

بررسی تأثیر انفوزیون لیدوکائین بر روی درد پس از عمل

دکتر فرهاد حشمتی^{۱*}، دکتر حیدر نوروزی نیا^۲، دکتر رحمان عباسی وش^۳، دکتر علیرضا ماهوری^۴، دکتر محسن اندرودی^۵

چکیده

مقدمه: درد بعد از عمل جراحی، درد حادی است که با وسعت و ناحیه عمل، زمینه روانشناختی و فیزیولوژیکی بیمار، دستکاری و آسیب بافتی مرتبط می باشد. درد یک تجربه حسی و روانی ناخوشایند همراه با آسیب بافتی واقعی یا بالقوه است. از روش های رایج برای اداره درد بعد از عمل، تجویز اپیوئیدها می باشد ولی عوارض مربوط به اپیوئیدها باعث شده است که از روشهای دیگری برای کنترل درد استفاده گردد. ما در این مطالعه لیدوکائین را با دوز پایین به صورت انفوزیون تجربه کردیم.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسو کور است که بر روی ۳۰ بیمار انجام گرفته است. بیماران به طور تصادفی به ۲ گروه مطالعه و شاهد تقسیم شدند (تحت شرایط یکسان) در گروه مطالعه ۳۰ دقیقه قبل از عمل، تجویز لیدوکائین ۱٪ (ابتدا دوز بولوس ۱/۵mg/kg و سپس انفوزیون آن با دوز ۱/۵mg/kg/h) شروع و تا ۱ ساعت بعد از عمل ادامه یافت. در گروه شاهد از سالیان نرمال (دارو نما) استفاده گردید. در مرحله بعد از عمل تا ۲۴ ساعت، شدت درد بیماران و میزان مصرف ضد درد سیستمیک ارزیابی و تحت آنالیز آماری قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که انفوزیون دوز پایین لیدوکائین، درد بعد از عمل و مصرف مورفین را در طی ۲۴ ساعت بعد از عمل کاهش نمی دهد. نتیجه گیری: تفاوت در طراحی این مطالعه و نوع اعمال جراحی انتخاب شده می تواند علت اختلاف بین نتایج این مطالعه و تحقیقات دیگر باشد. همچنین نبود امکانات درمانی و تحقیقاتی مناسب مانند PCA و اندازه گیری سطح خونی لیدوکائین باعث محدودیت این مطالعه بوده است.

واژه های کلیدی: انفوزیون داخل وریدی، لیدوکائین، درد بعد از عمل

مقدمه

پیامدهای آن می توانند بر میزان مرگ و میر و عوارض پس از عمل، زمان بهبودی و احساس رضایتمندی بیمار از سیستم درمانی تأثیر مستقیم داشته باشد. درد می تواند با محدود کردن تنفس منجر به بروز عوارضی مانند آتلکتازی و عفونت های ریوی شود. درد می تواند باعث تأخیر در بهبود زخم، افزایش عفونت محل زخم، تأخیر در زمان بازگشت حرکات معده و روده و زمان شروع تغذیه از راه دهان گردد^(۱). روش های رایج برای کنترل درد بعد از عمل، تجویز داروهای ضد درد اپیوئیدی و غیراستروئیدی می باشد. بلوک های اعصاب محیطی و مرکزی

درد بعد از عمل جراحی، درد حادی است که با وسعت و ناحیه عمل، زمینه روانشناختی و فیزیولوژیکی بیمار، دستکاری و آسیب بافتی مرتبط می باشد. درد یک تجربه حسی و روانی ناخوشایند همراه با آسیب بافتی واقعی یا بالقوه است. درد به عنوان یک استرس، پاسخ های روانی و فیزیولوژیکی را بر می انگیزد این استرس و

* نویسنده مسئول: دانشیار گروه بیهوشی، مرکز آموزشی-درمانی امام خمینی ارومیه
تلفن: ۰۹۱۴۱۴۱۶۲۷۳، Email: f_heshmati@umsu.ac.ir

