

COMMENT JE GÈRE LA DURÉE D'UN BLOC (DOSE, CONCENTRATION, CATHÉTER) ?

Philippe Cuvillon, Lana Zoric, Jacques Ripart

Pôle Anesthésie Réanimation Urgence Douleur, Hôpital Carémeau,
Place du Professeur Debré, 30000 Nîmes. E-mail : philippe.cuvillon@
wanadoo.fr

INTRODUCTION

Les blocs plexiques, tronculaires et de paroi ont été recommandés après chirurgie orthopédique et thoraco-abdominale car ils assurent une analgésie puissante et efficace [1, 2]. La puissance de cet effet analgésique est principalement obtenue par l'action directe des anesthésiques locaux (AL) sur les fibres sensibles concernées par l'acte chirurgical (blocage des canaux sodiques) et, dans une moindre mesure, par une activité anti-inflammatoire locale et/ou systémique [3].

A ce jour, aucune molécule d'AL administrée en injection unique ne peut répondre à un cahier des charges idéal car leur durée d'action est limitée dans le temps (< 24 h) et leur innocuité inversement proportionnelle à leur puissance (« plus une molécule est puissante, plus elle est toxique ») [4, 5]. De ce fait, ces molécules incitent à appliquer des stratégies d'utilisation qui tiennent compte de la durée prévisible de la douleur postopératoire (AL à demi-vie longue et/ou cathéters), de la nécessité ou non d'une mobilisation active précoce (AL à faible concentration qui limite l'intensité du bloc moteur), des impératifs de la chirurgie ambulatoire (AL à demi-vie courte ou longue en anticipant la levée du bloc sensitif) [6].

1. CARACTÉRISTIQUES PHARMACODYNAMIQUES DES ANESTHÉS- SIQUES LOCAUX

La durée d'un bloc sensitif aux anesthésiques locaux est variable, car de nombreux facteurs intrinsèques (propriété des AL) et extrinsèques (site d'injection, calibre nerveux, vasodilatation, adjuvants...) peuvent influencer la cinétique du bloc. Cependant, pour un même calibre de fibre nerveuse, les principaux facteurs incriminés sur la durée du bloc sont le type d'AL (poids moléculaire, lipophilie, volume et concentration) et, dans une moindre proportion, son site d'injection (qui modifie la vitesse de résorption).

1.1. CARACTÉRISTIQUE INTRINSÈQUE DES AL ET DURÉE DU BLOC

En France, les AL à durée d'action courte sont représentés par la lidocaïne et la mépivacaïne. Les AL à durée de vie intermédiaire ou longue sont la ropivacaïne, la lévobupivacaïne et la bupivacaïne. Les principales données pharmacologiques pour ces molécules sont données dans le tableau ci-dessous (Tableau I). Rappelons à la lecture de ce tableau que les caractéristiques d'un bloc aux AL sont étroitement liées aux caractéristiques biochimiques de ces derniers et que la fixation protéique et la liposolubilité sont des acteurs majeurs :

- Plus la fixation protéique est élevée, plus le bloc est prolongé. Il en est de même pour la liposolubilité et la puissance.
- Plus le pKa est élevé, plus la latence est importante car la « ionisation » ralentit le passage transmembranaire des fibres nerveuses.

Tableau I

Caractéristiques pharmacologiques des AL

Agent	Molecular weight	pK _a	Speed of onset	Partition coefficient ^a	Potency	Protein binding (%)	Duration	Toxicity	Maximum dose—plain (mg/kg)	Maximum dose—with vasoconstrictor ^b (mg/kg)
<i>Amide agents</i>										
Lidocaïne	234	7.7	Fast	43	Intermediate	64	Intermediate	Low	5	7
Mépivacaïne	246	7.9	Slow	21	Intermediate	77	Intermediate	Low	5	7
Bupivacaïne	288	8.1	Slow	346	High	95	Long	High	2	3
Lévobupivacaïne	288	8.1	Slow	346	High	96	Long	Intermediate	2.5	3
Ropivacaïne	274	8.1	Slow	115	Intermediate	94	Long	Intermediate	2.5	4
Prilocaine	220	7.9	Fast	25	Intermediate	55	Intermediate	Low	5	8
Articaïne	321	7.8	Fast		Intermediate	95	Intermediate	Low	7	
<i>Ester agents</i>										
Cocaïne	303	8.7	Slow		High	98	Long	Very high	1.5	
Procaine	236	8.9	Slow	1.7	Low	6	Short	Low	8	10
Tetracaïne	264	8.2	Slow	221	Intermediate	76	Intermediate	Intermediate	1.5	2.5

