

Proposition pour la gestion des médicaments anesthésiques lors des interventions de chirurgie cardiaque en période de pandémie de COVID-19.

Guinot Pierre-grégoire, Martin Audrey, Berthoud Vivien, Constandache Tiberiu, Rhadouani Mohamed, Grosjean Sandrine, Anciaux Jean-Baptiste, Rafrafi Emel, Azri Ines, Ellouze Omar, Bartamian Loic, Bouhemad Belaid. Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Cardiovascular unit, Dijon University Medical Center, 21000 Dijon, France

Correspondance : Pr Guinot Pierre-grégoire, guinotpierregregoire@gmail.com

Le virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) est à l'origine d'une pandémie mondiale qui a touché plus de 400 000 personnes.

Les conséquences immédiates de cette pandémie sont un détournement de l'activité habituelle des unités de réanimation et de soins continus, qui gèrent dorénavant exclusivement des patients atteints de SDRA liés à l'infection par le CoV-2 du SRAS. Les patients concernés nécessitent une sédation et une curarisation continues pendant des durées variables de ventilation mécanique.

Ce changement d'activité entraîne naturellement une pénurie de médicaments intraveineux, utilisés quotidiennement au bloc opératoire : morphine, hypnotiques et curares. Néanmoins, certaines interventions chirurgicales, notamment de chirurgie cardiaque, ne peuvent être reportées. La gestion de l'anesthésie nécessite donc une adaptation pendant cette crise sanitaire. C'est pourquoi nous proposons une adaptation des pratiques avec des protocoles anesthésiques en OFA et un entretien possible par halogénés pour les patients nécessitant une chirurgie cardiaque.

Le principe de l'OFA est basé sur le fait que chez un patient endormi une réaction sympathique marquée par des modifications hémodynamiques ne traduit pas un phénomène douloureux, qu'un phénomène douloureux chez un patient endormi n'est pas mémorisé, que le stress hormonal, la réaction sympathique et la réaction inflammatoire peuvent être contrôlés par d'autres classes thérapeutiques qu'un agent analgésique morphinique. L'OFA est basée sur l'utilisation de plusieurs molécules qui ont pour objectif d'avoir un effet analgésique (lidocaine, dexaméthasone, kétamine, dexmedetomidine), de diminuer la réponse sympathique (béta-bloquant, lidocaine, dexmedetomidine), de diminuer le stress hormonal (béta-bloquant, lidocaine, corticoïde, dexmedetomidine), et la réaction inflammatoire (lidocaine, dexaméthasone, kétamine, béta-bloquant). Nous ne développerons que les molécules utilisées dans le cadre de ce protocole. La description qui suit reprend les études ayant étudiées l'effet individuel de chaque molécule en situation d'anesthésie générale standard (hors OFA).

Molécules utilisées en OFA

Dexaméthasone

La dexaméthasone est un corticostéroïde puissant dépourvu d'effets minéralocorticoïdes. La dexaméthasone est reconnue comme un agent antiémétique efficace lorsqu'elle est administrée

à la posologie de 50 mcg kg⁻¹ à l'induction. Elle possède une activité antalgique pour des posologies plus élevées (100 mcg kg⁻¹). Plusieurs études ont démontré une diminution des scores de douleur ainsi que l'incidence des nausées vomissements. Cet effet serait en rapport avec son action anti-inflammatoire au niveau du site chirurgical avec une diminution de l'œdème et des mécanismes locaux d'hyperalgésie. La dexaméthasone est administrée avant l'incision car cela augmente son effet analgésique. La dose optimale est suggérée de 8 à 10 mg.

Bêta-bloquant

L'Esmolol est un antagoniste des récepteurs adrénergiques bêta1 cardio sélectif à action ultra courte qui est rapidement hydrolysé par les estérases des globules rouges. Il a une courte durée clinique de l'effet d'environ 9 min. Les avantages des bêta-bloquants dans les maladies cardiovasculaires sont bien établis car il peut diminuer la réponse sympathique (hypertension artérielle, tachycardie sinusale). Il possède aussi un effet analgésique pour lesquels certains auteurs ont suggérés comme une alternative aux opioïdes peropératoires. Des études ont démontrés que l'utilisation d'esmolol est associée à une diminution de la consommation d'analgésique morphinique, de l'incidence des nausées vomissements post opératoires, et une réhabilitation post opératoire améliorée. Ces travaux ont été réalisés dans plusieurs types de chirurgie abdominale et aussi chez la femme enceinte avec un bon profil de sécurité. Cet effet serait lié à un effet antalgique de l'esmolol. Par ailleurs, l'esmolol diminue la concentration des agents hypnotiques intraveineux ou inhalés au cours de l'anesthésie.

