

Місце ропівакаїну у сучасній регіонарній анестезії*

У статті розглянуто фармакологію деяких місцевих анестетиків та можливості їх застосування у різних галузях хірургії. Проаналізовано результати досліджень щодо ефективності й безпеки бупівакаїну та ропівакаїну. Показано, що ропівакаїн є сучасним препаратом із мінімальною кількістю побічних ефектів. Ключові слова: місцеві анестетики, регіонарна анестезія, бупівакаїн, ропівакаїн.



І.І. Лісний

Нейроаксіальна анестезія, а також блокада периферичних нервів і сплетень стали невід'ємною частиною сучасної клінічної практики анестезіолога [22, 51], попри виявлені, пов'язані із цими методами знеболення побічні ефекти [22]. Завдяки низці переваг все більше визнання отримують різні методи місцевої та регіонарної анестезії, а використання подовжених катетерних технік для центральних і периферичних блокувань визнано тепер стандартною технікою періопераційного ведення хірургічних хворих [16].

Фармакологічні властивості сучасних місцевих анестетиків

Бупівакаїн – високоліпофільний місцевий анестетик тривалої дії – є препаратом із групи амідів, що сьогодні використовується найчастіше. Молекулярна структура цього препарату характеризується асиметричним атомом вуглецю, що вказує на існування двох стереоізомерів (енантіомерів): S(–) і R(+). Однак комерційно доступний бупівакаїн є рацематом, тобто еквімолярною сумішшю обох енантіомерів.

Аналізуючи етіологічні механізми кардіотоксичності, викликані місцевими анестетиками, із метою пошуку альтернативних, менш токсичних речовин, що складаються з одного енантіомеру, дослідники зосередили увагу на препаратах групи амідів [48]. У результаті цих зусиль було отримано нові місцеві анестетики тривалої дії – ропівакаїн та левобупівакаїн.

Бупівакаїн і ропівакаїн за своєю хімічною структурою дуже схожі на похідні піпексолоксиліди, який було вперше синтезовано у 1957 році [9]. У молекулі ропівакаїну чотири вуглецеві бічний ланцюг при атомі нітрогену піперидинового циклу бупівакаїну замінені на тривуглецеві. Отже, ропівакаїн є моногідратом гідрохлоридної солі 1-пропіл-2,6-піпексолоксиліди. Порівнюючи бупівакаїн із ропівакаїном, можна помітити відмінності у фізико-хімічних характеристиках, зокрема в молекулярній масі та ліпофільності, цих пропілових і бутілових аналогів. Бупівакаїн має найвищу молекулярну масу серед місцевих анестетиків із групи амідів і є найбільш ліпофільним препаратом, що важливо з огляду на початок його дії та її тривалості, а також на токсичність цього препарату.

Крім того, похідні піпексолоксиліди є хіральними ліками, оскільки їх молекули містять асиметричний атом вуглецю, тобто можуть мати ліву та праву конфігурацію. У клінічній практиці бупівакаїн використовується як рацемічна суміш лівого та правого ізомерів, а ропівакаїн – як одиночний S(–)-ізомер із чистотою 99,5% [51].

Під час розробки нових амідів тривалої дії варто зважати на той факт, що більшість амідних місцевих анестетиків є хіральними молекулами. Хіральність – це властивість об'єкта бути несумісним зі своїм дзеркальним відображенням. Інакше кажучи, коли молекула має хіральний центр, можна отримати дві тривимірні структури (стереоізомери) з однаковими атомами й характером зв'язків, які відрізняються розміщенням у просторі. Як приклад, саме через хіральність права рука не поміщається зручно в рукавичці для лівої руки. Енантіомери (пара стереоізомерів) мають ідентичну хімічну будову й атомні зв'язки, але різну просторову орієнтацію атомів, що їх утворюють. Оскільки вони оптично активні,

