

Analgetyki miejscowe – współczesne spojrzenie na działania niepożądane i pozaanalgetyczne

Część 2. Działania niepożądane analgetyków miejscowych

Local analgesics – contemporary look for side and off-analgesic effects

Part 2. Local analgesics - contemporary look for side and off-analgesic effects

Katarzyna Skrypnik, Damian Skrypnik, Katarzyna Dettlaff, Barbara Marciniak

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

W roku 1860 dokonano ekstrakcji kokainy z liści koki, a pierwszą operację przy użyciu znieczulenia miejscowego przeprowadził Koller w roku 1884, natomiast syntetyczne analgetyki miejscowe otrzymano na przełomie XIX i XX wieku. Leki miejscowo znieczulające dzieli się na naturalne i syntetyczne oraz krótko, średnio i długodziałające. Ich mechanizm działania polega na zahamowaniu procesu depolaryzacji błony komórki nerwowej. Zahamowanie procesu przewodzenia pobudzenia komórkowego jest główną przyczyną działań niepożądanych analgetyków miejscowych, które pochodzą głównie z układu nerwowego i sercowo-naczyniowego. Do innych działań niepożądanych analgetyków miejscowych należy przede wszystkim ich wpływ na ciążę i noworodka. Leczenie działań niepożądanych leków miejscowo znieczulających opiera się na podtrzymaniu czynności życiowych organizmu pacjenta, zwłaszcza w zakresie funkcji układu sercowo-naczyniowego. W ostatnim czasie zwraca się uwagę na działania pozaanalgetyczne leków miejscowo znieczulających, w szczególności ich właściwości antybakteryjne. (*Farm Współ 2011; 4: 151-156*)

Słowa kluczowe: analgetyki miejscowe, znieczulenie miejscowe, działania niepożądane

Abstract

In 1860 cocaine was extracted from the coca leaf. The first operation in local analgesia was performed in 1884 by Koller. In turn of XIX and XX century next synthetic local analgesics were generated. Local analgesics are divided into natural and synthetic; short, medium and long-acting. Their mechanism of action is to interrupt the process of nerve cell membrane depolarization. Inhibition of cell excitation conduction process is the main reason of local analgesics side effects, which symptoms are mainly from the nervous and cardiovascular system. Other side effects of local analgesics are their impact on pregnancy and newborn. Treatment of local analgesics side effects is based on maintaining the patient's vital signs, especially the function of the cardiovascular system. Recently, attention is drawn to off-analgetic antibacterial effects of local analgesics. (*Farm Współ 2011; 4: 151-156*)

Keywords: local analgesics, local analgesia, side effects

Działania niepożądane analgetyków miejscowych

Przyczyny występowania działań niepożądanych analgetyków miejscowych

Działania niepożądane leków miejscowo znieczulających wynikają głównie z zahamowania procesu przewodzenia pobudzenia komórkowego. Mogą one wystąpić w następnym:

- zbyt wysokiego stężenia środka we krwi,
- zastosowania adrenomimetyku jako leku zwężającego naczynia,
- reakcji alergicznych [9]

Przyczyny zbyt wysokiego stężenia leku we krwi są trojaki:

- pomyłkowe wstrzyknięcie donaczyniowe leku (dożylnie, rzadziej dotętnicze),
- szybkie wchłanianie, wynikające m.in. ze stosowania analgetyków miejscowych bez dodatkowych leków kurczących naczynia krwionośne,
- podanie zbyt dużej dawki leku [9]

Działania niepożądane środka miejscowo znieczulającego pojawiają się w ciągu 5 - 10 minut od zakończenia iniekcji, a w przypadku podania dożylnego - natychmiast [9].

Objawy zatrucia lekami miejscowo znieczulającymi występują przede wszystkim w układach i narządach, w których pod wpływem tych leków zachodzi proces zahamowania przewodzenia nerwowego: ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i układzie krwionośnym.

Objawy zatrucia analgetykami miejscowymi pochodzące z OUN.

