

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 20.03.2018 • Zaakceptowano/Accepted: 25.04.2018

© Akademia Medycyny

# Znieczulenie ogólne nisko- i bezopiodowe *Low and free opioid anaesthesia*

**Tomasz Gaszyński**

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi



## Streszczenie

Opioid Free Anaesthesia OFA – anestezja bezopiodowa to koncepcja zakładająca znieczulenie ogólne bez użycia opioidów. Zamiennie stosowane są inne środki, np. klonidyna, deksmedetomidyna czy ketamina w dawkach analgetycznych. Podaje się też dożylnie lignokainę. Pooperacyjnie również zmniejsza się użycie opioidów podając ww. środki. W ten sposób unika się powikłań opioidów i potencjalnie ich wpływu na powstawanie hiperalgezji, bólów przetrwałych i leczenie chirurgiczne choroby nowotworowej. Zmniejszenie użycia okołooperacyjnie opioidów jest zgodne z protokołem Enhanced Recovery After Surgery. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 417-422.*

*Słowa kluczowe: znieczulenie ogólne bezopiodowe, znieczulenie ogólne niskoopiodowe*

## Abstract

Opioid Free Anaesthesia is new concept of general anaesthesia without opioids. Instead of opioids other drugs are used like clonidine, dexmedetomidine and ketamine in analgesic doses. Intravenous lidocaine can be also given. This type of anaesthesia can reduce consumption of opioids for postoperative analgesia and can reduce incidence of hyperalgesia, persistent pain and influence of opioids on surgical treatment of cancer patients. Reducing opioid use in perioperative period follows recommendations of Enhanced Recovery After Surgery protocol. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 417-422.*

*Keywords: opioid free anaesthesia, low opioid anaesthesia*

Opioid Free Anaesthesia OFA – anestezja bezopiodowa to koncepcja zakładająca znieczulenie ogólne bez użycia opioidów lub z ich ograniczeniem przez stosowanie innych środków, np. klonidyna, deksmedetomidyna, lignokaina dożylnie czy ketamina w dawkach analgetycznych [1,2]. Również można stosować łączone znieczulenie ogólne i przewodowe ograniczając w ten sposób dawki opioidów podawanych śród- i pooperacyjnie.

Zaleca się stosowanie jak najniższych dawek opioidów w celu uniknięcia ich resztkowego działania w okresie pooperacyjnym (protokół OFA – Opioid Free Anesthesia – znieczulenie bezopiodowe, lub LOA

– Low Opioid Anesthesia – znieczulenie niskoopiodowe z zastosowaniem wlewu dożylnego lidokainy, ketaminy, klonidyny lub deksmedetomidyny) [3-7]. Korzyści, jakie wynikają z takiego postępowania to unikanie nadwrażliwości na ból pooperacyjny, duża stabilność układu krążenia i brak negatywnych skutków podawania dużych dawek opioidów śród- i pooperacyjnie, w szczególności depresji oddechowej, co jest szczególnie ważne w takich grupach pacjentów jak chorzy otyli [3-11]. Podaż analgezji multimodalnej zmniejsza szansę wystąpienia bólów przetrwałych [12]. Potencjalnie znieczulenie nisko- i bezopiodowe zwiększa bezpieczeństwo znieczulanych pacjentów oraz ich

komfort pooperacyjny: obserwuje się mniej objawów niepożądanych związanych z opioidami, takich jak: senność, splątanie, pooperacyjne nudności i wymioty, zaparcia [13]. Zastosowanie OFA umożliwia szybsze uruchomienie pacjenta po zabiegu, pozwala szybciej powrócić perystaltyce po zabiegach na przewodzie pokarmowym [14,15]. Wobec tego umożliwia prowadzenie znieczuleń w systemie jednego dnia oraz zgodne jest z protokołem ERAS [14,16]. Wskazaniem do zastosowania znieczulenia nisko- lub bezopioiowego są ponadto takie schorzenia u chorych operowanych, jak: zespoły bezdechów sennych (Sleep Apnea Syndrome), przewlekła obturacyjna choroba płuc, nadwrażliwość na opioidy i uzależnienie od narkotyków oraz choroba nowotworowa. Przeciwwskazaniem do znieczulenia nisko- i bezopioiowego jest niewydolność krążenia, bradyarytmie, hypowolemia.

