Editorial

Alkalinization of local anaesthetics

D.H. Morison MB ChB FRCPC

Modification of local anaesthetics by the addition of agents such as sodium bicarbonate has been practised for a long time. The article by Gaggero *et al.*¹ studies the effect of adding sodium bicarbonate to lidocaine 2% when used in epidural anaesthesia for Caesarian section. Modification of a local anaesthetic is usually carried out to either try to speed the onset of blockade, i.e., by adding sodium bicarbonate or prolonging the duration of block, i.e., by adding epinephrine. As yet, there is no local anaesthetic available that combines reliable quick onset (in 10 minutes or less for an epidural block) with a length of action of several hours.

The theory behind the practice of adding sodium bicarbonate is that most local anaesthetics, while being weak bases with pKa's varying from 7.7 to 8.90, are supplied in solutions that are acidic.² This is done to improve the stability of the local anaesthetic preparations. Local anaesthetics when used in nerve blockade must cross the perineural sheath and nerve membrane. These structures are only permeable to the drug when in its non-ionised form.³ Thus when injected in an acidic preparation the local anaesthetic will exist mostly in the ionised form and therefore will probably achieve nerve block slower than if a solution is used with a pH that more closely approximates the pKa and contains more of the non-ionised drug. A typical preparation of lidocaine 2% is supplied at a pH of 6.4 and bupivacaine 0.5% is at a pH of 6.0.² At these pH's the proportion of the non-ionised form is less than 5%. If the pH of lidocaine is raised to 7.0 (pKa is 7.6) the proportion of the non-ionised drug increases to 11%.³ The pKa of bupivacaine is 8.0 and therefore even less non-ionised drug is available in the supplied preparation.

A number of studies have reported comparisons between alkalinized and plain (unalkalinized) preparations of local anaesthetics.^{1,3-10} It is difficult to compare the results of these studies as either the local anaesthetic solutions differ, i.e., both bupivacaine and lidocaine have been studied or differing blocks were studied, i.e., epidural for analgesia in labour or Caesarean section and

brachial plexus block. Three of the studies^{1,3,6} compared lidocaine 2% either plain or alkalinized, two of them^{2,6} compared the two forms when used in epidural blockade for Caesarean section and in the third³ epidural block was used in a variety of surgeries including Caesarean section, tubal ligation and orthopaedic procedures. The two studies in which epidural was used for Caesarean section showed no difference in the onset time for the epidural block.^{1,6} In the third study the alkalinized drug gave an onset time of 2-3 min compared to 4-7 min for the unmodified preparation.³ It is difficult to make direct comparison between these studies as differing preparations were used, i.e., lidocaine 1.5% with epinephrine 1:200,000 (pH 4.6)³ as compared to plain lidocaine 2% (pH 6.7).^{1,6} Also the studies used differing patient groups, i.e., Caesarean section or orthopaedic surgery and the onset time was measured in differing fashions, i.e., by temperature change or pin-prick.

The studies comparing plain and alkalinized bupivacaine also differ in their methods as in those comparing epidural blockade, two were in Caesarean section patients,^{4,9} two were in lower extremity surgery^{7,8} and in one epidural block was used for analgesia in labour.⁵ A sixth study compared plain and alkalinized bupivacaine in brachial plexus blocks.¹⁰ The results again differ among the studies. A decrease in onset time from 6.0 to 3.2 min was found in the patients receiving epidural for analgesia in labour.⁵ One of the studies⁴ in which epidural block for Caesarean section was compared showed an improvement in onset time from 6.4 to 3.2 min (loss of temperature sensation at L₁ measured at 30 sec intervals).⁴ The other study on Caesarean sections⁹ only measured loss of sensation every five minutes, therefore, it is not surprising that the difference in onset times that the first study showed was not replicated. The two studies^{7,8} comparing plain and alkalinized bupivacaine in epidural block for lower extremities surgery showed no difference in onset times.

The one study¹⁰ in which brachial plexus was studied did not show any significant difference between the plain and alkalinized bupivacaine preparation.

