

## СПИНАЛНА АНЕСТЕЗИЯ – СРАВНЕНИЕ НА ИЗОБАРЕН РОПИВАКАИН (5 MG/ML) С ИЗОБАРЕН БУПИВАКАИН (5 MG/ML)

Д. Цонева, Вл. Миладинов, Ал. Тодоров, М. П. Атанасова, Й. Борисов и Ст. Хинев  
Катедра „Анестезиология и интензивно лечение“, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

## SPINAL ANESTHESIA: COMPARISON OF ISOBARIC ROPIVACAINE (5 MG/ML) WITH ISOBARIC BUPIVACAINE (5 MG/ML)

D. Tzoneva, Vl. Miladinov, Al. Todorov, M. P. Atanasova, Y. Borisov and St. Hinev  
Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital "Aleksandrovska", Medical University – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>През последните години нарасна относителният дял на локорегионалните методи на интраоперативно обезболяване и лечение на болката. Спиналната анестезия (СА) е популярна техника за обезболяване с висока успеваемост, добър профил на безопасност и е широко използвана в клиничната практика. Ропивакаин е нов амиден локален анестетик, синтезиран като чист S-енантиомер. Несъмнени негови достоинства са продължителното действие и възможността да се постигне диференциран сензомоторен блок при по-ниска системна токсичност. Цел – да се сравнят ефектите на еквипотентни дози изобарен ропивакаин (5 mg/ml) и изобарен бупивакаин (5 mg/ml), приложени интратекално за интраоперативно обезболяване при възрастни пациенти. 34 възрастни пациенти, планирани за оперативно лечение под СА по повод ингвинална херния и заболявания в аноректалната област, рандомизирано са разпределени в две групи в зависимост от прилагания локален анестетик: група R (ропивакаин; N = 17) и група В (бупивакаин; N = 17). Оценяваме начало и продължителност на сензорен и моторен блок; сегментно ниво на сензорен блок (дерматом); хемодинамични показатели; нежелани ефекти; време до първо уриниране. Ропивакаин осигурява спинален блок с подобен клиничен профил както бупивакаин. Началото на сензорния блок е по-бързо, а продължителността 1,2 пъти по-дълга при пациентите в група В. При пациентите в група R по-рядко е наблюдаван пълен моторен блок; възстановяването от СА е 1,2 пъти по-бързо, а времето до първо уриниране е 1,3 пъти по-кратко, в сравнение с пациентите в група В. Хемодинамичните промени са сходни в двете групи. В ранния постоперативен период нито един пациент не съобщава никакви оплаквания. Изобарен ропивакаин (5 mg/ml) осигурява еквивалентна СА за операции по повод ингвинална херния и заболявания в аноректалната област с по-бързо възстановяване в сравнение с бупивакаин. Ропивакаин е локален анестетик с добра поносимост, ефективен за интраоперативно обезболяване с минимално потискане на моторната функция и редуциран потенциал за кардио- и ЦНС токсичност.</p> <p>спинална анестезия, ропивакаин, бупивакаин, ингвинална херния, операции в аноректалната област</p> <p>Д-р Дочка Цонева, дм, Клиника по анестезиология и ИЛ, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: dochka_tobova@abv.bg</p>
<p><b>Summary:</b></p>	<p>Recently, the proportion of loco-regional methods of intraoperative analgesia and pain management has increased. Spinal anesthesia (SA) is a popular, widely used in clinical practice technique for analgesia with a high success rate and good safety profile. Ropivacaine is a new amide local anesthetic, synthesized as a pure S-enantiomer. Its unquestionable advantages are prolonged action and the ability to achieve differential sensorimotor blockade with lower sys-</p>