Analgetyki miejscowe łatwo przechodzą przez barierę krew - mózg. Objawy ostrzegawcze zatrucia tymi lekami to w kolejności występowania: brak czucia na wargach i języku, metaliczny smak w ustach, senność, zawroty głowy, zaburzenia słuchu i wzroku, zamazana mowa, dreszcze, drżenie mięśni twarzy i kończyn. Objawy ostrzegawcze poprzedzają drgawki [10].

Wpływ depresyjny analgetyków miejscowych na centralny układ nerwowy jest dawkozależny [14]. W pierwszym okresie przyczyną objawów zatrucia jest zablokowanie kanałów sodowych w neuronach hamu-

jących. W efekcie wywołuje to objawy pobudzenia. W późniejszym okresie (ciężkie zatrucie) prezentowane są objawy wywołane porażeniem dużej części OUN. W lżejszych przypadkach są to: niepokój, wielomówność, drżenia, wymioty, stany lękowe, uspokojenie, dezorientacja, splątanie. W cięższych przypadkach natomiast dochodzi do drgawek klonicznych lub toniczno-klonicznych oraz do porażenia ośrodkowego i naczynioruchowego [9,11,15].

Badano wpływ bupiwakainy na regenerujące się neurony warstwy zwojowej siatkówki, neurony zwojowe korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych i neurony współczulne wyizolowane z kurcząt. Odkryto, że bupiwakaina powoduje zniszczenie stożka wzrostu włókna nerwowego oraz zniszczenie neurytu. Efekt ten jest jednakowy dla wszystkich trzech użytych w badaniu typów włókien [16]. Po usunięciu bupiwakainy zaobserwowano niewielką regenerację komórek nerwowych, której nie udało się zintensyfikować poprzez dodanie czynnika wzrostu nerwów (NGF) [17].

Dawkozależny efekt neurotoksyczny bupiwakainy na wyizolowane neurony zaobserwowano również w wypadku komórek szczurzych [18] i mysich [19]. Ciekawym wydaje się fakt, iż niektóre wyciągi z ziół chińskich (Shenfu), zmniejszają *in vitro* neurotoksyczny wpływ bupiwakainy na neurony mysie oraz *in vivo* na neurony szczurze [18,19].

W ostatnich latach wielu badaczy koncentrowało się na porównaniu właściwości neurotoksycznych dwóch najczęściej stosowanych analgetyków miejscowych – lidokainy i bupiwakainy. Na przykład udowodniono na modelu szczurzym, że podana dooponowo bupiwakaina jest mniej neurotoksyczna niż lidokaina [20]. Obszarem największej neurotoksyczności podanej dooponowo bupiwakainy są korzenie tylne nerwów rdzeniowych oraz istota biała tylna [21]. Porównując neurotoksyczny wpływ bupiwakainy i lidokainy na neurony ludzkie dowiedziono, że ta właściwość analgetyków amidowych jest zależna od specyficznych mechanizmów wewnątrzkomórkowych, a nie od blokowania kanałów sodowych [22].

Objawy zatrucia analgetykami miejscowymi pochodzące z układu krążenia.

Pod wpływem leków miejscowo znieczulających dochodzi m.in. do hamowania przewodzenia pobudzenia w sercu. Skutkiem tego jest ujemne działanie inotropowe, dromotropowe, batmotropowe i wydłużenie okresu refrakcji [15]. Prowadzi to do bradykardii

lub do bloku przedsionkowo-komorowego. W efekcie dochodzi do zatrzymania akcji serca i drgawek wywołanych niedotlenieniem [11]. Asystolię może wywołać nawet tak mała dawka bupiwakainy, jak 1,1 mg/kg masy ciała [23]. Adrenalina będąca dodatkiem do środków znieczulenia miejscowego może spowodować m.in. przyspieszenie akcji serca [24].