۴،۳،۲- استادیار گروه بیهوشی

۵- متخصص بیهوشی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ارومیه

تاریخ دریافت: ۱۳۸۴/۱۰/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۷/۱۸

(روش بی دردی اسپینال و اپیدورال) با به کار بردن داروهای بیحس کننده موضعی و اوپیوئیدی و استفاده از روش بیدردی قبل از ایجاد آسیب بافتی (Preemptive Analgesia) مانند تزریق بیحس کننده موضعی در محل عمل قبل از ایجاد برش جراحی، تجویز اوپیوئیدها از راه اپیدورال پیش از توراکوتومی، از روش های دیگر کنترل درد می باشند که هر کدام مزایا و معایب خاصی دارند، به عنوان مثال استفاده از مخدرها با عوارضی همچون اعتیاد، تضعیف تنفسی، خارش، تهوع و استفراغ، احتباس ادرار، یوست و بلوک های عصبی با بیحس کننده های موضعی و اوپیوئیدها با عوارضی مانند، آسیب های عصبی، مسمومیت با بیحس کننده ها، عوارض عمومی مخدرها، عفونت و همتوم همراه می باشد^(۱). در حال حاضر، تلاش ها در جهت کاستن این عوارض، با افزودن کیفیت بی دردی پس از عمل می باشد. به نظر می رسد انفوزیون وریدی لیدوکائین با دوز پائین در حول و حوش عمل جراحی، با جلوگیری از ایجاد هیپرالژزی و افزایش اثر مخدرها با مکانیسم مرکزی، می تواند شدت درد بعد از عمل را کاهش داده و از میزان نیاز به مخدرها بکاهد، حال آنکه در بعضی از مطالعات استفاده از لیدوکائین میزان نیاز به مخدر بعد از عمل، شدت درد و عوارض جانبی تجویز مخدرها را کاهش نداده است^(۲). موضوع تأثیر لیدوکائین در کاهش درد بعد از عمل، مدت هاست که مورد توجه بوده است و در این رابطه تحقیقاتی نیز صورت گرفته است. نتایج یک کارآزمایی بالینی با انفوزیون لیدوکائین با دوز پایین ۳۰ دقیقه قبل از عمل و ادامه آن تا ۲۴ ساعت بعد از عمل (ابتدا دوز بولوس لیدوکائین ۱۰۰ mg و در ادامه انفوزیون لیدوکائین را با دوز ۲ mg/min) نشان داد که انفوزیون لیدوکائین بدون عارضه بوده و می تواند برای کاهش درد بعد از عمل مورد استفاده قرار گیرد^(۳). مطالعات نشان داده اند که تجویز لیدوکائین سیستمیک پیش از ایجاد آسیب، ایمپالس های اعصاب آسیب دیده محیطی را کاهش داده و در نتیجه با مکانیسم های مرکزی و محیطی به ترتیب باعث جلوگیری از Flare formation و هیپرالژزی ثانوی می گردد^(۴،۵). در یک مطالعه دیگر، بیماران با روش بیدردی کنترل شده توسط بیمار در ۳ گروه تحت بررسی قرار گرفتند،

گروه ۱ مورفین ۱ mg/ml، گروه ۲ مورفین ۱ mg/ml به علاوه لیدوکائین ۱۰ mg/ml، و گروه ۳ مورفین ۱ mg/ml به علاوه لیدوکائین ۲۰ mg/ml دریافت و در بخش مراقبتهای بعد از بیهوشی، شدت درد با استفاده از یک مقیاس دیداری سنجش درد ارزیابی شد^(۲) نتایج حاکی از این بود که افزودن لیدوکائین به مورفین در درمان درد بعد از اعمال جراحی شکمی تفاوتی در میزان مصرف ضد درد اوپیوئیدی، شدت درد و اثرات جانبی نداشت. در این راستا مطالعه ای دیگر نشان داد که تجویز لیدوکائین (ابتدا دوز بولوس و سپس انفوزیون) نیم ساعت پیش از عمل تا ۱ ساعت بعد از عمل، باعث کاهش درد بعد از عمل، برگشت زودتر کار کرد روده ها، زمان اقامت کمتر در بیمارستان و احساس خوب در مرحله بعد از عمل می گردد^(۶). در یک مطالعه تجربی دیگر، با تجویز لیدوکائین ۲ mg/kg و سپس انفوزیون آن با دوز ۲ mg/kg/h نتایج خوبی از نظر کاهش درد بعد از عمل به دست آوردند^(۵). مطالعات اخیر نشان داده اند که لیدوکائین می تواند برای دردهای مرکزی، بیدردی مطلوبی ایجاد کند و برخی بیماران به مکسی لیتین (لیدوکائین خوراکی) پاسخ خوبی نشان داده اند. سایر مهار کننده های کانال سدیم نیز در مقایسه با دارونما، کاهش چشمگیری در شدت درد ایجاد کرده اند^(۷).