L'esmolol peut être utilisé en perfusion continue ou en bolus itératif. Plusieurs protocoles sont décrits. La dose de titration est de 1 mcg à 0.5 mg Kg⁻¹, l'entretien se fait à une posologie moyenne de 5 à 250 gamma Kg min⁻¹.

Lidocaine

La lidocaine est un anesthésique local qui possède une activité anti-arythmique (classe 1B) en bloquant les des canaux sodiques. Cette molécule procure une bonne anesthésie locale ou périmerveuse mais aussi une analgésie lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse au cours de la chirurgie. Il a été démontré que la lidocaine possède des activités sédatives, antalgiques, anti-hyperalgésiant, et anti-inflammatoires (atténuation de l'activation leucocytaire-plaquettaire...). Plus spécifiquement en chirurgie cardiaque, la lidocaine aurait un effet neuroprotecteur et cardio protecteur lors de l'ischémie-reperfusion.

De nombreuses études en chirurgie abdominale ont confirmées les propriétés anti hyperalgésiante, antalgique, sédative et le profil de sécurité de la lidocaine. Aussi, la lidocaine administrée en intraveineux pendant la chirurgie diminue la consommation peropératoire d'hypnotique et de morphinique et améliore la stabilité hémodynamique. Ces effets sont associés à une diminution post opératoire de la douleur (repos et effort), de la consommation de morphinique, de l'incidence des nausées vomissements, de la durée de l'iléus et donc une diminution de la durée de séjour hospitalier. Une revue de la Cochrane retrouve une réduction de la douleur postopératoire sur les 24 premières heures d'autant plus marquée que la chirurgie est invasive, avec un effet bénéfique sur la récupération gastro-intestinale, les besoins en antalgiques, les nausées et la durée du séjour à l'hôpital, les NVPO et les besoins en opioïdes. Par ailleurs elle confirme son bon profil de sécurité avec une incidence très faible d'effets secondaires.

En chirurgie cardiaque, la lidocaine a été étudiée pour ses effets anti inflammatoire, neuroprotecteur et cardioprotecteur. Il en ressort que la lidocaine administrée pendant la chirurgie pourrait diminuer le nombre de patients présentant une dysfonction cognitive post opératoire par une diminution de l'inflammation cérébrale secondaire à la chirurgie et à la circulation extra-corporelle (CEC).

Sécurité et taux plasmatiques

Il est démontré que les taux thérapeutiques sont situés entre 2 et 5 $\mu\text{g ml}^{-1}$, et que les signes de toxicités apparaissent pour des taux plasmatiques supérieurs : 6 à 10 $\mu\text{g ml}^{-1}$. En général le protocole est de 1- 1,5 mg kg^{-1} en bolus à l'induction anesthésique avec un entretien de 2-3 mg min^{-1} ou 1-1,5 mg $\text{Kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ jusqu'à 24 h en post opératoire. Ce protocole est largement utilisé et démontré comme sûre. Plusieurs études dont certaines réalisées en chirurgie cardiaque avec CEC confirment le profil sécuritaire de l'administration continue per opératoire de lidocaine à la dose maximale de 3 mg $\text{Kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (Tableau). Ces études retrouvent des concentrations plasmatiques moyennes de 2 $\mu\text{g ml}^{-1}$, bien en dessous du seuil de toxicité de 5 $\mu\text{g ml}^{-1}$.

Tableau : Concentrations sériques en fonction des schémas posologiques peropératoires.

	Sécurité < 5 $\mu\text{g ml}^{-1}$	Durée	Concentration plasmatique ($\mu\text{g ml}^{-1}$)
Groudine et al, 1998 (50)	Bolus: 1,5 mg kg^{-1} Entretien: 3 mg min^{-1}		1,3-3,7
Koppert et al, 2004 (38)	Bolus: 1,5 mg kg^{-1} Entretien: 1,5 mg $\text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$	6 h	1,9 +/- 0,7
Kaba et al, 2007 (51)	Bolus: 1,5 mg kg^{-1} Entretien: 2 mg $\text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$	24 H	1,6 +/- 0,9 à 5 min 1,8 +/- 0,5 à 1h 2,7 +/- 1,7 à 24h
Herroeder et al, 2007 (40)	Bolus: 1,5 mg kg^{-1} Entretien: 3 mg min^{-1}	24 h	1,1-4,2
Landow et al (52)	Bolus: 1,5 mg kg^{-1} Entretien: 2 mg min^{-1}	6h pendant CEC	1,7-2,7
Yung-Wei Hsu et al 2011(53)	Bolus 1 mg kg^{-1} puis 4 mg min^{-1} , 1, 2 mg min^{-1} , 1 mg min^{-1}	46 h	2,32 \pm 0,63 fin de chirurgie 2,56 \pm 0,86 24 h 3,34 \pm 0,91 $\mu\text{g ml}^{-1}$ 48h