<p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>temic toxicity. The aim of the study was to compare the effects of equipotent doses of isobaric ropivacaine (5 mg/ml) to isobaric bupivacaine (5 mg/ml), administered intrathecally for intraoperative analgesia in adult patients. Thirty-four adult patients scheduled for inguinal hernia repair and anorectal surgery under intrathecal anesthesia were randomized in two groups according to the administered local anesthetic: group R (ropivacaine; N = 17) and group B (bupivacaine; N = 17). The onset, duration and segmental level of sensory and motor blockade were examined, as well as hemodynamic variables, side effects, and time to first void. The results showed that ropivacaine produced spinal anesthesia with similar clinical profile to bupivacaine. In group R the onset of the sensory blockade was slower with a 1.2 times shorter duration and complete motor block developed rarer than in the group with bupivacaine. The recovery from spinal block was 1.2 times faster, and the time to void was 1.3 times shorter in patients who had received ropivacaine, compared with patients in group B. The hemodynamic changes were similar in both groups. In the early postoperative period no patients reported any complaints. In conclusion, isobaric ropivacaine (5 mg/ml) produces equivalent intrathecal anesthesia for inguinal hernia repair and anorectal surgery with faster recovery compared to bupivacaine. Ropivacaine is a local anesthetic with good tolerability; provides effective intraoperative analgesia with minimal motor function suppression and reduced potential for cardio- and CNS-toxicity.</p> <p>spinal anesthesia; ropivacaine, bupivacaine, inguinal hernia repair, anorectal surgery, adult patients</p> <p><i>Dochka Tzoneva, M. D., Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital "Aleksandrovska", Medical University, 1, Sv. G. Sofyiski St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: dochka_tobova@abv.bg</i></p>
--	--

През последните години в развитите страни на Европа и Северна Америка нараства делът на локорегионалната анестезия (ЛРА) в общата структура на методите за обезболяване (до 35-40%). При пациентите, оперирани под ЛРА, в сравнение с оперираните под обща анестезия намалява честотата на дълбока венозна тромбоза с 44%, белодробна тромбоемболия с 55%, пневмония с 39%, постоперативна респираторна депресия с 59%, необходимостта от хемотрансфузия с 50% [25]. В клиничната практика спиналната анестезия (СА) е широко използвана техника за обезболяване с висока успеваемост и добър профил на безопасност [10]. Прилагащите интратекално малки дози локални анестетици (ЛА) осигуряват бързо начало на действие и ефективен сензорен и моторен блок. Макар да имат подобна химична структура, ЛА се различават по своите фармакологични свойства, и детайлното познаване на механизмите на действие на отделните ЛА, на фармакокинетичните свойства, спектъра на фармакодинамични ефекти и потенциала за токсичност определя избора на средство за ЛРА в различните клинични ситуации [16]. Ропивакаин е нов амиден ЛА, синтезиран като чист S-енантиомер. Той е

хомолог на мепивакаин и бупивакаин, но за разлика от тях притежава пропилова група, присъединена към азота в молекулата на пиперидин [22]. Ропивакаин притежава ниска разтворимост в липиди, поради което блокира в по-голяма степен нервните влакна, участващи в трансмисията на болката (А-делта и С-влакна), отколкото влакната, контролиращи двигателната функция (А-бета-влакна). Клиничният профил на ропивакаин е оценяван при доброволци [23] и в клинични изследвания [2, 14], където е установено, че неговата ефикасност като цяло е подобна на тази на бупивакаин. Промяната в химичната структура обаче придава на ропивакаин по-ниска кардиотоксичност и по-висок праг за токсичност на централна нервна система (ЦНС) при еквивалентна доза бупивакаин [15, 26]. Ропивакаин е въведен в клиничната практика в САЩ през 90-те години на XX в. като възможно по-безопасна алтернатива на бупивакаин, а през 2004 г. е одобрен за интратекално приложение в ЕС.

