

Review Article

Alcalinisation des anesthésiques locaux: théoriquement justifiée mais inutile cliniquement

Dominique Chassard MD, Khalid Berrada MD,
Paul Boulétreau MD

Objectif: Plusieurs travaux expérimentaux sur des nerfs isolés ont montré que l'inhibition sélective des canaux sodés évoquée par les anesthésiques locaux était potentialisée par l'alcalinisation du bain de conservation. Ce changement de pH augmentait la proportion de la forme non ionisée et modifiait favorablement les caractéristiques du bloc nerveux dont la latence et la puissance. L'alcalinisation *in vitro* des anesthésiques locaux a été étudiée *in vivo* depuis les années 1970, les principaux bénéfices cliniques attendus étant une diminution de la latence du bloc anesthésique et une augmentation de leur puissance. Cette étude avait pour objectif de vérifier si les études cliniques confirmaient cette action *in vivo*.

Source: Les auteurs de ce travail de revue de la littérature ont relevé les articles pertinents à l'alcalinisation publiés dans les principaux journaux nord-américains et européens d'anesthésiologie et de pharmacologie publiés depuis 1965.

Constatations principales: Les bénéfices attendus soit la diminution de la latence et l'augmentation de la puissance du bloc ne se vérifient pas de façon convaincante *in vivo*. L'ajout de NaHCO₃ peut en outre produire une précipitation.

Conclusions: Les résultats des cliniques sont trop discordants à ce jour pour que cette technique soit recommandée en pratique quotidienne.

Purpose: *In vitro* studies have demonstrated the potential advantages of alkalization on anaesthetic activity, by decreasing the ratio of ionized to nonionized molecules, thereby permitting more rapid penetration of local anaesthetic

through biological membranes, thus decreasing the onset time. The proportion of each form depends on the pKa of the agent and the ultimate pH of the solution. When NaHCO₃ is mixed with local anaesthetics, CO₂ is produced. Carbon dioxide has been reported to enhance local anaesthetic action by diffusion trapping of the cationic form in pH gradient combined with a direct depressant action of CO₂. The purpose of this study was to examine if clinical studies confirmed the *in vitro* action of alkalisation.

Source: The literature pertinent to alkalization of local anaesthetics published in the major anaesthesia and pharmacology journals of North America and Europe.

Principal findings: While *in vitro* studies have demonstrated potential advantages for alkalization on anaesthetic activity, clinical studies have shown that alkalization of local anaesthetics produces inconsistent results. For bupivacaine and etidocaine, alkalization of local anaesthetic solution can produce precipitation, thus limiting the feasibility of increasing the pH.

Conclusions: On the basis of this review, routine alkalization of local anaesthetics is not recommended.

Key words

ANAESTHETICS LOCAL: lidocaine, bupivacaine, etidocaine.

Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, 69002. Lyon. France.

Addresser la correspondance à: Dr. D. Chassard, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, 69002. Lyon. France.

Accepté pour publication le 13 novembre, 1995.

Les propriétés physico-chimiques des anesthésiques locaux expliquent en grande partie leur variabilité d'action. Leur diffusion transmembranaire sera dépendante du gradient de concentration et des coefficients de diffusion propres à chaque anesthésique local.¹ Leur liposolubilité et leur degré de fixation protéique sont également à prendre en compte pour expliquer les différences de temps de latence, de puissance et de durée d'action.² Enfin, plusieurs travaux expérimentaux sur des nerfs isolés ont montré que l'action des anesthésiques locaux était potentialisée par l'alcalinisation du bain de conservation.³⁻⁶ Ceci est expliqué par une autre propriété physico-chimique, leur propriété de dissociation ionique. En fonction de leur pKa et du pH du milieu, les proportions relatives des formes ionisées ou non ionisées des anesthésiques locaux sont différentes, ce qui

entraîne des modifications d'action au niveau du canal sodé.⁶ Ces effets *in vitro* de l'alcalinisation des anesthésiques locaux ont été appliqués *in vivo* depuis les années 1970, les principaux bénéfices cliniques attendus étant une modification de l'activité anesthésique, en particulier une diminution de latence et une augmentation de puissance.

Mécanismes d'action de l'alcalinisation: effets *in vitro*

Effets de l'alcalinisation sur l'état d'ionisation des anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux possèdent un pôle hydrophile ionisable ainsi qu'un groupement lipophile (groupement aromatique) responsable, quant à lui, de la liposolubilité de la molécule. Ces deux pôles sont reliés par une chaîne intermédiaire de composition variable comportant soit une liaison ester, soit une liaison amide. Ces différences de structure expliquent leurs propriétés pharmacochimiques différentes, connaissant que les anesthésiques locaux sont tous des bases faibles. En solution, les anesthésiques locaux existent soit sous forme ionisée (ou cationique-acide-liée-protonisée) soit sous forme non ionisée (ou libre-basique). La proportion relative de chacune de ces deux formes dépend du pH du milieu et du pKa de la molécule selon l'équation d'Henderson-Hasselbalch. Lorsque le pKa est égal au pH du milieu, les proportions de la forme ionisée et non ionisée sont équivalentes. Pour la lidocaïne, dont le pKa est de 7,89, la proportion de forme non ionisée à un pH de 7 est de 10% vs 40% à un pH de 7,40. L'alcalinisation du milieu augmente donc le nombre de molécules sous forme non ionisée.

L'état d'ionisation va directement conditionner l'activité et la distribution des anesthésiques locaux, la forme non ionisée étant la seule forme capable de diffuser à travers les membranes nerveuses.⁶ Plus le pKa de l'anesthésique local sera alcalin plus le délai d'action au pH physiologique sera long, la fraction de forme non ionisée étant peu importante (Figure). De même, au pH physiologique, ces différences expliquent que les anesthésiques locaux dont les pKa sont les plus acides (amides) aient des délais d'action plus courts que les anesthésiques locaux ayant des pKa plus alcalins (esters). Ritchie *et al.*⁷ ont montré que la lidocaïne est plus efficace à réduire le potentiel d'action d'un nerf avec membrane lorsque celui-ci baigne dans un milieu de conservation alcalin (pH 8,8) que dans un milieu neutre (pH 7,2). Strobel *et al.*^{8,9} ont confirmé ces données: la pénétration de la procaine et de la lidocaïne est deux fois plus rapide à pH 8,2 qu'à pH 7,2. Cette pénétration membranaire qui dépend du pH et donc de la

