51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Conférences d'actualisation.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

La sédation en anesthésie

M. Biais, K. Nouette-Gaulain, F. Sztark*

Pôle d'anesthésie-réanimation, CHU de Bordeaux, groupe hospitalier Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France
*e-mail : francois.sztark@chu-bordeaux.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les techniques de sédation sont de plus en plus souvent réalisées au bloc ou en dehors du bloc opératoire pour le confort du patient et pour faciliter éventuellement l'acte médicochirurgical.
- Selon les concentrations plasmatiques des agents administrés, il existe un continuum entre sédation consciente, sédation profonde et anesthésie générale.
- La sédation doit obéir aux mêmes règles, en termes de surveillance et de sécurité, que l'anesthésie générale.
- La surveillance du patient repose avant tout sur l'oxymétrie de pouls, la capnographie et l'évaluation régulière du niveau de sédation à l'aide d'un score clinique.
- Les agents habituellement utilisés en sédation sont le propofol et le midazolam pour les hypnotiques, l'alfentanil et le rémifentanil pour les morphiniques.
- La sédation contrôlée par le patient (SCP) est une technique d'auto-administration d'un agent hypnotique.
- Avec le propofol, l'auto-administration de bolus de faible dose (5 mg) sans période réfractaire pourrait être le meilleur compromis entre efficacité et sécurité.
- La SIVOC correspond à l'administration à objectif de concentration de propofol ou de rémifentanil pour assurer une sédation.
- Avec le propofol, la concentration cible initiale pour la SIVOC est de l'ordre de 1 µg/ml (moins chez le sujet âgé), elle est modifiée par paliers de ± 0,2 µg/ml suivant le niveau de sédation.
- La technique idéale de sédation pourrait être la combinaison de la SCP et de la SIVOC où le patient modifie lui-même à l'aide d'un bouton-poussoir la concentration cible de l'agent administré.

Introduction

Les techniques de sédation sont de plus en plus souvent réalisées au bloc ou en dehors du bloc opératoire. Au bloc opératoire par exemple, de nombreuses procédures chirurgicales sont désormais réalisées de façon beaucoup moins invasive sous anesthésie

locale ou locorégionale (ALR). Le plus souvent, une sédation est associée en peropératoire pour le confort du patient et pour faciliter éventuellement l'acte chirurgical. L'activité anesthésique en dehors du bloc opératoire représentait selon les résultats de l'enquête « 3 jours d'anesthésie en France » de 1996, 20 % de l'activité globale [1]. L'anesthésie pour endoscopie digestive concerne par exemple plus d'un million de patients par an en France ; les actes effectués en secteur radiologique occupent la seconde position derrière les endoscopies digestives. Si l'anesthésie générale est préférable pour les procédures longues, requérant une immobilité parfaite, la sédation est souvent proposée pour des actes courts, peu douloureux, réalisables en ventilation spontanée [2].

Principes de la sédation peroperatoire

Le terme sédation peut prêter à confusion. On distingue la sédation consciente où malgré la baisse du niveau de vigilance, le patient garde l'efficacité de ses réflexes protecteurs, le contrôle des voies aériennes, et la possibilité de répondre de façon adaptée aux stimulations verbales ou physiques. Cette pratique de la sédation peropératoire correspond en partie au « *monitored anesthesia care* » (MAC) des anglosaxons [3]. Une sédation plus profonde est parfois nécessaire avec alors un risque de dépression des réflexes de protection des voies aériennes et de dépression respiratoire. En fait, selon les concentrations plasmatiques des agents administrés, il existe un continuum entre sédation légère et sédation trop profonde, voire anesthésie générale [4]. Le passage d'une sédation consciente à une sédation profonde peut être imprévisible en raison de variabilités pharmacologiques interindividuelles et des interactions pharmacodynamiques entre les agents utilisés (hypnotique plus morphinique, par exemple).

Quels moyens pour la sédation ?

La sédation intraveineuse fait appel à un nombre relativement limité de médicaments. Parmi les agents hypnotiques, les deux agents les plus employés restent le propofol et le midazolam [5]. Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du propofol en font un agent de choix très apprécié pour sa maniabilité, la qualité du réveil et ses propriétés antiémétiques. La sédation induite par le propofol apparaît plus constante et de meilleure qualité (plus grande satisfaction des patients) que celle obtenue avec le midazolam, et la récupération des fonctions supérieures après l'administration de propofol est toujours plus rapide. Les effets du midazolam sont plus difficiles à contrôler et selon les patients la réinjection même d'une dose minime peut faire évoluer un effet hypnotique mineur à une sédation profonde ; le principe de la titration avec de faibles doses (1 mg/2 min en bolus chez l'adulte jeune, la moitié chez le vieillard) doit être respecté.

