

Balances hypnotiques/morphiniques

A. Lasserre, L. Beylacq, K. Nouette-Gaulain*

*Service d'Anesthésie Réanimation III, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon,
33076 Bordeaux*

*Auteur correspondant : karine.nouette-gaulain@phys-mito.u-bordeaux2.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les interactions entre les hypnotiques et les morphiniques sont à interpréter en fonction du critère de jugement choisi.
- Les interactions entre les hypnotiques et les morphiniques sont étudiées selon deux grands groupes de critères : les interactions lors de la perte de conscience et du réveil, et les interactions lors de stimulations nociceptives.
- Pour un critère de jugement choisi, l'utilisation d'un hypnotique seul pour que 50 % des patients présentent le critère défini, nécessite des concentrations plus importantes que lorsqu'il est utilisé en association avec un morphinique.
- L'utilisation d'un morphinique seul ne permet pas de prévenir les mouvements du patient à l'incision chirurgicale.
- Dans le contexte de l'anesthésie, les interactions entre les hypnotiques et les morphiniques sont synergiques dans la majorité des cas.
- Les concentrations proposées dans le cadre de l'étude des interactions hypnotiques-morphiniques sont à considérer comme des guides devant être adaptés à chaque situation et à chaque patient.
- Afin d'optimiser les conditions du réveil, il paraît pertinent de contrôler cette période à l'aide de l'agent qui s'élimine le plus rapidement.
- Les progrès technologiques s'orientent vers le développement de boucles fermées permettant la gestion des interactions entre les hypnotiques et les morphiniques en pratique clinique.

INTRODUCTION

Au cours d'une anesthésie générale, nos objectifs cliniques pour le patient incluent l'amnésie de la période chirurgicale, l'absence de mouvement à l'incision chirurgicale, l'hypnose, le relâchement musculaire, la stabilité hémodynamique, le respect des constantes physiologiques [1]. Pour atteindre ces objectifs, nous administrons des agents anesthésiques hypnotiques et/ou morphiniques à nos patients. La concentration d'un agent anesthésique en face des récepteurs du site d'action, notamment cérébral va être en lien étroit avec la concentration sanguine de l'agent d'une part, mais également en étroite corrélation avec l'effet clinique d'autre part. Ce concept serait extrêmement simple à appliquer en clinique si nous utilisions qu'un seul agent durant l'anesthésie. Mais depuis plusieurs dizaines d'années, nous administrons une association d'agents hypnotiques et morphiniques qui interagissent de manière synergique entre eux. Afin de mieux appliquer les interactions hypnotiques-morphiniques en pratique clinique, il convient de rappeler quelques principes fondamentaux dans un premier temps. Les applications et perspectives cliniques seront développées par la suite.

PRINCIPES ET NOTIONS DE CONCENTRATION EFFICACE

Notions générales

Après injection d'un bolus intraveineux, la concentration sanguine d'un médicament augmente instantanément, créant un gradient de concentration entre le sang et les tissus. Une distribution progressive du médicament est initialement observée vers les tissus richement vascularisés, puis vers les tissus moins vascularisés. L'élimination d'un agent dépend du métabolisme de l'agent et des constantes de transfert entre les compartiments (**figure 1**). Les modèles pharmacocinétiques tricompartmentaux ne font que mettre en équation ces phénomènes. Ces modèles sont applicables pour le propofol, le midazolam, les morphiniques mais également les agents halogénés.

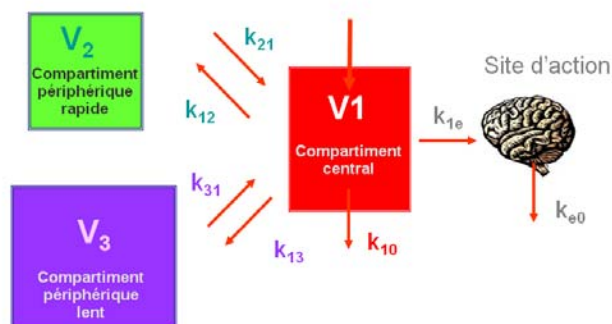


Figure 1. Représentation d'un modèle pharmacocinétique tricompartmental associé à un compartiment effet. Ce modèle est paramétré par les volumes de ses compartiments (V_1 , V_2 , V_3), par ses constantes de transfert (k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31}) par sa constante d'élimination (k_{10}) et par k_{e0}

Cette notion de constante de transfert entre les compartiments illustre pourquoi après l'injection d'un bolus d'un agent intraveineux par exemple, une augmentation de la concentration sanguine de l'agent est observée immédiatement, tandis que l'effet n'apparaît qu'après un délai plus ou moins bref.