Kétamine

La kétamine est un anesthésique intraveineux avec des propriétés anti hyperalgésiantes et analgésiques. Les effets de la kétamine dépendent de ses concentrations plasmatiques. L'effet analgésique persiste tant qu'elles restent supérieures à 100-200 ng ml⁻¹, concentrations dix fois plus faibles que celles nécessaires à la narcose. Les effets anti hyperalgésiques surviennent pour des concentrations plus faibles, vraisemblablement dès 20 ng ml⁻¹, concentrations auxquelles la kétamine n'a plus aucun effet analgésique, mais potentialise l'analgésie due aux analgésiques morphiniques. Chez le rat, la kétamine, à dose non analgésique, diminue la tolérance aiguë et l'hyperalgésie observées après l'administration d'alfentanil, puis ont proposé une classification des doses administrées :

- effet analgésique vis-à-vis de la douleur aiguë, postopératoire, aux doses «subanesthésiques» (0,5 mg kg⁻¹),
- effet «antiallodymique» sur la douleur subaiguë ou chronique, aux doses «subanalgésiques» (0,25 mg.kg⁻¹),
- effet antihyperalgésique (et atténuation de la tolérance aux morphiniques), pour les doses les plus faibles (0,07-0,15 mg kg⁻¹), auxquelles la kétamine n'a aucun effet analgésique directe.

De nombreuses études ont démontré que l'utilisation de la kétamine à faible dose comme adjuvant aux analgésiques morphiniques diminue l'intensité de la douleur à 6, 12, 24 et 48 heures post-opératoires. L'ajout de kétamine à la morphine en PCA dans un rapport de 1:1 avec un intervalle de verrouillage de 8 min a également été décrit avec des effets positifs après des procédures orthopédiques majeures. Toutes les études concluent à la sécurité de l'utilisation périopératoire de kétamine. En chirurgie cardiaque, la Kétamine aurait plus spécifiquement des effets de neuroprotection par diminution de la réponse inflammatoire. Une étude retrouve une diminution de l'incidence des dysfonctions cognitives post opératoires avec une dose unique de 0.5 mg Kg⁻¹ à l'induction.

Dexmedetomidine

La dexmédétomidine est un agoniste des récepteurs α_2 centraux et périphériques. Plusieurs travaux ont mis en évidence des effets antalgiques importants avec épargne morphinique, diminution de la douleur post-opératoire, des nausées vomissements et des hypotensions artérielles en comparaison avec l'utilisation d'un opioïde majeur. L'utilisation de dexmédétomidine en réanimation permet de plus une sédation de qualité, comparable au propofol mais supérieur au midazolam. Par ailleurs, cette molécule présente des propriétés sympatholytiques marquées permettant ainsi l'inhibition de la stimulation sympathique périopératoire liée au processus douloureux potentiellement délétère sur l'état cardio-vasculaire des patients. Les effets secondaires qui peuvent en découler sont principalement des épisodes de bradycardies et/ou d'hypertension, sans qu'aucune augmentation de la morbi-mortalité n'ait été démontrée dans les nombreuses études et méta-analyse en anesthésie et réanimation.

Protocoles

	Anesthésie conventionnelle	OFA	Contexte de pandémie COVID 19
INDUCTION	Sufentanyl AIVOC Propofol AIVOC Cisatracurim IVSE	Lidocaine IVSE Dexmedetomidine IVSE Propofol AIVOC Ketamine IVL Dexaméthasone IVD ALR	Lidocaine IVSE Dexmedetomidine IVSE Propofol AIVOC Ketamine IVL Dexaméthasone IVD ALR
ENTRETIEN	Sufentanyl AIVOC Propofol AIVOC Cisatracurim IVSE	Lidocaine IVSE Propofol AIVOC	Lidocaine IVSE Sévoflurane inhalé Cisatracurium IVD selon TOF
POST-OPÉRATOIRE	Propofol IVSE	Propofol IVSE	Propofol IVSE ou Sévoflurane inhalé

Comment faire en pratique ?

2 schémas sont possibles : le premier avec seulement de la lidocaine, le deuxième avec lidocaine et dexmedetomidine. Au CHU de Dijon, nous pratiquons le premier tandis qu'au CHU de Rouen (Dr Emmanuel Besnier) le deuxième schéma est utilisé.