Do naczyniowych działań niepożądanych analgetyków miejscowych zaliczyć można rozszerzanie naczyń krwionośnych i obniżanie ciśnienia tętniczego (nie dotyczy kokainy), lecz taki efekt wywołują dopiero bardzo duże dawki analgetyków miejscowych [9]. Dawki powodujące drgawki upośledzają krążenie tylko nieznacznie [12]. Leki znieczulenia miejscowego mają również pośredni wpływ na układ krążenia poprzez blokowanie przewodnictwa w autonomicznych włóknach nerwowych [12]. Krążeniowe efekty toksyczne analgetyków miejscowych, zwłaszcza bupiwakainy, wmagają: hiperkaliemia, hipoksja i hiperkapnia. [11]

Czyste stereoizomery S(-) ropiwakainy i bupiwakainy (lewobupiwakaina) dzięki łatwiejszej dysocjacji od kanału sodowego cechują się mniejszą neuro- i kardiotoxycnością. Jednak zarówno lewobupiwakaina jak i ropiwakaina wykazują podobny profil kliniczny do racemicznej bupiwakainy. Mniejsza toksyczność izomerów lewoskrętnych jest istotna w przypadku zabiegów o podwyższonym ryzyku wystąpienia układowej toksyczności leku wynikającym z możliwości jego przedawkowania lub przypadkowej iniekcji donaczyniowej, co może mieć miejsce na przykład podczas zabiegu nadoponowej blokady nerwu [25].

Środki wolno dysocjujące z kanału sodowego - cechujące się większą siłą działania (np. bupiwakaina) mają bardziej depresyjny wpływ na układ krążenia, niż środki szybciej dysocjujące - o mniejszej sile działania (np. lidokaina). Za powolną dysocjację od kanału sodowego w przypadku bupiwakainy odpowiada enantiomer R(+) mieszaniny racemicznej [10].

Reakcje alergiczne.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne są przyczyną mniej niż 1% powikłań po wykonaniu znieczulenia miejscowego [24]. Reakcje alergiczne występujące po podaniu środków miejscowo znieczulających to przede wszystkim: wysypka, napad astmy, reakcja anafilaktyczna. Najczęściej są wywoływane przez środki o budowie estrowej [9]. U osób z podejrzeniem chorób alergicznych przed podaniem analgetyków miejscowych należy wykonać próbę uczuleniową [15].

Wiele reakcji alergicznych po podaniu leków miejscowo znieczulających jest wywołanych obecnością środków konserwujących oraz antyoksydantów (bisiarczyny) [14].

Inne działania niepożądane analgetyków miejscowych

Analgetyki miejscowe prowadzą do spadku pobudliwości i napięcia mięśni gładkich i szkieletowych. W wysokich stężeniach mogą działać hamująco na przewodnictwo w złączu nerwowo-mięśniowym [15].

Nie wolno także zapominać o toksyczności niektórych metabolitów leków miejscowo znieczulających. Na przykład niebezpieczne są metabolity lidokainy: monoetyloglicynian ksylidyny i glicynian ksylidyny, zwłaszcza w przypadkach ciągłego wlewu dożylnego i częstego powtarzania dawek lidokainy. Metabolit priloekainy, o-toluidyna, może utleniać żelazo hemoglobiny z Fe^{2+} do Fe^{3+} , co upośledza transport tlenu przez hemoglobinę. Jeżeli ilość hemoglobiny z Fe^{3+} , zwanej methemoglobiną, przekroczy 1% hemoglobiny całkowitej, powstaje stan nazywany methemoglobinem [14].

Ryzyko działań niepożądanych leków miejscowo znieczulających zależy w dużej mierze od stopnia ich wchłaniania i stężenia we krwi, co z kolei jest zależne m.in. od miejsca wstrzyknięcia leku. Wspomniane ryzyko jest największe w wypadku blokady międzybrowej, mniejsze w wypadku znieczulenia zewnątrzoponowego i blokady splotu barkowego, a najmniejsze dla znieczulenia nerwów obwodowych [10].