La relation entre la concentration d'un agent anesthésique et l'effet pharmacologique observé est décrite par une courbe sigmoïde montrant l'évolution de l'effet E jusqu'à son maximum E_{max} en fonction de la concentration C (**figure 2**).

EC₅₀ est la concentration qui produit 50 % de l'effet maximum produit par l'agent lorsque celui-ci est utilisé seul. Concernant les agents halogénés, Eger et Saidman [2] ont décrit la CAM chez l'homme comme la « concentration alvéolaire minimale requise pour que 50 % des patients ne bougent pas lors de l'incision chirurgicale ». Par analogie, la concentration d'agents intraveineux efficace chez 50 % des patients est définie par la CE₅₀.

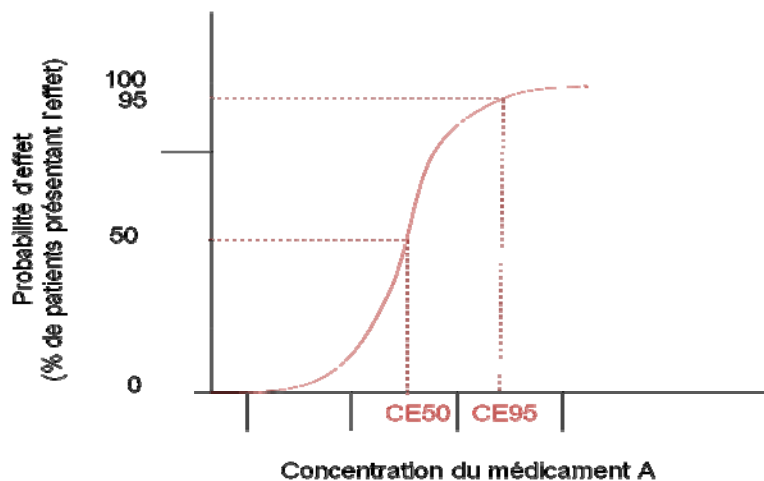


Figure 2. Courbe décrivant la relation concentration/effet d'un agent.

Les limites de ces définitions sont aujourd'hui évidentes. En effet, ces paramètres sont directement liés à un effet analysé en présence d'un seul agent tandis que les stimuli et paramètres périopératoires sont multiples (intubation, sternotomie, pneumopéritoine...), au même titre que le type de réponse attendue (l'absence de mouvement, la réactivité hémodynamique, la perte ou la reprise de conscience...). Ainsi, il a été défini la CAM-BAR (concentration alvéolaire qui bloque la réponse hémodynamique au stimulus adrénergique de l'incision chez 50 % des patients) [3], la CAM-awake (concentration alvéolaire qui s'accompagne d'un arrêt de l'effet chez 50 % des patients) [4].

Anesthésie sans morphinique

En anesthésie, les indications pour utiliser un seul agent anesthésique durant une procédure sont peu nombreuses. Cela est classique pour une sédation légère chez un patient en respiration spontanée, peut être décrit pour l'induction de l'anesthésie par inhalation chez l'enfant.

