Poloxamer-407 및 Soybean Oil을 유화제로 사용한 Propofol의 정주시 Histamine 유리와 혈중지질의 비교

한림대학교 의과대학 마취과학교실, *정형외과학교실, † 포천중문 의과대학 마취과학교실,
‡ 가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

이현화 · 길호영 · 한태현 · 박 훈 · 신성일*
양현정† · 김민구‡ · 김대우‡

= Abstract =

Comparison of Poloxamer-407 to Soybean Oil as an Emulsifying Agent for Propofol: Histamine Release and Plasma Lipid Levels

Hyun-Hwa Lee, M.D., Ho-Yeong Kil, M.D., Tae-Hyun Han, M.D.
Hoon Park, M.D., Sung-Il Shin, M.D.*, Hyun-Jung Yang, M.D.†
Min-Ku Kim, M.D.‡, and Dae-Woo Kim, M.D.‡

Departments of Anesthesiology and *Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Hallym University,
† Department of Anesthesiology, College of Medicine, Pochun Choong-Moon University
and ‡ The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background: To reduce side effects (hyperlipidemia, pain on injection, etc.) of the present formation of propofol, many attempts to change the emulsifying agent for propofol have been tried. This study was designed to examine the poloxamer-407 as an emulsifying agent for propofol compared to soybean oil regarding histamine release and plasma lipid levels.

Methods: Twelve Beagle dogs weighing 12-16 kg were randomly assigned to one of two groups according to the formulation of propofol. Group 1 received Diprivan propofol 1% (AstraZeneca Co. UK), and group 2 received poloxamer-407 formulated propofol by a continuous intravenous infusion at 30 mg/kg/h for 3 hours. Three, 6, 9 and 12 hours after discontinuing the propofol infusion, venous blood samples from the cranial tibial vein were analysed by an ELISA kit for the histamine level. Also, blood lipid levels were checked 3 hours after the infusion and blood propofol concentration were checked every hour during the infusion.

Results: Group 2 showed significantly less histamine release than group 1 at 3, 6 and 9 hours after the infusion ($P < 0.05$). In the plasma lipid study, there was no difference in high-density lipoprotein (HDL) between the two groups, but triglyceride and cholesterol were significantly higher in group 2 ($P < 0.05$). There was no difference in propofol concentrations between the two groups.

논문접수일 : 2001년 2월 4일

책임저자 : 길호영, 서울시 강동구 길동 445, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 마취과, 우편번호: 134-701

Tel: 02-2224-2209, Fax: 02-2224-2209, E-mail: kilhy@www.hallym.or.kr

Conclusions: Poloxamer-407 as an emulsifying agent for propofol showed no advantage compared to a present formulation regarding hyperlipidemia, and even decreased the histamine level. (Korean J Anesthesiol 2001; 40: 515~521)

Key Words: Allergy: anaphylaxis; histamine. Anesthetics, intravenous: propofol. Complications: hematology; hyperlipidemia. Research: poloxamer-407.

서 론

Propofol 개발 초기에 propofol의 유화(emulsifying) 성분인 cremophor가 과민반응의 빈도가 컸던 점에 비하면 현재 임상에서 사용되는 propofol의 soybean oil 성분의 제제는 histamine 유리가 임상적으로 유의하지 않다고 보고되고 있다.¹⁾ 그러나 정주통, 고지질 혈증의 유발, 세균오염의 가능성 및 propofol의 불균 등한 혈중분포 등의 문제점들이 단점으로 남아있다.

따라서 propofol의 기존 장점을 유지하면서 상기의 여러 단점들을 보완하기 위해 formulation에 대한 연구가 진행되어 왔으며 그 중 한 분야로 poloxamer-407을 유화제로 사용한 propofol 제제가 시도되어 왔다. 따라서 본 연구에서는 동물실험을 통하여 새로운 조제와 기존의 조제방법을 사용한 propofol을 지속 정주하면서 약제의 histamine 유리, 혈중 지질과 propofol 농도를 측정하여 새로운 제제의 약리학적 특성을 기존 제제와 비교 검토하였다.