Działania niepożądane analgetyków miejscowych w ciąży.

Bupiwakaina i lidokaina podane kobiecie ciężarnej w ciągłym wlewie do przestrzeni nadtwardówkowej przechodzą przez łożysko. Efekt ten jest mniejszy dla bupiwakainy w porównaniu do lidokainy, gdyż bupiwakaina silniej wiąże się z białkami osocza i jest w większym stopniu zjonizowana w fizjologicznym pH. Po przejściu przez łożysko bupiwakaina i lidokaina wiążą się głównie z kwasowymi alfa-1-glikoproteinami i beta-2-globulinami, których we krwi płodu jest niewiele. Obecnie nie ma dowodu, iż w wątrobie płodu zachodzi metabolizm leków miejscowo znieczulających. Nie udowodniono także inaktywacji analgetyków miejscowych przez łożysko [26].

Miejskowe analgetyki mogą oddziaływać depresyjnie na płód i noworodka, gdyż przechodzą przez łożysko stosunkowo szybko. Po podaniu zewnątrzoponowym ich obecność we krwi matki i płodu wykrywa się po czasie od 3 do 5 minut, zaś maksymalne stężenie substancje te uzyskują po 15 minutach. Pomimo, że stężenie bupiwakainy i lidokainy we krwi matki po podaniu podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym jest niewielkie, leki te lub ich metabolity są znajdowane nie tylko we krwi, ale również w soku żołądkowym i moczu noworodka [26].

Analgetyki miejscowe wywierają działanie toksyczne także na układ sercowo-naczyniowy (bradycardia) i układ nerwowy (depresja nerwowa) matki i płodu. Bupiwakaina rzadziej wywołuje epizody hipotensji u matek, niż lidokaina z epinefryną podana nadtwardówkowo [26]. Adrenalina dodawana do preparatów analgetyków miejscowych może opóźnić pierwszą fazę akcji porodowej i zmniejszyć przepływ łożyskowy, powodować zmniejszony przepływ leków z płodu do matki i niedotlenienie płodu [25]. Jednak bupiwakaina i lidokaina stosowane dooportunowo lub zewnątrzoponowo w klinicznych dawkach rzadko wpływają na wynik testu Apgar [26].

Badając wpływ bupiwakainy i lewobupiwakainy na kurczliwość macicy u szczerów ciężarnych i nie ciężarnych zaobserwowano, że bupiwakaina wywiera dawkozależny efekt hamujący na kurczliwość myometrium. Stan macicy (ciąża lub jej brak) nie ma wpływu na ten efekt [27].

Interakcje leków miejscowo znieczulających.

Jednoczesne podanie leków sedacyjnych i opioidów wraz z analgetykami miejscowymi bardzo łatwo doprowadza do depresji oddechowej, zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych [14]. Analgetyki miejscowe nasilają działanie środków porażających przekąźnictwo w płycie nerwowo-mięśniowej i niektórych leków przeciwartymicznych [15].

Dodanie bupiwakainy do mieszaniny lidokainy z epinefryną obniża właściwości analgetyczne tej mieszaniny, ale jednocześnie wydłuża jej czas działania. [28]. Neostygmina i bupiwakaina podane dooportunowo cechują się przeciwnym wpływem na aktywność nerwów współczulnych: neostygmina podwyższa aktywność nerwów współczulnych, natomiast bupiwakaina obniża. Podanie dooportunowe obu substancji jednocześnie powoduje zniesienie ich działania na nerwy współczulne [29].

Leczenie działań niepożądanych leków miejscowo znieczulających.

Najistotniejszym postępowaniem w wypadku wystąpienia działań niepożądanych leków miejscowo znieczulających jest podanie pacjentowi tlenu do oddychania, co zapobiega hipoksji i anoksji. Jeśli wystąpi zatrzymanie akcji serca, niezbędne jest wykonanie zewnętrznego masażu serca z jednoczesnym oddechem zastępczym. Jeżeli w przeciągu 2 minut masaż serca nie wywoła skutku, zaleca się podanie dożylnie 0,5-1,0 mg epinefryny [14].