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور است که بر روی ۳۰ بیمار ۴۰-۲۰ ساله در کلاس ASA I کاندید عمل جراحی الکتیو قسمت تحتانی شکم شامل ترمیم فتق اینگوینال یا فمورال، هیدروسل، واریکوسل و برداشتن کیست تخمدان مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به طور تصادفی و پس از اخذ رضایت کتبی وارد مطالعه گردیدند. افراد مبتلا به بیماری کنترل نشده قلبی عروقی، ریوی، کبدی، بیماران معتاد به مواد مخدر، بیماران روانی و بیمارانی که از داروهای مؤثر روی متابولیسم کبدی مثل سایمتیدین و پروپرانولول استفاده می کردند از مطالعه حذف شدند. بیماران بستری، شب قبل از عمل توسط دستیار کشیک بیهوشی ویزیت شده و دیازپام خوراکی به عنوان پیش دارو دریافت می کردند. تعداد بیماران با بررسی مطالعات و مقالات مختلف که در این زمینه انجام شده بود انتخاب گردید. بیماران به طور

روش سنجش درد با استفاده از معیار دیداری درد (VAS) Visual Analog Scale با مقیاس ۰ تا ۱۰، خط کشی را که با فواصل مساوی از ۰ تا ۱۰ مدرج شده بود به بیمار نشان داده و توضیح می دادیم که انتهای سمت راست خط کش (عدد صفر) نشانگر این است که بیمار هیچ گونه دردی ندارد و انتهای سمت چپ آن (عدد ۱۰) بیان کننده این است که بیمار شدیدترین درد را تجربه می کند. از بیمار می خواستیم که بر اساس شدت دردی که احساس می کند، عددی را روی این خط به ما نشان دهد. عددی که بیمار با انگشت نشان می داد، درجه درد بیمار بر اساس VAS بوده و ثبت می شد. در ارتباط با مصرف ضد درد اوپیوئیدی سیستمیک در بخش، پس از هماهنگی های لازم با جراح و پرستاران بخش، در صورت نیاز بیمار، مورفین عضلانی با دوز ۰/۰۷ mg/kg در دستورات بعد از عمل قید می گردید، به این صورت که هرگاه بیمار از درد شکایت داشت یک دوز مورفین داخل عضلانی تزریق می شد. اطلاعات اخذ شده جمع آوری و در نهایت داده های مربوطه با نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون آماری t-test تحت تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. مقادیر $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

نتایج

بیماران انتخاب شده در این مطالعه از هر دو جنس به تعداد مساوی بودند که به طور تصادفی در ۲ گروه ۱۵ نفری تقسیم شده بودند. متوسط سن هر دو گروه و محدوده سنی مشابه بود ($p=0.862$). هر دو گروه از لحاظ میانگین وزن نیز اختلاف معنی داری با هم نداشتند ($p=0.214$) (جدول ۱). متغیرهای وابسته اصلی مورد نظر در این پژوهش شامل میزان شدت درد، که به صورت عدد VAS بیان شده بود و میزان مصرف مورفین طی ۲۴ ساعت بعد از عمل در میان دو گروه تفاوت های قابل توجهی از نظر آماری با هم نداشتند (نمودار ۱ و جدول ۲). متوسط عدد شدت درد در هر یک از زمان های بررسی در بین دو گروه تفاوتی با هم نداشتند. متوسط شدت درد در ۱۵ دقیقه پس از عمل در گروه شاهد و مطالعه به ترتیب ۵ و ۵، در دقیقه ۳۰ به ترتیب ۵ و ۴، در یک ساعت پس از عمل ۳/۸ و ۳/۷ در ساعت ششم ۱ و ۱ در ساعت دوازدهم ۱/۲ و ۰/۸ و در ۲۴ ساعت ۰/۶ و