Les caractéristiques biochimiques des AL étant « fixées » au cours de leur processus de synthèse, aucune possibilité clinique (par ajout de solvant ou par choc thermique) ne permet de les modifier in extenso. De ce fait, le clinicien ne pourra moduler la durée d'action des AL qu'en modifiant des facteurs extrinsèques, par exemple par ajout d'adjuvants. La seule exception à cette règle est « l'alcalinisation » qui consiste à modifier le pH de la solution d'AL en y ajoutant un volume de bicarbonate. L'ajout de bicarbonate aux AL va déplacer le pH de la solution et modifier la proportion de molécules d'AL sous forme non ionisée versus ionisée. Cette pratique tend à accélérer la vitesse d'installation du bloc sans en modifier la durée (voir même, la raccourcit expérimentalement). Cette pratique largement usitée dans certains pays du Nord de l'Europe n'a pas été retenue par les RPC en France, car son intérêt est limité (gain clinique non significatif) [2].

Pour les AL à demi-vie intermédiaire ou longue, la durée du bloc sensitif est d'environ 15 à 20 h ; le plus souvent la durée est plus longue avec bupivacaïne > lévobupivacaïne > ropivacaïne. A titre d'exemple, par voie transglutéale (bloc sciatique), 20 ml de ropivacaïne 0,5 % procurent une durée d'analgésie de 1035 minutes (590-1500 minutes) versus 1605 minutes (575-2400 minutes) pour lévobupivacaïne 0,5 % ($p < 0,001$) [7]. Par voie fémorale, 20 ml de bupivacaïne 0,5 % procurent une durée d'analgésie de 15 à 20 h contre seulement 10 à 12 h pour la ropivacaïne 0,75 % [4]. Cette durée d'analgésie peut par contre varier selon le volume et les concentrations administrées : effet volume et dose dépendant.

1.2. EFFET DU VOLUME ET DES CONCENTRATIONS D'AL

La durée du bloc sensitivo-moteur peut être modulée au prorata du nombre de molécules injectées [6, 7, 8]. Expérimentalement, plusieurs auteurs ont clairement démontré que la durée du bloc et son efficacité variaient selon la concentration utilisée [9]. Sur des nerfs sciatiques de rat, des auteurs ont injecté des concentrations croissantes (0,0625 ; 0,125 ou 0,25 %) de ropivacaïne et de lévobupivacaïne. Ces auteurs constatent que les caractéristiques du bloc varient selon la concentration utilisée. A faible concentration (0,0625 %), les auteurs n'observent pas de différence sur la durée du bloc sensitif entre ropivacaïne et lévobupivacaïne, et seule la lévobupivacaïne procure un bloc moteur. A forte concentration (0,25 %), les deux molécules procurent un bloc moteur identique mais la durée de bloc est prolongée dans les deux groupes versus la concentration faible (0,0625). Cependant, la lévobupivacaïne allonge significativement plus la durée du bloc sensitif vs ropivacaïne (+ 30 %) (Figure 1). Au total, ces auteurs montrent que la cinétique d'un bloc peut varier entre deux molécules proches et pour une même molécule selon la concentration étudiée. En pratique, lorsque l'on souhaite un bloc différentiel, il faudra privilégier les faibles concentrations et probablement la ropivacaïne. A l'inverse, en injection unique, un bloc puissant sera plus facilement et longtemps obtenu avec la lévobupivacaïne.

Bloc moteur (nerf sciatique de rats)

