

Ropivakain ve Klinik Kullanımı

THE CLINICAL USE OF ROPIVACAINE

Dr. Züleyha KAZAK,^a Dr. Feyhan ÖKTEN^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

1988'de sentezlenen-LEA 103 ropivakain; bupivakaine göre daha az toksik etki, buna karşın düşük konsantrasyonlarda daha az motor blok ve etkin duyuşsal blok oluşturmaya dikkat çekmiştir. Erişkinde doğum sırasında, postoperatif analjezide, ayrıca tüm ortopedik girişimlerde, epidural ve pleksus bloklarında ve çocuklarda kaudal blok uygulamalarında ropivakain minimal motor blok, minimal kardiyotoksitesitesi ve sensoriyal liflere seçici bir ajan olarak en uygun ilaç olduğu düşünülebilir. Bunun yanında rejyonel anestezide, lokal anestezi seçiminde, ropivakain ve levobupvakain gibi yeni jenerasyon ajanların, bupivakaine oranla maliyetinin yüksek olduğu unutulmamalı ajan seçiminde bunların tümü dikkate alınmalıdır. Bu derlemede, ropivakainin tüm klinik çalışmaları gözden geçirilerek etkinliği ve güvenilirliği tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ropivakain, anestezi, analjezi

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4:18-25

Abstract

LEA 103 ropivacaine, synthesized in 1988, was found out to have fewer toxic effects compared to bupivacaine, though it produced fewer motor blocking effects and less effective somatic block(ing) in low concentrations. During delivery in adults, in postoperative analgesia, in all orthopedic attempts, in epidural and plexus blocks and in caudal blocking attempts in children, ropivacaine can be thought to be the most suitable drug owing to its minimal motor blocking effect, minimal cardio toxicity and specificity (selective of) to sensorial fibers.

Additionally, in regional anesthesia, in the choice of local anesthetics, it shouldn't be ignored that the new generation agents like ropivacaine and levobupvacaine are rather costly compared to bupivacaine and therefore, all these factors must be taken into consideration. In this study, efficacy and safety of ropivacain have been discussed through clinical studies carried out.

Key Words: Ropivacaine, anesthesia, analgesia

Tarihçe

Kokain, 1860'da Nieman tarafından izole edilen ilk lokal anesteziiktir. 1884'te Koller tarafından oftalmik anestezi olarak klinik kullanıma sunulmuştur. İlk defa etkin ve geniş bir şekilde kullanılan sentetik lokal anesteziik prokain'dir. 1948'de Löfgren tarafından lidokain ve daha sonra 1957'de Ekenstein tarafından bupivakain sentezlenmiştir. Lidokainin radikülopatiye neden olması, bupivakainin de yüksek kardiyotoksitesitesi, yeni lokal anesteziik arayışlarının devam etmesine neden olmuştur.^{1,2}

Geliş Tarihi/Received: 17.02.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.05.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Züleyha KAZAK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANKARA
kazakzuleyha@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Yeni lokal anesteziik sentezlenmesine yönelik çalışmalar çerçevesinde 1988 yılında sentezlenen ve LEA 103 olarak isimlendirilen ropivakain, amino amid türevi lokal anesteziiklere katılan en son ajanlardan olup, fizikokimyasal özellikleri ile etkinliği açısından bupivakaine benzer ve 1-propil-2',6'-pipekoloksilit hidroklorit tuzunun monohidratıdır. Pipekoloksilit molekülünün piperidin nitrojen atomuna mepivakainde metil, bupivakainde butil, ropivakainde propil grubu bağlanır. Ropivakain, bupivakainin aksine saf s-enantiomer şeklinde hazırlanır, bupivakain ise rasemik karışım şeklindedir. Ropivakainin yüksek pKa ve düşük yağda çözünürlük özelliği, ağır liflerini daha fazla, motor lifleri daha az bloke etmesini sağlar.³⁻⁵ Böylece düşük konsantrasyonlarda daha az motor blok oluştururken çok büyük bir avantaj olarak etkin duyuşsal bloğu sürdürdüğü bildirilmektedir.¹ %0.5-1 yoğunlukta ve 200 mg geçmemek üzere epidural

yolla verildiğinde doza bağımlı olarak etki süresi 250-350 dk. civarındadır.²

Kimyasal Yapısı

Ropivakain kalitatif ve kantitatif olarak farklı uzun etkili bir lokal anesteziiktir. Kimyasal olarak bupivakain ve mepivakaine benzerse de molekül yapısı ve enansiyomerik oluşu ile diğer lokal anesteziklerden ayrılır. Saf S-enansiyomer olması düşük toksisite ve yüksek etkinliğe neden olur. Ropivakain, bupivakaine göre belirgin şekilde daha düşük çözünürlüğe ve miyokard sodyum kanallarına karşı daha düşük afiniteye sahip olması nedeniyle, daha düşük oranda kardiyotoksisiteye neden olmaktadır.⁶