Induction anesthésique

- Dexaméthasone 0.1 mg Kg⁻¹ en intraveineux
- Kétamine 0.5 mg Kg⁻¹ en intraveineux
- Lidocaine 1.5 mg Kg⁻¹ en intraveineux
- Dexmedetomidine 0.5 gamma Kg⁻¹ en intraveineux
- Anesthésie intraveineuse avec objectif de concentration au site effet de propofol pour obtenir un BIS entre 40-60, les concentrations cibles de propofol sont démarées à une cible de 1,5 µg/ml puis augmentées par palier de 0,5 µg/ml pour obtenir un BIS de moins de 60. Si l'aivoc n'est pas envisagé (halogéné), le propofol en bolus simple peut être utilisé.
- Cisatracurium (0,15 mg Kg⁻¹) ou de besilate d'atracurium en intra veineux avec un monitoring par curamètre. **Attention** du fait de l'absence d'inhibition de la commande respiratoire, les patients doivent être curarisés et monitorés en continu notamment pour éviter une VS et diminuer la VO₂ pendant la CEC. Par habitude je fais toujours un bolus au départ de CEC.

Entretien

- Lidocaïne intraveineux continu au pousse seringue à la posologie de 1,5 mg Kg⁻¹ h⁻¹ jusqu'à la sternotomie puis de 1 mg Kg⁻¹ h⁻¹ jusqu' à son arrêt 30 minutes avant la fermeture chirurgicale. **Attention si cardioplegie au Delnido (lidocaïne 130 mg) ou chirurgie de plus de 4-5 h, il faut diminuer les posologies à 1 mg Kg⁻¹ h⁻¹.**
- Dexmedetomidine 1 gamma kg⁻¹ h⁻¹ en intraveineux continu jusqu'au départ de la CEC puis arrêt.
- Anesthésie intraveineuse avec objectif de concentration au site effet de propofol pour obtenir un BIS entre 40-60, les concentrations cibles de propofol sont augmentées par palier de 0,5 µg/ml et diminuées par palier de 0,2 µg/ml sans descendre en dessous de 1 µg/ml.
- Le propofol peut être remplacé par du sévoflurane. AU Chu de Dijon nous utilisons actuellement le sévoflurane en entretien tout au long de la chirurgie et de la CEC.

Gestion des manifestations hémodynamiques

Bradycardie

Une bradycardie est définie par une fréquence cardiaque inférieure à 40 bpm. Elle est traitée systématiquement par 0,1 mg kg⁻¹ d'atropine.

Tachycardie

Questionnement sur l'analgésie ? Pupillométrie

Analgésie insuffisante : renforcement (magnésium, dexmedetomidine, opioïd...)

Analgésie suffisante : titration par de l'ESMOLOL intraveineux en bolus de 5 à 10 mg itératifs.

Possibilité d'un entretien en ivse

HTA

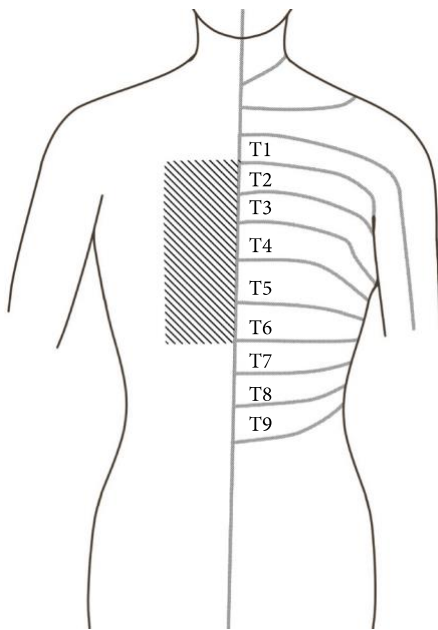
- Magnésium iv (50 mg Kg à discuter) (75)
- Si hypertension artérielle **SANS** tachycardie sinusale : titration par URAPIDIL en intraveineux de 5 mg (max 30 mg). Si échec, titration par LOXEN, 0,1-0,2 mg en intraveineux itératif.
- Si hypertension artérielle **ET** tachycardie sinusale (fréquence cardiaque > 80 BPM) : titration par de l'ESMOLOL intraveineux en bolus de 5 à 10 mg itératifs. Possibilité d'un entretien en ivse


Anesthésie Locorégionale

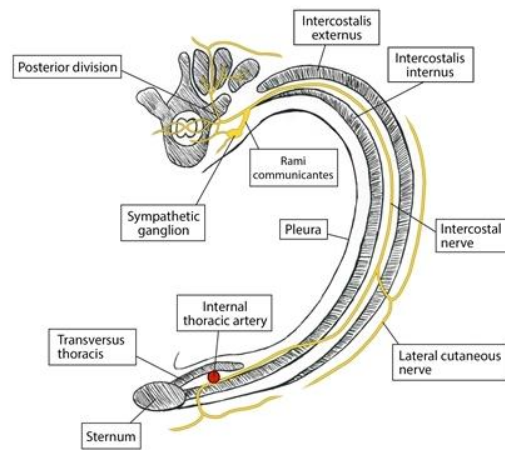
L'expérience du CHU de Dijon est la réalisation systématique de blocs de paroi (avant l'incision) même avec l'OFA :