Analysons les données disponibles concernant l'utilisation isolée du propofol. Une sédation légère (score OAA/S 3-4) en complément d'une anesthésie locale a été décrite pour des concentrations plasmatiques de $1,0 \pm 0,2 \mu\text{g/ml}$ avec le modèle de Marsh, mais une grande variabilité interindividuelle a été observée [5]. Pour la réalisation d'une fibroscopie bronchique chez des patients en respiration spontanée présentant des critères d'intubation difficile, des cibles de concentrations cérébrales finales de $3,9 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$ ont permis une intubation de la trachée dans de bonnes conditions (absence de mouvement, de toux, de mouvements des cordes vocales), mais les patients avaient généralement un score OAA/S à 1 [6]. Pour les endoscopies digestives, cet agent est très largement utilisé, les données oscillent approximativement autour des concentrations cibles de 2 à 4 $\mu\text{g/ml}$, mais la plupart du temps ces données ne sont pas disponibles, les publications révélant des protocoles avec des injections massiques. Dans le contexte d'une anesthésie générale avec recours à une intubation de la trachée suivie d'une incision chirurgicale, les concentrations de propofol utilisées comme agent unique sont extrêmement élevées par comparaison à la pratique quotidienne. Kazama et al. [7] décrivent chez des patients ASA 1/2, âgés de 20-55 ans, successivement des concentrations plasmatiques croissantes de propofol permettant l'observation de non-réponse aux différents stimuli chez 50 % des patients (Cp50). Ainsi, une Cp50 de perte de conscience est définie à 4,4 (3,8-5) $\mu\text{g/ml}$, Cp50 au tétanos à 9,3 (8,3-10,4) $\mu\text{g/ml}$, Cp50 laryngoscopie à 9,8 (8,9-10,8) $\mu\text{g/ml}$, Cp50 incision cutanée à 10 (8,1-12,2) $\mu\text{g/ml}$, Cp50 intubation 17,4 (15,1-20,1) $\mu\text{g/ml}$. Selon les études, la Cp 95 incision cutanée peut atteindre 27,4 $\mu\text{g/ml}$ [8]. De même, il faudra des concentrations téléexpiratoires de sévoflurane comprises entre 3,55 et 4,2 % pour éviter des mouvements chez 50 à 95 % des patients lors de l'intubation, sans que ces concentrations préviennent les réactions adrénergiques [9].

Ces résultats illustrent clairement que certains stimulus sont des phénomènes purement hypnotiques avec une Cp requise basse. En revanche, lorsque le stimulus intègre également une réponse adrénergique, la Cp de propofol est plus élevée. Nous pouvons dès lors comprendre que les interactions entre les morphiniques et les hypnotiques vont être différents en fonction du critère de jugement étudié.

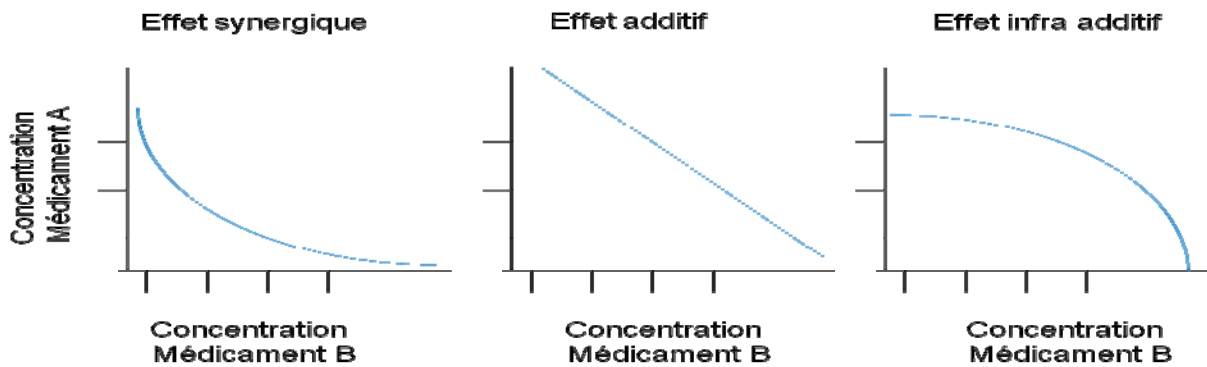
INTERACTIONS HYPNOTIQUES-MORPHINIQUES EN CLINIQUE