Thus, of all of these studies, only three³⁻⁵ have shown any decrease in the onset time for the alkalinized pre-

From the Department of Anaesthesia, McMaster University, Hamilton, Ontario.

paration. In the only study³ to show an improvement with alkalized lidocaine, the solution containing epinephrine was used which is supplied at a lower pH (4.6) than the plain lidocaine without epinephrine (pH 6.4) and thus there would be a much larger increase in the non-ionised portion when alkalized. The two studies^{4,5} which showed an advantage to using alkalized bupivacaine measured onset time by the loss of temperature sensation but it was noted there was no difference in the level of block nor the quality of block. Caution though has to be taken when alkalizing bupivacaine as precipitation may occur if a pH of >7.0 is achieved.^{2,11} It is difficult to use the usual 8.4% preparation of sodium bicarbonate as only small quantities (about 0.1 ml) can be added to 20 ml of bupivacaine without causing precipitation. Also the potential for error (i.e., wrong solution or amount) or contamination is present whenever modifications are made to the commercially prepared local anaesthetic.

One of the reasons given for the use of alkalized preparations is the relative unavailability of carbonated local anaesthetics⁸ (carbonated lidocaine is available in Canada but not in the USA or most European countries). Unfortunately though, a decrease in onset time in epidural blockade has not been consistently demonstrated when comparing carbonated with plain lidocaine^{6,12,13} or bupivacaine.¹⁴ There may be advantages, however, to using carbonated lidocaine if increased motor blockade or sensory blockade of the L_5-S_1 dermatomes is desired.^{12,13}

In my opinion, when using local anaesthetics for nerve blockade only plain solutions should be used so that the pH is not too acidic, i.e., in the range of 5.6 for bupivacaine and 6.7 for lidocaine. If epinephrine is thought to be necessary (to either increase the length or action or decrease the plasma levels of local anaesthetic) it should be added just prior to use (0.1 ml of 1/1000 adrenaline added to 20 ml of local anaesthetic will give a concentration of 1:200,000 epinephrine). The addition of sodium bicarbonate would definitely not appear to be justified when using lidocaine and the minor improvement in onset time for alkalized bupivacaine that has been demonstrated in some studies on epidural blockade carries the risk of precipitation when sodium bicarbonate is added to the solution.

Alcalinisation des anesthésiques locaux

Ce n'est pas d'hier qu'on modifie les anesthésiques locaux par l'ajout de produits comme le bicarbonate de soude. L'article de Gaggero *et al.*¹ examine les effets de l'addition de bicarbonate de soude à la lidocaïne à 2% utilisée en anesthésie épidurale administrée pour la césarienne. Modifier un anesthésique local a pour but soit d'en augmenter la rapidité d'installation, si on y ajoute du bicarbonate de soude, soit d'en prolonger l'action, si on y ajoute de l'épinéphrine. Jusqu'à maintenant, nous ne disposons pas d'anesthésique local qui associe un court délai d'action (dix minutes ou moins en épidurale) avec une durée d'action de plusieurs heures.

La pratique qui consiste à ajouter du bicarbonate de soude repose sur une constatation: même s'ils sont des bases faibles avec des pKa variant de 7,7 à 7,9, la plupart des anesthésiques locaux sont offerts en solution acide.² Cette acidité procure une plus grande stabilité aux préparations d'anesthésiques locaux. Au moment du bloc nerveux, l'anesthésique local doit traverser la gaine périneurale et la membrane neurale. Ces structures ne sont perméables que lorsque l'anesthésique local est sous sa forme non ionisée.³ L'anesthésique local est injecté sous sa forme ionisée et il est probable son action débutera plus lentement que si le pH de la solution était plus proche du pKa. A ce moment, une plus grande proportion de la forme non ionisée devient disponible pour la pénétration des membranes. Une préparation typique de lidocaïne 2% a un pH de 6,4 et celle de bupivacaine, un pH de 6,0.² A ce pH, la proportion non ionisée est inférieure à 5%.³ Si on ramène le pH de la lidocaïne à 7 (le pKa étant 7,6), la proportion non ionisée augmente à 11%.³ Le pKa de la bupivacaine est 8,0; la disponibilité du produit non ionisé est donc moindre.