стереоізомери можна диференціювати за їхнім впливом на обертання площини поляризованого світла на право- (обертання за годинниковою стрілкою, RC) або лівообертальні (обертання проти годинникової стрілки, SK) [9]. Більшість органічних молекул є хіральними. Така властивість зазвичай визначається наявністю атома вуглецю, зв'язаного із чотирма різними замісниками. Хоча фізико-хімічні властивості таких молекул ідентичні, існують значні відмінності у їх взаємодії з біологічними рецепторами, конформація яких сприяє зв'язуванню з однією, а не іншою формою. Це важливо для місцевих амідних анестетиків, оскільки було продемонстровано, що лівообертальний ізомер має менший потенціал системної токсичності, ніж правообертальний [1, 9]. На основі таких спостережень було розроблено та впроваджено у клінічну практику два нових місцевих анестетики тривалої дії – левобупівакаїн та ропівакаїн. Обидва ці препарати отримують у вигляді одного лівообертального ізомеру, а не як рацемічну суміш ліво- і правообертальної форм лікарського засобу.

Ропівакаїн: нова молекула – нові перспективи

Крім нижчої розчинності в ліпідах ропівакаїн характеризується і значно нижчою системною токсичністю, якщо порівнювати з бупівакаїном [19, 36]. Максимальна доза бупівакаїну становить 150 мг, тоді як максимальна доза ропівакаїну є значно вищою. В експериментах на тваринах показано, що максимальна доза для пропілохідного ропівакаїну майже вдвічі вища, ніж доза, описана для бупівакаїну.

Ропівакаїн характеризується меншим обсягом розподілу, більшим плазмовим кліренсом і значно коротшим періодом напіввиведення, ніж бупівакаїн [28].

Ропівакаїн виводиться внаслідок інтенсивного метаболізму у печінці, і лише 1% дози виводиться в незміненому вигляді із сечею людини. Метаболіти, що продукуються в мікосоміях печінки людини, були ідентифіковані як 3'-гідроксиропівакаїн (3'-ОН Rop), 4'-гідроксиропівакаїн (4'-ОН Rop) та 2',6'-піпексолоксилідид (PPX) [15]. Як і більшість амідних місцевих анестетиків, ропівакаїн метаболізується переважно у печінці цитохромом P450, представленим сімейством мікосомальних ізоферментів: до 3'-ОН Rop за допомогою цитохрому P450 (CYP) 1A2 та до N-деалкільного метаболіту, PPX, здебільшого за допомогою CYP 3A4 [37].

Помічено, що завдяки значній схожості фізико-хімічних властивостей ропівакаїну та бупівакаїну час від моменту введення препарату до початку його дії, тривалість нейрональної блокади, активність і сенсорно-моторна диференціація обох анестетиків суттєво не відрізняються. У лабораторних дослідженнях було показано, що початок блокади у разі використання ропівакаїну настає дещо швидше, ніж при анестезії бупівакаїном [2]. Причинами такої тенденції є нижча ліпофільність ропівакаїну та нижча спорідненість його зв'язування з екстра-нейрональними ліпідами й тканинами, що призводить до більш швидкої доставки цього препарату до місця дії в нерві [32, 33, 51]. Отже, вищий ступінь диференціальної блокади ропівакаїном у низьких концентраціях і його здатність викликати дозозалежну моторну блокаду дає цьому препарату значні клінічні переваги. Залишається не до кінця

вивченим питання, чи є нижча розчинність ропівакаїну в мієліні мотонейронів єдиною причиною його вищої диференціальної блокади, чи на цей показник впливає використання чистого оптичного пропілохідного S-ізомеру.

Ропівакаїн при епідуральній анестезії/аналгезії

Роль ропівакаїну при спінальній анестезії ще повністю не оцінена, і багато експертів сходяться на тому, що все ще існує необхідність у більш детальних клінічних дослідженнях, які б порівняли ропівакаїн з іншими місцевими анестетиками тривалої дії при спінальній анестезії з точки зору підбору дози та оцінки клінічної ефективності препаратів [48, 49].