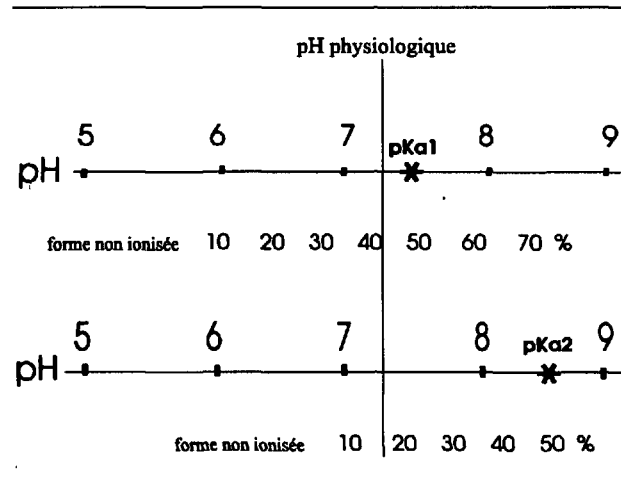


FIGURE L'anesthésique local dont le pKa est le plus proche du pH physiologique possède la fraction non ionisée plus importante (pKa 1). Pour l'anesthésique local possédant pKa 2, si le pH devient alcalin, la fraction non ionisée augmentera.

proportion de forme non ionisée s'applique aussi bien aux amines tertiaires ou quaternaires qu'à leurs dérivés.^{3,4}

Inversement sur des nerfs sans membrane, l'inhibition du potentiel d'action à un pH 7,2 par la dibucaine et la lidocaïne est supérieur (25% en plus) à celle obtenue à un pH de 9,2 du fait de la plus grande proportion de forme ionisée directement au contact des récepteurs.¹⁰ Sur la face interne de la membrane neuronale, un pH acide favorise les effets des anesthésiques locaux, la forme ionisée devenant prépondérante. Le pKa des anesthésiques locaux fixés sur la membrane est plus acide que celui mesuré dans une solution de Ringer, ce qui augmente encore le pourcentage de forme ionisée active.¹¹ Le pH de la lidocaïne est plus acide de 0,7 unité pH au niveau membranaire.

Effets de l'alcalinisation sur le CO₂ intracellulaire

L'ionisation n'est pas le seul effet de l'alcalinisation sur l'action des anesthésiques locaux. L'alcalinisation par du bicarbonate de sodium provoque la formation intracellulaire de CO₂, l'acidité du cytoplasme est augmentée ce qui augmente la proportion de la forme ionisée active au niveau du canal sodé.⁷ La possibilité de dissociation ionique de l'anesthésique local en fonction du pH est importante puisque les effets du N-butamol, un anesthésique local non ionisable, ne sont pas potentialisés par le CO₂.^{5,12} L'acidification par du CO₂ d'une solution baignant un nerf potentialise l'action de la lidocaïne alors que l'acidification de ce même bain par de l'acide chlorhydrique est sans effet. Toutefois, il est difficile d'affirmer à ce jour s'il s'agit d'un effet propre du

CO₂ ou d'une augmentation de la forme ionisée par acidification du milieu intracellulaire secondaire à la diffusion du CO₂.¹³ Pour Conduris *et al.*, le CO₂ potentialise l'effet de la procaïne, de la lidocaïne et de la cocaïne (sans modification du pH extracellulaire) à partir de 2,5 – 3,0%: 15 mmol de procaïne à 0% de CO₂ sont équivalentes à 2 mmol à 5% de CO₂.¹² De même, à un pH constant de 7,55, l'amplitude du potentiel d'action d'un nerf est 4 fois moins important après exposition à la bupivacaïne si le bain contient 9% de CO₂.¹⁴

Les autres effets de l'alcalinisation

Les autres mécanismes qui pourraient expliquer l'action bénéfique de l'alcalinisation sur l'action des anesthésiques locaux sont discutés. Ainsi une diminution du potentiel de repos membranaire, une augmentation de la liaison anesthésique local-récepteur au niveau du canal sodé et une réduction du calcium extra-cellulaire (sous l'effet du bicarbonate de sodium/CO₂) ne sont plus retenus à ce jour.¹⁵

Au total, l'augmentation de la forme non ionisée qui favorise la diffusion transmembranaire et la production de CO₂ qui facilite secondairement l'augmentation de la forme cationique intracellulaire sont les mécanismes intriqués qui justifient le principe de l'alcalinisation des anesthésiques locaux en pratique clinique.

Modalités pratiques et limites de l'alcalinisation

Importance du pH initial

Le pH d'un anesthésique local peut varier d'une manière importante selon les lots commercialisés comme l'atteste l'étude de Bonhomme *et al.*,¹⁶ ainsi les pH mesurés dans la série bupivacaïne 0,5% adrénalinée variaient de 3,35 à 4,80 (+45%). En revanche, pour des solutions non adrénalinées de bupivacaïne 0,5%, les différences relevées étaient moins importantes (5,38 à 5,82). Ces différences de pH selon les lots peuvent expliquer, en partie, les discordances de résultats observées entre certaines études cliniques.

Quantité de bicarbonate nécessaire pour un bénéfice maximal

Les anesthésiques locaux ayant des pKa différents (Tableau I), la quantité de bicarbonate nécessaire à l'alcalinisation d'une solution ne sera pas constante. Cette quantité peut s'exprimer en mmol de bicarbonate par ml d'anesthésique local mais, d'un point de vue pratique, les quantités nécessaires sont données en volume pour volume. Ainsi pour des solutions de lidocaïne ou de bupivacaïne utilisées habituellement en obstétrique, on ne doit pas dépasser 2 ml de bicarbonate 4,2% pour 20 ml de solution. Au delà, les bénéfices de l'alcalinisation

TABLEAU I Paramètres pharmaco-chimiques des principaux anesthésiques locaux

	<i>Puissance</i>	<i>Liposolubilité</i>	<i>pKa</i>	<i>Liaison protéique</i>
<i>Puissance faible</i>				
Procaïne	1	0,6	8,9	5,8
<i>Puissance moyenne</i>				
Mépi- vacaïne	2	1,0	7,6	77
Prilo- caïne	3	0,8	7,9	55
Chloro- procaïne	4	–	8,7	–
Lidocaïne	4	2,9	7,9	64
<i>Puissance forte</i>				
Tétracaïne	16	80	8,5	76
Bupivacaïne	16	28	8,1	95
Etidocaïne	16	141	7,7	94
Ropivacaïne	16	6,1	8,1	94

sont beaucoup plus incertains en raison de la précipitation de l'anesthésique local.^{16–18}