대상 및 방법

체중 12-16 kg의 Beagle dog 12마리를 두 군으로 무작위로 나누어 유화제로 soybean oil을 사용한 기존의 1% propofol (AstraZeneca Co, UK, 1군)과 poloxamer-407을 사용한 propofol (2군)으로 나누어 비교하였다. 실험용 개는 실험 전 8시간 이상 금식시키되 물은 자유롭게 먹도록 하였으며 진처치는 시행하지 않았다.

마취유도 전에 심전도를 부착하고 양쪽의 전지(cranial tibial)정맥에 20 G medicut으로 정맥로를 확보하여 하트만씨 수액을 4.8 ml/kg/h로 공급하였으며 혈압의 유지를 위해 필요시에는 수액의 투여량을 증감시켜 정주하였다. 1군 또는 2군의 약물을 30초에 걸쳐 5 mg/kg으로 정주하여 의식소실을 시킨 후

succinylcholine 1 mg/kg를 투여하여 근이완을 시킨 다음 직선형 후두경을 사용하여 기관내 튜브 8.5번으로 기관내 삽관을 시행하였다. 기계적환기를 시행하여 100% 산소로 일회환기량이 12-15 ml/kg, 호흡수는 15-20 breaths/min으로 호기말 이산화탄소의 농도가 35-40 mmHg로 유지하였다. 측와위를 취하고 근이완제로 vecuronium을 1-2 mg/h로 syringe pump를 이용하여 지속 정주하였다. 체온을 36-37°C로 유지하기 위하여 가온담요를 깔아주고 heat lamp를 비취주었다.

마취유지는 1군 또는 2군의 propofol 약물을 30 mg/kg/h로 syringe pump (Terumo Co, Tokyo, Japan)를 이용하여 3시간 동안 지속 정주하고 근이완제로 vecuronium 0.1 mg/kg를 사용하였다. 노 카테테르를 거치하여 시간당 소변량을 측정하였다. 대퇴동맥을 20 G medicut으로 통로를 만든 후 피하 tunneling으로 유지하여 지속적으로 혈압을 감시하였으며 매 시간마다 혈액 3 ml를 대퇴동맥으로부터 채취하여 각 군의 propofol 혈중농도, 혈중지질 및 histamine 농도를 측정하였다. Histamine의 농도측정은 histamine ELISA test kit (IBL Co. USA)을 이용하였으며 propofol의 혈장농도와 혈중 HDL (high-density lipoprotein), TG, cholesterol은 HPLC (high-performance liquid chromatography)를 이용하여 측정하였다.

Propofol 혈중농도의 측정은 Knibbe씨 방법을²⁾ 이용하였는데 이는 기존의 방법과 달리 소량의 표본에서도 농도측정이 가능하며 빠르고 간편하고 저 작위 오차의 결과를 보여 임상적으로 유용한 방법이다. Knibbe씨 방법은 propofol의 농도측정은 heparinized 전혈표본 50μl를 뽑은 후 즉시 250μl의 증류수를 이용해 용혈시킨 후 냉장보관 하였다. 표준용액과 혈액표준의 준비: propofol 원료를 메타놀에 1 mg/ml 및 5 mg/ml의 농도가 되도록 희석하여 저, 고농도의 표준용액을 만들었다. 대조치로 뽑은 혈액 50μl에 포도당액 250μl로 용혈시킨 300μl의 혈액에 준비된

고농도와 저농도의 용액을 각각 20 μ l씩 첨가하였다. 분석을 위해 HPLC 측정을 하게되는데 이때 혈액 내에 있는 propofol의 추출과정이 필요하게 된다. 분석 방법은 시간별로 취한 혈액표본 50 μ l를 250 μ l의 증류수를 이용해 30초간 섞어서 용혈시켰다. 이때 acetonitrile에 희석한 비교 표준물질인 thymol 용액(0.1 mg/L)을 500 μ l를 첨가해 2분간 섞어주었다. 표준용액의 처리과정과 혈액표본의 처리과정을 동일시 해 주기 위해 20 μ l의 메타놀을 혈액에 첨가해 주었다. 모든 용액이 첨가되면 5분간 원심분리(2680 g)를 해 준다. 원심분리 후 상층액을 HPLC 측정용 vial에 옮긴 후 측정한다.

