

Utilisation intraveineuse de la lidocaïne pour l'analgésie postopératoire. Des questions persistent !

Isabelle MAQUOI, Jean JORIS

Département d'anesthésie réanimation, CHU de Liège, Université de Liège, Belgique.

Correspondance : jean.joris@chu.ulg.ac.be

Points essentiels

- Administrée par voie intraveineuse, la lidocaïne exerce de multiples effets pour des concentrations inférieures à celles requises pour inhiber les canaux sodiques.
- Ses mécanismes d'action sont multiples, périphériques et centraux, et font intervenir divers récepteurs, notamment les récepteurs *NMDA*, potentiellement impliqués dans les voies de la douleur ou de son contrôle.
- La lidocaïne exerce des propriétés anti-inflammatoires dans des modèles expérimentaux et en clinique.
- Elle réduit de façon significative les besoins peropératoires en agents anesthésiques et morphiniques.
- L'association kétamine - lidocaïne paraît pertinente eu égard de leur profil pharmacodynamique similaire.
- La lidocaïne par voie intraveineuse partage plusieurs propriétés de l'analgésie péridurale avec anesthésique local.
- L'association de la lidocaïne intraveineuse avec une autre technique locorégionale peut être envisagée **si on tient compte du risque d'intoxication systémique** de ces combinaisons.
- L'analgésie pariétale assurée par le TAP bloc compense une lacune du profil pharmacodynamique de la lidocaïne intraveineuse
- Les données pharmacologiques de la lidocaïne intraveineuse suggèrent la concentration plasmatique de 2 µg/ml comme seuil d'efficacité.
- Cette infusion de lidocaïne peut être poursuivie 24 à 48 heures après l'opération. Toutefois, l'efficacité d'une telle prolongation n'a jamais été testée cliniquement.

INTRODUCTION

La lidocaïne utilisée lors d'infiltrations et de techniques d'anesthésie locorégionale produit une anesthésie et une analgésie en bloquant les canaux sodiques et secondairement la transmission nerveuse. Administrée par voie intraveineuse, la lidocaïne exerce de multiples effets : propriétés anti-arythmiques, anesthésiques, analgésiques, anti-inflammatoires, antithrombotiques, bronchodilatatrices, neuroprotectrices et même antimicrobiennes [1]. Ces propriétés s'observent pour des concentrations inférieures à celles requises pour inhiber les canaux sodiques et impliquent différents mécanismes et récepteurs [1]. L'efficacité analgésique clinique de la lidocaïne intraveineuse est confirmée par plusieurs méta-analyses [2, 3]. De plus, la lidocaïne par voie intraveineuse et les anesthésiques locaux par voie péridurale partagent plusieurs propriétés pertinentes pour la prise en charge périopératoire des patients et plus particulièrement pour leur analgésie postopératoire (**Tableau 1**). Aussi, la lidocaïne intraveineuse, considérée comme la « péridurale du pauvre », occupe une place croissante dans les protocoles d'analgésie périopératoire [4]. Pourtant plusieurs questions persistent concernant l'analgésie par l'administration intraveineuse de lidocaïne. Cet article tente d'y répondre.

1. QUELS SONT LES MECANISMES D'ACTION POTENTIELS DE L'ANALGESIE INDUITE PAR LA LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE ?

