Propofol-benzodiazepine interactions: insights from a “bench to bedside” approach

Beverley A. Orser MD PhD,
Donald R. Miller MD

THE technique of administering two or more hypnotic drugs to facilitate induction and maintenance of general anesthesia has gained considerable popularity. One rationale for combining drugs in anesthesia is to achieve more specific “target” responses, while minimizing side effects and facilitating rapid and predictable recovery. These goals can effectively be achieved by taking advantage of drug synergism, which occurs when the clinical effect of two or more drugs, given in combination, is greater than the sum of the effects of drugs administered separately. To date, midazolam and propofol have emerged as one of the more popular combinations for co-induction of general anesthesia. However, while it has been clearly shown that these drugs behave in a synergistic manner to induce hypnosis, it has only recently been appreciated that midazolam and propofol do not interact synergistically with respect to other end-points, including prevention of movement in response to noxious stimuli.^{1,2,3}

In this issue of the *Journal*, Wilder-Smith *et al.*, further explore this important observation by describing the interaction between midazolam and propofol for multiple anesthetic end-points including: loss of verbal contact, dropping an infusion flex, loss of movement in response to painful stimulation (antinoception), and suppression of bursting on the EEG.⁴ In their study, premedication with midazolam reduced the dose of propofol required to produce the desired behavioural effects for hypnotic, motor and EEG end-points. Analysis of the dose-response relations revealed that considerably higher doses of propofol were required for antinociception and EEG suppression, compared to sedation. Notably, the slope of the plot for antinociception was reduced compared to the other end-points suggesting a different mechanism of action. Moreover, the greatest potentiation by midazolam was observed for the ED₅₀ value for antinoci-

ception. The authors concluded that midazolam interacts differentially for various anesthetic end-points (antinoception *vs* hypnosis) and for different propofol doses, without affecting systemic hemodynamics.

This important study furthers our understanding of the clinical interactions of two potent sedative-hypnotics by determining dose-response relations of drug combinations at distinct clinical end-points. While it was anticipated that midazolam would reduce hypnotic, motor and EEG end-points, an important observation was that midazolam also potentiated the antinoception properties of propofol. However, the potentiation by midazolam was not equivalent at all drug doses. This observation serves to further emphasize our current understanding that the anesthetic state represents multiple behavioural end-points that are *not* on a continuum. Furthermore, the data support the concept that the different behavioural components of anesthesia are mediated by different underlying cellular mechanisms.⁵⁻⁷

What have we learned from the laboratory to help us explain these phenomena? Reciprocally, what pharmacologic information can be derived from analysis of the dose-response data? Firstly, the notion that anesthetics differentially influence the clinical end-points that comprise the anesthetic state evolved from mechanistic research. Studies aimed at identifying underlying target receptors demonstrated that anesthetics are a heterogeneous group of drugs that differentially modulate a variety of receptors within the central nervous system. Furthermore, different anatomic regions and neuronal populations mediate the different clinical end-points.

Much attention has focussed on the effects of benzodiazepines and propofol on the GABA_A receptor.⁸ GABA, the principal inhibitory transmitter, activates ligand-gated chloride channels present at the postsynaptic membrane. Midazolam and propofol both

From the Departments of Anesthesia, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, University of Toronto, and the Ottawa Hospital, General Campus, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada.

Address correspondence to: Dr. Donald R. Miller, Department of Anesthesia, Ottawa Hospital, General Campus, 501 Smyth Road, Ottawa, Ontario K1H 8L6, Canada. Phone: 613-737-8187; Fax: 613-737-8189; E-mail: dmiller@ottawahospital.on.ca

Accepted for publication February 14, 2001.

increase GABA_A channel opening but by distinct mechanisms; midazolam binds to the benzodiazepine-receptor and increases affinity for GABA while propofol binds to a distinct site and has three different actions. At low concentrations, propofol increases GABA affinity and reduces GABA_A receptor desensitization.⁹ At higher concentrations, propofol acts as a surrogate agonist to directly activate channel opening. Interestingly, midazolam potentiates direct activation of GABA_A receptors by propofol.¹⁰ Several investigators have proposed that the sedative-hypnotic properties of propofol and barbiturates, observed at low doses, result from the increase in GABA affinity whereas direct activation of GABA_A receptors, by higher doses, accounts for the more potent neurodepressive effects such as antinociception.^{7,11}

Wilder-Smith and colleagues demonstrated that high doses of propofol were required for the antinociceptive effects. Also, the slope of the dose-response relationship for antinociception was reduced compared to other behavioural end-points suggesting a different mechanism of action. Potentiation by midazolam was greatest for antinociceptive effects observed at high concentrations of propofol (ED₅₀). These clinical data are consistent with the hypothesis that the sedative and antinociceptive properties are mediated by different mechanisms that, nonetheless, involve GABA_A receptors.