혈중 지질의 측정 역시 HPLC를 이용하였다. 채취된 혈액은 즉시 EDTA (ethylenediamine tetraacetic acid)관에 넣어 15분간 원심분리해 혈청을 분리하였다. 시약준비는 혈장표본과 조정(control)혈청을 0.4 ml 증류수를 넣어 15분 기다린 후 천천히 섞어 영하 20°C로 보관하였다. 세척 완충액(wash buffer)은 실온에서 phosphate 결정을 녹인 후 15 ml의 시약농도에 300 ml의 증류수를 넣어 희석하고 사용 전에 역가검정 완충액(assay buffer)을 넣었다. 사용 직전에 TMB 기질용액(substrate solution)은 300 μ l TMB substrate 농도에 9 ml TMB substrate buffer를 넣어 희석한 후 섞어 주었다. 역가검정 완충액은 20 ml의 증류수를 희석하여 총 100 ml로 만들어 2-8°C에 보관하였다.

검체준비과정은 100 μ l 혈장 표본 시약, 조정 혈장, 실험 동물 혈장에 지시약(indicator) buffer를 넣고 20 μ l acylation reagent를 넣은 후 섞어주었다. 이를 30분간 실온에서 보온(incubation)시키고 0.75의 역가검정 완충액을 넣고 섞어주었으며 모든 시약의 농도가 실온에 도달하였을 때 실험을 시작하였다. 50 μ l acylated standards, acylated 실험 samples, acylated controls에 50 μ l의 항혈청을 넣고 50 μ l enzyme conjugate를 넣어 조심스럽게 흔들었다. 이를 실온의 orbital shaker (500 L/min)에서 3시간 동안 보온하였다. 다시 세척 완충액에서 4회 씻어내고, 이에 200 μ l의 TMB 기질 용액을 넣고 실온 20-25°C에서 orbital shaker (500 L/min)에서 40분간 보온하였다. 100 μ l TMB 기질 용액을 넣고 짧게 섞어준 후 450 nm에서 60분 이내에 수치를 읽었다.

각 군의 실험조건들은 실험이 끝나면 근이완제를 가역하고, 마취회복을 시켰으며 propofol 주입중단 후

앞다리를 세우면서 일어나려는 자세를 보일 때까지의 시간을 각성시간으로 측정하였다.

측정된 자료들은 repeated measured ANOVA test 및 unpaired student t-test를 실시하였으며 P값이 0.05 미만인 것을 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

실험개 12마리에게 실험 중 주입된 propofol의 양은 1군과 2군에서 각각 127 $\pm$ 3 mg/kg과 117 $\pm$ 6 mg/kg이었다. 실험 중 약물의 주입으로 인한 혈압저

Table 1. Demographic Data

	Group 1	Group 2
Total number (n)	6	6
Body weight (kg)	13.7 $\pm$ 1.4	13.5 $\pm$ 1.1
Total infused propofol (mg/kg)	127 $\pm$ 3	117 $\pm$ 6
Awakening time (min)	40 $\pm$ 2	30 $\pm$ 2

Values are expressed as mean $\pm$ S.D. Awakening time: From discontinue the drug to stand up by itself. Group 1: Diprivan propofol, Group 2: Poloxamer-407 formulated propofol.

Fig. 1. This figure shows changes of plasma histamine concentration (ng/ml) after 3, 6, 9, and 12 hours infusion of propofol at the speed of 30 ml/kg/h for 3 hours. Group 2 showed increased histamine level at 3, 6, 9 hours compared to Group 1 ($P < 0.05$). Group 1: Diprivan propofol, Group 2: Poloxamer-407 formulated propofol. Values represent mean $\pm$ S.D. *: $P < 0.05$.

Fig. 2. This figure shows changes of plasma propofol concentration (ng/ml). Plasma propofol concentration measured immediately after infusion of propofol at the speed of 30 ml/kg/h for 3 hours. There was no significant difference between groups at each checking time (P value > 0.05). Group 1: Diprivan propofol, Group 2: Poloxamer-407 formulated propofol. Values represent mean $\pm$ S.D.