Епідуральна анестезія місцевими анестетиками тривалої дії (особливо при використанні продовженої епідуральної інфузії) вважається ефективним та безпечним методом лікування післяопераційного болю.

Подовжена інфузія 0,2% ропівакаїну забезпечує хорошу аналгезію при пологах (початкову болістю 10-18 мл, що супроводжуються продовженою інфузією зі швидкістю 4-10 мл/год [6], яка зумовлює мінімальний моторний блок [7, 10]. Така методика, як пацієнт-контрольована епідуральна аналгезія (ПКЕА) з 0,2% ропівакаїном, була такою ж ефективною, як і безперервне введення 0,2% ропівакаїну (8 мл/год), при цьому моторна блокада була значно менш виражена у групі ПКЕА [42, 43].

Метааналіз, у якому було порівняно ефекти ропівакаїну та бупівакаїну під час пологів, показав, що використання ропівакаїну було пов'язане зі значно частішими спонтанними вагінальними пологами, меншою кількістю розроджень інструментальним шляхом і кращими неонатальними оцінками [50].

Ефективність безперервної епідуральної інфузії ропівакаїну оцінювалася в численних дослідженнях у хворих, які перенесли ортопедичні та абдомінальні операції. У рандомізованих дослідженнях оцінювали необхідність додаткового призначення опіоїдів упродовж 24-72 год після операції. Було встановлено, що епідуральна інфузія ропівакаїну 0,1-0,3% зі швидкістю 10 мл/год знижувала дози морфіну PCA (patient control analgesia) після абдомінальних та ортопедичних операцій. Ступінь моторної блокади також виявився дозозалежним, із максимумом, що спостерігається у пацієнтів, які отримували 0,3% ропівакаїн [5, 34].

Ропівакаїн при інфільтраційній анестезії

Періопераційна інфільтрація м'яких тканин місцевими анестетиками тривалої дії застосовується з метою зменшення інтенсивності післяопераційного болю. Одним із показників ефективності анестетика при інфільтраційній анестезії є тривалість дії, яка залежить від швидкості регіонарного кровотоку. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що підшкірна інфільтрація ропівакаїну в низьких концентраціях порівняно з бупівакаїном суттєво знижує шкірний кровотік [2, 27, 35]. За даними досліджень [12, 13], додавання адреналіну значно збільшувало тривалість дії і бупівакаїну, і ропівакаїну, але, що цікаво, при цьому ропівакаїн зменшував судинозвужувальні ефекти адреналіну порівняно з бупівакаїном. Можливо, це дає підстави припустити, що ропівакаїн може зменшувати інтраопераційну кровотрату на відміну від бупівакаїну.

Ефективність інфільтраційної анестезії ропівакаїном у зменшенні післяопераційного болю була продемонстрована у численних дослідженнях. Так, було показано, що передопераційна інфільтрація 0,25% ропівакаїну значно знизила інтенсивність післяопераційного болю після відкритої холецистектомії та герніопластики порівняно з такими ж об'ємами 0,125% ропівакаїну. Час до першого запиту додаткового анальгетика значно збільшувався при використанні 0,25% ропівакаїну [25]. Іншими авторами також підтверджено позитивний ефект інфільтраційної анестезії при таких операціях, де було показано, що 0,2%, 0,5% та 0,75% розчини ропівакаїну забезпечували однаково ефективну аналгезію після лапароскопічної холецистектомії. Крім того, вища пікова концентрація у плазмі крові рееструвалася тоді, коли застосовували 0,75% розчин ропівакаїну, при цьому пікові рівні не перевищували порогового значення токсичності з боку центральної нервової системи (ЦНС) [29].

Swennen C. та співавт. (2017) проаналізували вплив інтраопераційного застосування ропівакаїну на рівень післяопераційного болю під час проведення декомпресійних операцій на хребті. Результати дослідження показали, що інфільтраційна анестезія рани 0,25% розчином ропівакаїну при переломах тораколюмбального відділу хребта асоціюється із тривалим анальгетичним ефектом (24 год) при одночасному зменшенні потреби в опіоїдах та НПЗП [11].