Précipitation des anesthésiques locaux induite par l'alcalinisation

L'alcalinisation des anesthésiques locaux peut en effet entraîner l'apparition de précipités au sein des solutions. Ces précipités sont visibles à l'oeil nu mais une détection par granulométrie permet de détecter des précipités de taille micrométrique.¹⁶ Pour Benhamou *et al.*,¹⁹ la résorption lente de ces microcristaux est associée à l'effet prolongé d'une solution de bupivacaïne alcalinisée injectée en intramusculaire. Par contre ces précipités vont diminuer la quantité d'anesthésique local réellement administrée si la solution est injectée au travers d'un filtre micrométrique. Ce phénomène de précipitation concerne en fait surtout la bupivacaïne puisque Russel *et al.*²⁰ ont montré qu'il fallait 32 fois plus de bicarbonate de sodium pour aboutir à une précipitation de la lidocaïne 1,5% par rapport à la bupivacaïne 0,5%. L'apparition des précipités est plus tardive pour la mépi-
vacaïne que pour la bupivacaïne.¹⁷ L'alcalinisation de la bupivacaïne et de l'etidocaïne est toujours accompagnée de précipités dès que le pH de la solution s'approche du pH physiologique.¹⁷ Bonhomme *et al.*¹⁶ ont montré une augmentation significative du nombre de particules de plus de 10 µ de diamètre une minute après l'alcalinisation d'une solution de bupivacaïne adrénalinée à 0,5%, et des particules de 2, 5, 10, et 25 µ de diamètre 6 heures après tamponnement.

Effet de dilution lors de l'alcalinisation

L'utilisation de bicarbonate de sodium expose à un phénomène de dilution des anesthésiques locaux. Ainsi dans l'étude de Berrada *et al.*¹⁸ la lidocaïne initialement

à 2% est à 1,54% après addition de 2 ml bicarbonate de sodium à 1,4% ou 4,2%, la bupivacaïne 0,25% plus qu'à 0,21% après addition de 1 ml de tampon. Le problème de la dilution de l'anesthésique local peut être contourné, sachant que 3 ml de bicarbonate à 1,4% sont équivalents à 1 ml à 4,2%. L'idéal serait l'utilisation du bicarbonate molaire (8,4%) comme tampon: les volumes nécessaires sont alors faibles (0,1 ml) et modifient très peu la concentration finale du produit injecté; se pose, par contre, le problème de la précision sur un si faible volume.

Stockage de la solution tamponnée

La PCO_2 d'une solution d'anesthésique local est augmentée suite à l'alcalinisation. Si ce mélange est laissé à l'air libre, on assiste à une décroissance de l'ordre de 10 à 30% de la PCO_2 en 60 minutes, que ce soit pour la bupivacaïne, la lidocaïne ou la chloroprocaine bicarbonatée.²¹ Par contre, aucune variation de PCO_2 ou de pH n'est observée lorsque le mélange est contenu dans une seringue étanche.²¹

Effets des adjuvants

Le pH des solutions non adrénalinées est aux environs de 6. La préparation extemporanée de solutions adrénalinées par adjonction d'adrénaline (pH = 3) modifie peu ce pH, les quantités ajoutées étant très faibles.²² Sur le plan théorique, l'alcalinisation de ces dernières solutions à donc peu d'intérêt puisqu'elle augmentera peu la proportion de la forme libre.^{23,24} Tout au contraire, les solutions adrénalinées industrielles ont des pH très acides,^{16,22} souvent inférieurs à 4, condition très favorables à une augmentation de la forme non ionisée après alcalinisation.

L'adjonction de morphinique comme le sufentanil,¹⁸ le fentanyl^{23,24} change peu le pH et donc ne modifie pas les quantités de bicarbonate théoriques nécessaires.

INCONVÉNIENTS ET DANGERS DE L'ALCALINISATION

Les principaux inconvénients de l'alcalinisation ont été cités précédemment: dilution de la concentration initiale de l'anesthésique local, précipitation avec la bupivacaïne. Les risques théoriques de l'alcalinisation sont l'erreur de préparation portant sur la qualité et/ou la quantité de l'ajout et d'autre part, le risque infectieux liée à la manipulation des produits. Ainsi, aucun accident n'a été décrit à ce jour avec cette technique.

Effets cliniques de l'alcalinisation

Alcalinisation pour analgésie péridurale pendant l'accouchement

Si l'inhibition du canal sodique par les anesthésiques

locaux au niveau des nerfs périphériques est un phénomène bien établi, l'action des anesthésiques locaux au niveau médullaire est beaucoup plus complexe. D'autres récepteurs comme ceux de l'adényl-cyclase, guanylatecyclase, Na/K ATPase, les récepteurs de l'acétylcholine et du calcium sont aussi affectés par les anesthésiques locaux.⁶ Un bénéfice de l'alcalinisation des anesthésiques locaux sur ce type de récepteurs n'est pas certain et ceci pourrait expliquer la variabilité de résultat des différentes études cliniques publiées (Tableau II).

L'étude qui concerne le plus grand nombre de patientes est celle de Jacquinot *et al.*²⁵ Deux groupes de patientes à terme ont reçu un mélange composé de bupivacaïne à 0,25% associée à du fentanyl. Dans le groupe contrôle le pH de la solution était de 5,66; après alcalinisation par 0.1 ml de bicarbonate 8,4%, ce pH était de 7,07. Aucun bénéfice n'a été mis en évidence, que ce soit sur l'installation, la durée ou la qualité de l'analgésie. McMorland *et al.*²⁶ après tamponnement de ce même anesthésique local, à la même concentration, retrouve lui un effet favorable à l'alcalinisation: le temps de latence était diminué de moitié (3 vs 6 min), la durée d'analgésie prolongée (96 vs 79 min). Il faut souligner que dans cette étude le pH de la solution tamponnée était plus proche du pKa de la bupivacaïne que dans celle de Jacquinot *et al.* (7,26 contre 7,07).

La chloroprocaine a un pH spontanément bas, aux environs de 3,8. L'alcalinisation devrait être ici particulièrement favorable. Or selon les résultats de Chestnut *et al.*²⁷ son effet est minime. La solution de chloroprocaine tamponnée, malgré un pH de 7,01, ne réduit le temps d'installation de l'analgésie que de 2 minutes, la durée et la qualité de l'anesthésie restant identiques.