La lidocaïne intraveineuse interagit avec plusieurs récepteurs potentiellement impliqués dans les voies de la douleur ou de son contrôle : blocage de courants potassiques, de récepteurs cholinergiques muscariniques, dopaminergiques, N-méthyl-D-aspartate (*NMDA*), de canaux sodiques...[1] Plusieurs études *in vitro* et animales ont documenté l'action analgésique de l'administration intraveineuse de lidocaïne par des mécanismes périphériques et centraux [5, 6]. Elle supprime les décharges ectopiques au sein des neurones sensitifs soumis à des stimuli nociceptifs par augmentation du seuil d'excitabilité des fibres A δ et C, sans avoir d'effet sur les fibres nerveuses motrices. Une inhibition s'exerce également au niveau des ganglions de la corne dorsale postérieure de la moelle et au niveau spinal. En agissant au niveau des récepteurs *NMDA* et des récepteurs des neurokines, elle augmente le seuil de dépolarisation des neurones post-synaptiques et inhibe secondairement la transmission des stimulations thermo-algiques d'origine cutanée. La lidocaïne intraveineuse atténue en outre les phénomènes de wind-up (emballement, hypersensibilité) qui, au niveau spinal, sont responsables de l'hyperalgie. Enfin, elle inhibe les réponses électrophysiologiques spinales ainsi que les réflexes cardiovasculaires et viscéro-moteurs secondaires à des stimulations viscérales (distension rectale) [7]. Au niveau spinal, elle inhibe plus intensément les neurones spinaux non sensibles à l'effet de contre-irritation. Cette caractéristique est exprimée par beaucoup de neurones viscérocepteurs [8].

Les propriétés analgésiques de la lidocaïne intraveineuse ont été retrouvées dans de nombreuses études cliniques. La réduction des douleurs mesurées dans des conditions dynamiques rend compte de l'effet antihyperalgique de ce traitement [9]. Les bénéfices de la lidocaïne sont surtout documentés au cours de chirurgies viscérales digestives, urologiques et gynécologiques [3]. Les études électrophysiologiques confirment une susceptibilité particulière

des douleurs viscérales à l'effet analgésique de la lidocaïne [8]. Une autre explication résiderait dans sa capacité d'inhiber le vague dont la contribution aux douleurs viscérales s'est récemment précisée (J-X Mazoit, communication personnelle). Les douleurs pariétales sont toutefois également atténuées. Enfin, l'affirmation de l'inefficacité de la lidocaïne pour la chirurgie orthopédique repose sur les résultats d'une seule étude [10] et nous paraissent un peu hâtive. En effet, récemment, deux études rapportent des bénéfices postopératoires après chirurgie du rachis [11, 12] et laissent la porte ouverte à d'autres études de la lidocaïne intraveineuse pour la chirurgie orthopédique.

2. UN AUTRE MECANISME POTENTIEL CONTRIBUANT A L'ANALGESIE DE LA LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE : SON EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE.

Les propriétés anti-inflammatoires des anesthésiques locaux sont étudiées depuis longtemps [1]. Ces propriétés peuvent contribuer à l'analgésie postopératoire. Les polymorphonucléaires neutrophiles, les macrophages et les monocytes activés au cours de l'inflammation apparaissent comme les cibles principales de l'action anti-inflammatoire de la lidocaïne. Les différentes étapes consécutives de l'activation de ces cellules (margination, diapédèse, chimiotactisme, sécrétions de médiateurs inflammatoires dont les cytokines) sont atténuées [13]. Cette inhibition s'exerce via des récepteurs membranaires couplés à une protéine G. L'action anti-inflammatoire de la lidocaïne a été démontrée *in vivo* sur des modèles expérimentaux animaux : protection en cas de syndrome de détresse respiratoire inflammatoire, diminution de l'augmentation de perméabilité vasculaire induite par obstruction intestinale et péritonite clinique, diminution de la taille de l'infarctus du myocarde dans des modèles d'ischémie re-perfusion coronaire, diminution de la réaction inflammatoire secondaire à une brûlure. Ces effets bénéfiques ont été obtenus avec des taux plasmatiques ou des doses de lidocaïne comparables à ceux et celles rapportés dans les études cliniques des propriétés analgésiques postopératoires. Chez l'homme, l'administration périopératoire de lidocaïne est associée à une diminution des concentrations plasmatiques postopératoires des cytokines inflammatoires [14, 15].

Cet effet anti-inflammatoire de la lidocaïne intraveineuse ne semble pas s'accompagner d'une augmentation des complications septiques et ne compromet pas les phénomènes de cicatrisation [16]. Au contraire, la lidocaïne améliore le pronostic du choc septique chez l'animal [17]. En effet, la lidocaïne empêcherait l'emballement de la réaction inflammatoire potentiellement délétère sans la bloquer totalement. Enfin, les anesthésiques locaux possèdent des propriétés bactériostatiques, bactéricides ainsi que fongicides *in vitro* [1, 6].

3. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES ANESTHESIQUES.

L'administration intraveineuse de lidocaïne diminue les besoins en agents anesthésiques volatils [18]. Cette observation a été documentée dans de multiples études animal et cliniques humaines avec l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane. La lidocaïne réduit également les besoins en morphiniques et en propofol guidés par l'analyse de l'indice bispectral de l'encéphalogramme [19-21]. Ces économies en agents anesthésiques se manifestent uniquement lors de la stimulation chirurgicale et reflètent les propriétés analgésiques de la lidocaïne

intraveineuse. La lidocaïne semble toutefois potentialiser l'effet sédatif du midazolam même en l'absence de stimulation chirurgicale [22]. Enfin, la lidocaïne intraveineuse ne modifie pas de façon significative la curarisation induite par les curares non dépolarisants, atracurium et rocuronium [23, 24]. La durée de curarisation de la succinylcholine semble toutefois augmentée par la lidocaïne, mais pour des doses supérieures à 2-3 mg/kg [25].

4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES ANALGESIQUES.

Les interactions entre la lidocaïne intraveineuse et d'autres analgésiques ont été peu étudiées. Une étude rapporte un effet additif entre la lidocaïne et le dextrométhorphan, un antagoniste des récepteurs *NMDA* en cas de cholécystectomie coelioscopique [26]. Une autre étude ne retrouve pas d'interaction entre la lidocaïne et la kétamine après hystérectomie [27]. Toutefois dans cette étude, ni la kétamine, ni la lidocaïne n'ont d'effet analgésique.

Il est interpellant de constater qu'après concertations, ou sans concertation, beaucoup d'adeptes de l'analgésie par administration intraveineuse de lidocaïne ont décidé de l'associer à une infusion continue de kétamine. Comment justifier cette association ? Lidocaïne et kétamine partagent plusieurs effets communs par des mécanismes différents tant au niveau central que périphérique [1, 28-30]. Ces deux médications ont des propriétés anti-inflammatoires. Elles inhibent les récepteurs *NMDA*, probablement par interaction au niveau de sites différents de ce récepteur. L'une et l'autre bloquent également les canaux sodiques. Pour toutes ces raisons, il semble pertinent de spéculer sur une potentialisation des effets de la lidocaïne et de la kétamine lors de leur infusion combinée par voie intraveineuse, comme cela a été rapporté lors d'infiltration périphérique [31] et d'administration périmédullaire [32]. Cette potentialisation pourrait se manifester également pour les effets secondaires. En effet dans notre expérience, les patients rapportent plus souvent des symptômes neurodysleptiques pour de faibles doses de kétamine inférieures à 5 mg/h lorsque celle-ci est combinée à la lidocaïne

5. Y A-T-IL UN INTERET A COMBINER LA LIDOCAÏNE INTRAVEINEUSE A UNE AUTRE TECHNIQUE D'ANALGESIE LOCOREGIONALE ?

Peu d'études ont comparé la lidocaïne intraveineuse à d'autres techniques locorégionales. En cas de chirurgie colorectale tant par laparotomie [33] que par voie coelioscopique [34], l'efficacité analgésique de la lidocaïne intraveineuse est légèrement inférieure à celle de la péridurale thoracique pendant la période postopératoire immédiate, mais lui devient ensuite très comparable [33]. Les effets de ces deux techniques sur l'iléus postopératoire, la reprise alimentaire et la durée d'hospitalisation sont par contre similaires.

Existe-t-il un intérêt de combiner la lidocaïne intraveineuse avec une autre analgésie locorégionale? Le problème principal de la combinaison de deux techniques locorégionales réside dans le risque de toxicité systémique. En effet, des taux plasmatiques significatifs d'anesthésique local sont mesurés au cours de toute anesthésie locorégionale en dehors de la rachianesthésie [35]. Dès lors, la combinaison de deux analgésies locorégionales n'est envisageable qu'en tenant compte des cinétiques des concentrations plasmatiques associées à chacune de ces techniques.