Ropivakainin moleküler ağırlığı baz olarak 274, hidroklorür monohidrat olarak 329'dur ve pKa değeri 8.1, dağılım oranı 141'dir. Proteine bağlanma kapasitesi %90-94'tür. Partitasyon katsayısı bupivakaininkinin yarısından daha azdır. Bupivakainden %30 daha potenttir. Hayvan çalışmaları ropivakainin infiltrasyon, epidural, spinal ve brakiyal pleksus anesteziinde etkili bir ajan olduğunu göstermiştir.^{6,7}

Farmakokinetik Özellikleri

Emilim: Ropivakainin epidural uygulama sonrasındaki emilimi bifaziktir. Başlangıçtaki hızlı fazı (yarı ömrü yaklaşık 14 dk.), daha yavaş bir faz izler (terminal yarı ömrü yaklaşık 4.2 saat). Toplam sistemik emilimi %98'dir ve bu değer infüzyon sonrası 8 saatlik dönemde alınan arteriyel kan örneklerinden tespit edilmiştir. İnterkostal, subklavyan perivasküler (brakiyal pleksus bloğu için), peribulber, intraartiküler veya lokal uygulamalardan sonra ilacın küçük bir miktarının sistemik absorpsiyona uğradığı gösterilmiştir.⁷

Sezaryen yapılacak hastalara %0.5-0.75'lik 20-28 mL ropivakain epidural yolla verildikten sonra ortalama maximum plazma konsantrasyonlarının (C_{max}) 1.1-1.6 mg/L ye ulaştığı bildirilmektedir (Tablo 1).⁷⁻¹⁰

Sirkülasyondaki ropivakainin yalnızca bir fraksiyonunun serbest olması ve C_{max} değerlerinin rapor edilen eşik değerinin altında kalması (serbest arteriyel plazma ropivakain konsantrasyonları= 0.6 mg/L) ropivakainin düşük santral sinir sistemi (SSS) toksisitesinin muhtemel nedenidir.

Tablo 1. Erişkinlerde farklı yollarla verilen ropivakainin maksimum plazma konsantrasyonları (ortalama total bağlı ve bağlı olmayan) görülmektedir.⁷⁻⁹

Veriliş Yolu	Doz	C_{max} (mg/L)
Epidural	%0.5'lik 23-28 mL	1.24
Epidural	%0.75'lik 20 mL	1.47
Epidural	%0.75'lik 25 mL	1.6
İnterkostal	%0.25'lik 56 mL	1.06
Subklavyan perivasküler	%0.5'lik 38 mL	1.26
Lokal infiltrasyon	%0.75'lik 30 mL	1.42
Peribulber	%1'lik 7 mL	1.42
İntraartiküler	100 mg	0.6

Dağılım: Ropivakain plazma proteinlerine, temel olarak 1-asit glukoproteine yoğun olarak bağlandı (94%) ve bu bağlanmanın da konsantrasyona bağımlı olduğu bildirilmiştir.^{8,9} Ayrıca, intravenöz (iv) uygulama sonrasındaki dağılım hacmi 38-60 L arasında değişmektedir. Ropivakainin iv enjeksiyonu sonrasında arteriyel ve venöz konsantrasyonlar eşit düzeye ulaşmaya kadar 10-30 dk.lık bir süre gerekmektedir. Epidural uygulaması sonrasında ise bu sürenin 1 saat olması, anlamlı şekilde dokular tarafından tutulduğunu düşündürmektedir.^{7,11}

İn Vitro Çalışmalar

Ropivakainin hayvanlardaki farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri de bupivakaininkine benzerdir. İn vitro hayvan çalışmalarında, ropivakainin, A β motor liflerine oranla selektif olarak A δ ve C liflerini hızlı ve derin şekilde bloke ettiği ve bu lifleri bloke ederken aynı konsantrasyonda bupivakaine göre daha potent olduğu bildirilmiştir.¹²

Koyunlarda yapılan çalışmalarda sol koroner artere ropivakain, bupivakain ve levobupivakainin direkt olarak verilmesi ile benzer fatal kardiyak toksisiteler ortaya çıkmakla birlikte ropivakain ile miyokardiyal depresyon ve iletim defekti diğer ajanlara göre daha az gözlenmiştir. Ayrıca levobupivakain ve ropivakain ile kardiyak toksisite geliştirilen deneklerden ropivakain ile olanlar resüsitasyona daha iyi cevap vermişlerdir.^{13,14}

