje brojne studije koje su se bavile ili se još uvek bave modifikovanim emulzijama ili ne-emulzionim modifikacijama propofola. Ampofol, aquafol, IDD-D propofol i propofol-lipuro su samo neke od mnogih modifikacija koje su proučavane. Uglavnom su se pokazale lošije po pitanju lokalnog osećaja bola nego 1% emulzija propofola, koja je kod nas u upotrebi. Jedna od ispitivanih neemulzionih formacija je ciklodekstrin. Ciklodekstrin je sposoban da formira inkluzione komplekse sa lipofinim lekovima i da na taj način održava rastvorljivost u vodi^{6,15}. Međutim, samo je fospropofol dinatrijum odobren za korišćenje od strane Američke agencije za hranu i lekove⁶. Fospropofol izaziva manji lokalni bol prilikom aplikacije¹⁶.

Ondansetron je poznat kao centralni antiemetik i najčešće se koristi kod postoperativne mučnine i povraćanja. Deluje tako što blokira specifične serotoninске, 5-hidroksi-triptaminske (5HT₃) receptore. Poznat je po tome što ne prouzrokuje neželjene ekstrapiramidalne efekte kao metoklopramid. Može izazvati opstipaciju, jer se 5HT₃ receptori nalaze i u digestivnom traktu, kao i glavobolju

i crvenilo kože. Nema kontraindikacija za njegovu upotrebu. Postoje neke hipoteze da intravenski dat ondansetron može da smanji lokalni bol koji nastaje prilikom davanja propofola^{3,17,18,19}. Tačan mehanizam kojim ondansetron dovodi do smanjenja bola nije poznat.

Lidokain je lokalni anestetik koji svoje dejstvo ispoljava zatvarajući natrijumske kanale perifernih nerava i prekidajući transmisiju impulsa. Ne ispoljava nikakav centralni efekat. On je predstavnik lokalnih anestetika amidnog tipa, koji ređe izazivaju alergije. Postoji nekoliko mehanizama antinociceptivne aktivnosti malih doza sistemski datog lidokaina, pa se on često koristi zajedno sa propofolom prilikom uvida.

Magnezijum, kao N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonist, pokazuje antinociceptivni efekat kod ljudi³. Kao što je poznato, on primarno reguliše kretanje jona kalcijuma, menja permeabilnost i izaziva vazodilataciju endotela. Pored poznatih primena magnezijum-sulfata, ispituje se njegov uticaj na lokalni bol, čime se i ova studija bavi.

Cilj

Cilj studije je bio da se porede efekti lidokaina, magnezijum-sulfata i ondansetrona na pojavu lokalnog osećaja bola koji nastaje prilikom aplikacije propofola na uvodu u anesteziju. Bol nastao prilikom uvida izaziva diskomfor kod pacijenata i pacijenti ga se često sećaju postoperativno.

Metod

Urađena je pilot studija koja je obuhvatila 40 pacijenata koji su planirani za rad u opštoj anesteziji, gde je za indukciju korišćen propofol. Uključeni su pacijenti koji su imali intervenciju na Urološkoj klinici, Kliničkog centra Srbije. Tip operacije nije bio značajan za ovu studiju. Studijom su obuhvaćeni pacijenti muškog i ženskog pola, različite starosti. Svi pacijenti pripadali su ASA (American Society of Anesthesiologists) statusu 2 ili 3.

Preoperativno su kod pacijenata zabeleženi podaci o: starosti, polu, telesnoj težini i telesnoj visini iz kojih je kasnije izračunat indeks telesne težine. Takođe, zabeleženo je i prisustvo komorbiditeta, kao i lista lekova koje trenutno uzimaju, dijagnoza, planirana operacija. Pacijentima su predočena pitanja koja će im biti postavljana prilikom uvida u anesteziju, a koja se tiču lokalnog osećaja bola.

Takođe, objašnjen im je način ocenjivanja osećaja bola.

Iz studije su isključeni pacijenti koji su alergični na propofol ili neki od tri leka koja su korišćena u studiji; pacijenti alergični na soju i mleko; pacijenti koji su bili ASA statusa 4; pacijenti koji imaju srčane blokove; pacijenti kojima je primenjena regionalna anestezija; pacijenti koji nisu mogli da dobiju premedikaciju; pacijenti alergični na midazolam i atropin; pacijenti koji su imali infekciju na dorzumu šaka; kao i pacijenti koji su imali indikaciju za crash uvod.