- Bloc paravertébral, bloc serratus, PEC bloc : thoracotomie

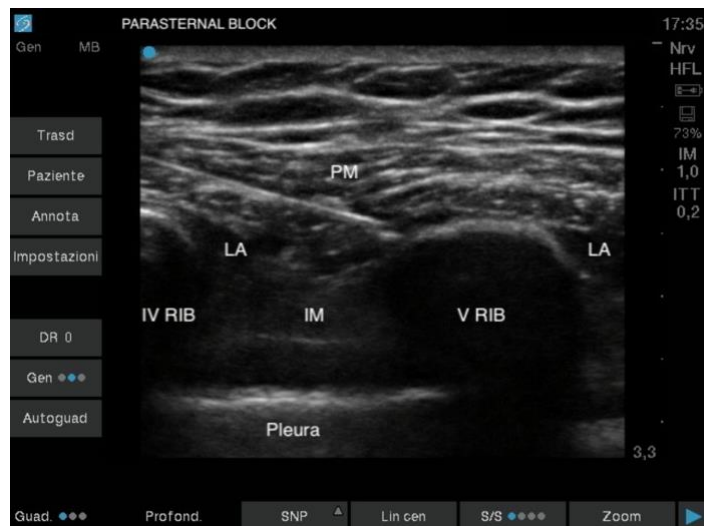
- Bilateral Transversus Thoracis Muscle Plane Block : sternotomie. Une ponction par coté au niveau de T4 (mamelon). Attention avec les prélèvements de l'artère mammaire si le bloc est réalisé avant la sternotomie en raison du risque d'hématome (Figure).



 Innervation coverage by TTP block



- Bilateral parasternal block : sternotomie. Deux ponctions par coté au niveau de T2 et T4 (5-10 ml par ponction). Moins de risque de pneumothorax, de lésion de l'artère mammaire. Peut être facilement réalisé avant la sternotomie.



- La lévobupivacaine présente un avantage en termes de durée et de moindre cardiotoxicité : 0,125 mg ml⁻¹, 10-30 ml / site-coté selon le bloc.

Truc et astuces

- **Il faut savoir attendre avec l'OFA.** Il faut comprendre que le patient présentera des chiffres tensionnels plus élevés qu'à l'habitude ce qui perturbe l'esprit de l'anesthésiste et du chirurgien. Par expérience, nous attendons et ne nous précipitons plus sur les antihypertenseurs car nous le payons derrière avec un besoin augmenté en vasopresseur (coef BMC anesthesiology). L'utilisation de noradrénaline n'est pas gênante en soi car les posologies restent faibles, et elle est sevrée en fin de chirurgie.
- **Avec la Dexmedetomidine peut exister des phénomènes de bradycardie /hypertension.** En utilisant des posologies de 0,5 à 1 gamma kg⁻¹ h⁻¹, ces phénomènes sont rares.
- Pour les premières fois, vous pouvez utiliser un bolus de morphinique pour l'induction anesthésique si vous êtes gênés par la stratégie No-opioid. Certains membres de l'équipe ont fait cette stratégie au départ pour finalement spontanément ne plus utiliser ce bolus.
- Nous disposons de la pupillométrie que nous utilisons en OFA. L'expérience nous montre que la pupillométrie indique un score PPI le plus souvent inférieur à 5 tout au long de la chirurgie. Si le sentiment clinique est un patient insuffisamment analgésié n'hésitez pas à faire un bolus analgésique de morphinique. Il ne faut pas se mettre en porte à faux avec son sentiment clinique et ses habitudes.
- La première chose à faire dès que le patient est en salle est un bolus de lidocaïne (et dexmedetomidine) car elle (ils) met(tent) du temps à agir. Il se peut qu'à l'intubation

existe une réaction hémodynamique; par habitude nous ne la traitons pas car le temps de conditionner le patient ces phénomènes rentrent dans l'ordre.

- Vous remarquerez que la tension artérielle est souvent au-dessus des chiffres habituels et qu'elle varie beaucoup lors du conditionnement du patient. Ne vous en inquiétez pas car le principe de l'OFA est d'inhiber la réaction sympathique liées à un vrai stimulus nociceptif. Ce stimulus est celui lié à la sternotomie et non la palpation du patient. Pour exemple, l'OFA fonctionne mal lors de l'incision cutanée d'un scarpa c'est-à-dire que vous observez des réactions hémodynamiques.
- Vous pouvez utiliser les interactions cardiopulmonaires et le retour veineux pour jouer sur la tension artérielle si le chirurgien a besoin de chiffre plus bas. Un peu de PEEP et/ou de proclive...
- Nous gardons la possibilité d'utiliser en recours le sulfate de magnésium en bolus (50 mg Kg⁻¹, action analgésique) si nous jugeons notre protocole insuffisant.
- Quid des alpha 2 : la littérature est en faveur de l'association lidocaïne/dexmedetomidine. Certains les utilisent (Dr Emmanuel Besnier, CHU de Rouen) avec de bons résultats, d'autres non.