Wskazania do OFA:

- chorzy otyli,
- pacjenci z obturacyjnymi zespołami bezdechów sennych – Obstructive Sleep Apnea,
- pacjenci z POChP,
- pacjenci z ciężką astmą,
- uzależnieni lub długo przyjmujący opioidy w tym chorzy nowotworowi,
- choroba nowotworowa – unikanie immunosupresyjnego wpływu opioidów.

Przeciwwskazania do OFA:

- alergia na jeden z leków,
- blok serca, wstrząs, bradykardia,
- OZW w przebiegu MIC,
- konieczność kontrolowanej hipotensji, przy niskim CO,
- zespół dysfunkcji współczulnej z hipotensją ortostatyczną,
- małe dzieci i chorzy w zaawansowanym wieku (względne przeciwwskazanie).

Koncepcja ograniczenia stosowania opioidów w okresie okołoperacyjnym jest zgodna z zaleceniami leczenia bólu pooperacyjnego [12].

OFA praktyczne podejście wg Zaleceń PTBLB:

- przed zabiegiem podaż lignokainy 1,5 mg/kg *i.v.* powoli,
- deksmedetomidyna 200 mcg *i.v.*, lub klonidyna 75-150 mcg *i.v.*, ketamina 50 mg *i.v.*,
- w trakcie zabiegu wlew ciągły ww. leków: lignokaina 1,5-3 mg/kg/h,
- w trakcie zabiegu unikanie opioidów,

- po zabiegu analgezja pooperacyjna: lignokaina we wlewie 1 mg/kg/h *i.v.* lub deksmedetomidyna 0,2 mcg/kg/h *i.v.*, NLPZ jako podstawowe leczenie, opioidy w bólach przebijających.

Nasze doświadczenia:

Przed indukcją

- 100 mg of lignokaina *i.v.*, powolny wlew,
- 1 mcg/kg deksmedetomidyna przez 10 min *i.v.* a następnie wlew 0,2-0,4 mcg/kg/h lub 50 mg of ketaminy *i.v.* a następnie wlew 0,125-0,25 mg/kg/h,
- 100 mcg fentanylu *i.v.*,
- deksametazon 8 mg – zmniejszenie reakcji zapalnej szczególnie w zabiegach laparoskopowych i profilaktyka PONV,
- paracetamol 2 g *i.v.*

Indukcja znieczulenia:

- propofol 2,5 mg/kg *i.v.*

Podtrzymanie:

- desfluran wg wskazań BIS i parametrów układu krążenia,
- efedryna w przypadku hipotonii,
- atropina w przypadku bradykardii,
- beta-bloker w przypadku tachykardii i hipertensji.

Należy pamiętać prowadząc znieczulenie niskoopioiowe, że opioidy pozwalały na zmniejszenie dawek środków anestetycznych, wobec tego dawki anestetyków stosowane w OFA i LOA mogą być wyższe.

Dostępne są protokoły znieczulenia nisko- i bezopioiowego w literaturze [1,17].

**Protokół znieczulenia niskoopioiowego i bezopioiowego:**

- klonidyna 150 ug *i.v.* powoli przed indukcją i/lub
- deksmedetomidyna 200 ug powoli *i.v.* i/lub
- ketamina w pojedynczym bolusie 50 mg *i.v.* przed indukcją i/lub
- lignokaina 1-1,5 mg/kg IBW w powolnym wlewie kroplowym,
- siarczan magnezu 40 mg/kg IBW, powoli *i.v.*/10 min,
- paracetamol 2 gr,
- Dexaven 8 mg *i.v.*,

- do znieczulenia niskoopioidowego fentanyl 100 ug *i.v.* lub sufentanyl 10 ug *i.v.* w premedykacji dożylniej
- do indukcji znieczulenia propofol 2,5 mg/kg IBW, a następnie sewofluran lub desfluran 1,0-1,5 MAC na podstawie monitorowania BIS.

Podczas znieczulenia ogólnego:

- deksmedetomidyna we wlewie ciągłym 0,5-1 ug/kg IBW/godz.,
- ketamina wlew 0,125-0,25 mg/kg IBW/godz.,
- lignokaina wlew 1,5-3 mg/kg IBW/godz.