تصادفی به دو گروه ۱۵ نفری (با تعداد مساوی زن و مرد) گروه شاهد (C) و گروه مطالعه (S) تقسیم شدند. روش بیهوشی به استثنای نوع داروی مورد مطالعه برای هر دو گروه یکسان بود. پس از استقرار بیماران روی تخت عمل، اندازه گیری و ثبت علائم حیاتی، شامل تعداد ضربان قلب در دقیقه (HR) درصد اشباع خون شریانی با اکسیژن (SpO_2) و فشار خون شریانی (BP) انجام می گرفت. به بیماران گروه مطالعه ابتدا از محلول ۱٪ لیدوکائین (ساخت کارخانه IPDC رشت، ایران) ۱/۵ mg/kg به صورت بولوس و سپس انفوزیون لیدوکائین ۱٪ با دوز ۱/۵mg/kg/h با دستگاه انفوزیون پمپ سرنگ (JMS مدل-SP-500) تجویز و در گروه شاهد از محلول سالین نرمال ابتدا ۰/۱۵ml/kg بولوس و سپس به صورت انفوزیون ۰/۱۵ ml/kg/h استفاده شد. حدود ۱۵ دقیقه بعد تمام بیماران به عنوان پیش دارو میدازولام وریدی (۱ mg) و فنتانیل وریدی (۲ μ g/kg) دریافت کردند. حدود ۵ دقیقه بعد تیوپنتال سدیم با دوز ۵ mg/kg تزریق و بعد از، از بین رفتن هوشیاری و تهویه با ماسک، سوکسینیل کولین ۱/۵ mg/kg جهت تسهیل لوله گذاری داخل تراشه تجویز گردید. نگهداری بیهوشی تمام بیماران یکسان بوده و برای این منظور از هوشبر استنشاقی هالوتان با غلظت ۰/۰۶٪ در مخلوط گازی O_2/N_2O با نسبت مساوی و شل کننده عضلانی آتراکوریوم و نیز تکرار یک دوز فنتانیل (۱ μ g/kg) استفاده گردید. در انتهای عمل پس از برگشت تنفس خود به خودی بیمار و ریورس اثرات شل کننده عضلانی با نتوستیگمین و آتروپین و ساکشن ترشحات حلق، لوله تراشه خارج گردید. پس از اتمام عمل، بیماران تا ۱ ساعت در بخش ریکاوری با ادامه انفوزیون داروها (لیدوکائین در گروه مطالعه و سالین نرمال در گروه شاهد) تحت مراقبت قرار گرفتند و بعد، ضمن قطع کردن انفوزیون و در صورت داشتن شرایط ترخیص از ریکاوری به بخش منتقل شدند. در تمام بیماران، شدت درد، علائم حیاتی، عوارض احتمالی لیدوکائین و میزان مورفین دریافتی، در دقایق ۱۵، ۳۰، ۶۰ در اتاق ریکاوری و ساعات ۱، ۲، ۶ و ۲۴ در بخش، تعیین و در فرم مربوطه ثبت می گردید. ارزیابی شدت درد در ریکاوری و بخش با استفاده از روش دیداری بود. در خصوص

هر کیلو گرم وزن بدن، تفاوتی را نشان نمی دهد (جدول ۲). در گروه شاهد 0.12 ± 0.03 mg/kg و در گروه مطالعه 0.1 ± 0.05 mg/kg بود ($p=0.261$). لازم به ذکر است که در طی مطالعه هیچ کدام از بیمارانی که انفوزیون لیدوکائین دریافت کرده بودند علائم و نشانه های مسمومیت با لیدوکائین را نشان ندادند.