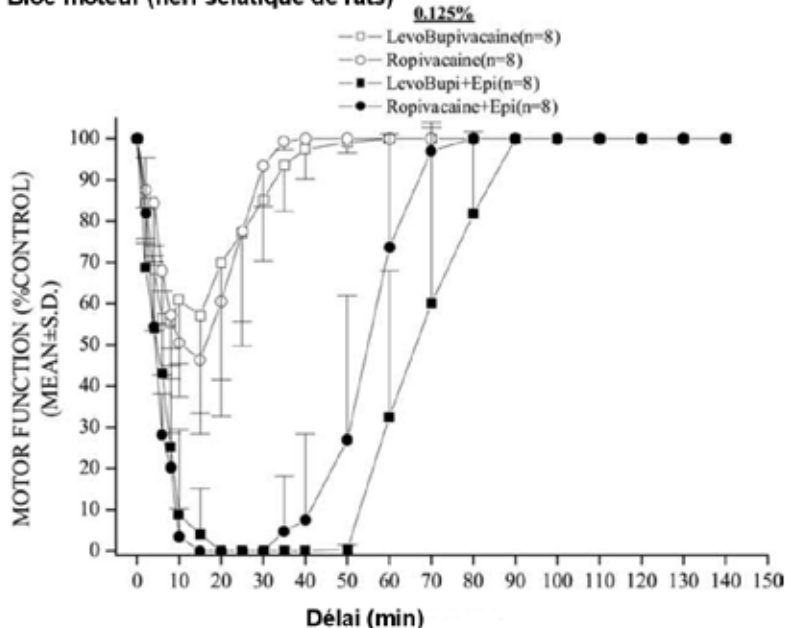


Figure 1 : durée d'un bloc sur nerf sciatique de rat d'après [9]

Les données expérimentales de durée de bloc selon le volume et la concentration ont été confirmées cliniquement par différentes équipes avec la ropivacaine et la lévobupivacaine. Avec un total de 225 mg de ropivacaine administré à des concentrations de 0,5 %, 0,75 %, puis à 1 %, Casati et al. retrouvaient une durée d'analgésie prolongée respectivement à $12,2 \pm 4,1$ h, $14,3 \pm 5$ h, et $14,5 \pm 3,4$ h [10]. Il est à noter que l'augmentation des concentrations, dans un volume plus faible (pour maintenir un total de 225 mg), entraînait un raccourcissement du délai d'installation du bloc. Des résultats plus marquants d'allongement de la durée du bloc sensitif avec la concentration ont été obtenus avec la lévobupivacaine et la bupivacaine. Ceci rend compte probablement d'une plus forte affinité pour les récepteurs sodiques (ie puissance d'action). Au creux poplité, l'injection de 20 ml de lévobupivacaine 0,5 % procure une durée d'analgésie de 16 (13-20) h versus 18 (15-19) h à la concentration de 0,75 % [7]. Dans tous les cas, la durée d'analgésie n'excédait pas les 24 premières heures postopératoires. Avec une concentration identique de ropivacaine 0,5 %, Weber et al. [11] ont administré des volumes croissants (15, 20, 25, 30 ml) d'AL sur le nerf fémoral. Dans cette étude, l'augmentation de volume n'entraînait pas de durée significativement prolongée du bloc (respectivement : 534 ± 379 min avec 15 ml, 799 ± 364 min avec 20 ml, 624 ± 342 min avec 25 ml et 644 ± 266 min). Cette étude démontre qu'il existe probablement un volume maximal à partir duquel il n'existe plus de gain en termes de durée de bloc, et qu'il n'existe pas d'effet « réservoir » (AL résorbé).

A contrario, lorsque les volumes et concentrations sont réduits, la durée du bloc est considérablement réduite. En utilisant une méthode de type « Dixon up-down », Ponrouch et al. déterminent pour les nerfs médian et ulnaire au canal huméral le volume minimum efficace de mepivacaine 1,5 % [6]. Le volume minimal efficace sous échographie (MEAV 50) était de 2 (0,1) ml (intervalle

de confiance 95 % CI :1,96 - 2,04) pour le nerf médian et de 2 (0,1) ml (95 % CI = 1,96) ml pour le nerf ulnaire. Ces faibles volumes étaient efficaces chez 50 % des patients. Cependant, cette étude démontrait que plus le volume injecté était réduit, plus courte était la durée d'analgésie (Figure 2) [6].

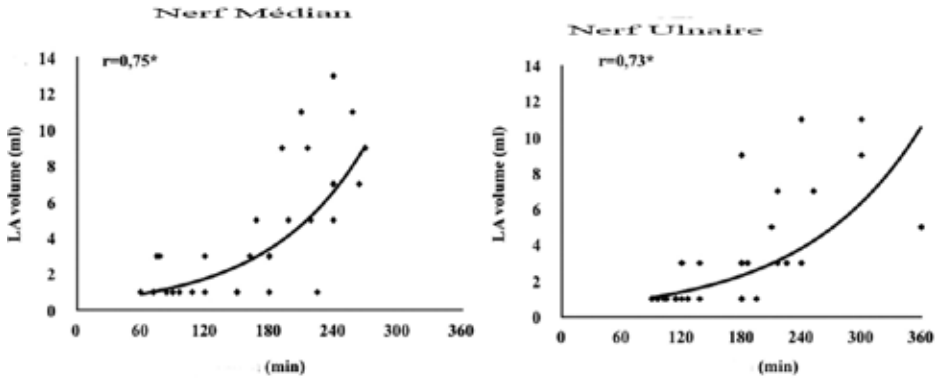


Figure 2 : durée d'analgésie selon le volume injecté d'après [6]