Dans certains protocoles de sédation, en particulier en pédiatrie, la kétamine à faibles doses, seule ou en association, a également été proposée [6,7] ; la survenue éventuelle de manifestations psychiques ainsi que l'allongement de la période de réveil limitent son emploi en cas d'anesthésie ambulatoire. De même, quelques études ont évalué l'intérêt potentiel de la dexmédétomidine en sédation anesthésique, sans que l'on puisse pour le moment la recommander [7,8].

Les morphiniques sont aussi souvent utilisés, seuls ou en association avec un hypnotique. Si l'effet pharmacologique principal des morphiniques est leur action antalgique, quelques études ont montré que ces agents, même utilisés seuls, pouvaient procurer des conditions générales de sédation satisfaisantes. Les molécules comme l'alfentanil

ou le rémifentanil, avec un court délai d'action et une élimination rapide, sont les agents les plus intéressants dans ce contexte. Plusieurs études ont comparé rémifentanil et propofol et montrent soit des résultats comparables en termes de niveau de satisfaction des patients, soit une supériorité du rémifentanil notamment pour gérer la douleur, l'inconfort et obtenir un retour à la normale du niveau de sédation. En revanche, le risque de dépression respiratoire est plus important avec le rémifentanil, l'incidence des nausées-vomissements plus élevée et l'amnésie de la procédure moins fréquente qu'avec le propofol [9,10].
Enfin, les agents par inhalation comme le sévoflurane permettent également de réaliser des sédations conscientes à des concentrations inférieures à 0,5 % avec une récupération postopératoire des fonctions cognitives très rapide [11]. La mise à disposition de dispositifs d'administration directe d'halogénés tels que l'AnaConDa® pourrait faciliter leur utilisation notamment en dehors du bloc opératoire [12].
Des moyens non-pharmacologiques doivent être aussi proposés comme adjuvants aux agents pharmacologiques. L'installation confortable du patient pendant la procédure en veillant à l'environnement (température, suppression des bruits, diffusion de musique...) est un facteur de qualité important de la prise en charge globale du patient. Parmi les techniques spécifiques, l'hypnose peut manifestement améliorer le confort des opérés sous anesthésie locale ou régionale, avec ou sans sédation médicamenteuse associée [13] ; cette méthode séduisante nécessite une formation spécialisée et un investissement personnel de la part de l'anesthésiste.

Monitorage de la sédation

La sédation réalisée au cours d'un acte médicochirurgical doit obéir aux mêmes règles, en termes de surveillance et de sécurité, que l'anesthésie générale. Elle doit être pratiquée sous la responsabilité d'un médecin anesthésiste dans le cadre d'une structure et d'une organisation répondant aux exigences de la pratique de l'anesthésie.
Les risques et les inconvénients de la sédation peropératoire doivent être connus. La crainte majeure reste la survenue d'une dépression respiratoire et d'une hypoxémie. Au cours des rachianesthésies par exemple, les arrêts cardiaques surviennent le plus souvent chez des patients ayant bénéficié d'une sédation. Même à des concentrations subhypnotiques (inférieures à 1µg/ml), le propofol diminue significativement la réponse ventilatoire à l'hypoxie [14]. De même, il réduit le tonus du sphincter supérieur de l'œsophage et modifie les fonctions pharyngées avec un risque accru de fausses routes [15].
Une revue des complications de la sédation ayant donné lieu à des plaintes a montré une incidence similaire de décès et de séquelles neurologiques sous sédation ou sous anesthésie générale [16] ; 21 % des accidents étaient liés à une dépression respiratoire par excès de sédation, survenant préférentiellement chez des patients âgés de classe ASA 3 ou 4. Un monitorage approprié dont la capnographie aurait pu prévenir la moitié de ces accidents. La surveillance respiratoire du patient en ventilation spontanée non intubé pourrait bénéficier de modèles de capnomètres à microflux pouvant être intégrés sur un dispositif d'oxygénothérapie de type lunettes [17,18]. Une $PETCO_2$ supérieure à 50 mm Hg, une variation de la $PETCO_2$ de plus de 10 mm Hg ou l'absence de courbe de capnographie sont des critères permettant de détecter précocement une dépression respiratoire non mise en évidence par l'oxymétrie de pouls et ni corrélée avec le niveau de sédation [19].
À côté du monitorage respiratoire, la profondeur de sédation doit être surveillée régulièrement en peropératoire. Le degré de sédation peut être évalué à l'aide d'échelles : la