Нещодавнє проспективне дослідження B. Wang et al. (2020) продемонструвало, що у пацієнтів із односторонньою мастектомією інфільтраційна анестезія операційної рани 0,5% розчином ропівакаїну достовірно знижувала інтенсивність больового синдрому через 6, 12, 24 та 36 год після операції (p<0,0005) порівняно з пацієнтками контрольної групи. Загалом, у пацієнок основної групи спостерігалася менша тривалість госпіталізації та більш швидке відновлення моторної функції верхньої кінцівки. Автори дослідження також зробили висновок, що інфільтраційна анестезія ропівакаїном у місці встановлення післяопераційного дренажу є ефективним та безпечним методом профілактики хронізації болю, що значно підвищує якість життя пацієнок після мастектомії [26].

Як підсумок, ці дослідження показують, що інфільтраційна анестезія ропівакаїном ефективна в забезпеченні достатнього знеболення, принаймні в найближчому післяопераційному періоді.

Ропівакаїн у концентрації 0,2-0,5% можна рекомендувати для інфільтраційної анестезії, а нижчі концентрації препарату (≤0,125%), за даними більшості досліджень, вважаються неефективними. Також не рекомендовано його введення у разі кінцевої анестезії (тобто у тканини з кінцевим артеріальним кровопостачанням) у зв'язку з його легким судинозвужувальним ефектом.

Ропівакаїн є безпечнішим місцевим анестетиком при інфільтраційній анестезії в ортопедії, коли йдеться про хондропротективний ефект. Так, в експериментальних дослідженнях [24], гіпотеза якого полягала у тому, що такі місцеві анестетики, як лідокаїн, бупівакаїн та ропівакаїн, пошкоджують хондроцити людини *in vitro*, було виділено й культивовано

* Клінічна онкологія, 2021, Т. 11, № 1 (41): 1-5.

первинні хондроцити колінних суглобів людини (середній вік донорів – 61,2 року), до яких додавали місцеві анестетики. За даними флуоресцентної мікроскопії, встановлено збільшення кількості мертвих клітин після додавання 1% або 2% розчину лідокаїну та бупівакаїну, але не ропівакаїну. Кількість життєво важливих хондроцитів значно зменшилася після додавання бупівакаїну, 1% або 2% розчину лідокаїну і без значних змін при введенні ропівакаїну. Дані показали, що лікування місцевими анестетиками справді спричиняє пошкодження клітин хондроцитів людини *in vitro*. Ропівакаїн, ймовірно, є місцевим анестетиком із найнижчим токсичним потенціалом для хондроцитів людини, що може робити його препаратом вибору в ортопедії.

Ропівакаїн при блокаді периферичних нервів

Як ефективний місцевий анестетик ропівакаїн зарекомендував себе при блокаді периферичних нервів верхньої та нижньої кінцівок. У проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні [17], у якому порівнювали ропівакаїн та бупівакаїн під час комбінованої блокади сіднично-стегнового нерва, було показано, що підвищення концентрації ропівакаїну з 0,5 до 1,0% не вплинуло на частоту успішної анестезії, однак при цих концентраціях скоротився латентний період початку блокади, що подовжувало післяопераційну аналгезію.

Подібні ефекти були показані й при блокаді верхніх кінцівок, коли порівнювали ропівакаїн та бупівакаїн. Було показано, що при блокаді аксілярного сплетення з використанням двох різних концентрацій (0,5 та 0,75%) ропівакаїну та 0,5% бупівакаїну. Якість анестезії була кращою саме у разі використання ропівакаїну. У дослідженні оцінювали інтраопераційні потреби в опіоїдах та загальну задоволеність хворих якістю знеболювання. Було виявлено значні відмінності в ефективності між двома концентраціями ропівакаїну. Так, автори зробили висновок, що 0,75% ропівакаїн не дає значних переваг, тому 0,5% ропівакаїн можна використовувати для виконання блокади пахового плечового сплетення та для післяопераційної терапії з такою ж ефективністю, як і 0,75% ропівакаїн.