**Целта** на проучването е да се сравнят ефектите на еквивалентни дози изобарен ропивакаин (5 mg/ml) и изобарен бупивакаин (5 mg/ml), приложени интратекално за интраоперативно обезболяване при възрастни пациенти.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Извършваме проспективно, рандомизирано проучване при възрастни пациенти (N = 34), ASA клас I-III, планирани за оперативно лечение в планов порядък на база УМБАЛ “Александровска” – София, Клиника по хирургия, КАИЛ, за период от 4 месеца. Критерии за включване: възраст > 18 години, операции по повод ингвинална херния и заболявания в аноректалната област, липса на противопоказания за СА. Оперативната интервенция е осъществена под СА след получено писмено информирано съгласие. Пациентите са разпределени в две групи според използвания ЛА: група R (ропивакаин; N = 17) и група B (бупивакаин; N = 17). Използваме съотношение за еквивалентност на дозите между бупивакаин и ропивакаин (1:1,5) на базата на публикувани данни при доброволци [23]. След инфузия на разтвор на Рингер 10 mL/kg се осъществява СА чрез стандартна техника на лумбална пункция (LP) на ниво L<sub>2-3</sub> или L<sub>3-4</sub> в странично легнало положение на пациента със среден достъп със спинална игла 25-G. Спиналното пространство се идентифицира по изтичането на цереброспинална течност. ЛА се инжектира бавно без барботаж, след което пациентите се позиционират по гръб. Репозиционирането на пациентите в гинекологично положение (където е необходимо) се осъществява 15 минути след аплицирането на ЛА интратекално. Оценяваме ефикасността и безопасността на СА с изобарен ропивакаин (5 mg/ml): начало и продължителност на сензорен и моторен блок; сегментно ниво на сензорен блок (дерматом); нежелани ефекти; време до първо уриниране. Моторния и сензорния блок оценяваме на всеки 5 минути, съответно по Bromage-скалата (1 = няма моторен блок; 2 = частичен; 3 = почти пълен; 4 = пълен) и по пълната загуба на чувствителност на леко убождане (с подкожна игла 22-G). Пациентите са преценени като готови за начало на операцията при загуба на чувствителност при леко убождане на ниво Th<sub>10</sub> или Th<sub>12</sub> (в зависимост от вида операция) и едновременно наличен моторен блок. Ако в рамките на 30 минути от аплицирането на ЛА в спиналното пространство не се постигне сензорен блок на съответното ниво, интратекалният блок се счита за технически неуспешен и пациентът е изключван от по-нататъшен анализ. При клинично значима хипотония (намаление на систолното артериално налягане [АН<sub>сист.</sub>] с 30% от изходното) е прилагана бърза инфузия на разтвор на Рингер, а при липса на ефект – ефедрин, i.v. фрак-

ционирано по 10 mg до ефект. При клинично значима брадикардия (СЧ < 45 уд./мин) е прилаган атропин 0,5 mg i.v. Виталните белези са мониторираны стандартно: сърдечна честота (СЧ), АН, мониторна ЕКГ, дихателна честота, SpO<sub>2</sub>. Данните са записвани в медицинската документация изходно, в края на обемната експанзия, преди индуцирането на СА, след инжектирането на ЛА в спиналното пространство и на всеки 5 минути след това. При необходимост допълнително е прилагана седация с мидазолам или пропофол, i.v. Документирани са също нежелани ефекти, включително гадене и повръщане. На първия следоперативен ден пациентите са оценявани за поява на постпункционно главоболие, болка и дизестезия в гръба и долните крайници. В постоперативния период пациентите получават обичайната инфузионна и медикаментозна терапия; проведено е стандартно мониториране на виталните белези в динамика. Събирани са демографски данни, вид заболяване, ASA статус. Данните са анализирани със статистически пакет IBM SPSS Statistics 19.0 for Windows (2010). Използвани са математико-статистически процедури, дескриптивен анализ, ANOVA, определяне на достоверност и определяне на значимост. Количествените променливи са представени като средни ± SD, а категориите – като брой (%). Значения на P < 0,05 са обсъждани за статистически значими.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В проучването са включени общо 34 възрастни пациенти, оперирани в планов порядък по повод ингвинална херния или заболявания в аноректалната област. Основните изходни характеристики на изследваната популация са представени в табл. 1. В табл. 2 са представени характеристики на спиналния блок и детайли на оперативната интервенция.

