

## Κλινική μελέτη

## Συγκριτική μελέτη του κινητικού αποκλεισμού με χορήγηση λεβοβουπιβακαΐνης και λεβοβουπιβακαΐνης και μορφίνης, κατά τη διάρκεια επισκληρίδιας αναισθησίας, σε γυναικολογικές επεμβάσεις

Χ. Χαλκιάς<sup>2</sup>  
 Α. Δανηλίδης<sup>1</sup>  
 Δ. Ρούσσοι<sup>1</sup>  
 Π. Πετρόπουλος<sup>1</sup>  
 Η. Πεξίκογλου<sup>2</sup>  
 Β. Καραγιάννης<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη σε δύο ομάδες γυναικών 17 και 13 ασθενών, ASA I-II και III, περιοχικής επισκληρίδιου αναισθησίας, για επεμβάσεις γυναικολογικές. Χορηγήθηκε λεβοβουπιβακαΐνη 100mg και λεβοβουπιβακαΐνη 100mg + 2mg μορφίνης και μελετήθηκε η ταχύτητα έναρξης και η διάρκεια δράσης του κινητικού αποκλεισμού. Στο χρόνο έναρξης του κινητικού αποκλεισμού, οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά, όμως παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και αποδρομής στη δεύτερη ομάδα. Δηλαδή όσον αφορά στον κινητικό αποκλεισμό, ο χρόνος έναρξης ήταν  $21 \pm 7$  λεπτά στην ομάδα Α και  $18 \pm 6$  λεπτά στην ομάδα Β, ενώ η διάρκεια πλήρους αποδρομής του κινητικού αποκλεισμού ήταν  $230 \pm 30$  λεπτά στην ομάδα Α και  $480 \pm 40$  λεπτά στην ομάδα Β. Η αρτηριακή πίεση, ο περιφερικός κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε  $O_2$  ( $SpO_2$ ) και ο καρδιακός ρυθμός μετρήθηκαν σε όλες τις ασθενείς. Η μύϊκή χάλαση ήταν ικανοποιητική και στις δύο ομάδες. Επεισόδια υπότασης, βραδυκαρδίας, ναυτίας και εμέτου ήταν ελάχιστα και αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς. Προεγχειρητικά σε όλες τις γυναίκες χορηγούνταν 4mg ονδασετρόνης και 50mg πανιτιδίνης ενδοφλέβια.

Συμπερασματικά, η χορήγηση από τον επισκληρίδιο καθετήρα 100mg λεβοβουπιβακαΐνης + 2mg μορφίνης, επιτυγχάνει σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια δράσης του κινητικού αποκλεισμού, έναντι της χορήγησης 100mg λεβοβουπιβακαΐνης.

**Όροι ευρετηρίου:** επισκληρίδιος αναισθησία, γυναικολογικές επεμβάσεις, λεβοβουπιβακαΐνη, κινητικός αποκλεισμός.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επισκληρίδια αναισθησία χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα στις γυναικολογικές επεμβάσεις, προσφέροντας καλές συνθήκες για την πραγματοποίησή τους, αλλά δίνει και τη δυνατότητα για μετεγχειρητική αναλγησία. Ένα από τα νεότερα τοπικά αναισθητικά είναι η λεβοβουπιβακαΐνη, η οποία παρουσιάζει γρήγορη έναρξη και σχετικά μεγάλη διάρκεια δράσης αναισθησία. Οι αναισθητικές και αναλγητικές της ιδιότητες ενισχύονται από τα μεγάλα περιθώρια ασφάλειας που παρέχει όσον αφορά στην καρδιοτοξικότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειές της στην κλινική πράξη περιλαμβάνουν: υπόταση, ναυτία, αναμία, έμετο, ίλιγγο, οσφυαλγία, πυρετό, πονοκέφαλο και βραδυ-

<sup>1</sup>Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική ΑΠΘ, «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη  
<sup>2</sup>Β' Ανασθησιολογικό τμήμα, «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:  
 Β. Καραγιάννης  
 Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»  
 Κωνσταντινουπόλεως 49  
 54 642 Θεσσαλονίκη  
 Τηλ.: 2310 892120,  
 Fax: 2310 992950  
 E-mail: karagian@med.auth.gr  
 Κατατέθηκε: 14/09/05  
 Εγκρίθηκε: 30/11/05

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά γυναικών (Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές)

<b>A ομάδα (λεβοβουπιβακαΐνη - 17 γυναίκες)</b>	<b>B ομάδα (λεβοβουπιβακαΐνη + μορφίνη - 13 γυναίκες)</b>
Ηλικίες 41-61 ετών	Ηλικίες 43-64 ετών
Ύψος 1,63±6 cm	Ύψος 1,65±7cm
Βάρος 64-98kg	Βάρος 58-90kg