The results of Wilder-Smith also offer an important clinical message. It is essential to clearly define the desired behavioural end-point(s) when administering anesthetics alone or in combination. Drug administration protocols based solely on pharmacokinetic principles may not necessarily achieve the desired clinical outcome. Pharmacodynamic factors that determine the relationship between drug concentration and receptor response may be of equal or greater importance. Thus, synergism or potentiation observed at one dose-combination may not be present at other dose ratios. Dose-response analyses, similar to the careful study by Wilder-Smith *et al.*, are required to demonstrate clinical efficacy. Despite the underlying complexities, the "bench to bedside" approach has offered important insights into molecular actions of anesthetics. This information is currently being used to design anesthetics and sedative-hypnotic compounds with ever more favourable clinical properties,^{1,2} and to refine the administration of currently available drugs to achieve the most predictable and desirable outcomes for our patients.

Acknowledgment

The authors thank Dr. Peter Pennefather for reviewing the manuscript. The CIHR and a Career Scientist

Award from the Ontario Ministry of Health support Dr. Orser's research.

Les interactions propofol-benzodiazépine : "du laboratoire au patient"

La technique qui consiste à administrer deux médicaments hypnotiques ou plus pour faciliter l'induction et le maintien de l'anesthésie générale devient de plus en plus populaire. L'utilisation d'une combinaison de médicaments anesthésiques a pour but d'obtenir un plus grand nombre de réponses "cibles" spécifiques tout en diminuant les effets secondaires et en facilitant une récupération rapide et prévisible. On peut efficacement y parvenir en tirant profit du synergisme des médicaments, c'est-à-dire lorsque l'effet clinique de deux médicaments ou plus est plus important que la somme des effets des médicaments administrés séparément. Actuellement, la combinaison de midazolam et de propofol semble l'une des plus populaires pour la co-induction de l'anesthésie générale. Cependant, même si on a clairement démontré l'action synergique de ces médicaments pour induire l'hypnose, on a récemment mis en évidence qu'ils n'ont pas d'interaction synergique dans le cas d'autres paramètres comme la prévention du mouvement en réponse à des stimuli nocifs.^{1,2,3}

Dans le présent numéro du *Journal*, Wilder-Smith *et coll.*, ont poussé l'observation plus loin en décrivant l'interaction entre le midazolam et le propofol pour de nombreux paramètres anesthésiques, y compris : la perte de contact verbal, le relâchement de la main, l'absence de mouvement en réponse à une stimulation douloureuse (antinociception) et la suppression des salves d'activité à l'EEG.⁴ Dans leur étude, la prémédication avec du midazolam a permis de réduire la dose de propofol nécessaire pour produire les effets comportementaux désirés en regard des paramètres hypnotique, moteurs et électro-encéphalographiques. L'analyse des relations doses-réponses a révélé qu'il faut des doses de propofol beaucoup plus élevées pour produire l'antinociception et la suppression EEG que pour provoquer la sédation. Ainsi, la pente de la courbe d'antinociception a été réduite comparative-ment à d'autres paramètres, ce qui laisse croire à un mécanisme d'action différent. De plus, la plus grande

potentialisation par le midazolam a été observée avec la ED_{50} pour la nociception. Les auteurs ont conclu que le midazolam interagit différemment pour divers paramètres anesthésiques (antinociception vs hypnose) et pour des doses différentes de propofol, sans avoir d'effet sur l'hémodynamie générale.

Cette importante étude améliore notre compréhension des interactions cliniques de deux puissants sédatifs-hypnotiques en déterminant les relations doses-réponses de combinaisons de médicaments pour des paramètres cliniques distincts. On avait présumé que le midazolam pouvait réduire les paramètres hypnotiques, moteur et EEG, mais on s'est aperçu que le midazolam augmentait également la puissance des caractéristiques antinociceptives du propofol. Cependant, la potentialisation par le midazolam n'était pas la même pour toutes les doses. Cette observation ajoute à nos connaissances actuelles de l'état anesthésique vu comme la représentation de paramètres comportementaux multiples *non* en continuum. En outre, les données appuient l'idée que différents composants comportementaux de l'anesthésie tirent leur origine de différents mécanismes cellulaires sous-jacents.⁵⁻⁷

Que nous a appris le laboratoire pour nous aider à expliquer ce phénomène? Réciproquement, quelle information pharmacologique peut être dérivée de l'analyse des données des doses-réponses? D'abord, l'idée que les anesthésiques influencent différemment les paramètres cliniques qui composent l'état anesthésique provient de recherches mécanistes. Les études visant à identifier des récepteurs cibles à l'origine de cette action ont démontré que les anesthésiques sont un groupe de médicaments hétérogènes qui modulent de façon différentielle une variété de récepteurs à l'intérieur du système nerveux central. En outre, des régions anatomiques et des populations neuronales différentes assurent la médiation de paramètres cliniques différents.