Si les mesures de pH sont effectuées régulièrement dans ces études cliniques, seule une étude rapporte la PCO_2 des mélanges injectés.²⁸ Bromage le premier avait souligné le bénéfice clinique du CO_2 sur la qualité de l'analgésie.²⁹ Pour cet auteur, la lidocaïne carbonatée (PCO_2 obtenue = 700 mmHg) diminue le temps d'installation de l'anesthésie, ce qui va bien dans le sens des études *in vitro*. Si le bicarbonate augmente la PCO_2 des mélanges tout en les alcalinisant, le trométamol (thamacétate) n'entraîne pas d'augmentation du PCO_2 de la solution tout en alcalinisant (Tableau III). Le travail d'Ackerman *et al.*²⁸ a bien mis en évidence les effets séparés de l'ionisation et du CO_2 sur l'activité des anesthésiques locaux. La chloroprocaine 2% alcalinisée par du bicarbonate jusqu'à un pH de 7,7 a une PCO_2 de 113 mmHg alors que la chloroprocaine 2% alcalinisée par du thamacétate a une PCO_2 de seulement 3 mmHg pour le même pH. Par rapport à la chloroprocaine de base, l'installation de l'analgésie était diminuée dans le

TABLEAU II Résultats cliniques de l'alcalinisation des anesthésiques locaux lorsque ceux-ci sont injectés par voie péridurale. (n.d = non disponible; Co = solution adrénalinée du commerce, Ex = solution extemporanée; * = différence statistique significative; A = solution alcalinisée; C = solution contrôle).

Auteurs	Solutions employées	pH des solutions		PCO ₂ des solutions		Effets sur la latence		Effets sur la durée	
		Contrôle	Alcalinisée	Contrôle	Alcalinisée	A (min)	C	A (min)	C
Di Fazio (1986) ⁴²	Lidocaïne 1,37% adrénaline 1/200 000 (Co)	4,60	7,15	n.d	n.d	3,3 vs	7,1*	n.d	
McMorland (1986) ²⁶	Bupivacaïne 0,25%	5,60	7,26	n.d	n.d	3,2 vs	6,0*	79,4*	vs 96,5
Tackley (1988) ³⁵	Bupivacaïne 0,5%	5,10	6,30	n.d	n.d	5 vs	10*	n.d	
Stevens (1989) ⁴⁵	Bupivacaïne 0,5% adrénaline 1/200 000 (Ex)	5,33	6,96	n.d	n.d	11 vs	8,2*	Temps de régression de 2 dermatomes non différents	
Capogna (1989) ³⁹	Mépipivacaïne 2%	5,85	7,30	7,8	278	4,6 vs	8,8*	103 vs	105
Benhamou (1989) ³³	Bupivacaïne 0,5%	5,38	6,87	n.d	n.d	Pas d'effet		n.d	
	Bupivacaïne 0,5% + adrénaline 1/200 000 (Co)	4,80	6,68						
Chestnut (1989) ²⁷	Chloroprocaine 2%	3,81	7,01	n.d	n.d	12 vs	14*	60 vs	60
Liepert (1990) ³⁶	Lidocaïne 2% adrénaline 1/400 000 (Ex)	6,80	7,25	n.d	n.d	18,4 vs	20,6	124 vs	114
Siler (1990) ⁴⁰	Lidocaïne 2%	6,49	7,26	n.d	n.d	5,2 vs	5,5	104 vs	108
Ackerman (1990) ²⁸	Chloroprocaine 2%	4,31	7,69	11,8	113,1	2,7 vs	4,2*	26,2 vs	27
Jacquinet (1990) ²⁵	Bupivacaïne 0,25%	5,66	7,07	n.d	n.d	7,08 vs	6,78	123,6 vs	113,7
Fernando (1991) ³⁷	Mélange lidocaïne 2% +Bupivacaïne 0,5% + 1/200 000 (Ex)	4,91	7,20	n.d	n.d	12,7 vs	21,9*	n.d	
Verborgh (1991) ³⁴	Bupivacaïne 0,5%	5,58	6,53	n.d	n.d	Pas d'effet		n.d	
Benzon (1993) ⁴¹	Lidocaïne 1,37% + adrénaline 1/200 000 (Ex)	6,20	7,18	n.d	n.d	Latence diminuée*		n.d	
Gosteli (1995) ³²	Lidocaïne 2% + adrénaline 1/200 000 (Ex)	4,58	6,47	n.d	n.d	environ 10 min pour S ₁		Pas d'effet n.d	

groupe bicarbonate (2,7 vs 4,2 min: effets de la PCO₂) alors que la durée de l'analgésie était renforcée dans le groupe thiamacétate (55 vs 27 min: effet de l'alcalinisation). Pour Houle *et al.*,³⁰ une augmentation de PCO₂ dans les mélanges de lidocaïne à 1% injectés par voie péridurale entraîne des concentrations de lidocaïne circulante moindres chez la mère et le fœtus que celles observées avec la lidocaïne sans CO₂: ceci est en rapport avec de moindres besoins en terme de quantité totale d'anesthésique local dans le groupe lidocaïne carbonée (3,9 vs 5,2 mg · kg⁻¹). Toutefois, à dose équivalente, les concentrations artérielles obtenues sont plus importantes avec la lidocaïne carbonatée qu'avec la lidocaïne hydrochlorée.³¹ Si les concentrations sont mesurées au niveau veineux, celles-ci sont équivalentes.³²

Alcalinisation des anesthésiques locaux pour anesthésie péridurale pendant la césarienne

La bupivacaïne 0,5% et la lidocaïne 2% sont les anesthésiques locaux les plus utilisés dans cette indication. Pour Benhamou *et al.*,³³ l'alcalinisation de la bupivacaïne 0,5% du commerce, malgré une variation de pH

importante (4,8 vs 6,68) n'améliore pas la latence d'action, la durée d'action n'est pas rapportée dans cette étude. Pour Verborgh *et al.*,³⁴ l'alcalinisation de la bupivacaïne 0,5% non adrénalinée n'apporte rien en terme de gain de temps sur l'installation de l'analgésie. La faible variation de pH relevée dans ces études est sans doute la cause de l'inefficacité de l'alcalinisation. Seul Tackley *et al.*³⁵ ont mis en évidence un bénéfice à alcaliniser la bupivacaïne adrénalinée à 0,5%, le temps d'installation du bloc sensitif étant réduit de 50% et le bloc moteur deux fois plus important à 10 minutes. Seules les patientes du groupe contrôle ont nécessité des réinjections de bupivacaïne au cours de la césarienne.