**Πίνακας 2.** Είδος επέμβασης (Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές)

<b>A ομάδα (λεβοβουπιβακαΐνη - 17 γυναίκες)</b>	<b>B ομάδα (λεβοβουπιβακαΐνη + μορφίνη - 13 γυναίκες)</b>
Κυστεορροθική 8	Κυστεορροθική 4
Πρόπτωση μήτρας 3	Πρόπτωση μήτρας 3
Ινομυωματεκτομή 5	Ινομυωματεκτομή 2
Ca ενδομητρίου 1	Ca ενδομητρίου 4

καρδία. Κλινικά, η σειρά απώλειας της αισθητικότητας είναι πόνος, θερμοκρασία, αφή και μυϊκός τόνος.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η σύγκριση του κινητικού αποκλεισμού της επισκληρίδιου χορήγησης λεβοβουπιβακαΐνης 0,5% με λεβοβουπιβακαΐνη 0,5% + μορφίνη 2mg.

Η στατιστική μελέτη έγινε με student t-test  $kx^2$ . Στατιστικά σημαντική διαφορά θεωρήθηκε η τιμή  $p < 0,05^{1,2,3}$ .

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη μας είχαμε 17 και 13 γυναίκες, ηλικίας 41 έως 64 ετών και σωματικού βάρους 58 έως 99kg, οι οποίες υποβλήθηκαν σε γυναικολογικές επεμβάσεις. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν ήταν ASA 1-2 και 3.

Στην πρώτη ομάδα μελέτης χορηγήθηκε levobupivacaine 100mg επισκληρίδια. Στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε συνδυασμός levobupivacaine 100mg συν 2mg μορφίνης επισκληρίδια.

Γινόταν διαρκώς παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και του  $SPO_2$ . Πριν την εισαγωγή του επισκληρίδιου καθετήρα γινόταν ταχεία χορήγηση 700 έως 1.000ml διαλύματος Ringer's Lactate, καθώς και χορήγηση ονδασετρόνης 4mg και ραντιδίνης 50mg ενδοφλέβια.

Με άσηπτη τεχνική στο 2°-3° ή 3°-4° οσφυϊκό μεσοσπονδύλιο διάστημα γινόταν τοποθέτηση επισκληρίδιου No 18 gauge καθετήρα με τη μέθοδο της τεχνικής απώλειας αντίστασης αέρα. Για τη σωστή τοποθέτηση του καθετήρα δινόταν test dose ξυλοκαΐνης 2%, 50mg μέσα από τον καθετήρα. Η χορήγηση του τοπικού αναισθητικού γινόταν σε τρεις δόσεις με διαφορά 3-4 λεπτά η μία από την άλλη, ώστε να

μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία, βραδυκαρδία και υπόταση.

Στην ομάδα B προστέθηκαν στη δεύτερη δόση και 2mg μορφίνη. Ο κινητικός αποκλεισμός των κάτω άκρων εκτιμήθηκε αμφοτερόπλευρα χρησιμοποιώντας την κλίμακα Bromage, σύμφωνα με την οποία ο ασθενής προτιρόταν να σηκώσει τεντωμένο το κάτω άκρο, να κάμψει το γόνατο και τον αστράγαλο και ακολουθούσε βαθμολόγηση κάθε άρθρωσης ξεχωριστά (0%=κανένας I, 33%=μερικός II, 66%=σχεδόν πλήρης III, 100%=πλήρης αποκλεισμός IV) (πίνακες 3 και 4).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε όλες τις ασθενείς επιτεύχθηκαν συγκρίσιμα αποτελέσματα αναισθησίας. Η καρδιακή συχνότητα και η μέση αρτηριακή πίεση μεταβλήθηκαν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές (πίνακας 5). Εφεδρική χορηγήθηκε σε τρία περιστατικά, δύο στην ομάδα A και ένα στην ομάδα B, ενώ σε δύο ασθενείς από μία για κάθε ομάδα, χορηγήθηκαν συνολικά 3mg μιδαζολάμης, λόγω έντονης ανησυχίας. Η μυϊκή χάλαση και στις δύο ομάδες ασθενών χαρακτηρίστηκε ικανοποιητική για τη διενέργεια γυναικολογικής επέμβασης.