W wypadku wystąpienia drgawek pod wpływem analgetyków miejscowych dobry efekt leczniczy wywołuje powtarzane podawanie chlorku suksametonium. Jeżeli drgawki nie są wywołane zatrzymaniem krążenia i będącym jego wynikiem niedotlenieniem, należy podać dożylnie 10-20 mg diazepam [14]. Jeżeli doszło do zatrucia epinefryną lub innym lekiem wazopresyjnym podanym razem z analgetykami miejscowymi, należy podać dożylnie lek β -adrenolityczny, najlepiej kardioselektywny β_1 -bloker. W pewnych wypadkach zaleca się podanie β_1 -blockera profilaktycznie razem z epinefryną [14]. W wypadku znacznego wzrostu ciśnienia krwi zaleca się podanie leku wazodylatoryjnego, a gdy dojdzie do migotania komór konieczna jest defibrylacja [11].

W leczeniu reakcji alergicznych występujących po podaniu analgetyków miejscowych należy podać lek przeciwhistaminowy (H_1 -bloker) oraz glikokortykosteroid. We wstrząsie anafilaktycznym należy dodatkowo podać epinefrynę dożylnie w dawce 0,5-1,0 mg. Ze względu na to, że reakcje alergiczne wywoływały głównie analgetyki miejscowe typu estrowego, doszło do wyraźnego spadku ich znaczenia [11].

Działania pozaanalgetyczne leków miejscowo znieczulających

Lidokaina, jeden z głównych leków miejscowo znieczulających, jest stosowana również jako lek przeciwartymiczny. Należy ona do klasy I B leków antyarytmicznych – tylko w niewielkim stopniu wpływa na czas trwania potencjału czynnościowego serca. Działa ona hamująco na: automatyzm pracy serca (spontaniczną depolaryzację) i szybki potencjał czynnościowy; zmniejsza szybkość depolaryzacji oraz przewodzenia pobudzenia, czas trwania potencjału czynnościowego, czas trwania efektywnej refrakcji oraz siłę skurczu. Powoduje wydłużenie całkowitego czasu

trwania refrakcji. Nie wpływa natomiast na potencjał spoczynkowy i na powolny potencjał czynnościowy. Oddziałuje głównie na komory i w niewielkim stopniu na przedsińki [11].

Intrygującą cechą środków miejscowo znieczulających są ich zdolności antybakteryjne i przeciwgrzybicze [30]. Antybakteryjny mechanizm działania środków miejscowo znieczulających polega na zaburzeniu przepuszczalności błony komórkowej mikroorganizmów, co doprowadza do wycieku składników komórki i do jej lizy [31]. Wykazano, że bupiwakaina i lidokaina mają znacznie większe zdolności unicestwiania mikroorganizmów, niż ropiwakaina [31,32], natomiast analiza porównawcza wykazała przewagę siły działania antybakteryjnego bupiwakainy nad lidokainą [33] oraz izomeru prawoskrętnego bupiwakainy nad lewoskrętnym [34], bupiwakainy nad morfiną [35] oraz bupiwakainy nad petydyną [36].

Efektem najnowszych badań [37] jest odkrycie synergizmu bupiwakainy oraz niektórych związków leczniczych. I tak np.: dodatek bupiwakainy do środków leczniczych zawierających sulfodiazynę i srebro *ad usum externum* zwiększa ich właściwości antybakteryjne i zdolność zapobiegania infekcjom ran skóry; dodatek sufentanylu intensyfikuje działanie bakteriobójcze bupiwakainy, lecz w stosunku do ropiwakainy wykazuje efekt antagonistyczny [38].

Jeszcze inne badania [39] wykazały oprócz działania antybakteryjnego analgetyków miejscowych także ich działanie przeciwgrzybicze w stosunku do flory mikrobiologicznej jamy ustnej. Ponadto potwierdzono eksperymentalnie, że bupiwakaina posiada właściwości

bakteriobójcze w stosunku do *Staphylococcus aureus* oraz do flory ludzkiej skóry [40,41].