La lidocaïne intraveineuse et l'analgésie péridurale partagent plusieurs effets

communs (Tableau 1). Néanmoins, des mécanismes différents sous-tendent certaines de leurs propriétés communes, notamment l'effet antihyperalgésique, l'effet anti-inflammatoire, l'effet sur le transit intestinal, l'effet antitumoral. Cette complémentarité pharmacodynamique laisse présager un effet additif, jusqu'à présent non testé. Nous associons parfois ces deux techniques, mais pendant la période opératoire uniquement pour éviter le risque de toxicité systémique en cas de coadministration prolongée. La combinaison de la lidocaïne et d'un TAP bloc est une autre association théoriquement complémentaire. En effet, l'analgésie pariétale assurée par le TAP bloc compense une lacune du profil pharmacodynamique de la lidocaïne intraveineuse. Cette association n'a toutefois jamais été testée. En ce qui concerne le risque de toxicité systémique, il faut rappeler que le pic sérique d'anesthésique local survient environ 30 min après la réalisation du TAP bloc [36]. Dès lors, un délai de 45 min sera attendu avant de débiter l'infusion intraveineuse de lidocaïne et de l'adrénaline 5 µg/ml sera ajoutée à la solution d'anesthésique local du TAP bloc pour en réduire le pic plasmatique secondaire [37]. Enfin, la combinaison lidocaïne intraveineuse et infusion cicatricielle est également envisageable. L'infusion cicatricielle ne couvre pas la période peropératoire puisque le cathéter est positionné après la fermeture du péritoine en fin de chirurgie. Cette lacune en termes d'analgésie préventive peut être compensée par l'infusion intraveineuse peropératoire de lidocaïne. La lidocaïne intraveineuse dont l'efficacité a été surtout démontrée après une administration peropératoire est alors relayée en fin d'intervention par l'infusion cicatricielle. Toutefois, une question persiste : le relais de ces deux techniques apporte-t-il un bénéfice par rapport à une infusion intraveineuse de lidocaïne peropératoire prolongée pendant la période postopératoire ? En effet, certains considèrent que l'analgésie cicatricielle agirait par un mécanisme systémique [38].

6. POSOLOGIE ET INTERET D'UNE ADMINISTRATION PROLONGEE DURANT LA PERIODE POSTOPERATOIRE

Plusieurs schémas posologiques très similaires ont été utilisés. Les plus fréquents sont : 1.0 à 1,5 mg/kg en bolus suivi d'une perfusion de 2 mg/kg/h, ou d'une perfusion de 1 mg/min pour les patients avec un poids inférieur à 60-70 kg et 2 mg/min en cas de poids supérieur à 60-70 kg. Une seule étude a comparé différentes doses [21]. Une dose d'au moins 2 mg/kg/h précédée d'un bolus apparaît nécessaire pour exercer l'effet analgésique peropératoire. Les concentrations plasmatiques secondaires à cette posologie avoisinent 2 µg/ml. Il est intéressant de constater que cette concentration plasmatique constitue également le seuil d'efficacité pour traiter les douleurs neuropathiques [39]. A la lumière de ces résultats, il semble donc préférable de recourir à un bolus de 1,0 - 1,5 mg/kg avant la perfusion continue pour atteindre rapidement ce seuil d'efficacité et éviter le délai inhérent à une infusion continue sans bolus.

L'efficacité de la lidocaïne intraveineuse a surtout été documentée lors d'une administration peropératoire. La démonstration que certaines propriétés de la lidocaïne, comme l'inhibition leucocytaire, sont temps-dépendant encourage la prolongation postopératoire de son administration [40]. Aussi, dans quelques études, l'infusion a été prolongée au cours de la période postopératoire (24 à 48 h), entre autres lorsqu'il s'agissait de comparer la lidocaïne intraveineuse à une analgésie péridurale [18, 33, 34]. L'apport clinique