Au total :

- Plus les volumes sont limités, plus la durée du bloc est courte
- Plus la concentration est élevée, plus l'installation du bloc est rapide et le bloc moteur important. La durée du bloc sensitif augmente jusqu'à un certain volume seuil (25-30 ml pour les nerfs fémoral, sciatique et en péri-claviculaire au membre supérieur)
- L'augmentation de volume et/ou concentration prolonge significativement la durée d'analgésie mais de façon limitée dans le temps, sans excéder 24 h avec ropivacaïne ou lévobupivacaïne, ce qui limite l'intérêt des forts volumes ou concentrations (versus toxicité).

mépipivacaïne et lidocaïne sont adaptées à la chirurgie ambulatoire (durée du bloc chirurgical : 1 à 2 h) mais ont une courte durée d'analgésie (< 3 h).

- Ropivacaïne et lévobupivacaïne procurent un bloc prolongé sans excéder 24 h. Des concentrations de plus de 0,5 % n'apportent pas de bénéfice clinique.

Pour un même bloc, à efficacité identique, l'abord sous échographie permet de réduire de 30 à 50 % les volumes d'AL versus la neurostimulation. Cette réduction de volume peut limiter la durée d'analgésie lorsque de trop faibles volumes sont administrés.

2. INTÉRÊT DES ADJUVANTS

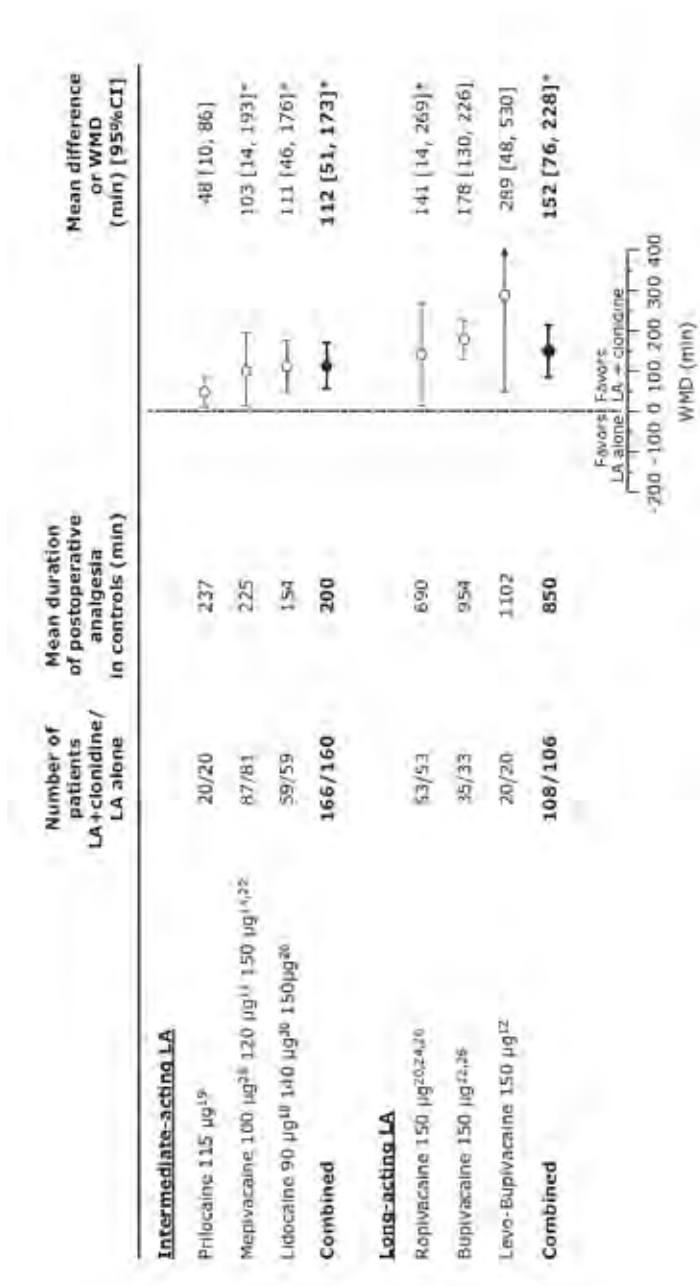
Pour contourner le problème de la durée de bloc en espérant prolonger la durée d'action des AL, des auteurs ont associé des adjuvants aux AL. Les résultats de cette association sont contradictoires selon les molécules et posologies étudiées, car toutes ces molécules n'ont pas les mêmes sites d'action.

