

Analgetyki miejscowe – współczesne spojrzenie na działania niepożądane i pozaanalgetyczne

Część 1 – Historia analgetyków miejscowych

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

Part 1 – History of local analgesics

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. 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 2012; 5: 83-89*)

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 2012; 5: 83-89*)

Keywords: local analgesics, local analgesia, side effects

Historia analgezji miejscowej

Analgezja jest podstawową składową złożonego procesu anestezji. Należy ją rozumieć jako wszelkiego rodzaju działania mające na celu uniewrażliwienie

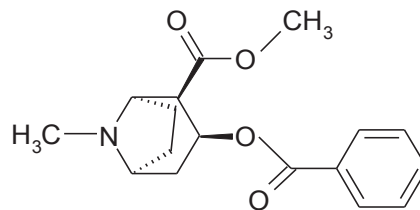
pacjenta na ból występujący zwłaszcza w skutek ingerencji chirurgicznej. We współczesnej medycynie cel ten osiąga się przede wszystkim za pomocą leków znieczulających ogólnie lub miejscowo. Z dwóch

wymienionych grup leków ta druga tj. leki znieczulenia miejscowego, w ostatnim czasie zyskują znacznie na popularności [1].

Analgezya wkroczyła w czasy nowożytne za sprawą Amerykanina Crawforda Williamsona Longa (1815-1878), który 30 marca 1842 r. przeprowadził operację usunięcia guza szyi używając do znieczulenia eteru. Pacjent przeżył operację, lecz pełen obaw i niepewności Long nie opublikował doniesień o swoim sukcesie. 10 grudnia 1844 r. dentysta Horacy Wells (1815-1848) wykonał pokazowy zabieg ekstrakcji zęba używając do znieczulenia podtlenku azotu. Zabieg ten, jak i kolejne podobne, były spektakularnym osiągnięciem ówczesnej analgezji. Kolejne lata przynosiły coraz to nowsze analgetyki i popularyzację tych już odkrytych. I tak w 1846 r. stomatolog William Thomas Greek Morton (1818-1868) znieczulił swojego pacjenta przy pomocy eteru. Sława, jaką dzięki temu zdobył, pozwoliła mu, w przeciwieństwie do Longa, upowszechnić zastosowanie eteru. W 1847 r. profesor medycyny, ginekolog James Young Simpson (1811-1870) zastosował chloroform do znieczulenia porodu. W roku 1848 po raz pierwszy zastosowano chlorek etylu. Współczesny Longowi i Simpsonowi brytyjski lekarz John Snow (1813-1858) napisał pierwszy nowoczesny podręcznik anestezjologii.[2]

Do polskiej medycyny nowoczesna analgezya wkroczyła za sprawą chirurga Ludwika Bierkowskiego, który 6 lutego 1847 r. w Krakowie po raz pierwszy na ziemiach polskich zastosował eter [3].

Początek analgezji miejscowej datować należy na rok 1850, kiedy to Austriak Karl von Scherzer sprowadził do Europy wystarczającą ilość liści koki (*Erythroxylon coca*) by umożliwić izolację kokainy [4]. Pierwsza operacja z zastosowaniem znieczulenia miejscowego została wykonana przez jego rodaka Karla Kellera w 1884 r., kiedy to podano kokainę do oka pacjenta. Jednak wiele skutków ubocznych oraz właściwości uzależniające tej substancji doprowadziły do kryzysu analgezji miejscowej z zastosowaniem naturalnej kokainy. Przełomem było otrzymanie w 1891 r. czystej kokainy syntetycznej [5], której wzór przedstawiono na rycinie 1.