Dawki ketaminy stosowane w OFA są sub-aneestetyczne, analgetyczne – nie powodują powikłań związanych z dużymi dawkami ketaminy. Ketamina osłabia występowanie hiperalgezji poopioidowej [18-20]. Zapobieganie hiperalgezji zakłada nie stosowanie remifentanylu – to opioid najsilniej wywołujący hiperalgezę [18-21]. Warto wspomnieć, że lignokaina podawana dożylnie ma działanie zapobiegające skurczowi oskrzeli po znieczuleniu ogólnym [22].

Trwają badania nad wpływem zastosowanych środków w trakcie znieczulenia na promowanie rozsiewu nowotworowego po zabiegach resekcji guzów. Sugeruje się, że zastosowanie środków wziewnych wraz z lignokainą dożylnie hamuje promowanie powstawania przerzutów [23].

Cały numer British Journal of Anaesthesiology w 2014 został poświęcony znieczuleniu w kontekście choroby nowotworowej. Już od kilku lat pojawiają się doniesienia, że znieczulenie ogólne może sprzyjać proliferacji nowotworu, a środki znieczulenia miejscowego ograniczają rozsiew. Wpływ stosowanych metod uśmierzenia bólu pooperacyjnego również nie pozostaje bez znaczenia. Morfina podawana dożylnie okazuje się stymulować progresję komórek raka sutka [24]. Aktywacja mastocytów powoduje wzrost ilości cytokin i SP prowadząc do progresji raka i bólu opornego na typowe leczenie.

Jednak nie wszystkie środki znieczulenia miejscowego okazują się działać podobnie na komórki nowotworowe. Lidokaina i ropiwakaina wpływa hamująco na rozrost komórek raka sutka, podczas gdy bupiwakaina nie [25]. Ropiwakaina hamuje również rozrost komórek raka okrężnicy [26]. Autorzy doniesienia uważają, że może mieć to znaczenie kliniczne podczas operacji usuwania guzów okrężnicy. Znieczulenie zewnątrzoponowe do operacji usunięcia guzów okrężnicy hamuje osoczowy czynnik wzrostu

endotelium (VEGF-C) oraz czynnik- $\beta$  transformacji (TGF- $\beta$ ), a także interleukinę (IL)-6, które to promują angiogenezę i rozwój przerzutów w raku okrężnicy [27].

Pacjentki znieczulane z zastosowaniem znieczulenia kombinowanego (ogólne + zewnątrzoponowe) miały większą aktywność komórek NK w stosunku do pacjentek znieczulanych tylko ogólnie do operacji usunięcia raka sutka [28]. Pacjentki, które były znieczulane ogólnie z użyciem sewofluranu i opioidów w porównaniu do znieczulanych metodą kombinowaną miały również mniejsze nasilenie apoptozy komórek nowotworowych raka sutka [29]. Okazuje się, że rodzaj znieczulenia do operacji usunięcia raka sutka może mieć wpływ na rozwój przerzutów po zabiegu. Środki znieczulenia miejscowego nasilają apoptozę komórek raka sutka [30].

Deksametazon jest stosowany okołoperacyjnie, np. jako profilaktyka PONV. Niestety podaż deksametazonu wiązała się ze wzrostem odsetka wznowy po operacji raka okrężnicy [31]. Natomiast podaż NSAiD (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) w okresie okołoperacyjnym powodował lepsze rokowanie co do wyniku leczenia u pacjentek poddawanych usunięciu raka sutka [32]. Opioidy (jak już wspomniano wcześniej) w okresie pooperacyjnym do uśmierzenia bólu pooperacyjnego mogą wpływać na wznowy raka płuc [33]. W badaniu retrospektywnym wykazano związek pomiędzy ilością podawanych opioidów systemowo pooperacyjnie a odsetkiem wznów raka płuca. Uważa się, że jest to związane z faktem, że opioidy są immunosupresyjne i mogą promować rozrost nowotworowy.