plus connue en France est celle de Ramsay qui comporte les 6 stades suivants : 1 : patient anxieux, agité ; 2 : patient calme, coopérant ; 3 : réponse aux ordres simples ; 4 : patient endormi avec réponse nette à la percussion de la gabelle ou à un bruit intense ; 5 : patient endormi avec réponse faible aux stimulations ; 6 : absence de réponse. Une échelle plus adaptée à la sédation en anesthésie est l'*Observer's Assessment of Alertness/Sedation* (OAA/S) *scale*, côté de 5 (éveillé) à 1 (endormi) en fonction de la réponse du patient, l'expression verbale, le faciès et l'ouverture des yeux (*tableau 1*) [20]. L'apport de l'index bispectral dans ce contexte reste encore à préciser, compte tenu d'une variabilité importante de la réponse lors d'une sédation consciente.

Tableau 1.
Échelle de sédation OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation) [20].

Réponse	Expression verbale	Expression du visage	Yeux	Score
Réponse aisée à l'appel du nom	Normale	Normale	Yeux ouverts, regard clair	5 (éveillé)
Réponse lente à l'appel du nom	Moyennement ralentie	Moyennement détendue	Léger ptosis ou regard vitreux	4
Réponse à l'appel du nom à haute voix et/ou de façon répétée	Mauvaise articulation ou expression très lente	Très détendue avec mâchoire relâchée	Ptosis marqué (plus de la moitié de l'œil) et regard vitreux	3
Réponse uniquement après stimulation tactile	Quelques mots reconnaissables	–	–	2
Aucune réponse	–	–	–	1 (endormi)

Techniques d'administration

Cet état de sédation est en fait relativement difficile à maintenir constant tout au long d'une intervention. La fenêtre thérapeutique des agents utilisés est plus étroite dans le cadre de la sédation que pour l'anesthésie générale et surtout la variabilité interindividuelle est très grande. Ainsi, lors de l'administration traditionnelle de bolus répétés d'un agent anesthésique pour une sédation, il existe toujours un risque potentiel de surdosage et de dépression respiratoire. Ceci a motivé le développement de techniques permettant de mieux contrôler l'évolution des concentrations plasmatiques des agents comme la sédation contrôlée par le patient (SCP) ou la sédation à objectif de concentration (SIVOC).

Sédation contrôlée par le patient

La SCP repose sur le même principe que l'analgésie contrôlée par le patient (ACP) pour la douleur postopératoire. Lors d'une SCP, le patient s'autoadministre lui-même une dose d'agent hypnotique jusqu'à l'obtention d'un niveau de sédation suffisant. Les premiers essais datent du début des années 1990 et depuis, de nombreuses publications ont confirmé l'intérêt et la sécurité de ce mode d'administration des agents anesthésiques [21]. La SCP a été proposée dans des situations très variées : sédation au cours d'un acte chirurgical sous anesthésie locale ou locorégionale, en chirurgie dentaire, en neuroradiologie, ou lors des endoscopies digestives. Quand on compare l'administration d'un agent soit par l'anesthésiste soit en SCP, les patients expriment le plus souvent une nette préférence pour l'autoadministration. Le matériel utilisé est le plus souvent celui de l'ACP qui permet au patient de s'administrer lui-même un bolus déterminé d'un agent anesthésique avec éventuellement une période réfractaire.

Le midazolam et le propofol ont été les deux agents les plus étudiés en SCP [5,21]. Les résultats, en termes de satisfaction des patients, sont comparables avec les deux molécules. En revanche, le propofol permet d'obtenir plus rapidement le niveau de sédation désiré et la récupération postopératoire est également plus rapide avec le propofol.