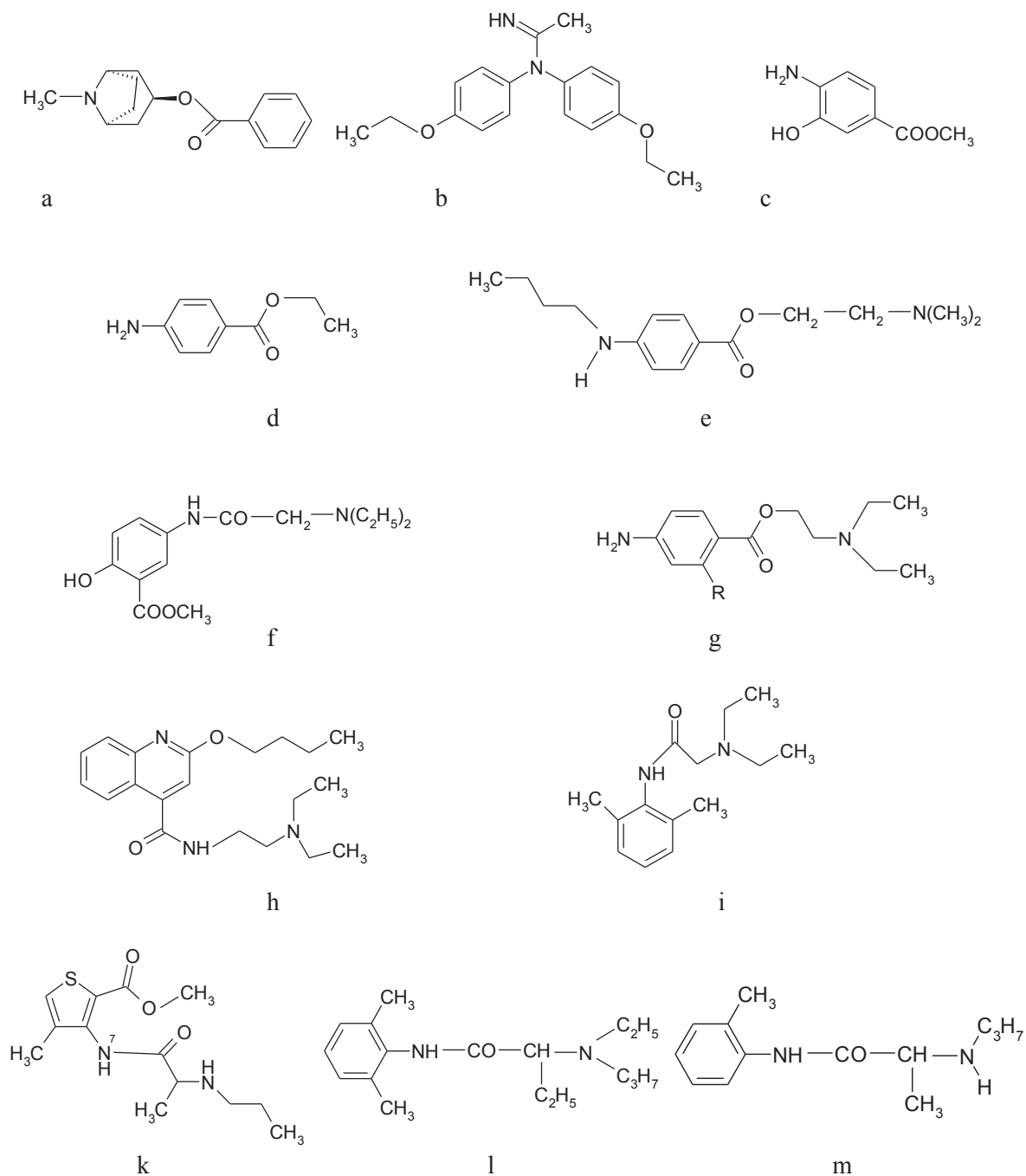
Rycina 1. Wzór kokainy[12]

Figure 1. Chemical formula of cocaine [12]

Między 1891 a 1933 r. udało się otrzymać nowe syntetyczne aminoestry służące do znieczulenia miejscowego, takie jak: tropokaina, holokaina, ortoform, benzokaina, tetrakaina (rycina 2. a, b, c, d, e). W latach 1898 – 1972 otrzymano również nirwakainę, prokainę, chloropokainę, cinchokainę, lidokainę, prilokainę, etidokainę i artikainę (rycina 2. f, g, h, i, k, l, m). Wszystkie te leki cechuje mniejsza od kokainy toksyczność, zwłaszcza dla centralnego układu nerwowego i układu sercowo – naczyniowego [5].

Kolejną ważną postacią w rozwoju analgezji miejscowej był polski chirurg – Seweryn Perkowski (1845-1907), który w 1888 r. w czasopiśmie „Medycyna” ogłosił pracę pt. „O znieczuleniu miejscowym i środkach miejscowo znieczulających”. Opisał w niej znieczulające działanie sterylizowanej wody podanej podskórnie. Niestety, wyników swoich spostrzeżeń nie ogłosił w pismach o zasięgu międzynarodowym, jak również nie kontynuował badań nad swym odkryciem. Z tego powodu należy go uznać za prekursora metody znieczulenia miejscowego, natomiast za jej twórcę – Karola Ludwika Schleicha. Ten niemiecki chirurg do podawanej podskórnie wody dodawał różnie ilości chlorku sodu, kokainy, morfiny i kwasu karbolowego, uzyskując środki znieczulające o różnej sile działania. Eksperymentował z nimi na samym sobie, swoich asystentach i pacjentach. Wyniki swoich badań ogłosił w 1894 r. na Zjeździe Chirurgów Niemieckich w Berlinie (za co został wyśmiany i wyrzucony z sali). Wspomnieć należy, że poprzednikiem obu powyższych chirurgów był Richard Leibreich, który jednak znieczulające działanie wstrzykniętej podskórnie sterylizowanej wody uzyskał tylko na zwierzętach nie próbując zastosowania tej metody u ludzi [6].