Що стосується додавання адреналіну до ропівакаїну для блокади периваскулярного підключичного плечового сплетення, то така комбінація не вплинула на фармакокінетичні властивості ропівакаїну при його використанні. Отже, додавання адреналіну до ропівакаїну не є необхідним для продовження післяопераційної аналгезії [21].

Як підсумок, ропівакаїн не менш ефективний, ніж бупівакаїн, при блокаді периферичних нервів із точки зору якості, післяопераційної тривалості знеболювання, анестезії та моторної блокади. Щодо часу початку сенсорної та моторної блокади, ропівакаїн навіть може мати деякі переваги над бупівакаїном, демонструючи аналогічний фармакокінетичний профіль. Його мінімальна ефективна анестетична концентрація становить 0,5%, а користь від збільшення концентрації до 0,75% або 1% залишається суперечливою.

При блокаді периферичних нервів необхідне застосування високих доз бупівакаїну чи ропівакаїну. Тому токсичний потенціал цих агентів становить особливий інтерес при

регіонарній анестезії. У дослідженні на добровольцях, які отримували інфузію 10 мг/хв ропівакаїну або бупівакаїну, ознак токсичного впливу на ЦНС було значно менше при застосуванні ропівакаїну, ніж бупівакаїну. Середня доза ропівакаїну становила 124 мг порівняно з 99 мг бупівакаїну [44].

Безпека місцевих анестетиків

ЦНС є однією з основних мішеней токсичної дії місцевих анестетиків. Щодо етіології токсичного впливу останніх на ЦНС було висловлено припущення про двоетапність процесу [48]. Спорідненість більшості таких препаратів до гальмівних нейронів призводить до депресивного ефекту при першому потрапленні в лімбічну систему, дозволяючи збудливим нейронам діяти безперешкодно і створюючи стан збудження, який завершується генералізованими судомами. При вищих рівнях місцевого анестетика уражаються всі нейрони, що є причиною глобальної депресії ЦНС і, зрештою, нульової електрокардіографії, що клінічно проявляється як кома та серцево-судинний колапс. Під час безперервного чи періодичного введення місцевих анестетиків токсичний рівень цих препаратів можна прогледити через недостатній розвиток ознак системної токсичності. Ця межа токсичності є індивідуальною в кожного пацієнта залежно від віку, типу захворювання та швидкості інфузії.

Більш складними та зі значно вищим ризиком для пацієнтів є побічні ефекти з боку серцево-судинної системи через місцеві анестетики тривалої дії, оскільки міокард є кращою цільовою ділянкою для цих ліків. Смерть від токсичної дії місцевих анестетиків відбувається здебільшого через розвиток тяжких порушень ритму серця як наслідок кардіодепресії [40]. Вище вже було зазначено, що S(–)-ізомери як ропівакаїну, так і бупівакаїну проявляють значно менший депресивний ефект, ніж R(+)-ізомери та рацемічні суміші [46]. Було виявлено з використанням ізольованої моделі серця, що S(–)-ізомери ропівакаїну мають меншу кардіодепресивну дію, ніж рацемічний бупівакаїн [18].