Des résultats contradictoires ont également été publiés avec la lidocaïne à 2%. Pour Liepert *et al.*,³⁶ il n'y a pas de différence entre la lidocaïne adrénalinée, la lidocaïne carbonatée adrénalinée et de la lidocaïne adrénalinée bicarbonatée en ce qui concerne le temps d'installation (4,2 – 3,8 – 4,3 min respectivement) ou la durée de l'analgésie (114 – 118 – 124 min respectivement) alors que pour Fernando *et al.*,³⁷ l'installation est beaucoup plus rapide (12 vs 22 min) pour la lidocaïne alcalinisée que pour la lidocaïne base. Ces différences

TABLEAU III Résultats des études cliniques comparant des solutions d'anesthésiques locaux bicarbonatées ou carbonées avec la solution base (n.d. = non disponible; Co = solution adrénalinée du commerce, Ex = solution extemporanée; *, † = différence statistique significative).

	pH	PCO ₂	Délai d'action (min)	Durée d'action (min)	Autres résultats
<i>Liepert (1990) (péridurale)</i>					
Lidocaïne 2% + adrénaline 1/400 000 (Ex)	6,80	n.d	20,6	11	Bloc L ₂ plus rapide avec la Lidocaïne CO ₂
Lidocaïne CO ₂ + adrénaline 1/400 000 (Ex)	6,5	n.d	19,4	118	
Lidocaïne alcalinisée + adrénaline 1/400 000 (Ex)	7,25	n.d	18,4	124	
<i>Ackerman (1990) (péridurale)</i>					
Chloroprocaine 2%	4,31	11,8	4,2	27	L'installation de l'anesthésie est influencée par PCO ₂ du mélange, ce qui n'est pas vrai pour la durée.
Chloroprocaine 2% + bicarbonate 8,4%	7,69	113,1	2,7*	26,2	
Chloroprocaine 2% + trométhamol	7,71	3	5,4**	55,7†	
Chloroprocaine 2% + trométhamol + bicarbonate 8,4%	7,70	74,1	3,4*	47,5†	
<i>Gosteli (1995) (péridurale)</i>					
Lidocaïne 2% + adrénaline 1/200 000 (Ex)	4,58	n.d	10	n.d	Bloc moteur de meilleure qualité pour lidocaïne CO ₂
Lidocaïne 2% + adrénaline 1/200 000 (Ex) + bicarbonate 8,4%	6,47	n.d	10	n.d	
Lidocaïne 1,73% carbonatée	6,42	n.d	10	n.d	

de résultats sont sans doute encore en rapport avec des écarts de pH entre études, avec l'utilisation d'une solution de lidocaïne adrénalinée par Fernando *et al.* et d'autre part avec des différences de PCO₂ des mélanges utilisés (Tableau II).

Pour Capogna *et al.*,³⁸ l'alcalinisation de la mépivacaïne adrénalinée à 2% permet de réduire le temps d'installation de l'analgésie mais ne change pas la qualité du bloc moteur.

Alcalinisation des anesthésiques locaux par voie péridurale pour chirurgie ou césarienne

Plusieurs séries publiées comprennent des populations peu homogènes comportant des patients de gynécologie, d'obstétrique et de chirurgie périphérique. Les anesthésiques locaux testés sont également plus variés. Capogna *et al.*³⁹ trouvent un bénéfice à l'alcalinisation de la mépivacaïne avec une diminution de son temps d'installation sans toutefois changer sa durée d'action. Les écarts de pH entre les deux groupes de Siler *et al.*⁴⁰ sont trop faibles (6,49 vs 7,26) pour permettre de mettre en évidence un bénéfice clinique à l'alcalinisation de la lidocaïne. Lorsque des potentiels évoqués sont enregistrés au niveau des territoires L₅ et S₁ au cours de l'anesthésie péridurale, Benzon *et al.*⁴¹ ont constaté une diminution des latences de conduction dans un groupe recevant de la lidocaïne bicarbonatée. L'alcalinisation est aussi favorable sur le bloc moteur que sur le bloc sensitif pour Difazio *et al.*,⁴² surtout pour la solution adrénalinée commerciale dont le pH initial était de 4,6 puis de 7,15 après alcalinisation.

Plusieurs auteurs insistent sur le rôle du CO₂ sur l'analgésie. Pour Gosteli *et al.*,³² la lidocaïne CO₂ a la même efficacité analgésique à L₅-S₁ que la lidocaïne

bicarbonatée lorsque les pH sont équivalents, l'efficacité du bloc moteur étant de meilleure qualité dans le groupe lidocaïne CO₂ (Tableau III). Par ailleurs, plus de patients ont nécessité de supplémentation intraveineuse en fentanyl dans les groupes lidocaïne bicarbonatée et lidocaïne hydrochlorée. Pour Nickel *et al.*,⁴³ le CO₂ (lidocaïne CO₂) semble jouer un rôle déterminant sur l'installation du bloc sensitif et l'intensité du bloc moteur mais le rôle propre du CO₂ dans cette étude est difficile à affirmer en raison de la différence de pH des deux solutions employées. L'étude de Martin *et al.*⁴⁴ démontre que la lidocaïne CO₂ n'agit pas plus rapidement que la lidocaïne hydrochlorée, mais que par contre, la qualité du bloc sensitif au niveau des racines L₅-S₁ est de meilleure qualité avec la lidocaïne CO₂.

Les études utilisant de la bupivacaïne par voie péridurale pour de la chirurgie périphérique ne montrent pas d'avantage à l'alcalinisation.^{45,46} Toutefois il s'agissait chaque fois de bupivacaïne fraîchement adrénalinée dont les pH sont peu modifiés par le bicarbonate: les écarts de pH reste inférieurs à 1,5 unité donc trop peu importants pour mettre en évidence une différence significative.

Alcalinisation des anesthésiques locaux pour rachianesthésie

Seule la bupivacaïne 0,5% alcalinisée a été étudiée.⁴⁷ La variation de pH était faible (6,87 vs 5,38), les modifications pharmacocinétiques peu significatives. Ainsi les temps d'installation de l'analgésie étaient identiques, seuls les temps de régression du bloc sensitif de T₁₀ à T₁₂ étaient allongés dans le groupe alcalinisé (133 vs 109 min). Les blocs moteurs de grade 2 et 3 étaient prolongés de 30 min dans ce groupe. Pour ces auteurs, cette

technique a peu d'intérêt clinique. Pour Parnasse *et al.*⁴⁸ les solutions rachidiennes alcalinisées entraînent plus d'hypotensions artérielles que les solutions bases alors qu'au cours des anesthésie péridurales, ce fait n'est pas démontré. Enfin selon Malinovsky *et al.*,⁴⁹ il ne semble pas exister d'argument pour une neurotoxicité des solutions bicarbonatées de bupivacaïne injectées par voie rachidienne chez le lapin.