Innym interesującym faktem jest odkrycie, że środki miejscowo znieczulające wpływają także na układową i lokalną pooperacyjną odpowiedź zapalną. Mechanizmy tego zjawiska nie zostały jednak dotąd w pełni wyjaśnione [42].

Reasumując, przez ponad stulecie (tj. od wprowadzenia do lecznictwa pierwszych syntetycznych leków miejscowo znieczulających) zgromadzono na temat tej grupy leków obszerną wiedzę i zsyntetyzowano nowe pochodne o wybranych, bardziej pożądanym właściwościach. Jednakże najbardziej cenną wydaje się znajomość interakcji analgetyków miejscowych z innymi lekami oraz ich działań niepożądanych. Wiadomości te bowiem są niezbędne do prowadzenia skutecznego i bezpiecznego znieczulenia, w tym także u ciężarnych pacjentek.

Adres do korespondencji:

Damian Skrypnik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadcisnienia Tętniczego
ul. Szamarzewskiego 84; 60-569 Poznań

☎ (+48 22) 627 39 86

✉ damian.skrypnik@gmail.com

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Falk SA, Fleisher LA. Overview of anesthesia and anesthetic choices. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-anesthesia-and-anesthetic-choices?source=search_result&search=anesthesia&selectedTitle=1%7E150; Dostęp: 05.03.2012.
2. Lett Z. Anesthesia past, present and future. sunzi.lib.hku.hk/hkjo/view/19/1900125.pdf; Dostęp: 27.02.2012.
3. Historia anestezjologii na świecie i w Polsce. <http://www.anest.eu/>; Dostęp: 03.03.2012.
4. Wien R, Gilowski Ł, Kędzia A, et al. Ropiwakaina – przyszłość w stomatologii? *Dent Med Probl* 2005;42:143-7.
5. Ruetsch Y, Boni T, Borgeat A. From Cocaine to Ropivacaine: The History of Local Anesthetic Drugs. *Curr Top in Med Chem* 2001;1:175-82.
6. Paweł T, Wnukiewicz J, Bołejo A, et al. Seweryn Perkowski- współtwórca metody znieczulenia miejscowego. *Dent Med Probl* 2005;42:689-92.
7. Tijanić M. Historical development of local anesthetics used in stomatology. *Acta Stomatol* 2003;19:173-7.