Autres alternatives

La pupillométrie avec le score PPI permet de diminuer les posologies totales de sufentanil pendant une chirurgie cardiaque. Une étude randomisée au CHU de Dijon (en cours de publication) démontre une diminution de plus de 30% (50 gammas en moyenne) par rapport à un groupe contrôle dont la moyenne est de 80 gammas.

BIBLIOGRAPHIE

1. Traité d'anesthésie réanimation 2014, Kamran Samii
2. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, Bohnert ASB, Kheterpal S, Nallamothu BK. New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surg.* 2017;152:e170504
3. Chen EY, Marcantonio A, Tornetta P 3rd. Correlation Between 24-Hour Predischarge Opioid Use and Amount of Opioids Prescribed at Hospital Discharge. *JAMA Surg* 2017 ; 13:e174859.
4. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. Pain Physician. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. 2011;14:145-61
5. Rivat C, Laboureyras E, Laulin JP, Le Roy C, Richebé P, Simonnet G. Non-nociceptive environmental stress induces hyperalgesia, not analgesia, in pain and opioid-experienced rats. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32:2217-28
6. Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, Simonnet G. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology.* 2000 Feb;92(2):465-72.
7. Abrecht CR, Brovman EY, Greenberg P, Song E, Rathmell JP, Urman RD. A Contemporary Medicolegal Analysis of Outpatient Medication Management in Chronic Pain. *Anesth Analg* 2017;125:1761-1768
8. K. T. S. Pattinson Opioids and the control of respiration. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 100, Issue 6, 1 June 2008, Pages 747–758,
9. Chieh Yang Koo and Matthias Eikermann. Respiratory Effects of Opioids in Perioperative Medicine. *The Open Anesthesiology Journal*, 2011, 5, (Suppl 1-M6)23-34
10. Joy Steadman, Blas Catalani, Christopher Sharp, Lebron Cooper. *Life-threatening perioperative anesthetic complications: major issues surrounding perioperative morbidity and mortality.* 10.1136/tsaco-2017-000113
11. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooij SE, van Munster BC. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging.* 2017 Jun;34(6):437-443. doi: 10.1007/s40266-017-0455-9.
12. Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, Seeberger MD, Monsch AU, Strebel SP, Steiner LA. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:555-9
13. Dubowitz JA, Sloan EK, Riedel BJ Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2017 Sep 11. doi: 10.1007/s10585-017-9862-x.
14. Non-analgesic effects of opioids: peripheral opioid effects on inflammation and wound healing. Stein C, Kuchler S. *Curr Pharm Des.* 2012;18(37):6053-69. Review.
15. Oderda GM, Evans RS, Lloyd J, Lipman A, Chen C, Ashburn M, Burke J, Samore M. Cost of opioid-related adverse drug events in surgical patients. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:276-83
16. Huguenard P, Laborit H. L'anesthésie facilitée par les synergies médicamenteuses Paris: Masson, 1951

17. Mulier, J.P. "Why and how to give opioid free anaesthesia (OFA). The Bruges approach." American Society of anesthesiologists Annual meeting, New Orleans. Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE. *Curr Pharm Des.* 2012;18(37):6034-42.
18. Chassot PG. Caractéristiques de l'anesthésie cardiaque . <http://www.pac4.ch/chapitre4/Remarqgener.html>
19. Guinot PG, Badoux L, Bernard E, Abou-Arab O, Lorne E, Dupont H. Central Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure Difference in Patients Undergoing Cardiac Surgery is Not Related to Postoperative Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:1190-1196.
20. Cook DJ, Rooke GA. Priorities in perioperative geriatrics. *Anesth Analg* 2003; 96:1823-36
21. Fischer et al. Hemodynamic Monitoring, Positive Inotropic and Vasoactive Drugs During Cardiac Surgery (EMOA) (EMOA). NCT02571920
22. Jokela RM, Ahonen JV, Tallgren MK, Marjakangas PC, Korttila KT. The effective analgesic dose of dexamethasone after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg.* 2009;109:607-15.
23. Girard C, Mauriat P, Goudeau JJ, D'Athis P, Bompard D, Dalmas JP, Fellahi JL, Lévy F, Longrois D, Parthiot JP; Anesthésie-Réanimation-Techniques en Chirurgie Cardiaque. Anaesthesia and intensive care for cardiac surgery in France: results of the three days national survey realised in 2001 by the club of Anaesthesia, Intensive Care and Technics in Cardiac Surgery (ARTECC)]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004 Sep;23(9):862-72
24. Bovill JG, Sebel PS, Stanley TH. Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology* 1984;61:731-55
25. Howie MB, Smith DF, Reilley TE, McSweeney TD, Silver M, Dasta JF, Reitz J. Postoperative course after sufentanil or fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:485-9
26. Miller DR, Wellwood M, Teasdale SJ, et al. Effects of anaesthetic induction on myocardial function and metabolism: A comparison of fentanyl, sufentanil, and alfentanil. *Can J Anaesth* 1988; 35:219
27. Forestier F, Hirschi M, Rouget P, Rigal JC, Videcoq M, Girardet P, Durand M, Maitresse B, Girard C, Lehot JJ, Du Grés B, Sellin M, Depoix JP, Janvier G, Longrois D. Propofol and sufentanil titration with the bispectral index to provide anesthesia for coronary artery surgery. *Anesthesiology.* 2003 Aug;99(2):334-46.
28. Jain U, Body SC, Bellows W, Wolman R, Mangano CM, Mathew J, Youngs E, Wilson R, Zhang A, Mangano DT. Multicenter study of target-controlled infusion of propofol-sufentanil or sufentanil-midazolam for coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 1996;85:522-35
29. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013 ;110:191-200
30. Megan Harless. Role of Esmolol in Perioperative Analgesia and Anesthesia: A Literature Review *AANA Journal* 2015 ; 83,3