Alcalinisation des anesthésiques locaux pour anesthésie tronculaire

La méthode a été essentiellement utilisée pour les anesthésies du plexus brachial. Le résultat le plus favorable est celui publié par Hilgier *et al.*⁵⁰ L'alcalinisation de la bupivacaïne 0,5% diminue le temps d'installation de l'anesthésie (9,8 vs 24 min) et en prolonge sa durée de manière significative (10,5 vs 4,35 h). Bedder *et al.*⁵¹ ne confirment pas ces résultats, aucune amélioration de ces paramètres n'est retrouvée malgré une variation de pH importante (de 5,3 à 7,10). On peut expliquer là encore la différence clinique par le fait qu'Hilgier *et al.* ont utilisé une solution adrénalinée dont le pH passe de 3,9 à 6,4 après alcalinisation et par le fait que la dose de bupivacaïne employée par Bedder *et al.* était différente de celle d'Hilgier *et al.* (3,0 vs 2,0 mg · kg⁻¹).

Les résultats concernant l'alcalinisation de la lidocaïne sont peu favorables. Pour Gormley *et al.*,⁵² aucun avantage n'apparaît après alcalinisation. L'étude de Ririe *et al.*⁵³ est intéressante car elle a concerné 10 volontaires recevant un bloc plexique bilatéral. L'atteinte des fibres A alpha (motrice) est apparue plus rapidement avec les solutions alcalinisées. Selon le mode d'évaluation de la perte de sensibilité les résultats sont plus ou moins favorables à la solution alcalinisée. Ainsi la perte de sensibilité au froid est plus rapide avec des solutions alcalinisées, la perte de sensibilité à la piqure et au chaud ne sont pas différentes. Avec la mepivacaïne 1%, les seules études disponibles ne montrent aucun avantage à l'alcalinisation.^{53,54}

Le bloc du nerf sciatique peut bénéficier de l'alcalinisation. Selon Coventry *et al.*,⁵⁶ l'alcalinisation de la bupivacaïne 0,5 adrénalinée diminue le temps d'installation (12,5 vs 25,0 min) et prolonge la durée d'analgésie (14,1 vs 18,3 h). Pour Maytorena *et al.*,⁵⁷ l'alcalinisation de la lidocaïne ne modifie pas la durée d'un bloc fémoral. Une prolongation d'analgésie et une latence d'installation courte n'ont pas été démontrées avec l'alcalinisation de bupivacaïne adrénalinée lors de blocs intercostaux.⁵⁸

Le CO₂ produit par l'alcalinisation est encore un élément à prendre en considération pour l'interprétation des résultats. En effets, la majorité des études qui ont utilisé des solutions carbonées (lidocaïne 1%) ont mon-

tré une diminution de la latence de l'anesthésie.^{59,60} Pour Schulte *et al.*,⁶⁰ la latence d'installation passe de 12 à 4 min seulement avec l'adjonction de CO₂.

Autres applications de l'alcalinisation des anesthésiques locaux

Richmond *et al.*⁶¹ ont utilisé de la prilocaïne alcalinisée en intra-articulaire pour l'analgésie postopératoire lors d'arthroscopie du genou. Les scores de douleur et la consommation d'analgésiques postopératoire étaient identiques entre 3 groupes: prilocaïne 1%, prilocaïne 1% alcalinisée, placebo. Les auteurs concluent aussi en l'inutilité de la prilocaïne sur les douleurs secondaires à une arthroscopie.

Par voie intraveineuse (anesthésie locorégionale du membre supérieur), l'alcalinisation permet surtout de diminuer la douleur à l'injection de la prilocaïne, les paramètres de l'anesthésie sont insensibles à une modification du pH de la solution injectée.⁶²

L'utilisation de la bupivacaïne alcalinisée lors de blocs péribulbaires a été rapportée par Lewis *et al.*⁶³ L'alcalinisation d'une solution comportant de la bupivacaïne à 0,75% associée à 150 unités de hyaluronidase (pH 6,8) permet d'obtenir un début d'akinésie plus rapide (5,7 vs 6,9 min) mais les délais d'akinésie complète sont identiques (8,5 vs 10,7 min). Un travail identique de Zahl *et al.*⁶⁴ a confirmé cet effet bénéfique sur la latence d'installation (5,3 vs 14,3 min). En fait l'alcalinisation en l'absence de hyaluronidase ne serait pas efficace, il en serait de même lors de l'adjonction de hyaluronidase sans alcalinisation.⁶⁵ Pour Sarvela *et al.*,⁶⁶ l'alcalinisation de la bupivacaïne à 0,75% associée à de la hyaluronidase (pH 6,8) permet d'obtenir une akinésie aussi rapide que l'étidocaïne 1% mais permet surtout une meilleure qualité de l'analgésie post opératoire.

Les injections sous-cutanées de solutions d'anesthésiques locaux entraînent souvent des douleurs. Ces douleurs sont en partie liées au pH des solutions. Ceci est particulièrement vrai pour les solutions adrénalinées du commerce.⁶⁷ La douleur était évaluée à 4,3 sur une échelle EVA pour ces solutions (pH 4,05), à 3,0 avec les solutions adrénalinées préparées en extemporané (pH 6,39) et seulement à 1,5 avec les solutions adrénalinées bicarbonatées (pH 7,30). Les concentrations plasmatiques d'adrénaline sont 10 fois plus importantes après l'injection de solutions commerciales adrénalinées de lidocaïne en sous-cutané (pH < 4) que lors d'injection de lidocaïne tamponnée.⁶⁸

Conclusions

Si les bases fondamentales et les études *in vitro* suggèrent un avantage à utiliser des solutions d'anesthésiques locaux tamponnées, en pratique clinique, les

avantages de l'alcalinisation sont encore trop incertains pour en justifier une utilisation systématique. *In vitro*, l'alcalinisation des anesthésiques locaux a un rôle prépondérant sur le délai d'installation du bloc moteur ; cet effet bénéfique est inconstant en clinique, variable pour un même anesthésique local malgré des pH supérieurs à 7. La durée d'action est encore beaucoup moins sensible à l'alcalinisation. D'autres techniques beaucoup mieux validées et plus reproductives quant à leurs effets, telles que l'adjonction de morphiniques, sont préférables à l'alcalinisation.