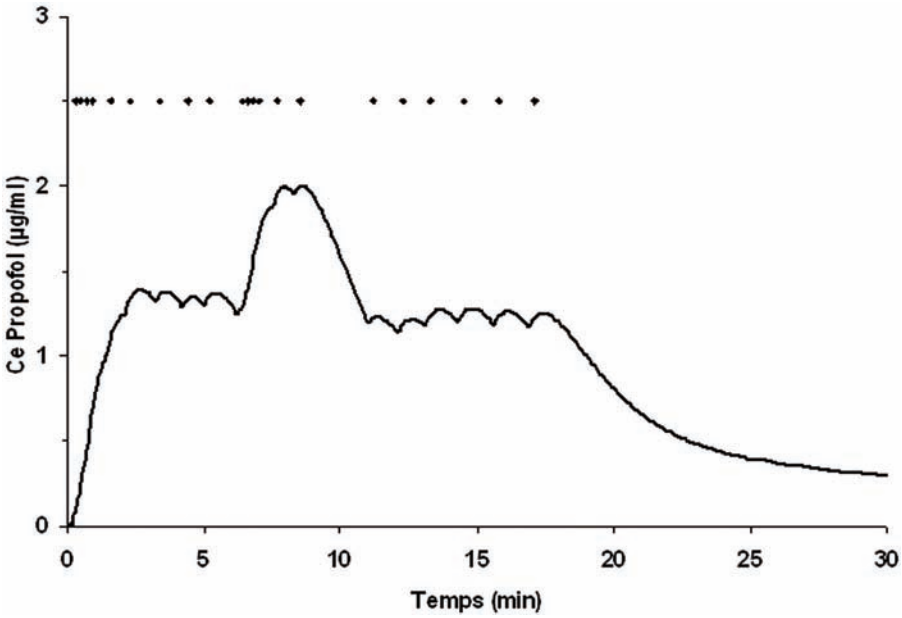
Comme avec la technique d'ACP, les deux paramètres à choisir pour la SCP sont la dose du bolus administré et la durée de la période réfractaire entre deux bolus consécutifs. Deux approches différentes ont été proposées. La première a consisté à utiliser des doses relativement importantes (0,2 à 0,7 mg/kg) avec une période réfractaire suffisante (3 à 10 min) pour éviter une accumulation de propofol et une augmentation trop importante des concentrations plasmatiques ; une telle modalité ne permet pas une adaptation rapide des concentrations de propofol dont les variations restent importantes. La deuxième approche, qui semble plus adaptée au propofol, consiste à injecter de faibles doses (3 à 5 mg) en supprimant toute période réfractaire (*zero lockout patient-controlled sedation*). Les concentrations plasmatiques de propofol sont alors beaucoup plus stables et peuvent être modifiées de façon plus rapide (*figure 1*). Même sans période réfractaire, l'augmentation des concentrations reste limitée par la vitesse maximale de perfusion du dispositif, fonction entre autres du type de seringue utilisée. Une étude, sur 100 patients, a confirmé l'efficacité et la sécurité d'un tel protocole, même si le niveau de sédation a cependant été jugé trop profond chez 11 patients [22]. Cette étude a confirmé la grande variabilité interindividuelle des doses nécessaires pour obtenir une sédation efficace (rapport de 1 à 4) et la nécessité d'une surveillance médicale continue au cours de la SCP quel qu'en soit le protocole.

L'alfentanil et le rémifentanil ont été aussi utilisés en SCP dans différentes circonstances (lithotritie extracorporelle, chirurgie sous anesthésie locale), soit comme agent unique de sédation et d'analgésie, soit en coadministration avec du propofol ou du midazolam [5]. Leur administration reste associée à un risque plus élevé de dépression respiratoire (surtout en association avec un hypnotique) et de nausées ou vomissements.

Sédation à objectif de concentration

Au cours de la SIVOC, le dispositif utilisé détermine, en fonction d'un modèle pharmacocinétique, la vitesse de perfusion pour atteindre et maintenir constante une concentration cible. L'avantage de la SIVOC est de permettre la réalisation d'une véritable titration individuelle.

Figure 1. Évolution des concentrations au site d'action du propofol lors d'une sédation contrôlée par le patient (bolus = 5 mg, période réfractaire = 0). Les points indiquent les bolus administrés par le patient. Simulation réalisée avec *PKPD Tools* (T. Schnider C. Minto) et le modèle pharmacocinétique de Schnider [24].



Plusieurs études ont déjà évalué la SIVOC avec le propofol [5]. Les concentrations cibles de propofol pour maintenir une sédation légère (score OAA/S = 3–4) sont comprises en général entre 0,8 et 2 µg/ml. En pratique, la concentration cible initiale de propofol est de 1 µg/ml (moins chez le sujet âgé), elle est modifiée par paliers de ± 0,2 µg/ml toutes les 3 min environ suivant le niveau de sédation obtenu [23].