Fig. 3. This figure shows changes of plasma lipids concentration (mg/dl) immediately after infusion of propofol for 3 hours. HDL (high density lipoprotein) showed no significant difference between groups, but group 2 showed more higher plasma triglyceride and cholesterol levels than Group 1 ($P < 0.05$). Group 1: Diprivan propofol, Group 2: Poloxamer-407 formulated propofol. Values represent mean $\pm$ S.D. *: $P < 0.05$.

하, 심박수 변화와 같은 소견은 보이지 않았다. 각 군의 개를 마취회복 시켰을 때, 1군에서는 40 ± 2 분, 2군에서는 30 ± 2 분의 각성시간을 보였다(Table 1). 모든 실험견의 체온은 $36-37^{\circ}\text{C}$ 로 안정적으로 유지되었고 소변량도 1 ml/h 이상으로 유지되었다.

Histamine의 유리는 1군에 비해 2군에서 propofol 정주 후 3, 6, 9시간에 통계적으로 유의하게 적었으나($P < 0.05$) 12시간 후의 농도는 통계적인 차이가 없었다(Fig. 1).

Propofol의 혈중농도는 propofol 정주 후 1, 2 및 3 시간에서 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

Propofol을 3시간 동안 정주 후에 혈중 지질 농도 측정 결과는 HDL의 농도는 차이가 없었으나 triglycerides와 cholesterol의 혈중 농도는 2군에서 통계적으로 유의하게 높았다($P < 0.05$, Fig. 3).

고 찰

Propofol의 유화제인 soybean oil을 poloxamer-407로 치환하여 개에게 전신마취 용량으로 3시간 동안 정주시 혈중 histamine 유리는 기존의 propofol보다 유의하게 적었으며 혈중 propofol 농도는 두 군간에 차이가 없었다. 그러나 혈중 triglycerides (TG)와 cholesterol이 유의하게 증가하는 소견을 보였고, 특히 혈중 TG의 농도를 735 ± 799 mg/dl로 증가시켜 기존 propofol의 61 ± 53 mg/dl과 현격한 차이를 보였다.

초기 propofol 제제에 사용된 유화제 cremophor EL은 감각반응이 빈번하게 발생하였으나 soybean oil로 치환한 후 감각반응과 관계가 적은 것으로 알려졌다. Doenicke 등은¹⁾ 사람에서 cremophor와 soybean oil로 치환한 propofol 정주시 피부발적이나 일시적인 혈중 histamine 농도 증가가 발생한다고 하였으나 피부발적은 histamine의 혈중 농도와는 관련이 없다고 하였다. 이들은 두 가지 약제를 30분간 주입시 cremophor군은 혈중 histamine 농도가 주입 전의 0.64 ng/ml에서 1.55 ng/ml로 약 3배 가량 증가하였으나 다른 군에서는 유의한 변화가 없었다고 하였다. Dudziak 등은³⁾ soybean oil로 치환한 propofol 2.5 mg/kg과 methohexital을 1 mg/kg를 정주한 후 혈중 histamine의 농도를 측정하여 임상적으로 유의한 변화가 없다고 하였다. 전신마취시 감각반응(anaphylactoid)의 빈도는 약 0.6%이며 이 중 0.05% 정도는 치명적이라고 한다. 대개는 군이완제에 의하며 전신마취제도 원인이 되나, 원인이 무엇이건 간에 임상양상은 mast cell이나 basophil에서 분비된 직접적인 histamine 유리에 의한다.⁴⁻⁶⁾ Sebel 등은⁴⁾ 혈장 histamine

mine의 정상 범위를 2.5-8.5 ng/ml로 삼고 있다. 따라서 본 연구에서 poloxamer-407군에서 혈중 histamine 농도가 3, 6 및 9시간에서 통계적으로 유의성 있게 낮은 농도를 보였으나, 두 군의 혈중 histamine 농도가 1.1-5.0 ng/ml의 소견을 보여 임상적인 의미는 없는 것으로 여겨진다.