8. Vardangan R, Hruby VJ. *Synthesis of Essential Drugs*. Elsevier, 2006.
9. Kostowski W, Herman Z. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Warszawa: PZWL; 2007.
10. Kruszyński Z. *Podstawy anestezjologii i intensywnej terapii*. Poznań: PZWL; 2006.
11. Mutschler E. *Farmakologia i toksykologia*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2004.
12. Zając M, Pawełczyk E, Jelińska A. *Chemia leków*. Poznań: Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego; 2006.
13. Scholz A. Mechanisms of local anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth* 2002;89:52-61.
14. Becker DE. *Essentials of local Anesthetic Pharmacology*. *Anesth Prog* 2006;53:98-109.
15. Janiec W. *Kompendium farmakologii*. Warszawa: PZWL; 2005.
16. Saito S. Neurotoxicity of local anesthetics, effects on growing neurites and growth cones. *J Anesth* 2007;21:535-7.
17. Inas A, Radwan M, Saito S, et al. The Neurotoxicity of Local Anesthetics on Growing Neurons, A Comparative Study of Lidocaine, Bupivacaine, Mepivacaine, and Ropivacaine. *Anesth Analg* 2002;94:319-32.
18. Qiang Liu W, Yanhong L, Chong L, et al. Shenfu injection reduces toxicity of bupivacaine in rats. *Chinese Med J* 2003;116:1382-5.
19. Lize X, Qiang W, Mu-Yun L, et al. Shenfu injection attenuates neurotoxicity of bupivacaine in cultured mouse spinal cord neurons. *Chinese Med J* 2007;120:1958-62.
20. Sakura S, Kirihara Y, Muguruma T, et al. The comparative neurotoxicity of intrathecal lidocaine and bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 2005;101:541-7.
21. Takenami T, Yagishita S, Murase S, et al. Neurotoxicity of intrathecally administered bupivacaine involves the posterior roots/posterior white matter and is milder than lidocaine in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:464-72.
22. Wojtczak J. Comparative Neurotoxic Effects of Lidocaine and Bupivacaine in Human Neuronal SH-SY5Y Cells. *Annual Meeting American Society of Anesthesiologists Abstracts* 2000;A-742.
23. Levisky M, Miller M: Cardiovascular collapse from low dose bupivacaine. *Can J Clin Pharmacol* 2005;12:e240- 5.
24. Säkkinen J, Hupponen M, Suuronen R. *Komplikacje przy znieczuleniu miejscowym- skrót artykułu z czasopisma stomatologicznego Tandläkartidningen; Finlandia. Tłumaczenie: Gawska A. Mag Stomatol* 2006;1.
25. Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine, are they clinically different? *Best Pract & Research Clin Anaesthesiol* 2005;19:247-68.
26. Fernandez C, Kuczkowski K. Transplacental drug transfer. *Anest Ratow* 2009;3:416-39.
27. Zi-Gang L, Zhou L, Tang H. Effects of levobupivacaine and bupivacaine on rat myometrium. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006;7:757-62.
28. Oka S, Shimamoto C, Kyoda N, et al. Comparison of lidocaine with and without bupivacaine for local dental anesthesia. *Anesth Prog* 1997;44:83-6.
29. Pan H, Song H, Eisenach J. Effects of Intrathecal Neostigmine, Bupivacaine, and Their Combination on Sympathetic Nerve Activity in Rats. *Anesth* 1998;88:481-6.
30. Eldor J. The Antibacterial and Antifungal Effects of Bupivacaine Wound Analgesia. *Reg Anesth* 2009;14:1-14.
31. Johnson S, Saint John B, Dine A. Local anesthetics as antimicrobial agents. *Surg Infect* 2008;9:205-13.
32. Aydin O, Eyigor M, Aydin N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *Eur J Anaesth* 2001;18:687-94.
33. Noda H, Saionji K, Miyazaki T. Antibacterial activity of local anesthetics. *Masui* 1990;39:994-1001.
34. Hodson M, Gajraj R, Scott N. A comparison of the antibacterial activity of levobupivacaine vs. bupivacaine, an in vitro study with bacteria implicated in epidural infection. *Anaesth* 1999;54:699-702.
35. Rosenberg P, Renkonen O. Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine. *Anesth* 1985;62:178-9.
36. Grimmond T, Brownridge P. Antimicrobial activity of bupivacaine and pethidine. *Anaesth Intensive Care* 1986;14:418-20.
37. Kleinbeck K, Bader R, Kao W. Concurrent in vitro release of silver sulfadiazine and bupivacaine from semi-interpenetrating networks for wound management. *J Burn Care Res* 2009;30:98-104.
38. Tamanai-Shacoori Z, Shacoori V, Vo Van J, et al. Sufentanil modifies the antibacterial activity of bupivacaine and ropivacaine. *Can J Anaesth* 2004;5:911-4.
39. Pelz K, Wiedmann-Al-Ahmad M, Bogdan C, et al. Analysis of the antimicrobial activity of local anaesthetics used for dental analgesia. *J Med Microbiol* 2008;57:88-94.
40. Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of 0.5% bupivacaine with preservatives on microorganisms in the human skin flora. *Reg Anesth* 1997;22:178-84.
41. Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. *Reg Anesth* 1996;21:239-42.
42. Beloeil H, Mazoit J. Effect of local anesthetics on the postoperative inflammatory response. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:231-7.