U pacjentów poddawanych resekcji płuca z powodu nowotworu często dochodzi do reakcji zapalnej i związanego z tym uszkodzenia płuc. Przeciwzapalne właściwości lidokainy mogą wpłynąć korzystnie na zmniejszenie wystąpienia ostrego uszkodzenia płuc po resekcji płuca [34]. Dożylna podaż lidokainy powodowała zmniejszenie poziomu TNF- $\alpha$  i zmniejszenie apoptozy związanej z zapaleniem w pozostawionym płucu.

Pacjenci, którzy otrzymywali dożylnie fentanyl do analgezji pooperacyjnej mieli znacząco mniejszy odsetek wznowy nowotworu w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali morfinę zewnątrzoponowo. Pacjenci z morfiną do ZOP mieli równie istotnie krótszy czas przeżycia. Ta praca potwierdza, że podaż morfiny zwiększa proliferację nowotworu po jego usunięciu i sprzyja powstawaniu przerzutów oraz wznowy rozrostu [35].

W dużym badaniu kohordowym wykazano, że połączenie znieczulenia ogólnego z blokadą nerwów wpływa korzystnie na przeżywalność pacjentów po całkowitym usunięciu gruczolu krokowego z powodu nowotworu [36]. Pacjenci znieczuleni tylko ogólnie mieli większą śmiertelność w porównaniu do pacjentów znieczulanych znieczuleniem kombinowanym. Obserwacje prowadzono aż 9 lat, więc można uznać wyniki za bardzo wiarygodne i istotne.

W opublikowanej w BJA w 2016 metaanalizie EBM na temat stosowania dożylnego lignokainy w leczeniu bólu ostrego w tym w leczeniu bólu okołoperacyjnego wskazano, że na poziomie 1 EBM wykazano korzystne działanie dożylnie podawanej lignokainy na zmniejszenie poziomu bólu i zapotrzebowania na opioidy przy małym odsetku objawów niepożądanych. Na poziomie 1 referencyjności wykazano korzystny wpływ w protokole ERAS. Są dowody, że pacjenci źle reagujący na opioidy mogą mieć włączoną dożylnie lignokainę pooperacyjnie a przy odpowiednim doborze pacjentów oraz monitorowaniu wlew dożylny lignokainy może być kontynuowany kilka dni po zabiegu [37].

Pewne kontrowersje dotyczące OFA związane były z możliwym dyskomfortem pacjentów po znieczuleniu bez opioidów z powodu stosowania środków przeciwbólowych o mniejszej sile działania. W randomizowanym badaniu u pacjentek po operacjach raka gruczolu piersiowego wykazano, że komfort pacjentek był porównywalny z tymi znieczulonymi klasycznie tj. z użyciem opioidów [38], a ponadto łącznie znieczulenia ogólnego i blokad nerwów zmniejsza pooperacyjną zachorowalność i skraca czas pobytu w szpitalu w porównaniu ze znieczuleniem ogólnym bez blokady nerwów [39]. Wobec powyższego koncepcja znieczulenia OFA i LOA jest ciekawą alternatywą do tradycyjnego znieczulenia z użyciem analgetycznych

dawk opioidów. LOA i OFA pozwalają ograniczyć stosowanie opioidów okołoperacyjnie, wobec tego potencjalnie wpływa korzystnie na stan i bezpieczeństwo pacjenta po znieczuleniu i dodatkowo może potencjalnie wpływać korzystnie na efekt leczenia operacyjnego w kontekście hamowania proliferacji komórek nowotworowych i zmniejszenie prawdopodobieństwa wznowy oraz rozsiewu pooperacyjnego.

Chociaż koncepcja OFA i LOA jest dość nowa, to jednak jej założenia, czyli ograniczenie dawkowania opioidów śród- i pooperacyjnie nie są nowe - stosowano już od wielu lat łączone znieczulenie ogólne i przewodowe. W Europie coraz częściej stosowane są protokoły OFA.

W 2017 powstała Polska Grupa Badań nad Znieczuleniem Bezopiodowym (PROFAG) przy PTaiIT. Zapraszamy do współpracy badawczej.