On a porté davantage l'attention sur les effets des benzodiazépines et du propofol sur le récepteur $GABA_A$.⁸ Le $GABA$, principal transmetteur de l'inhibition, stimule les canaux chlorurés, activés par fixation d'un ligand, présents à la membrane postsynaptique. Le midazolam et le propofol augmentent l'ouverture du canal $GABA_A$, mais par des mécanismes distincts; le midazolam se fixe au site de reconnaissance des benzodiazépines et il augmente l'affinité pour le $GABA$ tandis que le propofol se fixe à un site distinct et possède trois actions différentes. À faibles concentrations, le propofol accroît l'affinité du $GABA$ et réduit la désensibilisation du récepteur $GABA_A$.⁹ À fortes concentrations, le propofol agit

comme un agoniste substitut pour activer directement l'ouverture du canal. Fait intéressant, le midazolam potentialise l'activation directe des récepteurs $GABA_A$ par le propofol.¹⁰ Quelques chercheurs ont avancé que les propriétés sédatives-hypnotiques du propofol et des barbituriques, observées à faibles doses, provenaient de l'augmentation de l'affinité $GABA$ alors que l'activation directe des récepteurs $GABA_A$, à fortes doses, expliquent les effets neurodéprimeurs plus puissants comme l'antinociception.^{7,11}

Wilder-Smith et ses collègues ont démontré que de fortes doses de propofol étaient nécessaires pour produire des effets antinociceptifs. Aussi, la pente de la relation dose-réponse pour l'antinociception a été réduite comparativement à d'autres paramètres comportementaux, ce qui laisse croire à un mécanisme d'action différent. La potentialisation par le midazolam a été maximale pour les effets antinociceptifs à hautes concentrations de propofol (ED_{50}). Ces données cliniques s'accordent avec l'hypothèse qui veut que les propriétés sédatives et antinociceptives proviennent de différents mécanismes qui, néanmoins, impliquent les récepteurs $GABA_A$.

Les résultats de Wilder-Smith présentent aussi un important message clinique. Il est essentiel de définir clairement les paramètres comportementaux au moment d'administrer les anesthésiques seuls ou en combinaison. Les protocoles d'administration de médicaments fondés seulement sur des principes pharmacocinétiques pourraient ne pas produire nécessairement les résultats cliniques voulus. Les facteurs pharmacodynamiques qui déterminent la relation entre la concentration de médicament et la réponse du récepteur peut être d'importance égale ou supérieure. Donc, le synergisme, ou la potentialisation, observé pour une dose combinée pourrait être absent dans le cas d'autres ratios de doses. Des analyses de doses-réponses, semblables à celles de l'étude attentive de Wilder-Smith *et coll.*, sont nécessaires pour démontrer l'efficacité clinique.

Malgré les complexités sous-jacentes, la méthode "du laboratoire au patient" a offert un bon aperçu des actions moléculaires des anesthésiques. Cette information est actuellement utilisée pour mettre au point des anesthésiques et des composés sédatifs-hypnotiques avec encore plus de propriétés cliniques favorables¹² et pour raffiner l'administration des médicaments présentement disponibles pour atteindre les résultats les plus prévisibles et désirables pour nos patients.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Peter Pennefather pour sa révision du manuscrit. Le CIHR et une bourse scien-

tifique du ministère de la Santé d'Ontario ont contribué au soutien de la recherche du Dr Orser.

References

- 1 Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth* 1991; 67: 539–45.
- 2 Vinik HR, Bradley EL Jr, Kissin I. Triple anesthetic combination: propofol-midazolam-alfentanil. *Anesth Analg* 1994; 78: 354–8.
- 3 Oxorn DC, Ferris LE, Harrington E, Orser BA. The effects of midazolam on propofol-induced anesthesia: propofol dose requirements, mood profiles, and peri-operative dreams. *Anesth Analg* 1997; 85: 553–9.
- 4 Wilder-Smith OHG, Ravussin PA, Decosterd LA, Despland PA, Bissonnette B. Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiples anesthetic endpoints. *Can J Anesth* 2001; 48: 439–45.
- 5 Kissin I. A concept for assessing interactions of general anesthetics. *Anesth Analg* 1997; 85: 204–10.
- 6 Eger EI II, Koblin DD, Harris A, et al. Hypothesis: inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. *Anesth Analg* 1997; 84: 915–8.
- 7 McAdam LC, MacDonald JF, Orser BA. Isobolographic analysis of the interactions between midazolam and propofol at GABA_A receptors in embryonic mouse neurons. *Anesthesiology* 1998; 89: 1444–54.
- 8 Johnston GAR. GABA_A receptor pharmacology. *Pharmacol Ther* 1996; 69: 173–98.
- 9 Orser BA, Wang L-Y, Pennefather PS, MacDonald JF. Propofol modulates activation and desensitization of GABA_A receptors in cultured murine hippocampal neurons. *J Neurosci*. 1994; 14: 7747–60.
- 10 McAdam LC, MacDonald JF, Orser BA. Midazolam increase the affinity of the GABA_A receptor from propofol. *Can J Anaesth* 1996; 43: A49 (abstract).
- 11 Schulz DW, Macdonald RL. Barbiturate enhancement of GABA-mediated inhibition and activation of chloride ion conductance: correlation with anticonvulsant and anesthetic actions. *Brain Res* 1981; 209: 177–88.
- 12 McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, et al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha 1 subtype. *Nat Neurosci* 2000; 3: 587–92.