Bezpośredni wkład w pracę Schleicha mieli dwaj Polacy: Stanisław Przybyszewski, który uwzględnił rolę „ganglionów” (zwojów nerwowych) w tłumieniu prze-



Rycina 2. Wzory strukturalne analgetyków miejscowych: tropokaina (a), holokaina (b), ortoform (c), benzokaina (d), tetrakaina (e), nirwakaina (f), chloroprocaina (g), cinchokaina (h), lidokaina (i), prilokaina (k), etidokaina (l), artikaina (m) [12]

Figure 2. Structural formulas of local anesthetics: tropocaine (a), holocaine (b), ortoform (c), benzocaine (d), tetracaine (e), nirwacaine (f), chloroprocaine (g), cinchocaine (h), lidocaine (i), prilocaine (k), etidocaine (l), artocaine (m) [12]

wodnictwa bólowego oraz prof. Jan Mikulicz-Radecki, europejskiej sławy autorytet chirurgii, który w roku 1904 na Zjeździe Chirurgów Niemieckich w Berlinie doprowadził do całkowitej rehabilitacji Schleicha [6].

Faktem przełomowym dla metody znieczulenia miejscowego było wynalezienie strzykawki przez Charles'a Gabriela Provaza lub Aleksandra Wooda w 1853 r. Do dziś trwają spory o to, kto jest wynalazcą tego genialnego w swej prostocie urządzenia. Od tego momentu znieczulenie miejscowe można podzielić na powierzchniowe, gdy środek podawany jest na skórę lub błonę śluzową, oraz przewodowe i nasiękowe tj. poprzez podanie środka za pomocą strzykawki pod skórę lub błonę śluzową [6].

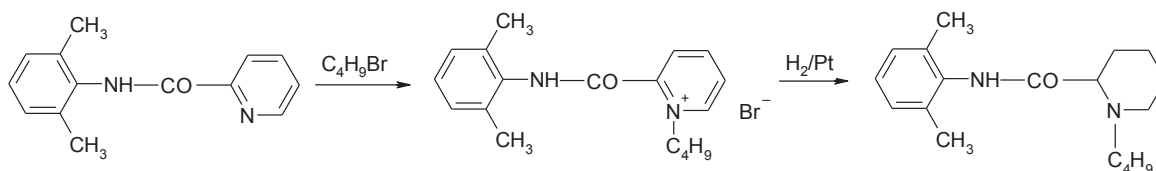
W drugiej połowie XX wieku nastąpił gwałtowny rozwój środków znieczulających zawierających w swej budowie ugrupowanie amidowe. W roku 1957 Bo af Ekenstam zsyntetyzował analgetyki długodziałające: bupiwakainę i mepiwakainę [7]. Bupiwakaina jest chemicznie podobna do mepiwakainy. Jedyną różnicą jest zastąpienie podstawnika N-metylowego w pierścieniu piperydyny podstawnikiem N-butylovym. Opracowane zostały dwie metody syntezy bupiwakainy (rycina 3.). W pierwszej substratem jest α -picolino-

2,6-ksylidyna. Jej alkilacja z bromkiem butylu daje odpowiednią sól pirydyny, która ostatecznie jest redukowana przez wodór przy użyciu katalizatora – tlenku platyny, w pochodną piperydyny – bupiwakainę. Druga metoda opiera się na reakcji chlorku kwasu piperydyno-2-karboksyowego z 2,6-dimetyloaniliną. Powstający amid jest następnie alkilowany przez bromek butylu do bupiwakainy [8].

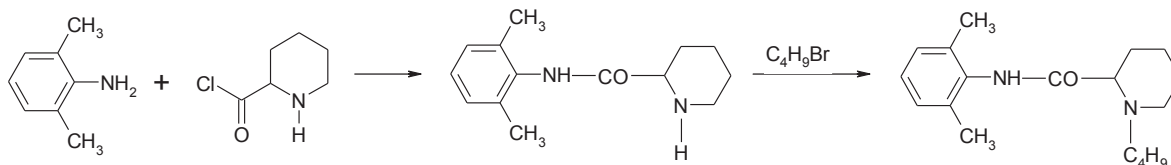
Bupiwakaina po raz pierwszy została zastosowana do znieczulenia miejscowego w roku 1958, natomiast wprowadzono ją na rynek w roku 1965. Spośród leków znieczulających miejscowo wyróżnia się ona długim czasem działania. Jej początkowo szerokie zastosowanie zostało częściowo ograniczone ze względu na właściwości toksyczne w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. Jednocześnie liczne badania eksperymentalne przy użyciu bupiwakainy umożliwiły zrozumienie mechanizmu działania i toksyczności innych analgetyków miejscowych [5].