현재 사용 중인 propofol은 2, 6-diisopropylphenol로 상온에서 무색, 무취, 무미의 액체로 존재한다. 이는 비수용성으로 일반적인 약제의 octanol/water 용해상수가 1 : 1-1 : 10 정도인 것에 비하여 6761 : 1로 극단적인 지용성 액체이다. 따라서 propofol 용액을 수용액에 녹인 유탁액(emulsion)으로 만들기 위해서는 반드시 지용성과 수용성 가치를 동시에 갖는 유화제가 필요하게 된다. 현재 시판되는 propofol 제품에는 propofol 10 mg/ml에 유화제로 soybean oil 100 mg/ml을 첨가하고 있다. 따라서 propofol이 유화제에 둘러싸여 소수기를 감추게 되고 수용액내에 녹을 수 있게 된다.⁷⁾

또한 유화제로 녹인 propofol이 균등한 분포를 이루게 하기 위해서는 계면활성제인 egg lecithin 12 mg/ml을 첨가한다. 계면활성제는 유탁액을 안정적으로 유지하는데 필수적인 요소로 표면장력을 저하시키는 물질로 입자간의 밀착내려는 zeta potential과 응집하려는 Van der Waals 힘의 균형을 유지하여 균일한 용질 분포를 이루도록 한다. Poloxamer-407은 egg lecithin보다 propofol의 분자 간격을 균일하게 하며 이는 유탁액 내에 free propofol의 양을 감소시키는 역할을 하게 한다.⁷⁾ 따라서 poloxamer-407을 유화제로 propofol을 조제하면 microemulsion으로 균일한 농도 분포, 뇌혈관장벽의 빠른 통과로 마취유도 시간 단축 및 빠른 회복, 정주통의 감소 등의 장점이 예상된다.⁷⁻¹¹⁾

Poloxamer-407 (polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers)은 이온성 계면활성제로 희고 단단하며 냄새는 거의 없다.⁸⁾ 친수성 단위에 양쪽으로 소수성기가 붙은 형태로 물이나 알콜 및 이소프로필 알콜에 쉽게 녹으며 보존시엔 햇빛을 차단시키는 것이 좋다. 이는 주로 정맥 내 지질 유탁액을 위한 유화제로 사용되며, 투명성을 지닌 유화제이다. 이로 인해 poloxamer를 유화제로 사용하여 propofol을 조제시에는 기존의 흰색깔을 띠지 않고 투명한 용액이 되어 주입선에서의 propofol 역류현상을 쉽게 인지하기 어

려울 수 있다.⁹⁾

현재 사용되는 propofol은 많은 장점을 갖고 있지만 정주시 통증이나 고지질혈증의 유발 및 세균오염 시 배지의 가능성 등으로 인한 사용상의 문제점이 남아있다. 이런 단점을 최소화하기 위한 시도로써 유화제의 종류를 교체하려는 시도가 있어왔다. 여러 유화제로 교체하여도 이로 인한 propofol의 약동학 및 약역학적 효능의 변화는 없다고 한다.¹⁰⁻¹²⁾

정주시 통증을 유발하는 free propofol의 농도를 감소시키기 위해 soybean oil의 long-chain TG 대신에 long-chain과 medium-chain TG을 함께 사용한 Propofol Lipuro[®] (B. Braun, Melsungen, Germany)는 기존의 propofol의 free propofol의 양을 40% 감소시켜 정주시 통증을 완화시키고 발생빈도도 50-70%에서 30%까지 낮아졌다고 한다. 또한 유화제로 bile acid를 사용하여 고지질혈증을 감소시키려는 시도를 하였으나 이 제제의 정주통이 기존의 제품에 비해 심하여 개발이 중단되기도 하였다.⁷⁾