Svi pacijenti su metodom slučajnog izbora podeljeni u 4 grupe. Prvoj grupi je aplikovano 2 ml 2% lidokaina zajedno sa propofolom, intravenski. Druga grupa je dobijala 4 mg ondansetrona intravenski, 5 minuta pre aplikovanja propofola. Treća grupa je dobijala 2 mmol magnezijum-sulfata intravenski, 5 minuta pre aplikovanja propofola. U studiji je korišćen 20% magnezijum-sulfat, tako da su pacijenti dobijali 2,5 ml magnezijum-sulfata, što je u stvari tih 2 mmol. Četvrta grupa je bila placebo grupa. Pacijenti iz ove grupe dobijali su 5 ml 0,9% natrijum-hlorida, 5 minuta pre aplikovanja propofola.

Tabela 1: Protokol

Grupe	Preparat
Grupa 1	propofol sa 2 ml 2% lidokaina intravenski
Grupa 2	4 mg ondansetrona intravenski 5 minuta pre davanja propofola
Grupa 3	2 mmol MgSO ₄ intravenski 5 minuta pre davanja propofola
Grupa 4	5 ml 0,9% NaCl intravenski 5 minuta pre davanja propofola

* MgSO₄ – magnezijum-sulfat

* 0,9% NaCl – 0,9% natrijum-hlorid; fiziološki rastvor

Pola sata pre uvida u anesteziju svi pacijeti su intramuskularno dobili premedikaciju koja se sastojala od 0,5 mg atropina i 5 mg midazolama. Za uvod u anesteziju korišćen je 1% propofol, 2 mg/kg; 2 ml alfentanila ili fentanila i rokuronijum 0,4 mg/kg kao mišićni relaksant. Za održavanje anestezije korišćen je sevofluran 0,4–0,6 vol%. Ukoliko je bilo potrebno, ponavljana je i doza mišićnog relaksanta 0,25 mg/kg. Svi pacijenti su imali intravensku kanilu (braunilu) od 18 G. Intravenska kanila je kod svih pacijenata bila plasirana na dorzumu šake. Pre uvida, zabeleženi su srčana frekvencija i krvni pritisak. Propofol je prilikom uvida aplikovan uz rastvor Ringer-laktata, čija brzina od 500 ml/h nije izazvala značajne promene u hemodinamici. Prvi bolus propofola od 30 mg aplikovan je za 5 sekun-

di, nakon čega su pacijetima postavljana pitanja o osećaju bola pri aplikovanju propofola. Prvo – da li osećaju bol, a drugo – kakvog je kvaliteta bol? Tom prilikom su zabeleženi i srčana frekvencija i krvni pritisak, kao vrednosti u petoj sekundi od aplikovanja propofola. Zatim je pacijentima aplikovan sledeći bolus propofola koji je iznosio 50 mg, takođe za 5 sekundi, nakon čega su im postavljana ista pitanja o osećaju bola. Vrednosti krvnog pritiska i srčane frekvencije nakon ovog bolusa obeleženi su kao vrednosti u desetoj sekundi. Za ocenjivanje osećaja bola korišćena je numerička VAS skala bola. Pacijent je bol mogao da oseti i oceni kao blag bol, na numeričkoj skali od 1 do 3; srednje jak, na skali od 4 do 6 ili kao jak bol, a na skali od 7 do 10.

Beležene su lokalne komplikacije, ukoliko ih je bilo. Ukoliko je bilo nekih intraoperativnih komplikacija, i to je beleženo. Postoperativno je praćena pojava nauzeje i povraćanja kod svih pacijenata.

Statistički testovi i metode

Za obradu statističkih podataka korišćen je softver SPSS 15.0. Korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Razlika u učestalosti kategorijalnih varijabli ispitivana je hi-kvadrat testom, a

razlike između kontinuiranih varijabli testirane su analizom varijanse (ANOVA).

Rezultati

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 40 osoba, 23 osobe muškog pola (57,5%) i 17 osoba ženskog pola (42,5%). U grupi koja je dobijala lidokain bilo je 6 muškaraca i 4 žene, kao i u grupama koje su dobijale ondansetron i placebo. U grupi koja je dobijala magnezijum-sulfat bilo je 5 muškaraca i 5 žena. Nije bilo statistički značajne razlike u polu između grupa.

Prosečna starost pacijenata bila je 55,2 ± 1,8 godina. U grupi sa lidokainom 53,4 ± 2,46, u grupi sa ondansetronom 58,1 ± 4,89, u grupi sa magnezi-

jum-sulfatom $53,5 \pm 4,031$. Dok je u placebo grupi prosečna starost bila $55,8 \pm 3,06$. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama.

propofola, čak 70%. Razlika u učestalosti bola je statistički značajna, $p = 0,006$.