У дослідженнях на тваринах показано, що кардіо- і нейротоксичність бупівакаїну була майже вдвічі вищою, ніж ропівакаїну [19, 23]. Крім того, реанімація після зупинки серця після токсичної дії ропівакаїну була значно успішнішою, ніж після бупівакаїну та левобупівакаїну, що, ймовірно, доводить, принаймні в дослідженнях на тваринах, що ропівакаїн є найбезпечнішим місцевим анестетиком тривалої дії. На підставі цих результатів можна зробити висновок, що ропівакаїн дуже схожий із бупівакаїном, тому виникає питання про те, чи можна виправдати підвищення вартості нових препаратів на підставі відсутності клінічних даних щодо відмінностей у їхній ефективності. Однак у літературі достатньо доказів того, що ропівакаїн (лівий ізомер) менш токсичний, ніж рацемічний бупівакаїн. Оскільки токсичний потенціал ропівакаїну знижений, то для появи ознак системної токсичності потрібні більш високі концентрації у плазмі крові та дози, а також він демонструє мінімальний вплив на серце після прояву токсичності для ЦНС. Крім того, ймовірність успіху серцево-легеневої реанімації, що спостерігається після введення тваринам токсичних доз, є набагато вищою, ніж після інтоксикації бупівакаїном. Це означає, що ропівакаїн має явний потенціал для зниження тяжкості токсичних ефектів, спричинених передозуванням або ненавмисним внутрішньосудинним введенням.

Відповідно, у тих ситуаціях, у яких використовуються мінімальні дози місцевого анестетика, за практично повної відсутності ризику системної токсичності (наприклад, спінальна анестезія), бупівакаїн залишається строго рекомендованим, особливо з урахуванням того, що гіпербаричні препарати ропівакаїну у продажу відсутні. Більше того, хоча додавання глюкози може виконуватися безпосередньо анестезіологом для отримання гіпербаричних розчинів, змішування ліків, що вводяться спінально, потенційно

може знизити безпеку інтратекальної ін'єкції й не має широко застосовуватися. Використання ропівакаїну для спінальної анестезії не дає жодних клінічно значущих переваг.

Однак у тих клінічних ситуаціях, у яких потрібні великі об'єми та швидкості інфузії (наприклад, епідуральна анестезія/аналгезія або блокада периферичних нервів), й особливо при виконанні блокади нижніх кінцівок, при якій необхідно заблокувати більше одного нерва для забезпечення повної анестезії/аналгезії прооперованої кінцівки, слід рекомендувати використання нових лівих енантіомерів через їх знижений токсичний потенціал.

Теоретична перевага ропівакаїну над бупівакаїном полягає в більш сильній диференціації сенсорних/моторних блоків, особливо при використанні низьких концентрацій у післяопераційному періоді. Однак необхідно також враховувати, що ропівакаїн може бути менш ефективним, ніж бупівакаїн, через його нижчу розчинність у ліпідах. Проте ці відмінності істотно не впливають на його клінічну ефективність, а використання відповідних концентрацій цих місцевих анестетиків тривалої дії призводить до однакового збереження рухової функції.

Хоча було показано [4], що частота токсичного впливу на ЦНС та серцево-судинну систему, спричиненого ненавмисним внутрішньосудинним введенням або помилковим передозуванням місцевих анестетиків, досить низька (1 на 40010 епідуральних блоkad), проте під час регіонарної анестезії та аналгезії зберігається відсоток небезпечних для життя ситуацій, які сьогодні можна вирішити за допомогою безпечніших анестетиків, таких як енантіомер ропівакаїну.

Якщо все ж таки відбувається катастрофічне масивне передозування місцевого анестетика, то потрібне раннє та агресивне симптоматичне лікування, особливо це стосується серцево-судинної системи. Хоча судоми є небажаним клінічним проявом, із ними можна впоратися безпечно, без будь-якої незворотної шкоди для пацієнта. Більш складними є серцево-судинні ускладнення, оскільки досі не знайдено чарівної формули реанімації при порушенні кровообігу, включаючи ліпідну реанімацію після серцево-судинного колапсу, викликаного місцевими анестетиками.