Parmi les vasoconstricteurs (effet local), l'adrénaline (1/200000 à 1/400000) et la clonidine (0,1 à 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) ont démontré leur efficacité en prolongeant significativement la durée du bloc sensitif quel que soit l'AL étudié [12]. Les mécanismes d'action de la clonidine restent source de controverse, car au moins quatre mécanismes d'action peuvent être retenus expérimentalement : vasoconstriction, renforcement du blocage des fibres C, action spinale sur la corne postérieure, effet systémique. L'association des AL avec de la clonidine

prolonge la durée du bloc sensitif en moyenne de plus de 120 minutes (Tableau II). Cet effet ne semble pas être dose dépendant. Il en est de même pour les effets adverses (NVPO, hypotension) qui peuvent survenir à faible ou forte concentration. Dans une méta-analyse, regroupant 20 études pour un total de 1054 patients, Pöpping et al. démontrent que la clonidine aurait un intérêt quel que soit le type d'AL (Tableau II) [12].

Tableau II

Effet de la clonidine administré en bloc d'après [12]



L'intérêt des autres adjuvants (kétamine, opiacés, néostigmine, tramadol...) reste à démontrer car le gain en terme de durée d'analgésie est nul, non cliniquement relevant ou induisant trop d'effets adverses (service rendu insuffisant).

Au total, pour un AL donné, la durée de bloc sensitif peut être prolongée par l'ajout d'adrénaline (solutions déjà prêtes à l'emploi) ou avec de la clonidine.

3. CATHÉTERS D'ANALGÉSIE

3.1. INDICATIONS

L'intérêt des cathéters tronculaires d'analgésie n'est plus à démontrer car c'est la seule technique (en dehors de l'APD) qui permet de prolonger la durée d'un bloc sensitif pendant plusieurs jours. Les indications des cathéters ont récemment été établies par une RFE [1]. L'analgésie par cathéter nerveux périphérique est recommandée dès lors que la douleur prévisible modérée à sévère dure plus de 24 heures. Pour l'analgésie postopératoire de la chirurgie de l'épaule, le bloc interscalénique est recommandé. La complication classique de cette voie d'abord est la paralysie diaphragmatique, qui ne doit pas faire enlever le cathéter mais arrêter transitoirement la perfusion en cas d'intolérance respiratoire, pour la reprendre ensuite à des concentrations plus faibles ou à des débits réduits. La durée de perfusion varie de 48 à 72 h selon les études [13]. Pour l'analgésie postopératoire de la chirurgie du bras et du coude, les blocs supra claviculaire ou infra claviculaire sont probablement recommandés. Pour l'analgésie postopératoire de la chirurgie de l'avant-bras, du poignet et de la main, les blocs axillaires ou au canal huméral sont probablement recommandés. Au membre inférieur, pour l'analgésie postopératoire après chirurgie invasive du genou, telle que la prothèse totale de genou et la ligamentoplastie, il est recommandé d'utiliser un cathéter fémoral (voie ilio-fasciale ou paravasculaire). Le bloc du nerf sciatique en injection unique est probablement recommandé en complément du bloc du nerf fémoral après chirurgie majeure du genou. Pour l'analgésie postopératoire après chirurgie de la jambe, de la cheville et du pied chez l'adulte et l'enfant, un bloc sciatique est recommandé, sous couvert d'une surveillance étroite (syndrome des loges). Pour la chirurgie du pied, l'intérêt de prolonger l'analgésie par un cathéter sciatique (même en ambulatoire) a été largement démontré avec un bénéfice immédiat (douleur) et à court terme (7 jours) sur des critères de bien-être à domicile (ex : fatigue, insomnie...) et sur l'incidence des douleurs prolongées voire chroniques. En revanche, il n'est pas recommandé de mettre un cathéter en cas d'immobilisation plâtrée postopératoire [1].