de la prolongation postopératoire de l'infusion n'a jamais été testé. Néanmoins, la comparaison des résultats de notre série de cas avec une infusion peropératoire uniquement [41] et ceux de notre étude avec une administration prolongée pendant 24 heures postopératoires [18] (le reste de la prise en charge étant identique) suggère que la récupération de la fonction intestinale et la durée d'hospitalisation sont davantage raccourcis par la prolongation postopératoire de l'infusion. La dose de lidocaïne pour la perfusion postopératoire est en général diminuée par rapport à la dose peropératoire. Nous utilisons une dose de 1,33 mg/kg/h. En effet, le pourcentage de forme libre de la lidocaïne varie entre 20 et 40%, et est beaucoup plus élevé que celui des autres anesthésiques locaux. Il existe donc un risque théorique d'accumulation et secondairement d'intoxication systémique en cas de perfusion prolongée, qui motive une réduction de la dose postopératoire.

La surveillance des patients bénéficiant d'une infusion intraveineuse postopératoire suscite le débat. D'aucuns estiment, en effet, que ces patients doivent être l'objet d'une surveillance rapprochée. Une telle mesure n'est pas appliquée aux patients bénéficiant des techniques d'analgésie locorégionale par infusion continue. Pourtant, lors de toutes ces infusions continues, les concentrations plasmatiques d'anesthésique local sont significatives et avoisinent celles mesurées lors des infusions intraveineuses de lidocaïne. Bien que la fraction libre de lidocaïne soit supérieure à celles des autres anesthésiques locaux, l'augmentation postopératoire de l' α_1 -glycoprotéine, protéine de la phase aiguë qui fixe la fraction libre des anesthésiques locaux, réduit le risque d'intoxication systémique. Enfin, les concentrations plasmatiques de lidocaïne associées aux premiers signes d'intoxications systémiques mineures sont trois à quatre fois inférieures à celles responsables des complications sérieuses. Une information des patients bénéficiant de cette technique d'analgésie et des infirmières en charge du suivi de ces patients pour reconnaître les premiers signes d'intoxication systémique permet de prévenir la survenue d'effets secondaires graves. Pour toutes ces raisons, nos patients recevant une infusion de lidocaïne intraveineuse ne sont pas soumis à une surveillance différente de celle assurée à tous patients chirurgicaux. Pour des raisons de sécurité et comme pour les pompes d'ACP, il est recommandé de connecter la perfusion de lidocaïne sur une voie veineuse qui lui est propre ou, à défaut, le plus près possible du cathéter pour éviter l'administration accidentelle de bolus de lidocaïne accumulée dans la trousse de perfusion.

7. CONCLUSION

La perfusion intraveineuse de lidocaïne occupe une place grandissante dans les stratégies d'analgésie postopératoire. Ses mécanismes d'action sont multiples, périphériques et centraux, et font intervenir divers récepteurs notamment les récepteurs NMDA. La lidocaïne exerce de plus des propriétés anti-inflammatoires en inhibant l'activation des leucocytes polymorphonucléaires. En peropératoire, elle réduit de façon significative les besoins en agents anesthésiques et morphiniques. Bien que très peu étudiée, l'association kétamine - lidocaïne paraît pertinente eu égard de leur profil pharmacodynamique similaire. L'association de la lidocaïne intraveineuse avec une autre technique locorégionale peut être envisagée si on tient compte du risque d'intoxication systémique de ces combinaisons. Plus particulièrement, l'analgésie pariétale assurée par le TAP bloc compense une lacune du profil

pharmacodynamique de la lidocaïne intraveineuse. Les données pharmacologiques de la lidocaïne intraveineuse suggèrent la concentration plasmatique de 2 µg/ml comme seuil d'efficacité. Cette concentration sera plus rapidement atteinte si l'infusion continue est précédée d'un bolus. Cette infusion peut être poursuivie 24 à 48 heures après l'opération. Toutefois, l'efficacité d'une telle prolongation n'a jamais été testée cliniquement. Finalement, bien qu'il existe un risque d'intoxication systémique, les patients bénéficiant de cette technique d'analgésie ne nous semblent pas devoir faire l'objet d'une surveillance intensive postopératoire.