Podział leków miejscowo znieczulających ze względu na budowę chemiczną przedstawia tabela 1, natomiast ze względu na siłę i czas działania – tabela 2.

I sposób:



II sposób:



Rycina 3. Synteza chlorowodorku bupiwakainy [8]
Figure 3. Synthesis of bupivacaine hydrochloride [8]

Tabela 1. Podział leków miejscowo znieczulających ze względu na budowę chemiczną [15]
 Table 1. Division of local analgesics due to the chemical structure [15]

Naturalne środki miejscowo znieczulające	Kokaina	
	Syntetyczne środki miejscowo znieczulające	Estry aminoalkilowe kwasu benzoowego
Estry alkilowe i alkiloaminowe kwasu p-aminobenzoowego		Ambukaina
		Amylokaina
		Benzokaina
		Chloroprocaina
		Etoform
		Oksybuprocaina
		Procaina
Estry kwasu m-aminobenzoowego		Propoksykaina
		Tetrakaina
Pochodne N-alkilooksydyliny		Metabutoksykaina
		Proksymetokaina
		Lidokaina
	Prilokaina	
	Mepiwakaina	
Środki miejscowo znieczulające o innej budowie	Bupiwakaina	
	Butanilikaina	
	Artikaina	
	Dyklonina	
	Fenakaina	
	Kwinizokaina	
Nepaina		
Pramokaina		

Tabela 2. Podział leków miejscowo znieczulających ze względu na siłę i czas działania [10]
 Table 2. Division of local analgesics due to the strength and duration of action [10]

Wielkość siły działania / długość czasu działania		
Mała siła / krótki czas działania	Średnia siła / średni czas działania	Duża siła / długi czas działania
Procaina Chloroprocaina	Lidokaina Mepiwakaina Prilokaina Kokaina [12]	Bupiwakaina Etidokaina Tetrakaina Ropiwakaina Lewobupiwakaina

Mechanizm działania leków miejscowo znieczulających

Błona komórkowa komórki nerwowej w fazie spoczynku jest spolaryzowana. Na jej zewnętrznej powierzchni zgromadzone są jony sodowe. Wewnętrzna powierzchnia błony, na której gromadzą się jony potasowe, ma potencjał niższy w stosunku do powierzchni zewnętrznej. W efekcie powstaje różnica potencjałów spowodowana nierównomiernym rozmieszczeniem jonów wynosząca ok. 50 mV [9]. Jeżeli zadziała bodziec, na przykład drażnienie elektryczne czy bodziec nocyceptywny, następuje depolaryzacja błony komórkowej [9]. Depolaryzacja polega na wzroście przepuszczalności błony komórkowej dla jonów. W jej wyniku następuje ruch jonów w poprzek błony przez napięciowo zależne kanały jonowe. Jony potasu przechodzą na zewnątrz błony komórkowej, a jony sodu do wnętrza komórki, co skutkuje obniżeniem różnicy potencjałów. Proces depolaryzacji przesuwa się wzdłuż włókna nerwowego. W wyniku tego dochodzi do przepływu impulsu nerwowego, w tym impulsu bólowego, wzdłuż włókna nerwowego. Tak więc, aby nie doszło do odczuwania bólu, musi rozwinąć się blok przewodzenia impulsów nerwowych [10,11].

Środki miejscowo znieczulające uniemożliwiają przewodzenie impulsów czuciowych hamując proces depolaryzacji błony. Efekt ten wywierają blokując napięciowo zależne kanały sodowe i zatrzymując przepływ jonów sodu w poprzek błony komórkowej. Blokada ta jest możliwa dzięki połączeniu cząsteczek leku z glikoproteinami błony komórkowej będącymi składową budowy kanałów sodowych. Dla przykładu: lidokaina łączy się z kanałem sodowym segmentu S6 w domenie IV (IV S6) [9,11]. W stężeniach większych niż lecznicze środki miejscowo znieczulające mogą także w mniejszym stopniu blokować kanały potasowe [9,11]. W efekcie powyższego procesu dochodzi do przemijającego wyłączenia czucia bólu bez zaburzeń świadomości [11,12].