Hayvan çalışmalarında ropivakaine bağlı kardiyak arrest sonrası resüsitasyonun bupivakaine bağlı gelişen kardiyak arrest resüsitasyonundan daha başarılı olduğu gösterilmiştir.¹⁵

Gebe koyunlarda ropivakain, rasemik bupivakain ve levopubivakainin karşılaştırıldığı bir çalışmada bupivakainin kalp hızını, ropivakain ve levobupivakaine göre anlamlı olarak azalttığı, başlangıç değerlerine göre kan basıncında ve uterus kan akımında önemli değişiklikler yapmadığı bildirilmiştir.¹⁶

İn Vivo Çalışmalar

Gönüllü hastalarda ropivakain'in iv infüzyon sonrası SSS ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri bupivakainden daha az bulunmuştur.¹⁷⁻²⁰ Yapılan çalışmalar ropivakainin daha az disritmojenik olduğunu göstermiştir.^{19,21-23} Yanlışlıkla iv uygulama yapılan hastalarda ropivakainin daha düşük distribüsyon volümüne ve daha yüksek plazma klirensine sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Gönüllü insanlarda yapılan çalışmalarda ise iv yoldan uygulanan ropivakain ve bupivakainden sonra, kardiyovasküler ve SSS toksisitesinin ropivakainle daha az görüldüğü ortaya konulmuştur.^{24,25}

İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda ropivakainin, eşdeğer bupivakain dozlarından daha az, lidokainden daha fazla kardiyotoksik olduğu gösterilmiştir. Kardiyotoksiteden sodyum kanallarının bloke edilmesi sorumludur. Bunun sonucunda kardiyak impuls iletimi yavaşlamakta, QRS genişlemekte, PR intervali uzamakta, atriyoventriküler blok gelişmekte, fatal ventriküler aritmiler (ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon) gelişmektedir. R-bupivakain, S-bupivakaine oranla önemli derecede fazla sodyum kanal blokajı yapmaktadır. Ropivakain saf S-enansiyomer içerdiği için kardiyotoksitesi bupivakainden daha azdır.²⁶⁻²⁸

Pek çok çalışmada ropivakainin SSS toksisitesi rapor edilmiş olmasına karşın sadece 2 olguda kardiyovasküler toksisite bildirilmiştir. Ruetsch ve ark. 22.5 mg ropivakain kullandıkları epidural blok sonrası SSS toksisitesi ve şiddetli disritmi geliştiğini gözlemişler, ancak 8 saatlik periyotta alınan kan örneklerinde total ve serbest ropivakain düzeylerinde hızla azalma tespit etmişlerdir.²⁹ Yazarlar toksisite gelişimini önlemek için sık aspirasyon ve yavaş fraksiyone enjeksiyonlar önermektedirler.

Yanlışlıkla iv ropivakain verildiğini bildiren olgu sunumlarında, ropivakainin, bupivakaine göre daha düşük SSS toksisitesi ve kardiyovasküler toksisite potansiyeli taşıdığı gösterilmiştir. Gerçekten de ropivakain iv verildikten sonra karaciğerde hızlı metabolize olarak %1'i idrarla değişmeden atılmakta ve sitokrom P450 enzimiyle esas metaboliti olan 3-hidroksi ropivakain ve diğer metabolitler ortaya çıkmaktadır.^{29,30}

En sık yan etkileri diğer lokal anesteziyelere benzer şekilde, özellikle yüksek doz kullanılan epidural anestezide ortaya çıkan hipotansiyon ile bulantı, kusma, parestezi, idrar retansiyonu ve bradikardidir.

Diğer Lokal Anesteziklerle Karşılaştırılması

Levobupivakain: Bupivakainin left izomeri olan levobupivakain, s(-) enantiomer butilpiperkolin-ksilidin'dir ve 2000'li yıllarda üretilmiş ve kullanılmaya başlanmış bir lokal anesteziktir.¹

Liu ve ark., ropivakainin büyük hacimli ancak dilue solüsyonlarının, aynı dozda daha yoğun konsantrasyonda kullanıldığı olgularda daha az motor bloğa neden olduğunu göstermişlerdir.³¹ Buna karşın konsantrasyonun azaltılması ropivakaine doz ihtiyacını da azaltır.

Casati ve ark.nın, açık omuz cerrahisi planlanan hastalara brakial pleksus blokajı için interskalen yaklaşımla levobupivakain (%0.5, 30 mL) ve aynı volüm ve konsantrasyonda ropivakainin karşılaştırdıkları bir çalışmada blok başlangıç zamanı ve blok süreleri benzer bulunmuştur.³² Aynı çalışmada, postoperatif interskalen analjezide levobupivakainin %0.125 ve ropivakain %0.2'lik konsantrasyonlarda kullanıldığında analjezi kalitesi ve motor blok insidansı benzer bulunmuştur.