기존의 propofol은 soybean oil을 용해제로 쓰기 때문에 지질과부하질환(fat overload syndrome), bilirubin 수치의 증가, 간손상 및 지질 내성 감소를 가져온다.⁷⁾ 혈중지질 중 TG의 농도를 증가시키지만, 수술 후 24시간 후에 혈중 TG 농도는 정상 수치로 낮아지며, cholesterol이나 HDL의 혈중 농도에는 영향을 주지 않는다. 이런 기존 propofol의 고지질혈증으로 인한 동맥경화 및 관상동맥질환으로 심장수술시 사용에 따른 위험성이 증가 할 가능성이 있다. 그러나 Gottardis 등은¹³⁾ 3일 동안 33µg/kg/min으로 기존의 propofol 정주로 치료한 10명의 환자에서 TG나 cholesterol의 혈중 농도에 유의한 증가가 없었다고 하였다. 또한 Martin 등은¹⁴⁾ 소아 중환자에서 propofol과 fentanyl을 병용하여 진정 목적으로 48시간 동안 사용시에도 혈역학적이거나 생화학적으로 안전하다고 하였다. 그러나 본 연구 결과에서 poloxamer-407의 사용은 기존의 제품에 비하여 혈중 TG의 농도가 61 ± 53 mg/dl에서 735 ± 799 mg/dl로 10배 이상 증가하였으며, cholesterol도 유의하게 증가하였다.

Nash 등은¹⁵⁾ poloxamer의 지질증가의 작용기전을 규명하기 위해 작용기전이 규명된 지질저해제를 투여하여 poloxamer를 주입 후 최소 24시간 동안 지방세포(adipocyte)에서 자유지방산의 유리를 자극한다고 보고하였다. 그러나 LPL (lipoprotein lipase)의 작용을

방해하여 TG의 분해속도를 감소시킨다고 한다.⁵⁾ Wout 등은¹⁶⁾ poloxamer를 30%의 고농도로 투여시 혈장내 TG와 cholesterol의 증가가 간에서 poloxamer 운반체가 3-hydroxy-3-methylglutaryl 보조효소의 활성을 저하시키기 때문이라고 하였다. 반면에 Palmer 등은¹⁷⁾ poloxamer-407로 고지질혈증을 유발시키는 동물실험에서 장기적으로 투여하여도 이는 다른 고지질증 유발약물들 보다 독성이 매우 적고 농도에 따라 고지질혈증의 유지시간, 정도 등을 조절할 수 있다고 하였다.

한편 propofol 주입 중단 후 앞다리를 세우면서 일어나려는 자세를 보일 때까지의 시간을 각성시간으로 측정한 결과 두 군의 propofol 평균 주입량은 차이를 보이지 않았으나, 각성시간은 2군 30 ± 2 분으로 1군의 40 ± 2 분에 비해 유의하게 감소하였다. 이는 아마도 2군에서 propofol의 입자가 균일하고 작아서 신장배설이 좀더 용이했던 것이 주요 원인이라고 추정된다. Poloxamer의 사용이 전신적인 합병증을 유발한다는 보고들이 있다. Johnston 등은¹⁸⁾ 쥐에서 poloxamer의 복강내 투여로 인한 전신적 관찰의 결과로써 식균세포의 지질 함유량이 증가하고 이들이 비장내의 적수에 침윤되면서 비장비대(splenomegaly) 소견을 보인다고 하였으며, Okajaki 등은¹⁹⁾ 하루에 1 gr 이상 투여시 혈액소 파괴가 일어날 수 있으며 이는 혈액소치 감소를 가져올 수 있다고 하였다. 또한 Abe 등은²⁰⁾ 토끼와 쥐에서 복강내로 poloxamer-407을 주입하여 간 및 신장의 심한 손상을 보였다고 하였다.

이러한 연구 결과들에서 보다 많은 poloxamer-407의 장기적 연구가 필요하다고 여겨지며 새로운 용해제로 poloxamer의 사용 가능성에 대한 지금의 초기 단계 연구로는 poloxamer의 사용이 얼마나 많은 유익한 결과를 가져 올 수 있을 지는 확실히 알기 어렵다. 따라서 poloxamer-407을 용해제로 사용한 propofol의 군에서 기존제제 보다 TG와 cholesterol이 현저히 증가하여 본 제제의 사용은 기존의 formula를 사용한 propofol의 단점을 극복하지 못하였으며, 임상적으로 사용시에도 문제점을 갖는 것으로 사료되었다.