#### Źródło finansowania

Opracowanie stanowi materiał do wykładu „Znieczulenie ogólne nisko- i bezopiodowe” wygłoszonego w ramach XXVIII Konferencji „Anestezjologia i Intensywna Terapia II dekady”, Jachranka 2018.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Tomasz Gaszyński  
Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Kopcińskiego 22; 91-153 Łódź  
☎ (+48 42) 678 37 48  
✉ tomasz.gaszynski@umed.lodz.pl

#### Piśmiennictwo/References

1. Gaszyński T, Możański M. Zalecenia dotyczące opieki okołoperacyjnej i znieczulenia (w tym znieczulenia nisko- i bezopiodowego) u pacjenta otyłego. *Anest Ratow.* 2016;10:67-77.
2. Samuels D, Abou-Samra A, Dalvi P, Mangar D, Camporesi EM. Opioid-free Anesthesia Results in. Reduced Post-operative Opioid Consumption. Page 2 of 3 [www.scientonline.org](http://www.scientonline.org). *J Clin Anesth Pain Med.* 2017;1(2):005.
3. Gaszyński T, Czarnik K, Laziński L, Gaszyński W. Dexmedetomidine for attenuating haemodynamic response to intubation stimuli in morbidly obese patients anaesthetized using low-opioid technique: comparison with fentanyl-based general anesthesia. *Anaesth Intensive Ther.* 2016;48(5):275-279. doi: 10.5603/AIT.a2016.0058.
4. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG, Wedel DJ. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can J Anesth.* 2005;52:176-80.

5. Lam K, Mui W. Multimodal analgesia model to achieve low postoperative opioid requirement following bariatric surgery. *Hong Kong Med J*. 2016;25 (5):428-34. doi: 10.12809/hkmj154769.
6. Chan JW, Shetty P. Does the use of ketamine or magnesium decrease postoperative pain scores in laparoscopic bariatric surgery for morbid obesity? *Anesth Analg*. 2016;123(3):814-5. doi: 10.1213/01.ane.0000493012.08816.5b.
7. de Oliveira GS, Duncan K, Fitzgerald P, Nader A, Gould RW, McCarthy J. Systemic lidocaine to improve quality of recovery after laparoscopic bariatric surgery: A randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Obes Surg*. 2014;24(2):212-8. doi:10.1007/s11695-013-1077-x.
8. Gaszynski T. Dexmedetomidine for awake intubation and an opioid-free general anesthesia in a superobese patient with suspected difficult intubation. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Jul 7;8:909-12.
9. Feld JM. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth*. 2006 Feb;18(1):24-8.
10. Tufanogullari B. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg*. 2008 Jun;106(6):1741-8.
11. Mansour MA. Nonopioid versus opioid based general anesthesia technique for bariatric surgery: A randomized double-blind study. *Saudi J Anaesth*. 2013 Oct-Dec;7(4):387-91.
12. Misiolok H. The 2014 guidelines for post-operative pain management. *Anest Intens Therap*. 2014;46(4):235-60.
13. Ziemann-Gimmel P. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth*. 2014 May;112(5):906-11.
14. Naranjo-González M. Opioid free anesthesia in outpatient surgery. *Rev Mex Anest*. 2015;38.
15. Bakan M. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2015;65(3):191-9.
16. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, et al. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Opioid-Free Anesthesia on Opioid Prescriptions at Discharge From the Hospital: A Historical-Pro prospective Study. *Anesth Analg*. 2017 Nov;125(5):1784-92. doi: 10.1213/ANE.0000000000002510.
17. Kumar K, Kirksey MA, Duong S, Wu CL. A Review of Opioid-Sparing Modalities in Perioperative Pain Management: Methods to Decrease Opioid Use Postoperatively. *Anesth Analg*. 2017 Nov;125(5):1749-60. doi: 10.1213/ANE.0000000000002497.
18. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103:147-55.
19. Lee MH, Chung MH, Han CS, et al. Comparison of effects of intraoperative esmolol and ketamine infusion on acute postoperative pain after remifentanyl-based anesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Anesthesiol*. 2014;66:222-9.
20. Hong BH, Lee WY, Kim YH, et al. Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanyl-induced hyperalgesia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2011;61:238-43.
21. Avi A. Weinbroum Role of anaesthetics and opioids in perioperative Hyperalgesia One step towards familiarisation. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:230-1.
22. Dunn LK. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*. 2017;126:729-37.
23. Johnson M. Does perioperative i.v. lidocaine infusion during tumour resection surgery reduce metastatic disease in the 4T1 mouse model of breast cancer? *Br J Anaesth*. 2018;120(1):e1-e2.
24. Nguyen J, Luk K, Vang D, Soto W, Vincent L, Robiner S, et al. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer *Br J Anaesth*. 2014;113(suppl 1):i4-i13 first published online May 26, 2014 doi:10.1093/bja/aeu090.
25. Lirk P, Hollmann MW, Fleischer M, Weber NC, Fiegl H. Lidocaine and ropivacaine, but not bupivacaine, demethylate deoxyribonucleic acid in breast cancer cells in vitro *Br J Anaesth*. 2014;113(suppl 1):i32-i38 first published online June 19, 2014 doi:10.1093/bja/aeu201.
26. Baptista-Hon DT, Robertson FM, Robertson GB, Owen SJ, Rogers GW, Lydon EL, et al. Potent inhibition by ropivacaine of metastatic colon cancer SW620 cell invasion and NaV1.5 channel function *Br J Anaesth*. 2014;113 (suppl 1): i39-i48 first published online May 22, 2014 doi:10.1093/bja/aeu104.
27. Xu YJ, Chen WK, Zhu Y, Wang SL, Miao CH. Effect of thoracic epidural anaesthesia on serum vascular endothelial growth factor C and cytokines in patients undergoing anaesthesia and surgery for colon cancer *Br J Anaesth*. 2014;113 (suppl 1):i49-i55 first published online June 25, 2014 doi:10.1093/bja/aeu148.
28. Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study *Br J Anaesth*. 2014;113(suppl 1): i56-i62 first published online July 9, 2014 doi:10.1093/bja/aeu200.
29. Jaura AI, Flood G, Gallagher HC, Buggy DJ. Differential effects of serum from patients administered distinct anaesthetic techniques on apoptosis in breast cancer cells in vitro: a pilot study *Br J Anaesth*. 2014;113(suppl 1):i63-i67 first published online July 9, 2014 doi:10.1093/bja/aet581.
30. Chang YC, Liu CL, Chen MJ, Hsu YW, Chen SN, Lin CH, et al. local anesthetics induce apoptosis in human breast tumor cells. *Anesth Analg*. 2014;118(1):116-24.