Tableau 1.-Profil pharmacodynamique similaire de la lidocaïne intraveineuse et de l'analgésie péridurale avec anesthésique local.

	Analgésie péridurale	Lidocaïne intraveineuse
Réduction des besoins anesthésiques	++	+(+)
Réduction de la réponse de stress	++	+
Analgésie	++	+(+)
Analgésie pariétale	++	+
Analgésie viscérale	++	++
Épargne morphinique	++	+
Effet antihyperalgique	+	+
Effet anti-inflammatoire	+(+)	+
Réduction de la fatigue postopératoire	+	+
Réduction de l'iléus	++	++
Réduction de la durée d'hospitalisation	++	++
Prévention de la chronicisation des douleurs	+	(+)
Effet antitumoral	+	+

BIBLIOGRAPHIE

1. Hollmann MW, Durieux ME: Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000, 93(3):858-875.
2. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS: Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 2010, 70(9):1149-1163.
3. Vigneault L, Turgeon AF, Cote D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, McIntyre LA, Nicole PC, Fergusson DA: Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2010.
4. Hollmann MW, Strumper D, Durieux ME: The poor man's epidural: systemic local anesthetics for improving postoperative outcomes. *Med Hypotheses* 2004, 63(3):386-389.
5. Giudice V, Lauwick S, Kaba A, Joris J: [Proven and expected benefits of intravenous lidocaine administered during the perioperative period]. *Rev Med Liege* 2012, 67(2):81-84.
6. Lauwick S, Kaba A, Joris J: La réactualisation de la lidocaïne intraveineuse. In: *Journées d'Enseignement Post-Universitaire d'Anesthésie-Réanimation*, 2008. ed.: CRI, Saint-Germain-en-Laye; 2008: pp 155-159,.
7. Ness TJ: Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. *Anesthesiology* 2000, 92(6):1685-1691.
8. Ness TJ, Randich A: Which spinal cutaneous nociceptive neurons are inhibited by intravenous lidocaine in the rat? *Reg Anesth Pain Med* 2006, 31(3):248-253.
9. Koppert W, Dern SK, Sittl R, Albrecht S, Schuttler J, Schmelz M: A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+)-ketamine, and lidocaine. *Anesthesiology* 2001, 95(2):395-402.
10. Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC, Mazoit JX, Chauvin M, Bouhassira D, Fletcher D: Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2008, 109(1):118-123.
11. Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, Dalton JE, Liu J, Lee JH, Zaky S, Benzel E, Bingaman W, Kurz A: Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology* 2013, 119(4):932-940.
12. Kim KT, Cho DC, Sung JK, Kim YB, Kang H, Song KS, Choi GJ: Intraoperative systemic infusion of lidocaine reduces postoperative pain after lumbar surgery: a

- double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Spine J* 2014, 14(8):1559-1566.
13. Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME: Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology* 2001, 95(1):113-122.
 14. Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, Bottiger BW, Bauer H, Dijkgraaf MG, Durieux ME et al: Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007, 246(2):192-200.
 15. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT: Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006, 97(5):640-646.
 16. Waite A, Gilliver SC, Masterson GR, Hardman MJ, Ashcroft GS: Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice. *Br J Anaesth* 2010, 104(6):768-773.
 17. Gallos G, Jones DR, Nasr SH, Emala CW, Lee HT: Local anesthetics reduce mortality and protect against renal and hepatic dysfunction in murine septic peritonitis. *Anesthesiology* 2004, 101(4):902-911.
 18. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, Joris JL: Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology* 2007, 106(1):11-18; discussion 15-16.
 19. Altermatt FR, Bugeo DA, Delfino AE, Solari S, Guerra I, Munoz HR, Cortinez LI: Evaluation of the effect of intravenous lidocaine on propofol requirements during total intravenous anaesthesia as measured by bispectral index. *Br J Anaesth* 2012, 108(6):979-983.
 20. Cui W, Li Y, Li S, Wang R, Li J: Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol-remifentanyl-based anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2010, 27(1):41-46.
 21. Hans GA, Lauwick SM, Kaba A, Bonhomme V, Struys MM, Hans PC, Lamy ML, Joris JL: Intravenous lidocaine infusion reduces bispectral index-guided requirements of propofol only during surgical stimulation. *Br J Anaesth* 2010, 105(4):471-479.
 22. Gottschalk A, McKay AM, Malik ZM, Forbes M, Durieux ME, Groves DS: Systemic lidocaine decreases the Bispectral Index in the presence of midazolam, but not its absence. *J Clin Anesth* 2012, 24(2):121-125.
 23. Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N, Tramer MR: Intravenous lidocaine has no impact on rocuronium-induced neuromuscular block. Randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012, 56(4):474-481.