Όσον αφορά στον κινητικό αποκλεισμό ο χρόνος έναρξης ήταν  $21 \pm 7$  λεπτά στην ομάδα A και  $18 \pm 6$  λεπτά στην ομάδα B, ενώ η διάρκεια πλήρους αποδρομής του κινητικού αποκλεισμού ήταν  $230 \pm 30$  λεπτά στην ομάδα A και  $480 \pm 40$  λεπτά στην ομάδα B (πίνακας 6).

Για τη στατιστική επεξεργασία, η οποία περιλαμβάνει και την περιγραφική στατιστική και τη στατιστική συμπερασματολογία, χρησιμοποιήθηκαν τα

**Πίνακας 3.** Κλίμακα Bromage για την ομάδα Α και ο χρόνος έναρξης του κινητικού αποκλεισμού

Χρόνος έναρξης αποκλεισμού (λεπτά) για την ομάδα Α	12 λεπτά	14 λεπτά	16 λεπτά	18 λεπτά	20 λεπτά	22 λεπτά	24 λεπτά	26 λεπτά
Bromage II (33% αποκλεισμός)	0	8	6	3	3	1	0	0
Bromage III (66% αποκλεισμός)	0	3	4	5	4	3	2	0
Bromage IV (100% αποκλεισμός)	0	2	5	8	10	13	15	17

**Πίνακας 4.** Κλίμακα Bromage για την ομάδα Β και ο χρόνος έναρξης του κινητικού αποκλεισμού

Χρόνος έναρξης αποκλεισμού (λεπτά) για την ομάδα Β	12 λεπτά	14 λεπτά	16 λεπτά	18 λεπτά	20 λεπτά	22 λεπτά	24 λεπτά
Bromage I (0% αποκλεισμός)	13	3	2	1	0	0	0
Bromage II (33% αποκλεισμός)	0	6	4	2	2	0	0
Bromage III (66% αποκλεισμός)	0	2	2	4	3	2	0
Bromage IV (100% αποκλεισμός)	0	2	5	6	8	11	13

προγράμματα Excel και SPSS. Η στατιστική ανάλυση των μετρήσεων έγινε με τη δοκιμασία student t-test. Στατιστικώς σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές στις οποίες το  $p$  ήταν μικρότερο του 0,05 ( $p < 0,05$ ). Όσον αφορά στο χρόνο έναρξης του κινητικού αποκλεισμού, δεν υπήρξε σημαντικά στατιστική διαφορά ( $p=0,7$ ). Παρατηρήθηκε, όμως, σημαντικά στατιστική διαφορά στο χρόνο αποδρομής του κινητικού αποκλεισμού ανάμεσα στις δύο ομάδες ( $p=0,0013$ ).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η λεβοβουπιβακαΐνη είναι ένα καινούργιο τοπικό αναισθητικό, κατάλληλο για περιοχική, υπαρχονειδή και επισκληρίδια αναισθησία. Συνδυάζει μακρά διάρκεια δράσης με μικρότερη καρδιοτοξικότητα σε σχέση με τη βουπιβακαΐνη στην ίδια συγκέντρωση. Η χάλαση των κοιλιακών μυών όταν χρησιμοποιείται μόνη της ή σε συνδυασμό με 2mg μορφίνης στην επισκληρίδιο αναισθησία, βαθμολογείται από καλή έως και εξαιρετή. Μια σειρά από κλινικές μελέτες σε

διαφορετικούς πληθυσμούς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαφορετικές επεμβάσεις, κατέδειξε ότι η λεβοβουπιβακαΐνη διαθέτει την ίδια δραστηριότητα με τη βουπιβακαΐνη σε παρόμοιες δόσεις, με ελάχιστες διαφορές στο χρόνο έναρξης δράσης και στη διάρκεια δράσης<sup>4,5,6</sup>. Επιπλέον, όπως καταδεικνύουν κλινικές μελέτες, η λεβοβουπιβακαΐνη αποτελεί έναν άριστο παράγοντα για μετεγχειρητική αναλγησία, αναλγησία στη διάρκεια του τοκετού και για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου.

Ο μεγαλύτερος κινητικός αποκλεισμός στο συνδυασμό λεβοβουπιβακαΐνης και μορφίνης μπορεί να αποδοθεί στη συνεργική δράση της μορφίνης με το τοπικό αναισθητικό. Περιοχές του επισκληρίδιου χώρου παρουσία μικρών δόσεων αναισθητικού παρουσιάζουν έντονο αποκλεισμό, καθώς επίσης και το γεγονός της λιποφιλικής φύσης της μορφίνης, η οποία απορροφάται από τα επισκληρίδια αγγεία και το λίπος πριν φθάσει στο νωτιαίο μυελό.