Le concept

En anesthésie, les interactions hypnotiques-morphiniques sont essentiellement d'origine pharmacodynamique ; les données pharmacocinétiques de ces interactions sont extrêmement pauvres. L'étude de ces interactions pharmacodynamiques dépend directement du critère de choix évalué, qu'il soit clinique (perte de conscience, toux...) ou paraclinique (électroencéphalogramme, BIS...). Dans notre spécialité, les interactions hypnotiques-morphiniques sont qualifiées le plus souvent de synergiques (**Figure 3a**). Dans la synergie, l'effet clinique de l'association des agents dépasse la somme des effets des agents administrés séparément. Pour un critère donné, les interactions ont été initialement décrites à l'aide d'isobologramme puis aujourd'hui les surfaces de réponses sont plus utilisées. L'isobologramme est un graphique (**Figure 3a**) permettant d'évaluer l'interaction entre deux

agents : la courbe se compose de couples de concentrations d'hypnotiques et de morphiniques permettant d'observer un même critère de jugement chez une même proportion de patients (le plus souvent 50 % ou 95 %). Les surfaces de réponses permettent d'illustrer la relation entre l'agent A et B, pour un critère défini, pour des proportions de patients multiples (**Figure 3b**).

A



B

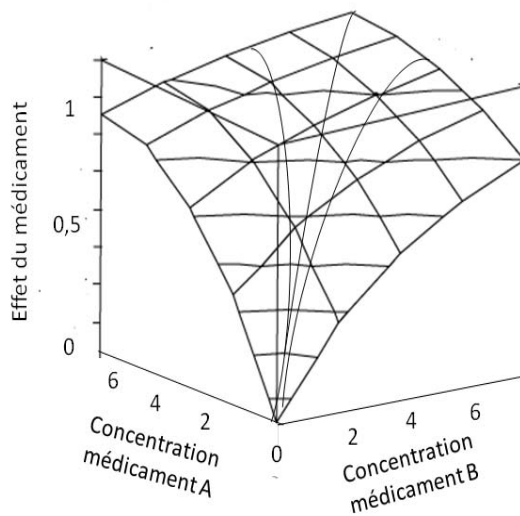


Figure 3. Représentation des interactions pharmacologiques entre deux agents sous forme d'isobogramme (A) et de réponse de surface (B)

Situations cliniques

Très schématiquement, nous pouvons séparer l'étude de ces interactions en deux grands groupes : les interactions lors de la perte de conscience et du réveil, et les interactions lors de stimulations nociceptives.

Pour assurer la perte de conscience, l'adjonction d'un morphinique ne permet pas de diminuer beaucoup la quantité d'hypnotique nécessaire. Pour un score OAA/S choisi comme critère, les résultats varient parfois selon les études, mais globalement, une synergie est observée, même si celle-ci reste faible [10-12]. Kern et al. [13] ont illustré cette faible synergie en définissant une valeur d'index de synergie, voisine de 5 pour la perte de conscience (valeur significativement plus faible que celle de 33,2 calculée en cas de laryngoscopie). Les résultats obtenus sont différents si le BIS est choisi comme critère de jugement. En dehors de toute stimulation, lorsqu'une perfusion de propofol à 4 µg/ml est associée des concentrations croissantes de rémifentanyl (0 à 16 ng/ml), la valeur de BIS obtenue ne varie pas.

En l'absence de stimulation douloureuse, l'intérêt des interactions hypnotiques-morphiniques sur la perte de conscience est marginal au cours de l'anesthésie générale. En revanche, les inconvénients de cette association se manifestent sur les paramètres hémodynamiques et respiratoires. L'association propofol-fentanyl ou propofol-alfentanyl ou propofol-rémifentanyl entraîne en dehors de toute stimulation douloureuse une diminution de la pression artérielle systolique et de la fréquence cardiaque plus importantes comparées à l'utilisation isolée du propofol [14, 15]. En revanche cette association permet d'éviter un accès hypertensif après l'intubation. De plus, en respiration spontanée, l'association rémifentanyl-propofol altère la réponse au dioxyde de carbone et favorise la survenue d'apnée plus fréquemment que lors de l'utilisation isolée du rémifentanyl [16].

Les interactions hypnotiques morphiniques sont du plus grand intérêt lors de la laryngoscopie, l'intubation, la traction péritonéale et l'incision chirurgicale.