결론적으로 기존 유화제를 poloxamer-407로 대체할 경우 histamine의 유리는 감소하였으나 lipid 특히 triglycerides의 증가로 기존제제의 propofol에 비해 임

상적인 장점을 발견하지 못했으며 poloxamer-407의 다른 유형과의 혼합 혹은 농도조절 및 다른 유화제의 사용에 대해 계속되는 연구가 필요하다고 본다.

참 고 문 헌

1. Doenicke A, Lorenz W, Stanworth D, Duka T, Glen GB: Effects of propofol ("Diprivan") on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgraduate Med J* 1985; 61: 15-20.
2. Knibbe CAJ, Koster VS, Deneer VHM: Determination of propofol in low-volume samples by high-performance liquid chromatograph with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1998; 706: 305-10.
3. Dudziac R, Forster H, Hoffmann E, Schmidt H, Asskali F: Behavior of the histamine level in induction of anesthesia with propofol and methohexital. *Anaesthetist* 1987; 36: 412-9.
4. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT: Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 1995; 80: 990-3.
5. Stellato C, Casolaro V, Ciccirelli A, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G: General anaesthetics induce only histamine release selectively from human mast cells. *Br J Anaesth* 1991; 67: 751-8.
6. Widmer S, Laxenaire MC, Manel J, Gueant JL: The amount of histamine released in vivo by hypnotics studied by assays of plasma histamine. *Allerg Immunol* 1988; 20: 346-7.
7. Hart B: 'Diprivan': A change of formulation. *Eur J Anaesth* 2000; 17: 71-3.
8. Johnston TP, Palmer WK: Mechanism of poloxamer 407-induced hypertriglyceridemia in the rat. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 1037-42.
9. Engbers F: Total intravenous anesthesia: The equipment. On the study and practice of intravenous anaesthesia. Edited by Vuyk J, Engbers F. Boston. Kluwer Academic Publishers. 2000, pp 71-87.
10. Doenicke A, Roizen MF, Rau J, O'Connor M, Kugler J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 1997; 85: 1399-403.
11. Cox EH, Knibbe CA, Koster VS, Langemeijer MW, Tukker EE, Lange R, et al: Influence of different fat emulsion-based intravenous formulations on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol.

- Pharm Res 1998; 15: 442-8.
 12. Doenicke A, Roizen MF, Rau J, Kallermann W, Babl J: Reducing pain during propofol injection: The role of the solvent. *Anesth Analg* 1996; 82: 472-4.
 13. Gottardis M, Khunl-Brady KS, Koller W: Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br J Anaesth* 1989; 62: 393-6.
 14. Martin PH, Murthy BV, Petros AJ: Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *Br J Anaesth* 1997; 79: 276-9.
 15. Nash VJ, Johnston TP, Palmer WK: Effects of nicotinic acid on poloxamer 407-induced hyperlipidemia. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 10-5.
 16. Wout GM, Pec EA, Maggiore JA, Williams RH, Pali-charla P, Johnston TP: Poloxamer 407-mediated changes in plasma cholesterol and triglycerides following intraperitoneal injection to rats. *J Paren Sci Tech* 1992; 46: 192-200.
 17. Palmer WK, Eugene EE, Thomas PJ: Poloxamer 407-induced atherogenesis in the C57BL/6 mouse. *Atherosclerosis* 1998; 136: 115-23.
 18. Johnston TP, Beris H, Wout ZG, Kennedy JL: Effects on splenic, hepatic, hematological, and growth parameters following high-dose poloxamer-407 administration to rats. *Int J Pharmacol* 1993; 100: 279- 84.
 19. Okazaki M, Suzuki M, Oguchi K: Changes in coagulative and fibrinolytic activities in Triton WR 1339-induced hyperlipidemia in rats. *Jap J Pharmacol* 1990; 52: 353-61.
 20. Abe T, Sasaki M, Nakaiima H, Naitou H, Nagase A, Taguchi K, et al: Evaluation of pluronic F-127 as a base for the gradual release of anticancer drugs. *Gan To Kaoaku Ryoko* 1990; 17: 1546-50.
-