Références

- 1 Datta S. Pharmacology of local anesthetics. Annual Refresher Course Lectures. American Society of Anesthesiologists, October 17–21, 1992. (New Orleans): 172
- 2 Ritchie JM, Greene NM. Local anesthetics, In: Goodman and Gilman (Ed.). The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York: The Pergamon Press, 1990; 311–32
- 3 Narahashi T, Frazier DT, Yamada M. The site of action and active form of local anesthetics. I. Theory and pH experiments with tertiary compounds. J Pharmacol Exp Ther 1970; 171: 32–44.
- 4 Frazier DT, Narahashi T, Yamada M. The site of action and active form of local anesthetics. II. Experiments with quaternary compounds. J Pharmacol Exp Ther 1970; 171: 45–51.
- 5 Catchlove RFH. The influence of CO₂ and pH on local anesthetic action. J Pharmacol Exp Ther 1972; 181: 298–309.
- 6 Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia : a review. Anesthesiology 1990; 72: 711–34.
- 7 Ritchie J, Ritchie B, Greengard P. The effect of the nerve sheath on the action of local anesthetics. J Pharmacol Exp Ther 1965; 150: 160–4.
- 8 Strobel GE, Bianchi CP. The effect of pH gradients on the action of procaine and lidocaine in intact and desheated sciatic nerves. J Pharmacol Exp Ther 1970; 172: 1–17.
- 9 Strobel GE, Bianchi CP. The effect of pH gradients on the uptake and distribution of C₁₄-procaine and lidocaine in intact and desheated sciatic nerves trunks. J Pharmacol Exp Ther 1970; 172: 18–32.
- 10 Ritchie JM, Ritchie BR. Local anesthetics: effect of pH on activity. Science 1968; 162: 1394–5.
- 11 Guo XT, Castle NA, Chernoff DM, Strichartz GR. Comparative inhibition of voltage-gated cation channels by local anesthetics. Ann N Y Acad Sci 1991; 625: 181–99.
- 12 Condouris GA, Shakalis A. Potentiation of the nerve-depressant effect of local anaesthetics by carbon dioxide. Nature 1964; 204: 57–9.
- 13 Bokesch PM, Raymond SA, Strichartz GR. Dependence of lidocaine potency on pH and PCO₂. Anesth Analg 1987; 66: 9–17.
- 14 Catchlove RFH. Potentiation of two different local anaesthetics by carbon dioxide. Br J Anaesth 1973; 45: 471–4.
- 15 Wong K, Strichartz GR, Raymond SA. On the mechanisms of potentiation of local anesthetics by bicarbonate buffer : drug structure-activity studies on isolated peripheral nerve. Anesth Analg 1993; 76: 131–43.
- 16 Bonhomme L, Benhamou D, Jebri M *et al.* Chemical stability of Bupivacaine in pH-adjusted solutions. Anesthesiology 1988; 69: 754–6.
- 17 Peterfreund RA, Datta S, Ostheimer GW. pH-adjustment of local anesthetic solutions with sodium bicarbonate : laboratory evaluation of alkalization and precipitation. Reg Anesth 1989; 14: 265–70.
- 18 Berrada R, Chassard D, Bryssine S, Berthier S, Bryssine B, Boulétreau P. Effets *in vitro* de l'alcalinisation de la bupivacaine 0,25% et de la lidocaïne 2%. Ann Fr Anesth Réanim 1994; 13: 165–8.
- 19 Benhamou D, Malinovsky JM, Quinquis V, Bourget P, Couarraze G. Démonstration pharmacocinétique de l'effet retard obtenu par alcalinisation de la bupivacaine. Ann Fr Anesth Réanim 1993; 12 S: R21.
- 20 Russell GB, Graybeal JM, Strout JC. Titration of pH and CO₂ partial pressure in local anesthetic agents. Anesthesiology 1990; 73: A 834.
- 21 Ackerman WE, Ware TR, Juneja M. The air-liquid interface and the pH and PCO₂ of alkalized local anaesthetic solutions. Can J Anaesth 1992; 39: 387–99.
- 22 Moore DC. The pH of local anesthetic solutions. Anesth Analg 1981; 60: 833–4.
- 23 Chassard D, Berrada K, Boulétreau P. Effets *in vitro* de l'alcalinisation de la bupivacaine 0.0625%. Ann Fr Anesth Réanim 1995; 14 (3): R 127
- 24 Chassard D, Berrada K, Boulétreau P. Effets *in vitro* de l'alcalinisation de la bupivacaine 0.125%. Ann Fr Anesth Réanim 1995; 14 (3): R 128
- 25 Jacquinet P, Jorrot JC, Dailland P, Lirzin JD, Conseiller C. Alcalinisation de la bupivacaine dans l'association fentanyl-bupivacaine pour l'analgésie péridurale obstétricale. Ann Fr Anesth Réanim 1990; 9: 16–9.
- 26 McMorland GH, Douglas MJ, Jeffery WK *et al.* The effect of pH adjustment of bupivacaine on onset and duration of epidural analgesia in parturients. Can Anaesth Soc J 1986; 33: 537–41.
- 27 Chestnut DH, Geiger M, Bates JN, Choi WW. The Influence of pH-adjusted 2-chloroprocaine on the quality and duration of subsequent epidural bupivacaine analgesia during labor: a randomized, double-blind study. Anesthesiology 1989; 70: 437–41.
- 28 Ackerman WE, Denson DD, Juneja MM, Herold J,