Plusieurs études ont comparé les préparations alcalinisées et non alcalinisées d'anesthésiques locaux.^{1,3-10} Il est difficile d'établir des comparaisons valables entre les résultats de ces études soit parce que les solutions d'anesthésiques utilisées étaient différentes, p. ex., la bupivacaine vs la lidocaïne ou que les techniques de blocs étaient différents, par ex. l'épidurale pour l'analgesie pendant le travail vs la césarienne et le bloc plexique brachial. Trois de ces études^{1,3,6} comparaient la lidocaïne 2% simple avec la lidocaïne alcalinisée, deux de ces études,^{2,6} comparaient les deux préparations en épidurale pour la césarienne; quant à la troisième,³ l'épidurale était utilisée pour plusieurs types d'interventions dont la césarienne, la ligature

tubaire et la chirurgie orthopédique. Dans les deux études de l'épidurale pour la césarienne, on n'a pas trouvé de différence en ce qui concerne le début d'action.^{1,6} Dans la troisième étude, avec l'anesthésique alcalinisé, le début d'action s'est produit entre 2 à 5 min comparativement à 4 à 7 min pour la forme non modifiée.³ Une comparaison directe entre ces études est difficile parce que des préparations différentes ont été utilisées, p. ex., la lidocaïne 1,5% adrénalinée à 1:200,000 (pH 4,6)³ et la lidocaïne simple (sans ajout) à 2% (pH 6,7).^{1,6} Les études citées comparaient aussi des groupes de patients opérés pour des interventions différentes, p. ex., césarienne vs chirurgie orthopédique, ou utilisaient des méthodes de mesure du début d'action différentes, le changement de perception de la température vs la piqure d'aiguille.

Les études comparant la bupivacaine simple avec la bupivacaine alcalinisée diffèrent autant par leur méthode que celles qui comparent l'épidurale; deux de ces études étant réalisées sur la césarienne,^{4,9} deux sur la chirurgie des membres inférieurs^{7,8} et dans une, on utilisait l'épidurale pour l'analgésie du travail.⁵ Une sixième étude comparait la bupivacaine simple et alcalinisée utilisée pour un bloc du plexus brachial.¹⁰ Les résultats diffèrent encore d'une étude à l'autre. Une diminution du de 6,0 à 3,2 min du délai d'action (mesurée par la perte de la perception de la température à L₁ à des intervalles de 30 sec).⁴ L'autre étude sur la césarienne⁹ ne mesurait la perte de sensation qu'aux cinq minutes. Il ne faut donc pas se surprendre si les différences concernant le début d'action n'ont pu être reproduites. Les deux études^{7,8} comparant la bupivacaine simple et la bupivacaine alcalinisée pendant l'épidurale réalisé pour la chirurgie des membres inférieurs n'ont pas donné de résultats différents en ce qui concerne le début d'action.

La seule étude¹⁰ réalisée pendant le bloc du plexus brachial n'a pas conclu à des différences quant au début d'action.

Ainsi, parmi toutes ces études seulement trois^{3,4,5} ont révélé une réduction du délai d'action lorsque des préparations alcalinisées étaient utilisées. Dans la seule étude³ montrant que la lidocaïne alcalinisée agissait plus rapidement, la solution adrénalinée à pH inférieur (pH 6,4) à celui de la lidocaïne simple a été utilisée: l'augmentation de la portion non ionisée produite par l'alcalinisation a donc été plus importante. Deux études^{4,5} révélant la supériorité de la bupivacaine alcalinisée au regard de la rapidité du début d'action mesurée par la perte de la perception de la température, n'ont pas démontré de différence en ce qui concerne le niveau et la qualité du bloc. quant on alcalinise une solution de bupivacaine, il faut considérer qu'une précipitation peut survenir si un pH plus élevé que 7,0 est atteint.^{2,11} Il est difficile d'utiliser

la préparation usuelle de bicarbonate de soude à 8,4% parce seules de petites quantités (de l'ordre de 0,1 ml) peuvent être ajoutées à 20 ml de bupivacaine sans causer de précipitation. Il s'ajoute aussi une possibilité d'erreur (qualitative ou quantitative) chaque fois qu'on modifie une solution préparée en manufacture.