Među pacijentima koji su dobijali lidokain 20% je prijavilo blag osećaj bola, kao i 10% pacijenata

Tabela 2: Demografski podaci

Grupe	Lidokain	Ondansetron	MgSO ₄	Placebo
Broj pacijenata	n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
Prosečna starost	$53,4 \pm 2,4658$	$58,1 \pm 4,89$	$53,5 \pm 4,031$	$55,8 \pm 3,06$
Pol				
muški	6	6	5	6
ženski	4	4	5	4

* n – ukupan broj pacijenata

Tabela 3: Incidenca pojave bola

Grupe	Muškarci	Žene	Bol
Lidokain	6	4	20%
Ondansetron	6	4	10%
MgSO ₄	5	5	10%
Placebo	6	4	70%*

*Postojala je statistički značajna razlika u incidenci pojave bola, $p = 0,006$.

U grupi sa lidokainom, 20% pacijenata je prijavilo lokalni osećaj bola prilikom uvida u anesteziju. Među pacijentima koji su dobijali ondansetron 10% je prijavilo lokalni osećaj bola, kao i 10% pacijenata koji su dobijali magnezijum-sulfat. U grupi koja je dobijala placebo najviše pacijenata je prijavilo lokalni osećaj bola prilikom aplikovanja

koji su dobili magnezijum-sulfat. U ondansetron grupi 10% pacijenata imalo je umeren osećaj bola. U odnosu na to, 20% pacijenata koji su dobijali placebo prijavilo je blag, 20% umeren, a 30% jak osećaj bola. Razlika u učestalosti kvaliteta bola je statistički značajna, $p = 0,032$.

Grafikon 1: Učestalost kvaliteta bola

*Postoji statistički značajna razlika u učestalosti kvaliteta bola, $p = 0,032$

Vrednosti srčane frekvence i krvnog pritiska su beležene: pre uvida u anesteziju, u 5. sekundi i u 10. sekundi. Prosečne vrednosti srčane frekvence pre uvida su bile: lidokain $73,9 \pm 6,6$; ondansetron $73,1 \pm 4,88$; magnezijum-sulfat $84,8 \pm 3,214$; placebo $84,1 \pm 8,23$. U ovom intervalu nije bilo statistički značajne razlike među grupama u odnosu na srčanu frekvencu. Prosečne vrednosti srčane frekvence u 5. sekundi su bile: lidokain $86,4 \pm 5,08$; ondansetron $71,7 \pm 4,55$; magnezijum-sulfat $83,9 \pm 3,97$; placebo $85,6 \pm 7,15$. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama. Prosečne vrednosti srčane frekvence u 10. sekundi su bile: lidokain $87 \pm 3,45$; ondansetron $70,6 \pm 4,23$; magnezijum-sulfat $79,1 \pm 4,188$; placebo $80 \pm 5,706$. Ni u ovom intervalu nije bilo statistički značajne razlike. Prosečne vrednosti srednjeg krvnog pritiska su bile: pre uvida $100,02 \pm 1,68$; u 5. sekundi $94,36 \pm 2,047$ i u 10. sekundi $88,25 \pm 2,34$. Razlike u vrednostima srednjeg krvnog pritiska nisu bile statistički značajne.

Tabela 4: Prosečne vrednosti srčane frekvence (HR) i krvnog pritiska (MAP)

	Lidokain	Ondansetron	MgSO ₄	Placebo
HR 0 s	$73,9 \pm 6,6$	$73,1 \pm 4,88$	$84,8 \pm 3,214$	$84,1 \pm 8,23$
HR 5 s	$86,4 \pm 5,08$	$71,7 \pm 4,55$	$83,9 \pm 3,97$	$85,6 \pm 7,15$
HR 10 s	$87 \pm 3,45$	$70,6 \pm 4,23$	$79,1 \pm 4,188$	$80 \pm 5,706$
MAP 0 s	$101,34 \pm 2,18$	$96,05 \pm 3,84$	$99,42 \pm 3,38$	$102,9 \pm 4,03$
MAP 5 s	$94,51 \pm 4,028$	$87,03 \pm 3,18$	$96 \pm 3,38$	$99,9 \pm 4,68$
MAP 10 s	$89,88 \pm 4,49$	$81,66 \pm 5,03$	$87,6 \pm 4,48$	$93,86 \pm 4,21$

*Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u različitim intervalima.