- Sweeney NJ, Nicholson CJ. Alkalinization of chloroprocaine for epidural anesthesia: effects of pCO₂ at constant pH. *Reg Anesth* 1990; 15: 89-93.
- 29 Bromage PR. A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1965; S xvi: 55-69.
- 30 Houle GL, Fox GS, Torkington MG. A comparison between lignocaine hydrochloride and lignocaine-carbon dioxide base for epidural anaesthesia during vaginal delivery. *Br J Anaesth* 1971; 43: 1145-7.
- 31 Martin R, Lamarche Y, Tétrault L. Effects of carbon dioxide and epinephrine on serum levels of lidocaine after epidural anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28: 224-7.
- 32 Gosteli P, Van Gessel E, Gamulin Z. Effects of pH adjustment and carbonation of lidocaine during epidural anesthesia for foot or ankle surgery. *Anesth Analg* 1995; 81: 104-9.
- 33 Benhamou D, Labaille T, Bonhomme L, Perrachon N. Alkalinization of epidural 0.5% bupivacaine for cesarean section. *Reg Anesth* 1989; 14: 240-3.
- 34 Verborgh C, Claeys MA, Camu F. Onset of epidural blockade after plain or alkalinized 0.5% bupivacaine. *Anesth Analg* 1991; 73: 401-4.
- 35 Tackley RM, Coe AJ. Alkalinized bupivacaine and adrenaline for epidural Caesarean section: a comparison with 0.5% bupivacaine. *Anaesthesia* 1988; 43: 1019-21.
- 36 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.
- 37 Fernando R, Jones HM. Comparison of plain and alkalinized local anaesthetic mixtures of lignocaine and bupivacaine for elective extradural Caesarean section. *Br J Anaesth* 1991; 67: 699-703.
- 38 Capogna G, Celleno D, Varrassi G et al. Epidural mepivacaine for cesarean section: effect of pH-adjusted solution. *J Clin Anesth* 1991; 3: 211-4.
- 39 Capogna G, Celleno D, Tagariello V. The effect of pH adjustment of 2% mepivacaine on epidural anesthesia. *Reg Anesth* 1989; 14: 121-23.
- 40 Siler JN, Rosenberg H. Lidocaine hydrochloride versus lidocaine bicarbonate for epidural anesthesia in outpatients undergoing arthroscopic surgery. *J Clin Anesth* 1990; 2: 296-300.
- 41 Benzon HT, Toleikis JR, Dixit P, Goodman R, Hill JA. Onset, intensity of blockade and somatosensory evoked potential changes of lumbosacral dermatomes after epidural anesthesia with alkalinized lidocaine. *Anesth Analg* 1993; 76: 328-32.
- 42 DiFazio CA, Carron H, Grosslight KR, Moccchi J, Boldind WR, Johns RA. Comparison of pH-adjusted lidocaine solutions for epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 760-4.
- 43 Nickel PM, Bromage PR, Sherrill DL. Comparison of hydrochloride and carbonated salts of lidocaine for epidural analgesia. *Reg Anesth* 1986; 11: 62-7.
- 44 Martin R, Lamarche Y, Tétrault L. Comparison of the clinical effectiveness of lidocaine hydrocarbonate and lidocaine hydrochloride with and without epinephrine in epidural anaesthesia. *Can J Anaesth* 1981; 28: 217-23.
- 45 Stevens RA, Schubert A, Spitzer L et al. The effect of pH adjustment of 0,5% bupivacaine on the latency of epidural anesthesia. *Reg Anesth* 1989; 14: 236-9.
- 46 Mehta PM, Theriot E, Mehrotra D, Patel K, Kimball BG. A simple technique to make bupivacaine a rapid-acting epidural anesthetic. *Reg Anesth* 1987; 12: 135-8.
- 47 Racle JP, Jourden L, Benkhadra A, Poy JY, Fokenier F. Effect of adding sodium bicarbonate to bupivacaine for spinal anesthesia in elderly patients. *Anesth Analg* 1988; 67: 570-3.
- 48 Parnass SM, Curran MJA, Becker GL. Incidence of hypotension associated with epidural anesthesia using alkalinized and nonalkalinized lidocaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1987; 66: 1148-50.
- 49 Malinovsky JM, Benhamou D, Mussini JM, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. Neurotoxicité de la bupivacaine avec ou sans bicarbonate de sodium chez le lapin. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993; 12 S: R 22.
- 50 Hilgier M. Alkalinization of bupivacaine for brachial plexus block. *Reg Anesth* 1985; 8: 59-61.
- 51 Bedder MD, Kozody R, Craig DB. Comparison of bupivacaine and alkalinized bupivacaine in brachial plexus anesthesia. *Anesth Analg* 1988; 67: 48-52.
- 52 Gormley WP, Hill DA, Murray JM, Fee JPH. The effect of alkalinisation of lidocaine on axillary brachial plexus anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: A910.
- 53 Ririe DG, Salisbury L, Walker F, Butterworth J. Effect of alkalinization on differential median nerve block with lidocaine. *Anesthesiology* 1994; 81: A963.
- 54 Bent S, Derasari M, Kalra M. Alkalinization of mepivacaine does not accelerate onset time of brachial plexus block. *Anesthesiology* 1994; 81: A909.
- 55 Martin R, Beauregard L, Lamarche Y, Tétrault JP. Comparison of lidocaine hydrocarbonate, lidocaine hydrochloride and mepivacaine in the axillary block. *Can J Anaesth* 1987; 34: 576-8.
- 56 Coventry DM, Todd JG. Alkalinisation of bupivacaine for sciatic nerve blockade. *Anaesthesia* 1989; 44: 467-70.
- 57 Maytorena A, Rogers J, Bunegim L, Ramamurthy S. Potentiation of local anesthetic action of lidocaine following bicarbonate buffering. *Anesthesiology* 1990; 73: A 796.
- 58 Swann DG, Armstrong PJ, Douglas E, Brockway M, Bowler GMR. The alkalinisation of bupivacaine for intercostal nerve blockade. *Anaesthesia* 1991; 46: 174-6.

- 59 *Bromage PR, Gertel M.* Improved brachial plexus blockade with bupivacaine hydrochloride and carbonated lidocaine. *Anesthesiology* 1972; 36: 476–81.
- 60 *Schulte-Steinbert O, Hartmuth J, Schütt L.* Carbon dioxide salts of lignocaine in brachial plexus block. *Anaesthesia* 1970; 25: 191–7.
- 61 *Richmond CE.* Alkalinization of local anaesthetic for intra-articular instillation during arthroscopy. *Br J Anaesth* 1994; 73: 190–3.
- 62 *Armstrong P, Watters J, Whitfield A.* Alkalinization of prilocaine for intravenous regional anaesthesia. *Anaesthesia* 1990; 45: 935–7.
- 63 *Lewis P, Hamilton RC, Brant R, Loken RG, Maltby JR, Strunin L.* Comparison of plain with pH-adjusted bupivacaine with hyaluronidase for peribulbar block. *Can J Anaesth* 1992; 39: 555–8.
- 64 *Zalh K, Jordan A, McGroarty J, Gotta AW.* pH-adjusted bupivacaine and hyaluronidase for peribulbar block. *Anesthesiology* 1990; 72: 230–2.
- 65 *Roberts JE, MacLeod BA, Holland RH.* Improved peribulbar anaesthesia with alkalinization and hyaluronidase. *Can J Anaesth* 1993; 40: 835–8.
- 66 *Sarvela PJ.* Comparison of regional opthalmic anesthesia produced by pH adjusted 0.75% and 0.5% bupivacaine and 1% and 1.5 etidocaine, all with hyaluronidase. *Anesth Analg* 1993; 77: 131–4.
- 67 *McKay W, Morris R, Mushlin P.* Sodium bicarbonate attenuates pain on skin infiltration with lidocaine, with or without epinephrine. *Anesth Analg* 1987; 66: 572–4.
- 68 *Ueda W, Hirakawa M, Mori K.* Effect and interaction of pH and lidocaine on epinephrine absorption. *Anesthesiology* 1988; 68: 459–62.