Une des raisons qui milite en faveur des préparations alcalinisées est l'absence de disponibilité relative des anesthésiques locaux carbonatés⁸ (la lido carbonatée est disponible au Canada mais ne l'est pas aux Etats-Unis et dans la plupart des pays d'Europe) constitue une des raisons qui militent en faveur de l'alcalinisation. Malheureusement, la diminution du délai d'action pendant l'épidurale n'a pas été démontrée avec constance au cours des comparaisons entre la lidocaïne simple et carbonatée^{6,12,13} ou la bupivacaine.¹⁴ On peut trouver toutefois des avantages à la lidocaïne carbonatée si c'est l'augmentation de la qualité bloc moteur ou du bloc sensitif des dermatomes L₅-S₁ qu'on désire.^{12,13}

A mon avis, pour un blocage nerveux, seules les préparations d'anesthésiques locaux en solution simple devraient être utilisés de façon à éviter un pH trop acide, c.-à-d. environ 5,6 pour la bupivacaine et 6,7 pour la lidocaïne. Si on croit que l'épinéphrine est nécessaire, (soit pour augmenter la durée d'action, soit pour diminuer le niveau plasmatique), elle devrait être mélangée immédiatement avant l'injection (0,1 ml d'adrénaline à 1:1000 additionné à 20 ml de l'anesthésique local produit une concentration de 1:200,000). L'ajout de bicarbonate de soude, en définitive, ne semble pas justifié quand on utilise de la lidocaïne. De plus, l'amélioration minime du délai d'action qu'ont révélée quelques études sur l'épidurale comporte un risque de précipitation lorsqu'on ajoute le bicarbonate de soude à la solution.

References

- 1 Gaggero G, Meyer O, Van Gessel E, Kaplan R. Alkalinization of lidocaine 2% does not influence the quality of epidural anaesthesia for elective Caesarean section. *Can J Anaes* 1995; 42: 1080-4.
- 2 Ikuta PT, Raza SM, Durrani Z, Vasireddy AR, Winnie AP, Masters RW. pH Adjustment schedule for the amide local anesthetics. *Reg Anesth* 1989; 14: 229-35.
- 3 DiFazio CA, Carron H, Grosslight KR, Moscicki JC, Bolding WR, Johns RA. Comparison of pH-adjusted lidocaine solutions for epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 760-4.
- 4 McMorland GH, Douglas MJ, Axelson JE, et al. The effect of pH adjustment of bupivacaine on onset and duration of epidural anaesthesia for Caesarean section. *Can J Anaesth* 1988; 35: 457-61.
- 5 McMorland GH, Douglas MJ, Jeffery WK, et al. Effect of pH-adjustment of bupivacaine on onset and duration of

- epidural analgesia in parturients. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 537-41.
- 6 *Liepert DJ, Douglas MJ, McMorland GH, Gambling DR, Kim JHK, Ross PLE.* Comparison of lidocaine CO₂ two per cent lidocaine hydrochloride and pH adjusted lidocaine hydrochloride for Caesarean section anaesthesia. *Can J Anaesth* 1990; 37: 333-6.
 - 7 *Verborgh C, Claeys M-A, Camu F.* Onset of epidural blockade after pain or alkalinized 0.5% bupivacaine. *Anesth Analg* 1991; 73: 401-4.
 - 8 *Stevens RA, Chester WL, Grueter JA, et al.* The effect of pH adjustment of 0.5% bupivacaine on the latency of epidural anesthesia. *Reg Anesth* 1989; 14: 236-9.
 - 9 *Benhamou D, Labaille T, Bonhomme L, Perrachon N.* Alkalinization of epidural 0.5% bupivacaine for cesarean section. *Reg Anesth* 1989; 14: 240-3.
 - 10 *Bedder MD, Kozody R, Craig DB.* Comparison of bupivacaine and alkalinized bupivacaine in brachial plexus anesthesia. *Anesth Analg* 1988; 67: 48-52.
 - 11 *Bonhomme L, Benhamou D, Jebri M, et al.* Chemical stability of bupivacaine in pH-adjusted solutions. *Anesthesiology* 1988; 69: 754-6.
 - 12 *Martin R, Lamarche Y, Tetreault L.* Comparison of the clinical effectiveness of lidocaine hydrocarbonate and lidocaine hydrochloride with and without epinephrine in epidural anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28: 217-23.
 - 13 *Morison DH.* A double-blind comparison of carbonated lidocaine and lidocaine hydrochloride in epidural anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28: 387-9.
 - 14 *Brown DT, Morison DH, Covino BG, Scott DB.* Comparison of carbonated bupivacaine and bupivacaine hydrochloride for extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1980; 52: 419-22.