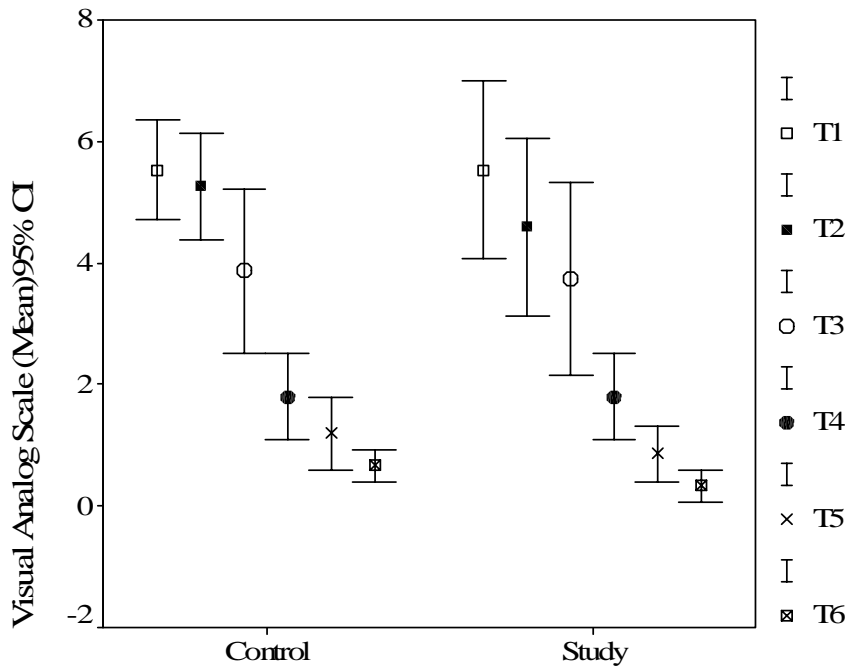
که این اعداد در بین دو گروه اختلاف معنی داری با هم نداشتند ($p>0.05$). متوسط عدد شدت درد در طول ۲۴ ساعت نیز در بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است در گروه شاهد، 3.05 ± 1.19 و گروه مطالعه، 2.8 ± 1.33 بود ($p=0.600$) (جدول ۲). میانگین میزان مصرف مورفین عضلانی در ۲۴ ساعت بعد از عمل در هر دو گروه بر حسب میلی گرم به ازای

جدول ۱: مقایسه میانگین سنی و وزن بیمارانی دو گروه شاهد و مطالعه

P value	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه
۰/۸۶۲	۶/۵۹	۲۹/۴۶	۱۵	کنترل
	۶/۰۳	۲۹/۸۶	۱۵	مطالعه
۰/۲۱۴	۹/۶۲	۶۵/۵۳	۱۵	کنترل
	۸/۴۳	۶۹/۷۳	۱۵	مطالعه

جدول ۲: متوسط شدت درد (برحسب عدد VAS) و میزان مصرف مورفین دو گروه شاهد و مطالعه در طی ۲۴ ساعت اول بعد از عمل

P value	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه
۰/۶۰۰	۱/۱۹	۳/۰۵	۱۵	شاهد
	۱/۳۳	۲/۸۱	۱۵	مطالعه
۰/۲۶۱	۰/۰۳	۰/۱۲	۱۵	شاهد
	۰/۰۵	۰/۱۰	۱۵	مطالعه



نمودار ۱: توزیع میانگین شدت درد برحسب عدد VAS دو گروه، در زمانهای T1، T2، T3، T4، T5 و T6 به ترتیب در دقیقه ۶۰، ۳۰، ۱۵، ۶، ۱۲، ۲۴ ساعت بعد از عمل، میانگین شدت درد در دو گروه اختلاف معنی داری با هم نداشتند ($p>0.05$)