Таблица 1. Характеристика на пациентите

	Група R (N = 17) (Ropivacaine)	Група B (N = 17) (Bupivacaine)
Възраст, год.	44,1 ± 5,3	50,1 ± 5,2
Пол, м/ж, n	13/4	14/3
Телесно тегло, kg	80,3 ± 2,8	82,6 ± 2,9
Ръст, cm	174,3 ± 1,2	175,2 ± 1,1
ASA I/II/III, n	2/10/5	1/13/3
Диагноза, n		
Ингвинална херния	10	14
Заболявания в аноректалната област	7	3

\*Количествените променливи са представени като средни ± SD

Таблица 2. Характеристики на спиналния блок и детайли на оперативната интервенция

	Група R (N = 17) (Ropivacaine)	Група B (N = 17) (Bupivacaine)
Ниво на LP, n		
L <sub>2-3</sub>	3	7
L <sub>3-4</sub>	14	10
Количество локален анестетик, ml	3,34 ± 0,5	3,39 ± 0,4
Ниво на сензорен блок (дерматом), n		
Th <sub>10</sub>	12	14
Th <sub>12</sub>	5	3
Начало на сензорен блок, min	21,8 ± 1,5 (15-30)	18,6 ± 1,4 (15-20)
Продължителност на сензорен блок (S <sub>2</sub> ), min	205,0 ± 15,5	248,0 ± 44,0
Моторен блок, n		
Bromage 4	13	17
Bromage 3	3	–
Bromage 2	1	–
Продължителност на операцията, min	69,4 ± 10,3	81,2 ± 4,1
Време до първо уриниране, min	232,0 ± 46,9	302,0 ± 45,7
Хемодинамични ефекти, n		
Брадикардия, СЧ < 45 уд./min	–	–
Хипотония, АН <sub>сист</sub> < 30% от изходното	–	1
Брадикардия + хипотония	3	–
Допълнителна медикация, n		
Atropine		
при брадикардия	3	–
като премедикация	5	3
Ephedrine	3	1
Midazolam	5	6
Propofol	2	–
Нежелани ефекти, n	–	–

\*Количествените променливи са представени като средни ± SD

Пациентите в двете групи са сходни по възраст, ръст, тегло, ASA статус, разпределение по пол (табл. 1), както и по продължителност на оперативната интервенция (табл. 2). Всички пациенти в проучването достигнаха критерии за готовност за начало на операцията. Времето за готовност за оперативна интервенция е сходно в двете групи (група R: 21,8 ± 1,5 min; група B: 18,6 ± 1,4 min; P > 0,5). Продължителността на сензорния блок е сигнификантно по-кратка при пациентите в група R в сравнение с тези в група B, съответно 205,0 ± 15,5 min спрямо 248,0 ± 44,0 min (P < 0,5). Интраоперативната аналгезия при по-голямата част от пациентите в двете груп

пи (> 90%) беше адекватна. Пълна моторна блокада наблюдавахме при 13 пациенти от група R и при всички пациенти от група B (P < 0,5). Допълнително седация е прилагана при 41,2% (N = 7) от пациенти в група R и при 35,3% (N = 6) от пациенти в група B (P > 0,5). При трима пациенти в група R (17,6%) наблюдавахме клинично значима хипотония с брадикардия, които след прилагане на атропин и ефедрин остават хемодинамично стабилни за изследвания период. При един пациент (5,9%) в група B е наблюдавана клинично значима хипотония, наложила прилагането на ефедрин. Пълна регресия на моторната блокада 180 минути след интратекалното инжектиране на ЛА наблюдавахме при 12 пациенти в група R (70,6%), докато в група B само при 7 пациенти (41,2%) (P < 0,5). Времето до първото уриниране в група R е по-кратко в сравнение с група B (съответно: 232,0 ± 46,9 min спрямо 302,0 ± 45,7 min; P < 0,5). В ранния постоперативен период нито един пациент не съобщава за постпункционно главоболие или някакви други оплаквания. Опаковките на ропивакаин 0,5 mg/mL (полиетиленови ампули от 10 mL) са удобни за употреба в клиничната практика. Резултатите от това проспективно рандомизирано проучване показват, че ропивакаин осигурява спинален блок с подобен клиничен профил както бупивакаин. При пациентите, получавали бупивакаин интратекално (група B), началото на сензорния блок е 1,2 пъти по-бързо, продължителността на сензорния блок е 1,2 пъти по-дълга, а пълен моторен блок е наблюдаван 1,3 пъти по-често. Въпреки че използвахме 50% по-голяма доза ропивакаин, пациентите в група R по-бързо се възстановяват от СА (1,2 пъти) и по-рано уринират (1,3 пъти), в сравнение с пациентите, получавали бупивакаин интратекално (група B).