Ропівакаїн нині є найбільш безпечним місцевим анестетиком тривалої дії, що використовується у клінічній практиці, оскільки він переноситься в більш високій дозі і його плазмова концентрація викликає менш виражені клінічні симптоми з боку ЦНС порівняно з бупівакаїном. При дозах ропівакаїну, що викликали симптоми інтоксикації з боку ЦНС, серцево-судинні зміни та, зокрема, пригнічення провідності, діастолічної та систолічної функції, були менш вираженими ніж у разі використання бупівакаїну. Ситуації передозування анестетиком краще уникати, ніж лікувати, і використання ропівакаїну, особливо у поєднанні з належною клінічною технікою, може допомогти зменшити кількість цих катастрофічних ситуацій. Серцево-судинні колапси, спричинені ропівакаїном, можна успішно лікувати без незворотних ушкоджень [30, 41].

Висновки

У сучасній регіонарній анестезії та аналгезії, як в амбулаторних умовах, так і в хірургічних стаціонарах, принципове значення надається ефективності та безпеці місцевих анестетиків. Ропівакаїн – це сучасний місцевий анестетик із найбільш оптимальними фармакокінетичними властивостями й найменшим спектром побічних ефектів із боку серцево-судинної системи та ЦНС. Ропілонг (ропівакаїну гідрохлорид) від корпорації «Юрія-Фарм» незабаром з'явиться на фармацевтичному ринку України у трьох формах випуску: Ропілонг розчин для інфузії 2 мг/мл, Ропілонг розчин для ін'єкції по 7,5 мг/мл та 10 мг/мл, що суттєво розширить арсенал лікарських засобів для забезпечення якісної анестезії та аналгезії.