*MAP = ((2 x dijastolni pritisak) + sistolni pritisak) / 3

Diskusija

U studiji su poređeni efekti lidokaina, ondansetrona i magnezijum-sulfata na lokalni osećaj bola izazvan intravenskom aplikacijom propofola. Sva-ki od ispitivanih lekova pokazao je efekat na lokalni osećaj bola. Mogući mehanizam nastanka osećaja bola izazvanog propofolom je aktivacija kalikrein-kinin sistema i oslobađanje bradikina, što rezultira venskom dilatacijom i povećanjem permeabiliteta, a sa tim i kontaktom između vodene faze propofola i slobodnih nervnih završetaka^{1,20,21}. Međutim, nedavne studije pokazuju da u poređenju sa fiziološkim rastvorom, propofol ne podiže koncentraciju bradikina u plazmi^{1,22,23}.

Lidokain je primarno lokalni anestetik, koji je pronašao i sistemsku primenu^{20,24}. Navodi se ne-

koliko mehanizama antinociceptivne aktivnosti malih doza sistemski datog lidokaina, uključujući dejstvo na C-afherentne završetke, dejstvo na dorzalne kičmene rogove, smanjenje postsinaptičke depolarizacije posredovane NMDA receptorima, kao i blokiranje centralnih i perifernih voltažno-zavisnih natrijumskih kanala na ganglionima dorzalnih korenova^{20,25,26,27,28}.

Ondansetron je poznat kao centralni antiemetik, koji deluje kao antagonist 5HT receptora. Koristi se i u pedijatrijskoj i u adultoj populaciji. U ovoj studiji korišćen je u cilju smanjenja lokalnog osećaja bola. Mehanizam smanjivanja bola od strane ondansetrona nije potpuno jasan i poznat. Ondansetron ima sposobnost blokiranja natrijumskih kanala³, pa se kao takav potencijalno može koristiti u lokalnom smanjenju osećaja bola. Periferni 5HT₃ receptori su uključeni u nociceptivne puteve²⁹. Vezuje se i za opioidne receptore kod ljudi, pokazujući efekat agoniste³⁰.

Magnezijum deluje na više načina. On je anta-

gonista NMDA receptora i ponaša se kao antagonist intracelularnog kalcijuma³. Takođe, deluje na kalijum i kalcijum voltažno-zavisne kanale, menjajući permeabilnost. Magnezijum ima i efekat vazodilatacije endotela, preko oslobađanja azot-oksida. Ovi mehanizmi možda mogu da objasne sposobnost magnezijuma da smanji osećaj bola izazvan propofolom^{3,31,32}.

Postoje brojne studije koje su se bavile lokalnim osećajem bola prilikom primene propofola, kao i lekovima koji bi na neki način mogli da smanje ili potpuno da neutrališu osećaj bola. Rahimzadeh i saradnici³ su u svojoj studiji pokazali da ondansetron i magnezijum-sulfat imaju uticaj na lokalni bol nastao prilikom aplikacije propofola, pri čemu nijedan od lekova nije pokazao bolji efekat od drugog. Ye i saradnici²⁹ su ispitivali ondansetron kao

lokalni anestetik i pokazali su da je njegov efekat 15 puta jači od efekta lidokaina, pri čemu su oba leka aplikovana potkožno. Njihov rezultat se razlikuje od rezultata ove studije. Drašković i saradnici³³ su ispitivali efekte ondansetrona i alfentanila zajedno sa azot-oksikulom kao inhalacionim analgetikom i imali su rezultate koji pokazuju da je ondansetron efikasan u sprečavanju lokalnog bola, kao što smo i mi pokazali u našoj studiji.

Zaključak

Lidokain, ondansetron i magnezijum-sulfat mogu smanjiti lokalni osećaj bola koji nastaje prilikom davanja propofola. Ova studija je obuhvatila mali broj ispitanika, ali ipak je pokazala statistički značajnu razliku između ispitivanih lekova i placeba u vezi sa bolnim osećajem koji smo ispitivali. Kao takva, ona bi mogla da bude osnova za buduću sve češću upotrebu ondansetrona ili magnezijum-sulfata umesto lidokaina u smanjenju lokalnog osećaja bola, a sve to u cilju smanjenja stresa i diskomforta kod pacijenata.