Проучвания за установяване на дозата съобщават, че ропивакаин, приложен интратекално по повод ортопедични, гинекологични и урологични операции, е ефективен, има добра поносимост, без да са наблюдавани никакви невротоксични ефекти [20, 24, 27, 28]. Данни от сравнителни проучвания предполагат, че може да са необходими по-високи дози на ропивакаин, за да се осигури същата сензорна и моторна блокада както с бупивакаин и това не е изненадващо, предвид разликите в химичната структура на двата ЛА (ропивакаин 12 mg, интратекално, е приблизително еквивалентен на бупивакаин 8 mg, интратекално) [4, 14, 16, 20, 23]. Несъмнени достойнства на ропивакаин са продължителното действие, възможността да се постигне диференциран сензомоторен блок при

по-ниска системна токсичност [3, 4, 13]. При еднакво сегментно ниво на блока моторният блок при приложението на ропивакаин се характеризира с по-бавно развитие, по-малка интензивност и по-малка продължителност в сравнение с наблюдавания при приложението на бупивакаин [3, 4]. В търсенето на „идеален“ локален анестетик за СА по-ниската разтворимост на ропивакаин в липиди със съответна по-голяма сепарация на сензорен-моторен блок, може да предложи някои предимства в едnodневната хирургия, където ранното раздвижване и ранно уриниране са предпоставка за по-ранно изписване на пациентите. Vuckentmaier и съавт. [5] използват ниски дози ропивакаин (4 mg) в комбинация с 20 mcg фентанил за операции в аноректалната област в амбулаторни условия и наблюдават пълно възстановяване на спиналния блок след по-малко от 2 часа и изписване на пациента почти 3 часа след интратекалното инжектиране. Все пак трябва да се има предвид, че аноректалните процедури изискват по-ниско ниво на СА в сравнение с ингвиналната херниопластика.

Ропивакаин е първият ЛА, който от момента на създаването си е разглеждан като препарат на избор за постоперативно обезболяване посредством продължителна епидурална инфузия. Клинични данни от голям брой пациенти показват, че ропивакаин, приложен епидурално, е ефективен за обезболяване след абдоминални и ортопедични операции, особено при комбинирането му с опиоиди [21]; води до отчетливо диференцирана сензорна и моторна блокада, а по-високият клирънс в сравнение с бупивакаин го прави по-безопасен [30]. Блокадата на периферните нерви и плексуси е съпроводена с риск от случайно интравазално въвеждане на ЛА. В дадения случай ниската системна токсичност на ропивакаин има особена роля и затова редица автори го считат за анестетик на избор [9, 29].

Профилът на нежелани събития за ропивакаин е подобен на този за бупивакаин, наблюдаван в клинични проучвания. Публикацията на Albright (1979), в която са обобщени седем случая на тежки кардиотоксични реакции при случайно интравазално въвеждане на бупивакаин и етидокаин по време на ЛРА, поставя въпроса за токсичното действие на амидните ЛА върху сърцето [1]. Кардиотоксичността се дължи главно на бързо развиваща се продължителна блокада на натриевите канали в миокарда, като R-енантиомерите имат по-голям афинитет към натриевите канали в сърцето, отколкото S-енантиомерите [12]. Експериментално на изолиран препарат на сърце на заек е показано, че аритмията, индуцирана от ропивакаин, е по-слабо