24. Hans GA, Defresne A, Ki B, Bonhomme V, Kaba A, Legrain C, Brichant JF, Hans PC: Effect of an intravenous infusion of lidocaine on cisatracurium-induced neuromuscular block duration: a randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010, 54(10):1192-1196.
25. Usubiaga JE, Wikinski JA, Morales RL, Usubiaga LE: Interaction of intravenously administered procaine, lidocaine and succinylcholine in anesthetized subjects. *Anesth Analg* 1967, 46(1):39-45.
26. Wu CT, Borel CO, Lee MS, Yu JC, Liou HS, Yi HD, Yang CP: The interaction effect of perioperative cotreatment with dextromethorphan and intravenous lidocaine on pain relief and recovery of bowel function after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2005, 100(2):448-453.
27. Grady MV, Mascha E, Sessler DI, Kurz A: The effect of perioperative intravenous lidocaine and ketamine on recovery after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2012, 115(5):1078-1084.
28. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P: Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci Ther* 2013, 19(6):403-410.
29. Hirota K, Lambert DG: Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* 1996, 77(4):441-444.
30. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T: Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. *Br J Pharmacol* 2003, 138(5):876-882.
31. Tverskoy M, Oren M, Vaskovich M, Dashkovsky I, Kissin I: Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients. *Neurosci Lett* 1996, 215(1):5-8.
32. Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS: Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998, 86(6):1245-1249.
33. Swenson BR, Gottschalk A, Wells LT, Rowlingson JC, Thompson PW, Barclay M, Sawyer RG, Friel CM, Foley E, Durieux ME: Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after open colon resection: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med* 2010, 35(4):370-376.
34. Wongyingsinn M, Baldini G, Charlebois P, Liberman S, Stein B, Carli F: Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. *Reg Anesth Pain Med* 2011, 36(3):241-248.
35. Barreveld A, Witte J, Chahal H, Durieux ME, Strichartz G: Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth Analg* 2013, 116(5):1141-1161.

36. Latzke D, Marhofer P, Kettner SC, Koppatz K, Turnheim K, Lackner E, Sauermann R, Muller M, Zeitlinger M: Pharmacokinetics of the local anesthetic ropivacaine after transversus abdominis plane block in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2012, 68(4):419-425.
37. Corvetto MA, Echevarria GC, De La Fuente N, Mosqueira L, Solari S, Altermatt FR: Comparison of plasma concentrations of levobupivacaine with and without epinephrine for transversus abdominis plane block. *Reg Anesth Pain Med* 2012, 37(6):633-637.
38. Kfoury T, Mazoit JX, Schumacher M, Benhamou D, Beloeil H: A comparison of different dosages of a continuous preperitoneal infusion and systemic administration of ropivacaine after laparotomy in rats. *Anesth Analg* 2011, 113(3):617-625.
39. Wallace MS, Dyck JB, Rossi SS, Yaksh TL: Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Pain* 1996, 66(1):69-77.
40. Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS, Hoenemann CW, Struemper D, Hahnenkamp K, Durieux ME: Time-dependent inhibition of G protein-coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology* 2004, 100(4):852-860.
41. Kaba A, Detroz BJ, Laurent SR, Lamy ML, Joris JL: Acute rehabilitation program after laparoscopic colectomy using intravenous lidocaine. *Acta Chir Belg* 2005, 105(1):53-58.