Bupivakain: 1-bütül-2',6'-pipekoloksilid olan amid grubu bir lokal anesteziktir.³³

Bupivakain %70-90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Proteine bağlanma oranlarının sırası bupivakain > mepivakain > lidokain > şeklindedir. Yeni üretilmiş uzun etkili lokal anestezik ajanların kardiyotoksisite oluşturma potansiyeli sıralaması şu şekildedir: Bupivakain > levobupivakain > ropivakain.³⁴

İntratekal veya epidural uygulandığında, lokal anestezipler içinde motor sinir iletimini ropivakainden sonra, en az bozarak duyuşal iletimi bloke eden ilaştır. Bupivakainin lokal anestezi etkisi ve toksikolojik özellikleri tetrakaine benzer. Akut toksisite mepivakainden 3-4 kez daha fazladır. Maksimum plazma konsantrasyonları nadiren toksik seviyelere yaklaşır. Hayvan ve insanlarda sinir dokusuna non-spesifik lokal iritan etkisi göstermekle birlikte klinik dozlarda kalıcı bir hasar tespit edilmiştir.²⁶

Bupivakain, sinir bloklarının yüzeyel hariç bütün tiplerinde kullanılabilir. Uzun etkili oluşu ve duyuşal sinir liflerine motor liflere oranla daha belirgin derecede selektif olması nedeniyle obstetrik anesteziye epidural anestezi için tercih sebebidir. Obstetrik anesteziye standart bir ajan olmasına rağmen bupivakain kardiyotoksitesisi bu grup hasta popülasyonunda sık gözlenmektedir. Nedeni ise, epidural blokta kullanılan bupivakainin dilate olan epidural venlere verilme olasılığının gebe olmayanlara göre daha yüksek olmasıdır.¹⁴

Ropivakain, bupivakaine göre belirgin şekilde daha düşük çözünürlüğe ve miyokard sodyum kanallarına karşı daha düşük afiniteye sahip olması nedeniyle daha düşük toksisiteye sahiptir. Ropivakain, rasemik bupivakainden daha az motor bloğa neden olduğundan epidural analjezi için daha kullanışlıdır.³⁵

Ropivakain ve bupivakain, düşük konsantrasyonlarda uygulandığında (\leq %0.125) ve opioid ile kombine edildiğinde, klinik olarak eşit analjezik potense sahip olduğu gösterilmiştir. Toksik seviyelerde bupivakainin önemli kardiyovasküler ve diğer lokal anestezipler gibi SSS etkileri görülür. Toksik dozlarda ve kazara yüksek dozların iv uygulanmasıyla konvülsiyonlar görülebilir. SSS etkileri kardiyovasküler etkiye oranla daha düşük seviyelerde de ortaya çıktığından daha önce görülebilir. Kardiyovasküler sistemde kalp hızı ve ortalama arteriyel kan basıncı artarken, kalp debisi %20 oranında düşer. Kalp hızı artışı plazma epinefrin konsantrasyonu artışına, ortalama arteriyel kan basıncı artışı bupivakainin vazokonstriksiyon etkisine ve kalp debisindeki düşme de direkt olarak

miyokardiyal deprese edici etkisine bağlıdır. Bupivakainin, iv olarak uygulandığında kardiyak sempatik aktiviteyi inhibe ettiği bildirilmektedir.³⁶

Araştırmalara göre, bupivakain solüsyonuna göre, daha az lipid solübilitesi olan ropivakainin, daha az kardiyotoksik olması ve benzer anestezi kalitesi oluşturması tercih nedenidir.²⁴ Bu bağlamda ropivakainin lipid solübilitesinin, lidokain ile bupivakain arasında olduğu gösterilmiştir.³⁷

Yapılan çalışmalarda ropivakainin sensoriyal blok ve blok başlama süresi açısından bupivakaine benzer, ancak motor blokajın daha zayıf olduğu gösterilmiştir. Ropivakain bupivakainden daha kısa terminal yarılanma ömrüne sahiptir. Epidural anesteziye, ropivakainin ve bupivakainin karşılaştırmalı çalışmalarında, düşük doz ve konsantrasyonda ropivakainin bupivakaine göre daha kısa süreli ve daha az motor blok oluşturduğunu ancak ropivakainin doz ve konsantrasyonu arttıkça motor blok derinliği ve süresinin arttığı ve bu dozda bupivakaine benzer motor blok oluşturduğunu gösterilmiştir (Tablo 2).^{12,22,24,31}

Anestezi Pratiğinde Kullanımı

Yapılan çalışmalarda sezaryen girişimlerinde epidural yolla verilen %0.5 ropivakainin, bupivakaine benzer anestezi sağladığı ancak motor blok süresinin daha kısa olduğu, ayrıca uteroplasental dolaşımı etkilemediği, yenidoğanda istenmeyen yan etkisinin olmadığı bildirilmektedir.^{11,16,25} Tüm çalışmalar göz önüne alındığında epidural analjezi için motor blok yapmayan, kardiyotoksitesisi az ve sensoriyal liflere seçici bir ajan olan ropivakainin en uygun ilaştır düşünülmektedir.