Literatura

1. Pei S, Zhou C, Zhu Y, Huang B. Efficacy of ondansetron for the prevention of propofol injection pain: a meta-analysis. *J Pain Res* 2017; 10:445–50.
2. Baceker MT, Naguib M. Propofol: the challenges or formulation. *Anesthesiology* 2005; 103(4):860–7.
3. Rahimzadeh P, Faiz SH, Nikoobakht N, Ghodrati MR. Which one is more efficient on propofol 2% injection pain? Magnesium sulfate or ondansetron: a randomized clinical trial. *Adv Biomed Res* 2015; 4:56.
4. Picard P, Tramèr MR. Prevention of pain on injection with propofol: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90(4):963–9.
5. Nathanson MH, Gajraj NM, Russell JA. Prevention of pain on injection of propofol: A comparison of lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg* 1996 Mar; 82(3):469–71.
6. Feng AY, Kaye AD, Kaye RJ, Belani K, and Urman RD. Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33(1):9–15.
7. Park JW, Park ES, Chi SC, Kil HY, Lee KH. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. *Anesth Analg* 2003; 97(3):769–71.
8. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001; 357(9256):606–7.
9. McKeage K, Perry CM. Propofol: A review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 2003; 17(4):235–72.
10. 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(3):147–54.
11. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62(7):690–701.
12. Diaz JH, Prabhakar A, Urman RD, Kaye AD. Propofol infusion syndrome: a retrospective analysis at a level 1 trauma center. *Crit Care Res Pract* 2014; 2014:346968.
13. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50(3):513–59.
14. Raoof AA, van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J, Verbeeck RK. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: Possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50(1–2):91–6.
15. Irie T, Uekama K. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III. Toxicological issues and safety evaluation. *J Pharm Sci* 1997 Feb; 86(2):147–62.
16. Struys MM, Vanluchene AL, Gibiansky E, Gibiansky L, Vornov J, Mortier EP, Van Bortel L. AQUAVAN injection, a water-soluble prodrug of propofol, as a bolus injection: a phase I dose-escalation comparison with DIPRIVAN (part 2): pharmacodynamics and safety. *Anesthesiology* 2005; 103(4):730–43.
17. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: A randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg* 1999; 89(1):197–9.
18. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: A randomised, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2001; 56(9):902–5.
19. Memiş D, Turan A, Karamanlioglu B, Kaya G, Pamukçu Z. The prevention of propofol injection pain by tramadol or ondansetron. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(1):47–51.
20. Xing J, Liang L, Zhou S, Luo C, Cai J, Hei Z. Intravenous Lidocaine Alleviates the Pain of Propofol Injection by Local Anesthetic and Central Analgesic Effects. *Pain Med* 2017 May 19.
21. Jung JA, Choi BM, Cho SH, et al. Effectiveness, safety, and pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of microemulsion propofol in patients undergoing elective surgery under total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010; 104(5):563–76.
22. Sim JY, Lee SH, Park DY, et al. Pain on injection with microemulsion propofol. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(3):316–25.
23. Lee EH, Lee SH, Park DY, Ki KH, Lee EK, Lee DH, Noh GJ. Physicochemical properties, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a reformulated microemulsion propofol in rats. *Anesthesiology* 2008; 109(3):436–47.
24. Sloan TB, Mongan P, Lyda C, Koht A. Lidocaine infusion adjunct to total intravenous anesthesia reduces the total dose of propofol during intraoperative neurophysiological monitoring. *J Clin Monit Comput* 2014 Apr; 28(2):139–47.
25. Kodaira M, Inui K, Kakigi R. Evaluation of nociceptive Aδ- and C-fiber dysfunction with lidocaine using intraepidermal electrical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2014; 125(9):1870–7.
26. Cui W, Li Y, Li S, Yang W, Jiang J, Han S, Li J. Systemic lidocaine inhibits remifentanyl-induced hyperalgesia via the inhibition of cPKCγ membrane translocation in spinal dorsal horn of rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21(4):318–25.

27. Muth-Selbach U, Hermanns H, Stegmann JU, et al. Antinociceptive effects of systemic lidocaine: Involvement of the spinal glycinergic system. *Eur J Pharmacol* 2009; 613(1–3):68–73.
28. Eijkelkamp N, Linley JE, Baker MD, et al. Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain* 2012; 135(pt 9):2585–612.
29. Ye JH, Mui WC, Ren J, Hunt TE, Wu WH, Zbuzek VK. Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. *Anesth Analg* 1997 Nov; 85(5):1116–1121.
30. Roczniak W, Wróbel J, Dolczak L, Nowak P. Influence of Central noradrenergic system lesion on the serotonergic 5-HT₃ receptor mediated analgesia in rats. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22(5):629–38.
31. Lee SK. Pain on injection with propofol. *Korean J Anesthesiol* 2010; 59(5):297–8.
32. Singh DK, Jindal P, Singh G. Comparative study of attenuation of the pain caused by propofol intravenous injection, by granisetron, magnesium sulfate and nitroglycerine. *Saudi J Anaesth* 2011; 5(1):50–4.
33. Drašković B, Knežević S, Radovanović D, Rakić G. Ondansetron, alfentanil and nitrous oxide in the prevention of pain on injection of propofol. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141(1–2):61–5.