31. Singh PP, Lemanu DP, Taylor MHG, Hill AG. Association between preoperative glucocorticoids and long-term survival and cancer recurrence after colectomy: follow-up analysis of a previous randomized controlled trial *Br J Anaesth.* 2014;113(suppl 1):i68-i73 first published online February 27, 2014 doi:10.1093/bja/aet577.
32. Forget P, Bentin C, Machiels J-P, Berliere M, Coulie PG, de Kock M. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery *Br J Anaesth.* 2014;113(suppl 1):i82-i87 first published online January 23, 2014 doi:10.1093/bja/aet464.
33. Maher DP, Wong W, White PF, McKenna R, Rosner H Jr, Shamloo B, et al. Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis *Br. J. Anaesth.* (2014) 113 (suppl 1): i88-i94 first published online July 9, 2014 doi:10.1093/bja/aeu192.
34. Garutti I, Rancan L, Simón C, Cusati G, Sanchez-Pedrosa G, Moraga F, et al. Intravenous Lidocaine Decreases Tumor Necrosis Factor Alpha Expression Both Locally and Systemically in Pigs Undergoing Lung Resection Surgery. *Anesthesia & Analgesia*: October 2014 – Volume 119 – Issue 4 – p 815–828 doi: 10.1213/ANE.0000000000000360.
35. Cao L, Chang Y, Lin W, Zhou J, Tan H, Yuan Y, et al. Long-Term Survival after Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Potential Risk Associated with the Choice of Postoperative Analgesia. *Anesth Analg.* 2014 Jun;118(6):1309-16. doi: 10.1213/ANE.0000000000000207.
36. Scavonetto F, Yeoh TY, Umbreit EC, Weingarten TN, Gettman MT, Frank I, et al. Association between neuraxial analgesia, cancer progression, and mortality after radical prostatectomy: a large, retrospective matched cohort study *Br J Anaesth.* 2014;113(suppl 1):i95-i102 first published online December 16, 2013 doi:10.1093/bja/aet467.
37. Eipe N. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Education.* 2016;16(9):292-8.