Dans ces situations, les concentrations d'hypnotiques élevées initialement décrites afin d'éviter tout mouvement vont être significativement diminuées dès la co-administration de morphiniques. En considérant des critères de jugements comportant une réaction adrénergique, la majeure partie des études soulignent l'interaction synergique entre le propofol et le rémifentanyl, l'alfentanyl et le fentanyl. Prenons par exemple l'étude de Mertens. Avec des concentrations sanguines de propofol allant de 2 à 7,3 µg/ml, la CE50 du rémifentanyl diminue de 3,8 à 0 ng/ml pour la laryngoscopie, de 4,4 à 1,2 ng/ml pour l'intubation et de 6,3 à 0,4 ng/ml pour la chirurgie abdominale. Ces résultats ont été vérifiés par des études ultérieures utilisant les représentations par surface de réponse [11-13]. Ceci est également observé pour les agents halogénés. Au moment de l'incision chirurgicale, le fentanyl, à la concentration de 1,67 ng/ml, diminue la CAM de l'isoflurane de 50 % et celle du sévoflurane de 61 % à la concentration de 3 ng/ml [9, 17]. Chez l'enfant, la CE50 de sufentanyl permettant une intubation trachéale dans des conditions excellentes est respectivement de 0,6 (0,12), 0,32 (0,10), or 0,11 (0,07) µg/kg pour des fractions expirées en sévoflurane de 2,5 %, 3 %, et 3,5 % respectivement. Après analyse statistique, le CE95 du sufentanyl est de 1,02 [95 % CI 0,31-1,74] µg/kg, 0,58 (95 % CI 0,17-0,99) µg/kg, et 0,28 (95 % CI 0,04-0,52) µg/kg pour des fractions expirées en sévoflurane de 2,5 %, 3 %, et 3,5 % respectivement [18]. Chez l'adulte, un effet synergique de l'isoflurane est bien décrit avec le rémifentanyl, l'alfentanyl, le fentanyl et le sufentanyl dans ces conditions [19]. Par ailleurs, les interactions synergiques avec le fentanyl sont essentiellement décrites avec le sévoflurane, le desflurane et l'isoflurane

[20]. Les interactions du rémifentanil avec le sévoflurane sont observées pour les stimuli douloureux mais également pour la sédation [21] .

En pratique, la réaction motrice à l'intubation chez le patient adulte ASA 1-2 peut être évitée grâce à l'association de propofol à la concentration de 4 µg/ml ou de sévoflurane autour de 1,5 à 2,0 % de fraction téléexpiratoire et de rémifentanil à une concentration supérieure ou égale à 4 ng/ml. Dans ces conditions, les réactions hémodynamiques existent mais l'association hypnotique-morphinique permet de ramener la pression artérielle aux valeurs mesurées avant l'induction.

A l'arrêt de l'administration des agents, leurs concentrations dans le sang et au site d'action décroît à une vitesse qui dépend de la pharmacocinétique jusqu'à atteindre une valeur seuil à laquelle l'effet s'interrompt chez 50 % des patients (MAC awake, CE50 réveil). L'accumulation de certains agents se traduit par une décroissance de la concentration plus lente lorsque la durée d'administration se prolonge. En pratique, en cas de réveil inopiné, et en particulier en fin d'intervention, l'agent choisi pour contrôler le plus rapidement possible l'anesthésie sera celui qui a le délai et la durée d'action les plus courts. Ainsi, en cas d'utilisation de fentanyl ou de sufentanil, l'adaptation de la profondeur de l'anesthésie reposera de préférence sur l'hypnotique (propofol ou halogénés). Inversement, avec le rémifentanil, c'est ce dernier qui contrôlera l'anesthésie. Dans tous les cas, l'anticipation de l'arrêt de l'anesthésie en intégrant ces différentes données pharmacocinétiques permettent des réveils plus précoces qui peuvent à leur tour être modélisés et prédits [22, 23].