изразена, отколкото аналогичният ефект при бупивакаин [6]. В литературата има съобщения за проявена тежка системна токсичност при прилагане на ропивакаин при хора. Chazalon и сътр. съобщават за случай на прогресивна брадикардия и асистолия след неврологични усложнения (безпокойство, дезориентация, последвани от загуба на съзнание и окулогрия) при 66-годишна жена, на която е приложен ропивакаин за периферна неврална блокада на долните крайници [11]. Приложената обща доза (300 mg; 6,7 mg/kg) определено е висока и сърдечен арест е настъпил в резултат на предозиране на ропивакаин. Huot и съавтори описват внезапна асистолия при 66-годишен мъж след прилагане на ропивакаин (1,88 mg/kg) за блокада на лумбалния плексус и случайно интравенозно инжектиране [17]. Проведената ресусцитация при двамата пациенти е успешна и без последствия. Възстановяването на сърдечната дейност след сърдечен арест се постига по-лесно при кардиотоксично действие на ропивакаин, отколкото при пациентите с интоксикация на бупивакаин, тъй като степента на пряка депресия на миокарда е по-ниска [18, 22]. Редица изследвания както *in vitro*, така и *in vivo*, не установяват пряко невротоксично действие на ропивакаин [6, 19, 29]. Не съществува универсална мярка, която да предотврати токсичността на ЛА в клиничната практика. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза на съответния ЛА (доза = обем на разтвора ЛА x концентрацията), да се спазва техниката за инжектиране (аспирационна проба, фракционирано или бавно въвеждане на високи дози), ултразвуков контрол, което съдейства за намаляване на морбидитета и mortalитета при извършване на ЛРА. Използването на хипербарен разтвор на ЛА за получаване на унилатерален блок е прост и ефективен начин за оптимизиране на ефикасността на спиналния блок при употреба на малки дози на ЛА [7, 8].

Ропивакаин може да е предпочитан ЛА в клиничната практика, тъй като притежава намален потенциал за кардио- и ЦНС токсичност и по-малка склонност да предизвиква моторен блок [21]. Освен това ропивакаин е клинично ефективен в различни дози при широк диапазон от показания – интраоперативно обезболяване посредством периферни и централни нервни блокади, постоперативна аналгезия. Особено полезен ропивакаин може да е в амбулаторната хирургия, където ЛРА трябва да предоставя кратко действие с адекватна аналгезия, без да компрометира ранното раздвижване на пациента след операцията и ранната дехоспитализация.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спиналната анестезия с изобарен ропивакаин (5 mg/ml) е ефективна за интраоперативно обезболяване при възрастни пациенти с добра поносимост и редуциран потенциал за кардио- и ЦНС токсичност. Изобарен ропивакаин (5 mg/ml) осигурява еквивалентна спинална анестезия за операции по повод ингвинална херния и заболявания в аноректалната област с по-бързо възстановяване в сравнение с бупивакаин.