3.2. MODALITÉS D'ADMINISTRATION DES AL

Concernant les modalités de l'analgésie postopératoire, il est probablement recommandé d'utiliser le mode continu plus ACP péri nerveuse pour l'administration d'anesthésiques locaux [1]. Pour l'analgésie continue, le mode d'administration et les volumes utilisés varient d'une équipe à l'autre. Cependant, un consensus basé sur les études publiées semble faire privilégier les molécules à demi-vie intermédiaire (ropivacaïne, bupivacaïne, lévobupivacaïne) et à faible concentration (< 0,2 %). La lidocaïne n'est pas recommandée car elle induit plus de paresthésies que les AL à demi-vie longue. Les solutions peu concentrées sont à privilégier, car le risque de surdosage après perfusion continue est réel [13]. L'administration d'un bolus de 2 mg·kg⁻¹ de bupivacaïne à 0,5 %, suivie d'une perfusion continue de 0,35 mg·kg⁻¹·h⁻¹ de bupivacaïne à 0,25 %

induit des concentrations sériques élevées, jusqu'à $3,46 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ (sans qu'il n'ait été observé de manifestations toxiques). La perfusion continue de doses inférieures (bolus de $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de bupivacaïne à 0,25 % relayé par une perfusion de $0,175 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ de bupivacaïne à 0,125 %) permet d'obtenir une analgésie équivalente, une moindre incidence de bloc moteur, et des concentrations sériques ne dépassant pas $1,6 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ [14]. Rappelons que les débits administrés doivent tenir compte du site d'injection (ex creux poplité : faible débit) et du poids du patient. Le bolus initial peut utiliser des solutions plus concentrées pour induire un bloc anesthésique sans dépasser les doses maximales recommandées.

En mode continu + bolus au creux poplité, Ilfeld et al. ont comparé deux modalités de perfusion en jouant sur le volume et la concentration pour une même dose totale de ropivacaïne perfusée : ropivacaïne 0,2 % (basal $8 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$, bolus 4 ml) ou ropivacaïne 0,4 % (basal $4 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$, bolus 2 ml) [15]. Ils démontrent que la formulation faible volume et forte concentration est la plus efficace en terme de qualité d'analgésie. Par ailleurs, l'association débit continu (3 à $5 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$) et boli (3 à 5 ml par 20 à 40 min) est le mode de perfusion qui assure pour une même efficacité moins de bloc moteur et une consommation réduite d'AL par rapport au mode continu ou au mode bolus seul. De la même façon au creux poplité, Ilfeld et al. [16] démontrent la supériorité des modes continu + boli (ropivacaïne 0,2 % : continu $8 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$ + boli 4 ml) versus continu seul (ropivacaïne 0,2 % $12 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$) sur la qualité d'analgésie et la consommation totale d'AL (réduite de 50 % dans le mode bolus). La commercialisation de pompes élastomériques ayant une contenance de 300 à 400 ml et la rétrocession par les pharmacies hospitalières de la ropivacaïne facilite le développement de ces pratiques en ambulatoire après chirurgie de l'épaule, du genou, ou du pied sous couvert d'un réseau de surveillance en ville adapté.

4. « ET EN PRATIQUE »...

Aucune recette miracle ne peut être proposée, mais un consensus basé sur la RFE récente [1] permet de préconiser certaines modalités d'utilisation pratique des AL :

- Pré requis : avant de décider d'une modalité de prise en charge et du type d'AL à utiliser, il est impératif de « screener » ses patients et ses chirurgiens pour s'entendre au préalable sur une attitude commune, en particulier en ambulatoire et pour les cathéters.
- Après la phase de « screening », on peut classer ses interventions en quatre catégories (ou plus) :
 - Longue et hyperalgique (arthoplastie...) : cathéter d'analgésie.
 - Longue, peu algique : bloc en injection unique avec AL demi-vie longue et à faible concentration (ropivacaïne 0,2 %, lévobupivacaïne 0,125 ou moins).
 - Courte, ambulatoire, hyperalgique : cathéter à domicile ou bloc long avec adjuvant (prévoir sortie avec bloc non levé).
 - Courte et peu algique : AL à demi-vie brève lidocaïne, mépivacaïne (\pm adjuvant.)
- Anticiper la levée du bloc par une prescription d'antalgique adapté (niveau 1 à 2) et un opiacé de recours (IV ou PO).
- Evaluer régulièrement sa pratique et la satisfaction des patients ainsi que l'adhésion de l'équipe aux procédures ou protocoles mis en place.