Tablo 2. Bupivakain ve ropivakainin fizikokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması.

	Ropivakain	Bupivakain
Molekül ağırlığı	374	288
pKa	8.2	8.2
Partisyon katsayısı (N-hapten/tampon)	2.9	2.9
Proteine bağlanma	94	95.5
Ortalama uptake oranı (rat sıyatik siniri)	1.8	1.3

Sezaryen girişimlerinde, uygulanan epidural anestezide ropivakain geniş güvenilirlik sınırı ile yüksek dozlarının kullanılabilmesini mümkün kılar. Söz konusu girişimlerde, 20 mL ropivakain 7.5 mg/mL dozu hastaların %84'ünde, 45 dk. sonra altıncı torasik dermatom düzeyinde ameliyat için yeterli duysal blok sağlamıştır. Başka bir çalışmada, benzer şekilde sezaryene, epidural ropivakainin, bupivakaine göre daha fazla verilmesine rağmen yenidoğanda daha az yan etki ile daha güvenli analjezi sağladığı gösterilmiştir. Gerçekten de ropivakainin sezaryen sekiyoda epidural bupivakaine benzer profili ile efektif epidural anestezi sağlarken, motor blok süresi ropivakainde bupivakaine göre belirgin olarak kısa bulunmuştur.³⁸

Benzer şekilde jinekolojik cerrahide ropivakain ve bupivakain duysal blok ve anestezi kaliteleri karşılaştırıldığında eşit bulunmuş, ancak duysal blok süresinin bupivakainde anlamlı şekilde daha uzun olduğu gözlenmiştir.³⁹ Tüm çalışmalar göz önüne alındığında epidural analjezi için motor blok yapmayan, kardiyotoksitesi az ve sensoriyal liflere seçici bir ajan olan ropivakainin en uygun ilaç olduğu düşünülmektedir.

Ortopedik girişimlerde, santral bloklarda ropivakain ve bupivakain, eşit dozlarda uygulandığında bupivakain ile daha uzun duysal ve motor sağlanmakla birlikte, daha yüksek doz ropivakain ile daha uzun motor ve duysal blok sağlanabilmekte ve buna karşın yan etki insidansında artış görülmemektedir.⁴⁰

İntratekal Kullanımı

Birçok klinik veri epidural ve pleksus bloğunda olduğu gibi, bölgesel anestezi teknikleri için ropivakainin güvenli ve efektif olduğunu göstermekle birlikte ropivakainle intratekal anestezi deneyimleri bugüne kadar iyi dökümanite edilmemiştir.

Ropivakainin spinal kord kan akımı üzerine olan nörotoksik etkilerini araştırmak amacıyla; Kristensen ve ark.nın laser Doppler flowmetre tekniğini kullanarak ratlarda yaptığı çalışmada, farmakolojik konsantrasyonda (5 mg/mL) ve yüksek konsantrasyonda (20 mg/mL) ropivakainin

intratekal verilmesini takiben spinal kord kan akımındaki azalma değerlendirilmiştir. Spinal kord kan akımında normal konsantrasyonlarda minör değişiklikler olurken, yüksek konsantrasyonlarda, 20-40 dk. sonra normale dönen, başlangıç kan akımında %45 azalmaya neden olan değişiklikler saptamışlardır. Uygun konsantrasyonlarda intratekal ropivakain klinik olarak önemli değişikliklere yol açmadığı ve spinal anestezide güvenle kullanılabilceği sonucuna varmışlardır.⁴¹

Majör ortopedik cerrahide 17.5 mg ropivakain ve 17.5 mg bupivakainin intratekal kullanıldığı bir çalışmanın sonucunda ropivakain grubunda duysal ve motor fonksiyonların geri dönüşünün anlamlı şekilde hızlı olduğu ancak her iki ilaç arasında motor ve duysal blok başlangıcında önemli farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucu da intratekal uygulamanın iyi tolere edildiğini ve efektif anestezi sağladığını göstermişlerdir. Diz artroskopisinde spinal anestezide 12 mg izobarik ropivakain ile 8 mg izobarik bupivakainin benzer şekilde duyu ve motor blok sağladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada 4 mg hiperbarik bupivakain 8 mg hiperbarik ropivakaine benzer anestezi sağlamıştır.⁴²