## Библиография

- Albright, G. A. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. – *Anesthesiology*, 51, 1979, 285-287.
- Breebaart, M. B. et al. Urinary bladder scanning after day-case arthroscopy under spinal anaesthesia: comparison between lidocaine, ropivacaine, and levobupivacaine. – *Br. J. Anaesth.*, 90, 2003, 309-313.
- Brockway, M. S. et al. Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine. – *Br. J. Anaesth.*, 66, 1991, 31-37.
- Brown, D. L., R. L. Carpenter et G. E. Thomson. Comparison of 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in patients undergoing lower-extremity surgery. – *Anesthesiology*, 72, 1990, 633-636.
- Buckenmaier, C. C. et al. Small-dose intrathecal lidocaine versus ropivacaine for anorectal surgery in an ambulatory setting. – *Anesth. Analg.*, 95, 2002, 1253-1257.
- Carpenter, R. Local anesthetic toxicity: the case for ropivacaine. – *Am. J. Anesthesiol.*, 24, 1997, № 5, Suppl., 4-7.
- Casati, A. et G. Fanelli. Restricting spinal block to the operative side: why not? – *Reg. Anesth. Pain Med.*, 29, 2004, 4-6.
- Casati, A. et G. Fanelli. Unilateral spinal anesthesia: state of the art. – *Minerva Anesthesiol.*, 67, 2001, 855-862.
- Casati, A. et al. Pulmonary function changes after interscalene brachial plexus anesthesia with 0.5% and 0.75% ropivacaine: a double-blinded comparison with 2% mepivacaine. – *Anesth. Analg.*, 88, 1999, № 3, 587-592.
- Casati, A. et F. Vinciguerra. Intrathecal anesthesia. – *Curr. Opin. Anesthesiol.*, 15, 2002, 543-551.
- Chazalon, P. et al. Ropivacaine-induced cardiac arrest after peripheral nerve block: Successful resuscitation. – *Anesthesiology*, 99, 2003, 1449-1451.
- Clarkson, C. W. et L. M. Hondeghem. Mechanism for bupivacaine depression of cardiovascular conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. – *Anesthesiology*, 62, 1985, 396-405.
- Finucane, B. T. Ropivacaine: epidural anesthesia for surgery. – *Am. J. Anesth.*, 24, 1997, № 5, Suppl., 22-25.
- Gautier, E. et al. Intrathecal ropivacaine for ambulatory surgery: a comparison between intrathecal bupivacaine and intrathecal ropivacaine for knee arthroscopy. – *Anesthesiology*, 91, 1999, 1239-1245.
- Graf, B. M. et al. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the results of physicochemical and stereoselective properties. – *Anesthesiology*, 96, 2002, 1427-1434.
- Heavner, J. E. Local anesthetics. – *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 20, 2007, № 4, 336-342.
- Huet, O. et al. Cardiac arrest after injection of ropivacaine for posterior lumbar plexus blockade. – *Anesthesiology*, 99, 2003, 1451-1453.
- Knudsen, K. et al. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. – *Br. J. Anaesth.*, 78, 1997, 507-514.
- Markham, A. et D. Faulds. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia. – *Drugs*, 52, 1996, № 3, 429-449.
- McClelland, A. et al. A double-blind comparison of ropivacaine 5 mg/ml and bupivacaine 5 mg/ml for intrathecal anesthesia in major surgery (total hip arthroplasty). – *Anesth. Pain Med.*, 26, 2001, № 2, Suppl. S, 5.
- McClellan, K. J. et D. Faulds. Ropivacaine: an update of its use in regional anaesthesia. – *Drugs*, 60, 2000, № 5, 1065-1093.
- McClure, J. H. Ropivacaine. – *Br. J. Anaesth.*, 76, 1996, 300-307.
- McDonald, S. B. et al. Hyperbaric spinal ropivacaine: a comparison to bupivacaine in volunteers. – *Anesthesiology*, 90, 1999, 971-977.
- McNamee, D. et al. Intrathecal ropivacaine for total hip arthroplasty: double-blind comparative study with isobaric 7.5 mg/ml and 10 mg/ml solutions. – *Br. J. Anaesth.*, 87, 2001, № 5, 743-747.
- Rodgers, A. et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. – *BMJ*, 321, 2000, № 7275, 1-12.
- Sztark, F. et al. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. – *Anesthesiology*, 88, 1998, 1340-1349.
- Van Kleef, J., B. Veering et A. Burm. Spinal anesthesia with ropivacaine: a double-blind study on the efficacy and safety of 0.5% and 0.75% solutions in patients undergoing minor lower limb surgery. – *Anesth. Analg.*, 78, 1994, 1125-1130.
- Wahedi, W., H. Nolte et P. Klein. Ropivacaine in spinal anaesthesia. A dose-finding study. – *Anaesthesist*, 45, 1996, 737-744.
- Wildsmith, J. A. W. Peripheral nerve block and ropivacaine. – *Am. J. Anesthesiol.*, 24, 1997, № 5, Suppl., 14-17.
- Zaric, D. et al. The effect of continuous lumbar epidural infusion of ropivacaine (0.1%, 0.2%, and 0.3%) and 0.25% bupivacaine on sensory and motor block in volunteers: a double-blind study. – *Reg. Anesth.*, 21, 1996, 14-25.

Постъпила за печат на 6 март 2013 г.