Le modèle de Marsh en concentration cible plasmatique ou celui de Schnider [24] en concentration cible au site d'action sont utilisables en SIVOC avec les dispositifs actuels. La précision de ces modèles est moins bonne en SIVOC, à faible concentration par rapport à l'anesthésie [25]. Dans une étude comparant les modèles pharmacocinétiques lors d'une sédation, la performance du modèle de Marsh pourrait être supérieure, en termes de prédiction des concentrations au site d'action, à celle du modèle de Schnider [26].

Le rémifentanil peut bénéficier aussi d'une administration à objectif de concentration à l'aide du modèle de Minto-Schnider. Par exemple, au cours de l'intubation sous fibroscopie, la SIVOC avec le propofol ou le rémifentanil permet de limiter le risque d'apnée et d'adapter le niveau de sédation ou d'analgésie au geste en cours [27]. Dans le travail de Lallo et al évaluant la SIVOC pour l'intubation sous fibroscopie, les concentrations initiales de propofol et de rémifentanil étaient respectivement de 2,5 µg/ml et 1,5 ng/ml, les concentrations finales au moment de l'intubation de la trachée étaient de 3,9 ± 1,4 µg/ml et 2,4 ± 0,8 ng/ml [28].

Sédation contrôlée par le patient à objectif de concentration

La technique idéale d'administration pour la sédation pourrait être la combinaison de la SCP et de la SIVOC qui permettrait de réaliser une véritable autotitration par le patient. Au cours d'une SCP à objectif de concentration (*patient-maintained sedation*), le patient augmente, lui-même, à chaque pression sur le bouton-poussoir, la concentration cible de propofol ; le dispositif se charge ensuite de maintenir cette concentration à un niveau constant. Un prototype a déjà été évalué avec succès [29,30]. L'anesthésiste choisit une concentration cible initiale (1 µg/ml), puis le patient peut l'augmenter par paliers de 0,2 µg/ml, avec une période réfractaire de 2 min et une concentration maximale fixée à 3 µg/ml. Une titration à la baisse est réalisée automatiquement par l'ordinateur au bout d'un certain temps à un même palier de concentration. Une étude a comparé en cross-over la SCP classique avec le propofol et la sédation contrôlée par le patient à objectif de concentration, avec un avantage en terme de satisfaction des patients pour cette dernière technique [31].

Conclusion

La sédation en anesthésie (acte sous ALR, endoscopie, radiologie interventionnelle, lithotritie...) est une pratique courante. Elle doit s'inscrire dans le cadre d'une démarche qualité visant à améliorer le confort et la sécurité du patient. La SCP ou la SIVOC sont des techniques d'administration particulièrement intéressantes en sédation où la marge thérapeutique est étroite et où la variabilité interindividuelle de la réponse aux agents anesthésiques est importante. Le développement de dispositifs médicaux spécifiques permettra de promouvoir ces nouvelles techniques.

Références

1 Lienhart A, Auroy Y, Clergue F, Laxenaire MC, Pequignot F, Jougla E. Anesthésies hors chirurgie et obstétrique. Ann Fr Anesth Reanim 1998 ; 17 : 1347-51.

2 Steib A, Collange O. Anesthésie en dehors du bloc opératoire. In : Sfar, editor. Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Les Essentiels. Paris : Elsevier ; 2008. p 281-93.

3 Sa Rego mm, Watcha MF, White PF. The changing role of monitored anesthesia care in the ambulatory setting. Anesth Analg 1997 ; 85 : 1020-36.

4 ASA task force. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Anesthesiology 2002 ; 96 : 1004-17.

5 Quinart A, Nouette-Gaulain K, Sztark F. Techniques de sédation en anesthésie. In : Sfar, editor. Conférences d'actualisation. 44e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier ; 2002. p 387-98.

6 Rai K, Hegde AM, Goel K. Sedation in uncooperative children undergoing dental procedures : a comparative evaluation of midazolam, propofol and ketamine. J Clin Pediatr Dent 2007 ; 32 : 1-4.

7 Bozdogan N, Sener M, Caliskan E, Kocum A, Aribogan A. A combination of ketamine and dexmedetomidine sedation with caudal anesthesia during incarcerated inguinal hernia repair in three high-risk infants. Pædiatr Anaesth 2008 ; 18 : 1009-11.

8 Ogawa S, Seino H, Ito H, Yamazaki S, Ganzberg S, Kawaai H. Intravenous sedation with low-dose dexmedetomidine : its potential for use in dentistry. Anesth Prog 2008 ; 55 : 82-8.