Hiperbarik ropivakain ve normal ropivakainin spinal kullanımını karşılaştırılan çalışmalarda, ropivakaine glukoz eklenmesinin sefalik yayılmayı ve anestezinin güvenilirliğini genişlettiği, ayrıca duysal ve motor blok süresini kısalttığı gösterilmiştir.⁴³

Çok sayıda çalışma; ropivakainin, brakial pleksus bloğu sırasında kullanmak için uygun duysal ve motor blok oluşturan, uzun etkili bir lokal anestezi olduğunu ortaya koymuştur.^{44,45} İnterskalen brakial pleksus bloğu amacıyla bupivakain, mepivakain ve ropivakainin karşılaştırıldığı bir çalışmada ropivakain duysal ve motor bloğun başlangıç süresi ve anestezi kalitesi açısından diğer ajanlara benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada ropivakainin duysal blok süresi ve postoperatif ağrı kontrolü mepivakaine göre daha uzun bulunmuştur. Söz konusu çalışmada ropivakain, bupivakain ile karşılaştırıldığında aynı etkinliğe sahip bununla beraber daha az SSS ve

kardiyovasküler toksisite gösterdiği bildirilmiştir.⁴⁴ Supraklaviküler-subklavyan yaklaşımla yapılan bloklarda da ropivakainin bupivakainle aynı etkiye sahip olduğu ve daha az yan etki ile karşılaşıldığı görülmüştür.⁴⁵ Ropivakain siyatik ve femoral sinir bloğunda da etkili anestezi sağlamakta ve uzamış postoperatif ağrı kontrolünün devamı da avantaj sağlamaktadır.⁴⁶ Bu blok tiplerinde çok yüksek lokal anestetik gereksinimi olduğundan ropivakain SSS ve kardiyovasküler sistem yan etkilerinin az olması ve daha az motor blok yapması nedeniyle tercih edilmektedir.

Akut ağrıda kullanımı: Akut ağrıda örneğin; postoperatif ağrı ve doğum ağrısında aslında en etkin yöntem opioid kullanımı ise de, opioidlerin bilinen yan etkileri lokal anestetikler kullanılarak yapılan teknikleri daha cazip hale getirmiştir.

Lokal anestetiklerin ağrı tedavisinde kullanımı, farklı tekniklerde tek veya tekrarlayan bolus, sürekli infüzyon veya hasta kontrollü analjezi gibi birçok yöntemle gerçekleştirilebilir. Günümüzde, uzun etkili lokal anestetikler kullanılmasıyla birlikte, postoperatif ağrı tedavisinde yüksek kalitede ağrı kontrolü sağlanarak, postoperatif hareketsizliğe bağlı ortaya çıkan pulmoner ve tromboembolik komplikasyonların görülme sıklığını azalttığı bilinmektedir.

Ropivakain bupivakainle karşılaştırıldığında diferansiyel sensoriyel blok ve motor blok açısından daha farklı etkiye sahiptir. Ancak diferansiyel blok etkisi ropivakainin artan dozlarıyla önlenebilir. Bu, ropivakaini bupivakaine üstün kılar ve obstetrik anestezi ve postoperatif epidural analjezi için oldukça etkin ve kullanışlı bir ajan yapar. Ortopedik cerrahi ve sonrasında analjezi için ropivakainin 2 mg/mL konsantrasyonda ve saatte 10 mL hızla epidural infüzyonunun minimal motor bloğa neden olduğu ve yeterli analjezi sağladığı gösterilmiştir.⁴⁷

Ropivakainin doğum sırasında ve cerrahi sonrasında etkinliği ve tolerabilitesi ile ilgili olarak, çok sayıda klinik çalışmadan elde edilmiş kanıt-

lar mevcuttur. Bolus epidural infüzyon, sürekli epidural infüzyon, "Patient Controlled Epidural Analgesia (PCEA)" ve yaranın lokal infiltrasyon veya instilasyonunu içeren, çok çeşitli uygulama teknikleri etkili bulunmuştur. Analjezi kalitesi, daha az motor blok eşliğiyle bupivakaine eşdeğer bulunmuştur. Ropivakain postoperatif ağrı ve doğum ağrısında etkili analjezi sağlamaktadır. Gaiser ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, doğum ağrısı kontrolü için sürekli epidural infüzyonu planlanmıştır; 1. grupta ropivakain 2.5 mg/mL ve 2. grupta aynı dozda bupivakain kullanılmış ve etkinin ortaya çıkışı analjezi kalitesi ve motor blok düzeyi açısından her iki ajan arasında farklılık bulunmamıştır.⁴⁸ Ancak ropivakain grubunda neonatal apgar skorları anlamlı derecede iyi bulunmuştur.