Література

- Aberg G. (1972) Toxicological and local anesthetic effects of optically active isomers of two local anesthetic compounds. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 31(4), 273-286.
- Akerman B., Hellberg, I.B., & Trossvik C. (1988) Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 32(7), 571-578. doi: 10.1111/j.1399-6576.1988.tb02788.x.
- Albright G.A. (1979) Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 51(4), 285-287. doi:10.1097/0000542-197910000-00001.
- Auroy Y., Narchi P., Messiah A., Litt L., Rouvier B., & Samii K. (1997) Serious complications related to regional anesthesia: results of prospective survey in France. *Anesthesiology*, 87(3), 479-486. doi: 10.1097/0000542-199709000-00005.
- Badner N.H., Reid D., Sullivan P., Ganapathy S., Crosby E.T., McKenna J. & Lui A. (1996) Continuous epidural infusion of ropivacaine for the prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery: a dose-finding study. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 43(1), 17-22. doi: 10.1007/BF03015952.
- Beilin Y., Galea M., Zahn J. & Bodian C.A. (1999) Epidural ropivacaine for the initiation of labor epidural analgesia: a dose finding study. *Anesthesia & Analgesia*, 88(6), 1340-1345. doi: 10.1097/0000539-199906000-00027.
- Benhamou D., Hamza J., Elecljam J.J., Dailland P., Palot M., Seebacher J., ... Heeroma K. (1997) Continuous extradural infusion of ropivacaine 2mg ml⁻¹ for pain relief during labour. *British Journal of Anaesthesia*, 78(6), 748-750. doi: 10.1093/bja/78.6.748.
- Bertini L., Tagariello V., Mancini S., Ciaschi A., Posteraro C.M., Benedetto P. & Martini O. (1999) 0.75% and 0.5% ropivacaine for axillary brachial plexus block: a clinical comparison with 0.5% bupivacaine. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 24(6), 514-518. doi: 10.1016/s1098-7339(99)90041-x.
- Casati A. & Putzu M. (2005) Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 19(2), 247-268. doi:10.1016/j.bpa.2004.12.003.
- Cascio M.G., Gaizer R.R., Camann W.R., Venkateswaran P., Hawkins J. & McCarthy D. (1998) Comparative evaluation of four different infusion rates of ropivacaine (2 mg/ml) for epidural labor analgesia. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 23(6), 548-553. doi: 10.1016/s1098-7339(98)90079-7.
- Swennen C. et al. Local infiltration analgesia with ropivacaine in acute fracture of thoracolumbar junction surgery. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017.
- Cederholm I., Evers H. & Lofstrom J.B. (1992) Skin blood flow after intradermal injection of ropivacaine in various concentrations with and without epinephrine evaluated by laser Doppler flowmetry. *Regional Anesthesia*, 17(6), 322-328.
- Cederholm I., Akerman B. & Evers H. (1994) Local analgesic and vascular effects of intradermal ropivacaine and bupivacaine in various concentrations with and without addition of adrenaline in man. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 38(4), 322-327. doi: 10.1111/j.1399-6576.1994.tb03901.x.
- Clarkson C.W. & Hondeghe L.M. (1985) Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 62(4), 396-405.
- Ekstrom G. & Gunnarsson U.B. (1996) Ropivacaine, a new amide-type local anesthetic agent, is metabolized by cytochromes P450 1A and 3A in human liver microsomes. *Drug Metabolism & Disposition*, 24(9), 955-961.
- Faccenda K.A. & Finucane B.T. (2001) Complications of regional anaesthesia: incidence and prevention. *Drug Safety*, 24(6), 413-442. doi:10.2165/00002018-200124060-00002.
- Fanelli G., Casati A., Beccaria P., Aldegheri G., Berti M., Tarantino F. & Torri G. (1998) A double-blind comparison of ropivacaine, bupivacaine, and mepivacaine during sciatic and femoral nerve blockade. *Anesthesia & Analgesia*, 87(3), 597-600. doi: 10.1097/0000539-199809000-00019.
- Graf B.M., Abraham I., Eberbach N., Kuns G., Stowe D. & Martin E. (2002) Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology*, 96(6), 1427-1434. doi:10.1097/0000542-200206000-00023.
- Groban L., Deal D.D., Vernon J.C., James R.L. & Butterworth J. (2001) Cardiac resuscitation after incremental overdoses of lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesthesia & Analgesia*, 92(1), 37-43. doi: 10.1097/0000539-200101000-00008.
- Büttner B. et al. Combination of general anesthesia and peripheral nerve block with low-dose ropivacaine reduces postoperative pain for several days after outpatient arthroscopy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb.
- Hickey R., Blanchard J., Hoffman J., Sjovall J. & Ramamurthy S. (1990) Plasma concentrations of ropivacaine given with or without epinephrine for brachial plexus block. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 37(8), 878-882. doi: 10.1007/BF03006624.
- Horlocker T.T. (1998) Peripheral nerve blocks: regional anesthesia for the new millennium. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 23(3), 237-240. doi:10.1016/s1098-7339(98)90047-5.
- Huang Y., Pryor M., Mather L. & Veering B. (1998) Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesthesia & Analgesia*, 86(4), 797-804. doi: 10.1097/0000539-199804000-00023.
- Jacob B., Zippelius T., Kloss N., Benad K., Schwerdt C., Hoff P., ... Rohrer E. (2019) Local anesthetics' toxicity toward human cultured chondrocytes: a comparative study between lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine. *Cartilage*, 10(3), 364-369. doi: 10.1177/1947603518758436.
- Zink W. & Graf B.M. (2004) Benefit-risk assessment of ropivacaine in the Management of postoperative pain. *Drug Safety*, 27(14), 1093-1114. doi:10.2165/00002018-200427140-00003.
- Zink W., Seif C., Bohl J., Hacke N., Braun P., Sinner B., Graf B. (2003) The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesthesia & Analgesia*, 97(4), 1173-1179. doi:10.1213/01.ANE.0000080610.14265.C8.

Повний список літератури знаходиться в редакції.



Ропілонг $\frac{7,5 \text{ МГ}}{10 \text{ МЛ}}$

Достатній та тривалий рівень хірургічної анестезії з високим профілем безпеки!

Ропілонг $\frac{2 \text{ МГ}}{\text{МЛ}}$

Контроль після операційного болю та мінімальний м'язовий блок для швидкого відновлення пацієнтів!