CONCLUSION

La diversité des AL et modes d'administration (injection unique, cathéter) permet de couvrir un champ d'analgésie de plus en plus large (hospitalisation, ambulatoire). La coopération patient-chirurgien-anesthésiste permet d'adapter les procédures et optimiser les modalités d'administration pour limiter l'incidence des effets adverses.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la Sfar. Formalized recommendations of experts 2008. Management of postoperative pain in adults and children. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:1035-41
- [2] Recommandation pour la Pratique Clinique : les blocs périphériques des membres chez l'adulte. Collection SFAR 2003, Elsevier 2004
- [3] Beloeil H, Gentili M, Benhamou D, Mazoit X. The effect of a peripheral block on inflammation-induced prostaglandin E2 and cyclooxygenase expressions in rats. *Anesth Analg* 2009;103:943-50
- [4] Cuvillon P, Nouvellon E, Ripart J, Boyer JC, Dehour L, Mahamat A, L'hermite J, Boisson C, Vialles N, Lefrant JY, de La Coussaye JE. A Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double-blind randomized study. *Anesth Analg* 2009;108:641-9
- [5] Aya AG, de La Coussaye JE, Robert E, Ripart J, Cuvillon P, Mazoit JX, Jeannes P, Fabbro-Péray P, Eledjam JJ. Comparison of the effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on ventricular conduction, refractoriness, and wavelength: an epicardial mapping study. *Anesthesiology* 2002;96:641-50
- [6] Ponrouch M, Bouic N, Bringuier S, Biboulet P, Choquet O, Kassim M, Bernard N, Capdevila X. Estimation and pharmacodynamic consequences of the minimum effective anesthetic volumes for median and ulnar nerve blocks : a randomized, double blind, controlled comparison between ultrasound and nerve stimulation guidance. *Anesth Analg* 2010;111:1059-64
- [7] Casati A, Vinciguerra F, Santorsola R, Aldegheri G, Putzu M, Fanelli G. Sciatic nerve block with 0.5% levobupivacaine, 0.75% levobupivacaine or 0.75% ropivacaine: a double-blind, randomized comparison. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:452-6
- [8] Fournier R, Faust A, Chassot O, Gamulin Z. Levobupivacaine 0.5% provides longer analgesia after sciatic nerve block using the Labat approach than the same dose of ropivacaine in foot and ankle surgery. *Anesth Analg* 2010;110:1486-9.
- [9] Sinnott CJ, Strichartz GR. Levobupivacaine versus ropivacaine for sciatic nerve block in the rat. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:294-303
- [10] Casati A, Fanelli G, Borghi B, Torri G. Ropivacaine or 2% mepivacaine for lower limb peripheral nerve blocks. Study Group on Orthopedic Anesthesia of the Italian Society of Anesthesia, Analgesia, and Intensive Care. *Anesthesiology* 1999;90:1047-52
- [11] Weber A, Fournier R, Riand N, Gamulin Z. Duration of analgesia is similar when 15, 20, 25 and 30 mL of ropivacaine 0.5% are administered via a femoral catheter. *Can J Anaesth* 2005;52:390-6.
- [12] Popping D, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR. Clonidine as an Adjuvant to Local Anesthetics for Peripheral Nerve and Plexus Blocks. A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2009;111:406-15
- [13] Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999;91:8-15
- [14] Anker Moller E, Spansberg N, Dhal JB, Christianse EF, Schultz P, Carlsson P. Continuous blockade of the lumbar plexus after knee surgery: a comparison of the plasma concentrations and analgesic effects of bupivacaine 0.25% and 0.125%. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:468-72

- [15] Iffeld BM, Loland VJ, Gerancher JC, Wadhwa AN, Renehan EM, Sessler DI, Shuster JJ, Theriaque DW, Maldonado RC, Mariano ER; PAINfRE Investigators. The effects of varying local anesthetic concentration and volume on continuous popliteal sciatic nerve blocks: a dual-center, randomized, controlled study. *Anesth Analg* 2008;107:701-7
- [16] Iffeld BM, Thannikary LJ, Morey TE, Vander Griend RA, Enneking FK. Popliteal sciatic perineural local anesthetic infusion: a comparison of three dosing regimens for postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 2004;101:970-7