İnterskalen blok yapılan ve postoperatif ağrı kontrolü için kateter yerleştirilerek levobupivakainin %0.125 ve ropivakainin %0.2'lik konsantrasyonlarda kullanıldığı olgularda analjezi kalitesi ve motor blok insidansı benzer bulunmuştur.³²

Kaudal blok uygulaması pediatrik cerrahide özellikle göbek altı operasyonlarında son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kaudal analjezide, İvani ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 2 mg/kg ropivakainin, 2.5 mg/kg bupivakaine etki başlangıcı ve duyuşsal blok kalitesi açısından benzer bulunmuş ve motor blok gözlenmediği bildirilmiştir.⁴⁹

Tüm çalışmalar göz önüne alındığında erişkinde doğum sırasında, postoperatif analjezide, ayrıca tüm ortopedik girişimlerde, epidural ve pleksus bloklarında ve çocuklarda kaudal blok uygulamalarında ropivakain minimal motor blok, minimal kardiyotoksitesisi ve sensoriyel liflere seçici bir ajan olarak en uygun ilaç olduğu düşünülebilir. Bunun yanında rejyonel anesteziye, lokal anestetik seçiminde, ropivakain ve levobupivakain gibi yeni jenerasyon ajanların bupivakaine oranla maliyetinin yüksek olduğu unutulmamalı ve tüm bu özellikler göz önüne alınarak seçim yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Morgan GE, Maged Jr, Mikhail MS. Local anesthetics. *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. Stanford: Appleton and Lange; 2002. p.233-40.
2. Kayhan Z. Lokal anestezi. *Klinik Anestezi*. 2. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık; 1997. p.435-48.
3. Whiteside JB, Wildsmith JAW. Developments in lokal anesthetic drugs. *Br J Anaesth* 2001;87:27-35.
4. Morton C. Ropivakain. *Br J of Hosp Med* 1997;58:97-8.
5. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine or ropivacaine infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-8.
6. Mc Clellan KJ, Faulds D. Ropivacaine: An update of its use in regional anaesthesia. *Drugs* 2000;60:1065-93.
7. Emanuelsson BM, Zaric D, Nydahl PA, et al. Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers. *Anesth Analg* 1995;81:1163-8.
8. Ala-Kokko TI, Alahuhta S, Jouppila P, Korpik K, Westering P, Vahakangas K. Feto-maternal distribution of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration for cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1997;6:147-52.
9. Irestedt L, Ekblom A, Olofsson C. Pharmacokinetics and clinical effect during continuous epidural infusion with ropivacaine 2.5 mg/ml or bupivacaine 2.5 mg/ml for labour pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:890-6.
10. Eddleston JM, Holland JJ, Griffin RP, Corbett A, Horsman EL, Reynolds F. A double-blind comparison 0.25% bupivacaine for extradural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1996;76:66-71.
11. Erichsen CJ, Sjøvall J, Kehlet H, Hedlund A, Arvidsson T. Pharmacokinetics and analgesic effect of ropivacaine during continuous epidural infusion for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 1996;84:834-42.
12. Anthony M, Faulds D. Ropivacaine; a review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia. *Drugs* 1996;52:428-42.
13. Groban L, Deal DD, Vemon JC, James RL, Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001;92:37-43.
14. Mather LE, Chang DHT. Cardiotoxicity with modern lokal anaesthetics is there a safer choice. *Drugs* 2001;61:333-42.
15. Santos A, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine and ropivacaine. *Anesthesiology* 1999;90:1698-703.
16. Dennis H, Chang T, Ladd LA, et al. Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacology* 2001;132:649-58.
17. Crosby E, Sandler A, Finucane B, et al. Comparison of epidural anesthesia with ropivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% for caesarean section. *Can J Anaesth* 1998;45:1066-71.
18. Sandler AN, Arlander E, Finucane BT. Pharmacokinetics of three doses of epidural ropivacaine during hysterectomy and comparison with bupivacaine. *Can J Anaesth* 1998;45:843-9.
19. Datta S, Camann W, Bader A, Vander Burgh L. Clinical effect and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section. *Anesthesiology* 1995;82:1346-52.
20. Ivani G, Lampugnani E, Negri P, Lonnqvist P, Broadman L. Ropivacaine vs bupivacaine in major surgery in infants. *Can J Anesth* 1999;46:467-9.
21. Stienstra R, Jonker TA, Bourdreux P, Kuijpers JC, Kleef JW, Lundberg U. Ropivacaine 0.25% versus bupivacaine 0.25% for continuous epidural analgesia in labour: A double-blind comparison. *Anesth Analg* 1995;80:285-9.
22. Seppo A, Juha R, Petti J, Tuula K. The effects of epidural ropivacaine and bupivacaine for cesarean section on uteroplacental and fetal circulation. *Anesthesiology* 1995;83:23-32.
23. Bebbamou D, Hamza J, Eledjam J, et al. Continuous extradural infusion of ropivacaine 2 mgr ml⁻¹ for pain relief during labour. *Br J Anaesth* 1997;78:748-50.
24. Mc Clure JH. Ropivacaine. *Br J Anaesth* 1996;76:300-7.
25. Knudsen K, Beckman Suurkula BM, Blomberg S, Sjøvall J, Edvardson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusion of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997;78:507-14.
26. Dony P, Dewinde V, Vanderick B, et al. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 2000;91:1489-92.
27. Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A. Comparative ventricular electrophysiological effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 2000;93:784-92.
28. Groban L, Deal DD, Vemon JC, James RL, Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001;92:37-43.
29. Ruetsch YA, Fattinger KE, Borgeat A. Ropivacaine-induced convulsions and severe cardiac dysrhythmia after sciatic block. *Anesthesiology* 1999;90:1784-6.
30. Selander D, Sjøvall J, Waldenlind L. Accidental i.v. injections of ropivacaine: Clinical experiences of six cases. *Regional Anesthesia* 1997;22:70.
31. Liu SS, Moore JM, Luo AM. Comparison of three solutions of ropivacaine/fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesthesiology* 1999;90:727-33.
32. Casati A, Borghi B, Fanelli G, et al. Interscalene brachial plexus anesthesia and analgesia for open shoulder surgery: A randomized, double-blinded comparison between levobupivacaine and ropivacaine. *Anesth Analg* 2003;96:253-9.
33. Cousins MJ, Veering BT. Epidural neural blockade. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.243-321.