9 Hohener D, Blumenthal S, Borgeat A. Sedation and regional anaesthesia in the adult patient. Br J Anaesth 2008 ; 100 : 8-16.

10 Servin FS, Raeder JC, Merle JC, Wattwil M, Hanson AL, Lauwers MH, et al. Remifentanil sedation compared with propofol during regional anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2002 ; 46 : 309-15.

11 Ibrahim AE, Ghoneim mm, Kharasch ED, Epstein RH, Groudine SB, Ebert TJ, et al. Speed of recovery and side-effect profile of sevoflurane sedation compared with midazolam. Anesthesiology 2001 ; 94 : 87-94.

12 Nishiyama T. Saving sevoflurane and hastening emergence from anaesthesia using an anaesthetic-conserving device. Eur J Anaesthesiol 2009 ; 26 : 35-8.

13 Wobst AH. Hypnosis and surgery : past, present, and future. Anesth Analg 2007 ; 104 : 1199-208.

14 Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema L, Dahan A. Propofol for monitored anesthesia care : implications on hypoxic control of cardiorespiratory responses. Anesthesiology 2000 ; 92 : 46-54.

15 Sundman E, Witt H, Sandin R, Kuylenstierna R, Boden K, Ekberg O, et al. Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane : volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry. Anesthesiology 2001 ; 95 : 1125-32.
16 Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Lee LA, Domino KB. Injury and liability associated with monitored anesthesia care : a closed claims analysis. Anesthesiology 2006 ; 104 : 228-34.
17 Lightdale JR, Goldmann DA, Feldman HA, Newburg AR, DiNardo JA, Fox VL. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation : a randomized, controlled trial. Pediatrics 2006 ; 117 : e1170-8.
18 Yarchi D, Cohen A, Umansky T, Sukhotnik I, Shaoul R. Assessment of end-tidal carbon dioxide during pediatric and adult sedation for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2009 ; 69 : 877-82.
19 Miner JR, Heegaard W, Plummer D. End-tidal carbon dioxide monitoring during procedural sedation. Acad Emerg Med 2002 ; 9 : 275-80.
20 Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale : study with intravenous midazolam. J Clin Psychopharmacol 1990 ; 10 : 244-51.
21 Atkins JH, Mandel JE. Recent advances in patient-controlled sedation. Curr Opin Anaesthesiol 2008 ; 21 : 759-65.
22 Thorpe SJ, Balakrishnan VR, Cook LB. The safety of patient-controlled sedation. Anaesthesia 1997 ; 52 : 1144-50.
23 Quinart A, Nouette-Gaulain K, Pfeiff R, Revel P, Sztark F. Sédation peropératoire à objectif de concentration avec le propofol : détermination des concentrations au site d'action et évaluation de l'index bispectral. Ann Fr Anesth Réanim 2004 ; 23 : 675-80.
24 Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology 1998 ; 88 : 1170-82.
25 Frolich MA, Dennis DM, Shuster JA, Melker RJ. Precision and bias of target controlled propofol infusion for sedation. Br J Anaesth 2005 ; 94 : 434-7.
26 Barakat AR, Sutcliffe N, Schwab M. Effect site concentration during propofol TCI sedation : a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. Anaesthesia 2007 ; 62 : 661-6.
27 Sztark F, Francon D, Combes X, Herve Y, Marciniak B, Cros AM. Intubation difficile : quelles techniques d'anesthésie ? Place en fonction du contexte. Ann Fr Anesth Réanim 2008 ; 27 : 26-32.
28 Lallo A, Billard V, Bourgain JL. A comparison of propofol and remifentanil target-controlled infusions to facilitate fiberoptic nasotracheal intubation. Anesth Analg 2009 ; 108 : 852-7.
29 Irwin MG, Thompson N, Kenny GN. Patient-maintained propofol sedation. Assessment of a target-controlled infusion system. Anaesthesia 1997 ; 52 : 525-30.
30 Murdoch JA, Grant SA, Kenny GN. Safety of patient-maintained propofol sedation using a target-controlled system in healthy volunteers. Br J Anaesth 2000 ; 85 : 299-301.
31 Rodrigo MR, Irwin MG, Tong CK, Yan SY. A randomised crossover comparison of patient-controlled sedation and patient-maintained sedation using propofol. Anaesthesia 2003 ; 58 : 333-8.