31. Gelineau, Amanda M; King, Michael R.; Ladha, Karim S. MD, MSc; Burns, Sara M. MS; Houle, Timothy PhD; Anderson, T. Anthony MD, PhD Intraoperative Esmolol as an Adjunct for Perioperative Opioid and Postoperative Pain Reduction: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Anesth Analg* 2017 doi: 10.1213/ANE.0000000000002469.
32. Collard, V, Mistraletti G, Taqi, A et al. "Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy." *Anesthesia and analgesia* 2007 ; 105
33. Asouhidou I, Trikoupi A. Esmolol reduces anesthetic requirements thereby facilitating early extubation; a prospective controlled study in patients undergoing intracranial surgery. *BMC Anesthesiol* 2015 28;15:172
34. Cakırgöz MY, Taşdöğen A, Olguner C, Korkmaz H, Oğün E, Küçükebe B, Duran E. The effect of different doses of esmolol on hemodynamic, bispectral index and movement response during orotracheal intubation: prospective, randomized, double-blind study. *Rev Bras Anesthesiol* 2014 ;64:425-32
35. Daniel E Becker, Kenneth L Reed. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesth Prog* 2012; 59: 90–102
36. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP Jr, 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 retropubic prostatectomy. *Anesth Analg*. 1998;86:235-9
37. Hollmann MW, Durieux ME. *Anesthesiology*. 2000 Sep;93(3):858-75. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication ?
38. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, Hering W. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004;98:1050-5
39. De Oliveira GS Jr, Fitzgerald P, Streicher LF, Marcus RJ, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2012;115:262
40. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, Böttiger BW, Bauer H, Dijkgraaf MG, Durieux ME, Hollmann MW. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007;246:192-200
41. Gholipour Baradari A, Habibi MR, Habibi V, Nouraei SM. Administration of lidocaine to prevent cognitive deficit in patients undergoing coronary artery bypass grafting and valve plasty: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Feb;10(2):179-185. doi: 10.1080/17512433.2017.1266252. Epub 2016 Dec 15.
42. Gholipour Baradari A, Habibi MR, Habibi V, Nouraei SM. Administration of lidocaine to prevent cognitive deficit in patients undergoing coronary artery bypass grafting and valve plasty: a systematic review and meta-analysis.
43. Dobson GP. Organ arrest, protection and preservation: natural hibernation to cardiac surgery. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2004;139:469-85.
44. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Weibel S. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion

- for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 16;(7):CD009642.
45. R Ghafari, A Gholipour Baradari, A Firouzian, M Nouraei, M Aarabi, A Zamani and A Emami Zeydi Cognitive deficit in first-time coronary artery bypass graft patients: a randomized clinical trial of lidocaine versus procaine hydrochloriden. *Perfusion* 2012
 46. Klinger RY, Cooter M, Berger M, Podgoreanu MV, Stafford-Smith M, Ortel TL, Welsby IJ, Levy JH, Rinder HM, Newman MF, Mathew JP; Neurologic Outcomes Research Group (NORG) of The Duke Heart Center. Effect of intravenous lidocaine on the transcerebral inflammatory response during cardiac surgery: a randomized-controlled trial. *Can J Anesth* 2016 63:1223–1232
 47. Fiore AC, Naunheim KS, Taub J, Braun P, McBride LR, Pennington DG, Kaiser GC, Willman VL, Barner HB. Myocardial preservation using lidocaine blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1990;50:771-5
 48. Benowitz NL, Meister W. Clinical pharmacokinetics of lignocaine. *Clin Pharmacokinet.* 1978; 3:177–201,
 49. Waller ES. Pharmacokinetic principles of lidocaine dosing in relation to disease state. *J Clin Pharmacol.* 1981; 21:181–194.
 50. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP Jr, 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 retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998;86:235-9
 51. 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 Jan;106(1):11-8; discussion 5-6.
 52. Landow L, Wilson J, Heard SO, Townsend P, VanderSalm TJ, Okike ON, Pezzella TA, Pasque M. Free and total lidocaine levels in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Anesth* 1990;4:340-7
 53. Hsu YW, Somma J, Newman MF, Mathew JP. Population pharmacokinetics of lidocaine administered during and after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:931-6
 54. Jonkman K, Dahan A, van de Donk T, Aarts L, Niesters M, van Velzen M. Ketamine for pain. *F1000Res.* 2017; 20 :6
 55. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med* 2015;16:383-403
 56. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Hudetz AG, Pagel PS, Warltier DC. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:864-72
 57. Mulier JP. A randomized double blind study evaluating the effect of opioid free versus opioid anesthesia on postoperative pain and discomfort in 50 laparoscopic bariatric surgery patients
 58. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM: Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2013; 154:1140–9

59. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E: Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2019; 74:793–800
60. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J, Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators: Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA J Am Med Assoc* 2012; 307:1151–60
61. Wang G, Niu J, Li Z, Lv H, Cai H: The efficacy and safety of dexmedetomidine in cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2018; 13:e0202620
62. Duncan D, Sankar A, Beattie WS, Wijesundera DN: Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3:CD004126
63. Bakan M, Umutoğlu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, Salihoglu Z. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Rev Bras Anesthesiol* 2015;65:191-9
64. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth* 2014;112:906-11
65. De Windt AC, Asehnoune K, Roquilly A, Guillaud C, Le Roux C, Pinaud M, Lejus C. An opioid-free anaesthetic using nerve blocks enhances rapid recovery after minor hand surgery in children. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:521-5
66. Callesen T, Schouenborg L, Nielsen D, Guldager H, Kehlet H. Combined epidural-spinal opioid-free anaesthesia and analgesia for hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999;82:881-5
67. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, Yamada T, Rahman S, Hofer I, Kazanjian K, Sack J, Mahajan A, Lin A, Cannesson M. 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;125:1784-179
68. Gaszynski T. Opioid-free general anesthesia in patient with Steinert syndrome (myotonic dystrophy): Case report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4885
69. Naik BI, Tsang S, Knisely A, Yerra S, Durieux ME. Retrospective case-control non-inferiority analysis of intravenous lidocaine in a colorectal surgery enhanced recovery program. *BMC Anesthesiol.* 2017 Jan 31;17(1):16.
70. Plunkett A, Fahlgren M, McLean B, Munday D Opioid-free balanced anesthesia for cervical ganglionectomy subsequent to recent ultra rapid opioid detoxification. *Pain Med* 2009;10:767-7
71. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg.* 2001;92:352-7.
72. Bern S, Akpa BS, Kuo I, Weinberg G. Lipid resuscitation: a life-saving antidote for local anesthetic toxicity. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12:313-9

73. Ib Jammer, Nadine Wickboldt, Michael Sander, Andrew Smith, Marcus J. Schultz, Paolo Pelosi, Brigitte Leva, Andrew Rhodes, Andreas Hoeft, Bernhard Walder, Michelle S. Chew, Rupert M. Pearse. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:88–105
74. EW Ely, R Margolin, J Francis, *et al.* Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29 :1370-1379
75. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120:179–184.
76. Matthias Thielmann Vikram Sharma Nawwar Al-Attar Heerajnarain Bulluck Gianluigi Bisleri Jeroen JH Bunge Martin Czerny Péter Ferdinandy Ulrich H. Frey Gerd Heusch, Johannes Holfeld Petra Kleinbongard Gudrun Kunst Irene Lang Salvatore Lentini Rosalinda Madonna Patrick Meybohm Claudio Muneretto Jean-Francois Obadia Cinzia Perrino Fabrice Prunier Joost P.G. Sluijter Linda W. Van Laake Miguel Sousa-Uva Derek J. Hausenloy. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *European Heart J*; 38 :2392–2411
77. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526–2533
78. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M, Murphy GJ, Sellke FW, Shore-Lesserson L, von Heymann C, Ranucci M. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1458-1463.e1
79. Manu Shankar-Hari, Gary S. Phillips, Mitchell L. Levy, Christopher W. Seymour, Vincent X. Liu, Clifford S. Deutschman, Derek C. Angus, Gordon D. Rubenfeld, MD Mervyn Singer, for the Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:775-787.
80. James MF. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009 Oct;103(4):465-7. doi: 10.1093/bja/aep242.