LIMITES ET PERSPECTIVES DES INTERACTIONS HYPNOTIQUES-MORPHINIQUES

Limites dans l'environnement de l'anesthésie

Ces simulations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques entre hypnotiques et morphiniques peuvent être modifiées par l'utilisation de curare au cours de l'intubation par exemple. Dans ce cas, les courbes d'interactions sont décalées vers des valeurs plus basses. De même, en considérant l'absence de mouvement du patient, la coadministration d'agonistes du récepteur au GABA (ex. propofol et midazolam) va décaler les courbes d'interactions vers la gauche [24, 25]. Finalement, la plupart de ces études sont décrites à l'état hémodynamiquement stable. Or, au cours de l'anesthésie et de la chirurgie, nous nous adaptons en permanence à l'intensité du stimulus anesthésique et chirurgical. Certaines chirurgies nécessitent des compensations sanguines importantes, d'autres sont réalisées avec des clampages vasculaires modifiant la précharge et la postcharge. En cas de choc hémorragique, la baisse du débit cardiaque s'accompagne d'une diminution des débits de perfusion de certains organes et donc de la distribution périphérique du propofol par exemple. Ceci se traduit par une modification du volume de distribution et des constantes de transfert des modèles, conduisant rapidement à un surdosage [26] . La température corporelle du patient peut également varier et modifier les propriétés pharmacodynamiques des agents halogénés par exemple. Ainsi, les concentrations proposées dans le cadre de l'étude des

interactions hypnotiques-morphiniques sont à considérer comme des guides devant être adaptés à chaque situation et à chaque patient.

Limites liés au patient et perspectives cliniques

Les simulations pharmacocinétiques–pharmacodynamiques ne tiennent pas compte de la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique interindividuelle. L'idéal serait de disposer de senseurs spécifiques permettant de mesurer directement les concentrations libres d'un médicament au sein d'organes cibles. Aujourd'hui, nous disposons de la fraction téléexpiratoire des halogénés comme mesure directe, et le recours à des mesures instrumentales comme l'index bispectral, l'entropie pour évaluer globalement l'activité EEG cortical. En revanche, comme ceci est précisé dans les *Recommandations Formalisées d'Experts 2010* (Monitoring de l'adéquation/ profondeur de l'anesthésie à partir de l'analyse de l'EEG cortical), « l'EEG de surface (cortical) explore surtout la composante hypnotique de l'anesthésie ainsi que l'éventuelle réaction d'éveil cortical lors d'une stimulation nociceptive. La performance diagnostique et prédictive de l'EEG de surface analysée seule, n'est pas suffisante pour explorer la complexité de la pharmacologie des médicaments anesthésiques. » Ainsi, des courbes permettant la perte de conscience et la laryngoscopie chez 95 % des patients ont été décrites en fonction des concentrations de propofol, rémifentanil et valeur de BIS [11]. Selon ce concept, des systèmes de boucles fermées ont été développés afin de permettre une administration des agents de l'anesthésie (rémifentanil, propofol) par un programme d'ajustement sur des index comme le BIS [27]. Selon ces technologies, les objectifs de valeur de BIS étaient plus fréquemment atteints chez les patients du groupe boucle fermée par comparaison aux patients du groupe administration manuelle du propofol et rémifentanil. En revanche, les quantités de rémifentanil administrées étaient significativement plus importantes. Or, il est aujourd'hui établi que l'hyperalgésie postopératoire est directement liée aux posologies de rémifentanil peropératoire [28]. D'autres équipes travaillent sur des boucles fermées permettant l'administration du propofol afin d'obtenir un index de BIS inférieur à 50 [29]. Mais tous ces résultats ne sont encore que préliminaires. Des études complémentaires sont nécessaires pour répondre aux questions de la pertinence clinique des boucles fermées sur les paramètres du patient en période peropératoire et périopératoire.

CONCLUSION

Les interactions entre les morphiniques et les hypnotiques sont la plupart du temps synergiques. Ces interactions dépendent du critère de jugement étudié mais doivent être également interprétées en fonction du contexte clinique dans lequel est le patient. Ces études d'interaction doivent être utilisées comme des aides à la décision. Les progrès technologiques vont probablement permettre dans les années prochaines, le développement des systèmes de monitoring des interactions, des systèmes permettant une administration automatisée des agents hypnotiques et morphiniques en intégrant la variabilité interindividuelle.