34. Bardsely H, Gristwood R. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following i.v administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:245-9.
35. Crosby E, Sandler A, Finucane B, et al. Comparison of epidural anesthesia with ropivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% for caesarean section. *Can J Anaesth* 1998;45:1066-71.
36. Collins VJ. Local anesthetics. Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. p.1232-81.
37. Markham A, Faulds D. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia. *Drugs* 1996;52:429-49.
38. Morton CPJ, Bloomfield S, Magnusson A. Ropivacaine 0.75% for epidural anaesthesia in elective Caesarean section: An open clinical and pharmacokinetic study in mother and neonate. *Br J Anaesth* 1997;79:3-8.
39. Tuttle AA, Katz JA, Bridenbaugh PO. A double-blinded comparison of the abdominal wall relaxation produced by epidural 0.75% ropivacaine and 0.75% bupivacaine in gynaecological surgery. *Reg Anesth* 1995;20:515-20.
40. McGlade DP, Kalpokas MV, Mooney PH. Comparison of 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine in lumbar epidural anaesthesia for lowerlimb orthopedic surgery. *Anaesth Intensive Care* 1997;25:262-6.
41. Kristensen JD, Karlsten R, Tordh T. Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine; a screening for neurotoxic effects. *Anesth Analg* 1996;82:636-40.
42. Gautier PE, De Kock M, Van Steenberge A. Intra thecal ropivacaine for ambulatory surgery: A comparison between intrathecal bupivacaine and intrathecal ropivacaine for knee arthroscopy. *Anesthesiology* 1999;90:772-8.
43. Chan-Jong Chung, MD, So-Ron Choi. Hyperbaric Spinal Ropivacaine for cesarean Delivery; a Comparison to Hyperbaric Bupivacaine. *Anesth Analg* 2001;93:157-61.
44. Leoni A, Magrin S, Mascotto G. Cervical plexus for carotid endarterectomy: Comparison of ropivacaine and mepivacaine. *Can J Anaesth* 2000;47:185-7.
45. Vaghadia H, Chan V, Ganapathy S, Lui A, Mc Kennna J, Zimmer K. A multicentre trial of ropivacaine 7.5 mg/ml (-1) vs bupivacaine 5 mg/ml (-1) for supra clavicular brachial plexus anesthesia. *Can J Anaesth* 1999;46:946-51.
46. Casati A, Fanelli G, Albertin A. Interscalene brachial plexus anesthesia with either 0.5% ropivacaine or 0.5% bupivacaine. *Minerva Anesthesiol* 2000;66:39-44.
47. Mouldon T, Milligan K, Quinn P. Comparison between extradural ropivacaine for the prevention of postoperative pain after major orthopedic surgery: A dose-finding study. *Acute Pain* 1998b;:13-9.
48. Gaiser RR, Venkateswaren P, Cheek TG. Comparison of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine epidural analgesia for labor and vagina delivery. *J Clin Anesth* 1997;9:564-8.
49. Ivani G, De Nergi P, Conio A. Ropivacaine-clonidine combination for caudal blockade in children. *Acta Anesthesiol Scand* 2000;44:446-9.