Διεξήχθησαν μελέτες για να αναλυθούν τα απο-

**Πίνακας 5.** Αιμοδυναμικές παράμετροι αναισθησίας

Ασθενείς	Καρδιακή συχνότητα	Περιφερικός κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε O <sub>2</sub> (SaO <sub>2</sub> )	Μέση αρτηριακή πίεση	Επεισόδια έντονης ανησυχίας – χορήγηση μιδαζολάμης	Επεισόδια Υπότασης-χορήγηση εφεδρίνης
Ομάδα Α 17 γυναίκες	98±11 σφυγμούς ανά λεπτό	98%±2%	98±14 mmHg	1	2
Ομάδα Β 13 γυναίκες	100±14 σφυγμούς ανά λεπτό	97%±2%	96±16 mmHg	1	1

**Πίνακας 6.** Σύγκριση του κινητικού αποκλεισμού

Χρόνος σε λεπτά/Ομάδα Α	Χρόνος σε λεπτά/Ομάδα Β
Χρόνος έναρξης 20±6 λεπτά	Χρόνος έναρξης 18±6 λεπτά
Χρόνος πλήρους αποδρομής 230±30 λεπτά	Χρόνος πλήρους αποδρομής 480±40 λεπτά

τελέσματα επιληπτογόνων και θανατηφόρων δόσεων της λεβοβουπιβακαΐνης και άλλων τοπικών αναισθητικών. Μία μελέτη σε κουνέλια, κατέδειξε ότι η δόση της λεβοβουπιβακαΐνης που χρειάστηκε να δοθεί για να προκαλέσει σπασμούς ήταν 42% μεγαλύτερη της βουπιβακαΐνης και 74% μεγαλύτερης της δεξ-βουπιβακαΐνης. Οι διαφορές μεταξύ των θανατηφόρων δόσεων για τα τρία αυτά φάρμακα ήταν παρόμοιες. Μία άλλη μελέτη για τη λεβοβουπιβακαΐνη και τη βουπιβακαΐνη σε μη αναισθητοποιημένα πρόβατα έδειξε ότι οι υπο-επιληπτογόνες δόσεις αυτών των δύο φαρμάκων είχαν παρόμοια δόσοεξαρτώμενη κατασταλτική δράση στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου<sup>7</sup>. In vivo και in vitro μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η λεβοβουπιβακαΐνη σε σχέση με τη βουπιβακαΐνη έχει μικρότερη νευροτοξικότητα και καρδιοτοξικότητα. Συγκριτικά η λεβοβουπιβακαΐνη με τη βουπιβακαΐνη παρουσίασε στατιστικά μικρότερες μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα όσον αφορά στο μέγεθος και στις περιοχές που επηρεάστηκαν. Στην επισκληρίδια μετεγχειρητική αναλγησία, παρατηρήθηκε ότι ο χρόνος μέχρι την πρώτη κλήση για συμπληρωματική αναλγησία ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα που έλαβε συνδυασμό λεβοβουπιβακαΐνης και μορφίνης<sup>8,9,10</sup>. Μία πρόσφατη μελέτη σύγκρινε αρχικά τη ροπιβακαΐνη 0,75% με τη βουπιβακαΐνη και στη συνέχεια τη ροπιβακαΐνη με τη λεβοβουπιβακαΐνη<sup>11</sup>.

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο χρόνος εγκατάστασης της αναισθησίας κάτω από τον Θ4 ήταν ίδιος.

Στη μελέτη μας η καρδιακή συχνότητα και η μέση αρτηριακή πίεση μεταβλήθηκαν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές. Εφεδρίνη χορηγήθηκε σε τρία περιστατικά, δύο στην ομάδα Α και ένα στην ομάδα Β, ενώ σε δύο ασθενείς από μία για κάθε ομάδα χορηγήθηκαν συνολικά 3mg μιδαζολάμης λόγω έντονης ανησυχίας. Η μυϊκή χάλαση και στις δύο ομάδες ασθενών χαρακτηρίστηκε ικανοποιητική για τη διενέργεια γυναικολογικής επέμβασης<sup>12</sup>. Όσον αφορά στον κινητικό αποκλεισμό, παρατηρήθηκε μικρή διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σχετικά με το χρόνο έναρξης (21±7 λεπτά στην ομάδα Α και 18±6 λεπτά στην ομάδα Β). Παρατηρήθηκε, όμως, σημαντική στατιστική διαφορά στη διάρκεια πλήρους αποδρομής του κινητικού αποκλεισμού (230±30 λεπτά στην ομάδα Α και 480±40 λεπτά στην ομάδα Β).