RÉFÉRENCES

1. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg.* 1993;76:215-8.
2. Saidman LJ, Eger EI, 2nd. Effect of Nitrous Oxide and of Narcotic Premedication on the Alveolar Concentration of Halothane Required for Anesthesia. *Anesthesiology.* 1964;25:302-6.
3. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision--MAC BAR. *Anesthesiology.* 1981;54:390-8.
4. Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI, 2nd. Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology.* 1970;33:5-9.
5. Quinart A, Nouette-Gaulain K, Pfeiff R, Revel P, Sztark F. [Target-controlled infusion of propofol for intraoperative sedation: determination of effect-site concentration and assessment of bispectral index]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23:675-80.
6. 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.
7. Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology.* 1997;87:213-27.
8. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology.* 1994;81:820-8; discussion 26A.
9. Katoh T, Nakajima Y, Moriwaki G, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, et al. Sevoflurane requirements for tracheal intubation with and without fentanyl. *Br J Anaesth.* 1999;82:561-5.
10. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2001;86:523-7.
11. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology.* 2004;100:1353-72.
12. Johnson KB, Syroid ND, Gupta DK, Manyam SC, Egan TD, Huntington J, et al. An evaluation of remifentanil propofol response surfaces for loss of responsiveness, loss of response to surrogates of painful stimuli and laryngoscopy in patients undergoing elective surgery. *Anesth Analg.* 2008;106:471-9, table of contents.
13. Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanil pharmacodynamic interaction in volunteers. *Anesthesiology.* 2004;100:1373-81.
14. Billard V, Moulla F, Bourgain JL, Megnigbeto A, Stanski DR. Hemodynamic response to induction and intubation. Propofol/fentanyl interaction. *Anesthesiology.* 1994;81:1384-93.
15. Kazama T, Ikeda K, Morita K. The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin

- incision, peritoneum incision, and abdominal wall retraction. *Anesthesiology*. 1998;89:894-906.
16. Olofsen E, Boom M, Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema L, Aarts L, et al. Modeling the non-steady state respiratory effects of remifentanyl in awake and propofol-sedated healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2010;112:1382-95.
 17. McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology*. 1993;78:864-9.
 18. Soulard A, Babre F, Bordes M, Meymat Y, Sztark F, Cros AM. Optimal dose of sufentanil in children for intubation after sevoflurane induction without neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2009;102:680-5.
 19. Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, McEwan AI, Goodman DK, Smith LR, et al. MAC reduction of isoflurane by sufentanil. *Br J Anaesth*. 1994;72:42-6.
 20. Hendrickx JF, Eger EI, 2nd, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg*. 2008;107:494-506.
 21. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Westenskow DR, et al. Opioid-volatile anesthetic synergy: a response surface model with remifentanyl and sevoflurane as prototypes. *Anesthesiology*. 2006;105:267-78.
 22. Johnson KB, Syroid ND, Gupta DK, Manyam SC, Pace NL, LaPierre CD, et al. An evaluation of remifentanyl-sevoflurane response surface models in patients emerging from anesthesia: model improvement using effect-site sevoflurane concentrations. *Anesth Analg*. 2010;111:387-94.
 23. Syroid ND, Johnson KB, Pace NL, Westenskow DR, Tyler D, Bruhschwein F, et al. Response surface model predictions of emergence and response to pain in the recovery room: An evaluation of patients emerging from an isoflurane and fentanyl anesthetic. *Anesth Analg*. 2010;111:380-6.
 24. Short TG, Plummer JL, Chui PT. Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth*. 1992;69:162-7.
 25. Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth*. 1991;67:539-45.
 26. Johnson KB, Egan TD, Kern SE, White JL, McJames SW, Syroid N, et al. The influence of hemorrhagic shock on propofol: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology*. 2003;99:409-20.
 27. Liu N, Chazot T, Hamada S, Landais A, Boichut N, Dussaussoy C, et al. Closed-loop coadministration of propofol and remifentanyl guided by bispectral index: a randomized multicenter study. *Anesth Analg*. 2011;112:546-57.
 28. Richebe P, Pouquet O, Jelacic S, Mehta S, Calderon J, Picard W, et al. Target-Controlled Dosing of Remifentanyl During Cardiac Surgery Reduces Postoperative Hyperalgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011.
 29. De Smet T, Struys MM, Neckebroek MM, Van den Hauwe K, Bonte S, Mortier EP. The accuracy and clinical feasibility of a new bayesian-based closed-loop control system for propofol administration using the bispectral index as a controlled variable. *Anesth Analg*. 2008;107:1200-10.