بحث

در این مطالعه نتایج این روش در کاهش درد بعد از عمل جراحی و میزان مصرف مورفین سیستمیک قابل توجه و مؤثر نشان داده نشده است. در بعضی از مطالعات مشابه نیز استفاده از لیدوکائین میزان نیاز به مخدر بعد از عمل، شدت درد و عوارض جانبی تجویز مخدرها را کاهش نداده است^(۲). در حالیکه در بعضی از مطالعات قبلی انجام شده انفوزیون لیدوکائین با دوز پایین قبل عمل در کاهش درد و مصرف مورفین مؤثر بوده است^(۶) که احتمالاً نوع اعمال جراحی و مقدار لیدوکائین مصرف شده و مدت پیگیری بیمار از نظر بررسی شدت درد با مطالعه حاضر متفاوت بوده است. در اعمال جراحی داخل شکمی طولانی مدت به واسطه آسیب وسیع بافتی و ایجاد هیپرالژزی ثانویه، با انفوزیون لیدوکائین دوز پایین که سطح خونی در حد ۱-۳ μg/ml ایجاد می کند، پاسخ مثبتی در کاهش درد دیده می شود. در این نوع دردها رشته های A، C و δ مسئول انتقال پیام درد می باشند که با این سطح خونی لیدوکائین بلوک می شوند. البته مکانیسم های مرکزی نیز در این اثر آنتی هایپرآلژزی لیدوکائین دخیل می باشند^(۴). اما در نوع جراحی انتخاب شده در این مطالعه به دلیل وسعت کم ناحیه عمل و مدت کوتاه عمل مکانیسم های ایجاد درد هیپرآلژزی فعال نمی شوند. در اعمال بزرگ شکمی نیز تأثیر مثبت لیدوکائین به طور چشمگیر در روز دوم و سوم بعد از عمل قابل مشاهده بوده است که در این مطالعه به دلیل پیگیری بیمار تا ۲۴ ساعت تأثیر مثبت احتمالی لیدوکائین مشاهده نشده است. در سال ۲۰۰۴ مقاله دیگری از Koppert منتشر شد. او با همکاریانش مطالعه ای را بر روی ۴۰ بیمار که تحت عمل جراحی بزرگ داخل شکمی قرار گرفته بودند انجام داده اند^(۸). در این مطالعه لیدوکائین ۰.۲٪ (تزریق بولوس ۱/۵ mg/kg و سپس انفوزیون ۱/۵ mg/kg/h) دریافت کردند. انفوزیون ۳۰ دقیقه پیش از برش پوست شروع و تا ۱ ساعت پس از پایان عمل ادامه داشت. غلظت خونی لیدوکائین اندازه گیری شده بود. شدت درد بعد از عمل با استفاده از معیار سنجش عددی و مصرف مورفین تا ۷۲ ساعت پس از جراحی ارزیابی شد. میانگین سطح پلاسمایی لیدوکائین ۱/۹±۰/۷ μg/ml بود. بیمارانی که لیدوکائین دریافت کرده بودند،