W celu zahamowania przewodnictwa w nerwie niezbędne jest pewne minimalne stężenie leku, którego wartość zależy od średnicy włókna nerwowego i wzrasta wraz ze wzrostem tej średnicy. Istnieje określona kolejność blokowania przez analgetyki miejscowe poszczególnych typów włókien nerwowych. Jako pierwsze blokowane są autonomiczne włókna przedzwojowe (dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych i spadku ciśnienia krwi), następnie cienkie bezmielinowe włókna przewodzące czucie

temperatury i bólu, jako ostatnie – grube włókna mieliniowe przewodzące czucie dotyku i ucisku oraz włókna ruchowe [10].

Istotną kwestią jest dodatek do analgetyków miejscowych substancji wazokonstrykcyjnych. Większość syntetycznych leków znieczulających, w przeciwieństwie do naturalnej kokainy, ma działanie rozszerzające naczynia. Z tego powodu są podawane łącznie z substancjami zwężającymi naczynia. Zwężenie naczyń ma spowolnić rozprzestrzenianie się środka znieczulającego miejscowo – wydłużony zostaje czas jego działania miejscowego i spada ogólna toksyczność. Następuje także zmniejszenie ukrwienia pola operacyjnego poddanego znieczuleniu, co skutkuje tym, że zabieg chirurgiczny jest o wiele prostszy i bardziej bezpieczny. Jednak wyżej wymienione zalety nie dotyczą silnie ukrwionych okolic ciała jak na przykład: głowy, szyi, okolicy moczowo-płciowej i okolicy odbytu. W tym wypadku zarówno środek znieczulający miejscowo jak i lek zwężający naczynia wchłaniają się szybko, co jednocześnie powoduje zwiększenie toksyczności ogólnej. Nie powinno się także używać leków zwężających naczynia podczas operacji dystalnych części ciała pozbawionych krążenia obocznego (nos, broda, palce rąk i nóg), ze względu na niebezpieczeństwo uszkodzeń wywołanych niedokrwieniem [11].

Środki miejscowo znieczulające stosowane najczęściej w roztworze wodnym znajdują się w stanie równowagi między hydrofilną postacią obdarzoną ładunkiem, a lipofilną postacią nienaładowaną. Stan

równowagi ma wielkie znaczenie dla możliwości penetracji środka miejscowo znieczulającego – przez błonę komórkową mogą bowiem przenikać tylko nienaładowane cząsteczki leku – rozpuszczalne w lipidach [11,13]. Powyższy stan równowagi zależy nie tylko od wartości pKa substancji leczniczej, ale także od wartości pH środowiska [9]. Wszystkie środki miejscowo znieczulające są słabymi zasadami [10], ich wartości pKa mieszczą się w granicach 7,6-9 [11]. Powyższa właściwość analgetyków miejscowych staje się kluczowa dla ich działania w obrębie tkanek, w których występuje proces zapalny. W tkance dotkniętej zapaleniem, a więc w środowisku kwasowym [10], środki miejscowo znieczulające wykazują słabsze działanie, gdyż równowaga pomiędzy postacią naładowaną i nienaładowaną substancji leczniczej zostaje przesunięta w kierunku postaci naładowanej, co obniża zdolność penetracji leku przez błonę komórkową [11]. Oznacza to, że w wypadku wystąpienia stanu zapalnego bupiwakaina (pK_a 8,1) będzie mało efektywna, zaś mepiwakaina (pK_a 7,6) bardziej efektywna w wywołaniu skutecznego znieczulenia miejscowego [14].

Damian Skrypnik
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń
Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
ul. Szamarzewskiego 84; 60-569 Poznań
☎ (+48 22) 627 39 86
✉ damian.skrypnik@gmail.com

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. Wiench R, Gilowski Ł, Kędzia A i wsp. Ropiwakaina – przeszłość 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. Paweła T, Wnukiewicz J, Bolejko A i wsp. 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*. Warszawa: 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 i wsp. 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 i wsp. Shenfu injection reduces toxicity of bupivacaine in rats. *Chinese Med J* 2003;116:1382-5.
19. Lize X, Qiang W, Mu-Yun L i wsp. 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 i wsp. The comparative neurotoxicity of intrathecal lidocaine and bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 2005;101:541-7.
21. Takenami T, Yagishita S, Murase S I wsp. 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- e245.
24. Säkkinen J, Hupponen M, Suuronen R. Komplikacje przy znieczuleniu miejscowym- skrót artykułu z czasopisma stomatologicznego Tandlärkartidningen; 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 I wsp. 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;547:699-702.
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 i wsp. 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 i wsp. 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.