Συμπερασματικά, η χορήγηση από τον επισκληρίδιο καθετήρα 100mg λεβοβουπιβακαΐνης + 2mg μορφίνης σε σχέση με τη χρήση μόνο της λεβοβουπιβακαΐνης δεν παρουσιάζει διαφορές όσον αφορά στις επιπλοκές. Αυτό άλλωστε επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες<sup>13</sup>. Επίσης, επιτυγχάνει σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια δράσης του κινητικού αποκλεισμού, έναντι της χορήγησης μόνο 100mg λεβοβουπιβακαΐνης, οδηγώντας κατά συνέπεια και στη σημαντική

παράταση χρονικά της μετεγχειρητικής αναλγησίας, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με προγενέστερες μελέτες<sup>13,14</sup>.

### Summary

**Chalkias Ch, Daniilidis A, Roussos D, Petropoulos P, Pezikoglou H, Karagiannis V**

**Comparative study of the motor block of levobupivacaine and levobupivacaine + morphine during epidural anesthesia, in gynecological operations**

**Helen Obstet Gynecol 19(4):338-342, 2007**

We have performed a comparative study in 17 women (group A) and 13 women (group B), who underwent gynecological operations. We compared the onset and the complete offset of the motor blockade in two groups, A and B, in which 100mg of levobupivacaine (group A) and 100mg of levobupivacaine + 2mg morphine (group B) were administered epidurally. The onset of motor blockade in group A was  $21 \pm 7$  min and (the onset of motor blockade) in group B was  $18 \pm 6$  min. The motor blockade lasted in group A  $230 \pm 30$  minutes and in group B  $480 \pm 40$  minutes. We were observing the blood pressure, pulse and  $\text{SaO}_2$  in all women, during the procedures. The muscular relaxation was satisfactory in both groups. Incidence of hypotension, bradycardia, nausea and vomit was dealt with, successfully. We administered pre-op to all the women 4mg ondansetron and 50mg ranitidine.

As a conclusion the use of 100mg of levobupivacaine and 2mg of morphine produced a higher duration of epidural anesthesia, than the use of levobupivacaine alone.

**Key words:** epidural anesthesia, gynecological operations, levobupivacaine, motor block.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Brennan N. Investigator brochure, levobupivacaine. Cambridge U.K. July 1999.
- Crews J, Hord A. A double blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy of 0,25% levobupivacaine combined with 0.005% morphine, 0,25% levobupivacaine alone, or 0,005% morphine alone for postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery. Chiroscience study number CS004.
- Approved Sm PC: CHIROCAINE. October 22, 1999.
- Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, van de Ven CJM. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: Implication for therapeutic indexes. *Anesthesiology* 1999; 90:944-950.
- Dony P, Dewinde V, Vanderick B, Cuignet O, Gautier P, Legrand E, Lavand' homme P, De Kock M. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 2000; 91:1489-1492.
- Santos AC. Comparative systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine during ovine pregnancy (abstract). *Anesth Analg* 1999; 88:S265.
- Hueng Y, Pryor ME, Mather LE, Veering Br. Cardiovascular and central nervous effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anaesth Analog* 1998; 86:797-804.
- Aberg G. Toxicological and local anesthetic effects at optically active isomers of two local anesthetic compounds. *Acta Pharmacol Et Toxicol* 1972; 31:273-286.
- Bromage PR, Burfort MF, Crowell DE, Pe Higrew RT. Quality at epidural blockage influence at physical factors. *Br. Anaesth* 1964; 36:342-352.
- Catteral W, Mackiek. Local anesthetics In: Hardman JE, ed, Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics 9th ed. New York: Mc Grow Hill 1996; p. 338-340.
- Sanders RD, Mallory S, Lucas DN, Chan T, Yeo S, Yentis SM. Extending low-dose epidural analgesia for emergency caesarian section using ropivacaine 0,75%. *Anaesthesia* 2004; 59:10:988-992.
- Cox P, Boris W, Marcus Marko AE. Bos. Herman Pharmacological considerations during pregnancy. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001; 14(3):311-316.
- Senard M, Kaba A, Jacquemin MJ, Maquoi LM, Geortay MP, Honore PD, Lamy ML, Joris JL. Epidural levobupivacaine 0.1% or ropivacaine 0.1% combined with morphine provides comparable analgesia after abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004 Feb; 98:2:389-394.
- Crews JC, Hord AH, Denson DD, Schatzman C. A comparison of the analgesic efficacy of 0.25% levobupivacaine combined with 0.005% morphine, 0.25% levobupivacaine alone, or 0.005% morphine alone for the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999 Dec; 89(6):1504-9.