درد کمتری داشته و طی ۷۲ ساعت پس از جراحی به مورفین کمتری نیاز پیدا کردند. مطالعه دیگری که در سال ۱۹۸۶ در دانمارک انجام شد، Birch و همکارانش یک کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی شده بر روی ۱۸ بیمار تحت عمل هیسترکتومی انجام دادند^(۹). آنها نتیجه گرفتند که، لیدوکائین وریدی هیچ تأثیری روی شدت درد بعد از عمل و یا پاسخ آدرنوکورتیکال و هیپرگلیسمی ندارد. از سوی دیگر گزارش کردند که غلظت پلاسمایی لیدوکائین در بیماران در محدوده ۱/۵ تا ۲ میکروگرم در میلی لیتر بوده و در هیچ بیماری هیچکدام از عوارض لیدوکائین مشاهده نشد. به نظر می رسد شاید علت این که در مطالعه فوق لیدوکائین اثری روی درد بعد از عمل نداشته است، روش تجویز این دارو بوده است. به این معنی که، محققین فوق لیدوکائین را بعد از شروع و تشدید درد تجویز کرده اند. از لحاظ فیزیوپاتولوژی درد، کنترل درد بعد از شروع آن دشوارتر است. به طور کلی، توصیه می شود برای ایجاد یک بیداری خوب از بیهوشی داروهای ضد درد پیش از اتمام عمل جراحی تجویز شود و در این خصوص تجویز داروهای کمکی مثل کتامین، انفوزیون لیدوکائین، منیزیم و کلونیدین می تواند مؤثر بوده و شدت درد بعد از عمل و میزان نیاز به ضد درد اوپیوئیدی را در دوره بعد از عمل کاهش دهد^(۱۰). در مطالعات قبلی سطح خونی لیدوکائین در طی انفوزیون و پس از آن تعیین شده بوده است^(۶،۷،۸،۹).

نتیجه گیری

مطالعه ما به دلیل عدم امکان اندازه گیری سطح خونی لیدوکائین، تنها به انفوزیون لیدوکائین با دوز استاندارد اکتفا شده و از سطح واقعی پلاسمایی لیدوکائین اطلاع نداشتیم و بنابراین یکی از دلایل عدم تأثیر لیدوکائین می تواند ناکافی بودن سطح خونی لیدوکائین باشد. چنانچه تعداد نمونه در مطالعه مشابهی بیشتر از تعداد نمونه مطالعه حاضر انتخاب شود، نتایج متفاوتی را نشان دهد. همچنین همکاری بیماران از نظر پاسخ دهی در مورد شدت درد می تواند در مورد بیماران ما با فرهنگ خاص منطقه مطلوب نبوده و قابل مقایسه با موارد شرکت کننده در سایر مطالعات نباشد. پیشنهاد می شود که مطالعه ای در مورد تأثیر

(Patient Controlled Analgesia) توسط همکاران علاقمند طراحی و انجام شود.

انفوزیون لیدوکائین جهت کنترل درد بعد از عمل با حجم نمونه بیشتر و با اندازه گیری سطح خونی لیدوکائین، ضمن استفاده از تکنولوژی کنترل درد به روش کنترل درد به وسیله بیمار

References

- 1- Christopher L. Wu. Acute Postoperative Pain. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*, 6th ed. Philadelphia; Churchill Livingstone, 2005; 2729- 2750.
- 2- Cepeda MS, Delgado M, Ponce M, Cruz CA, Carr DB. *Equivalent outcomes during postoperative patient controlled intravenous analgesia with lidocaine plus morphine versus morphine alone*. Anesth Analg, 1996; 83: 102- 6.
- 3- Cassuto J, Wallin G, Hogstrom S, Faxen A, Rimback G . *Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine*. Anesth Analg, 1985; 64: 971- 4.
- 4- Kawamata M, Takahashi T, Kozuka Y, Nawa Y; Nishikawa K; Narimatsu E. *Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia*. Pain, 2002; 100 (1-2): 77- 89.
- 5- Koppert W, Zeck S, Sittl R, Likar R, Knoll R, Schmelz M. *Low-dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans*. Anesthesiology, 1998; 89: 1345- 53.
- 6- Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP, Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, Lumb PD. *Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retro pubic prostatectomy*. Anesth Analg, 1998; 86: 235- 9.
- 7- Rowlingson JC, Murphy TM. *Chronic pain*. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*, 6th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005; 2762- 78.
- 8- Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M et al. *Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery*. Anesth Analg, 2004; 98: 1050- 5.
- 9- Birch K, Jorgensen J, Jorgensen BC. *Effect of I.V lignocaine on pain and the endocrine metabolic responses after surgery*. Br J Anaesth, 1987; 59: 721- 24.
- 10- Joris J, Kaba A, Lamy M. *Transition between anesthesia and postoperative analgesia. relevance of intra-operative administration of analgesics*. Acta Anaesthesiol Belg, 2001; 52: 271- 9.