

Porównanie toksyczności i skuteczności terapeutycznej bupi-, lewobupi- i ropiwakainy

Monika Balcerkiewicz, Malwina Domżańska

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Monika Balcerkiewicz, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań, e-mail: mbalcer@ump.edu.pl

Toxicity and therapeutic efficacy of bupi-, levobupi- and ropivacaine

The therapy's safety is the most important aim of modern medicine today. Introducing new medicine is connected with increasing therapy's effectiveness and its safety as well as with optimizing production's the costs. There is one question which need to be asked, if new medicine's advantages could outnumber potential risk of increasing the production's costs.

What can be noticed nowadays is the strong tendency of introducing new medicines in form of pure isomers (enantiomers). Enantiomers possess an asymmetric carbon atom that's why can be include to chiral drugs. Development of asymmetrical analysis allowed the division of racemic solution and introducing preparations in form of pure enantiomers with better properties into pharmaceutical market.

The aim of this study, based on available references, is to compare characteristics of racemic drug – bupivacaine with drugs containing pure enantiomers - levobupivacaine and ropivacaine. Based on available research findings activities of both medicines were confronted. In addition undesirable effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on nervous and cardiovascular systems were compared. This study includes as well effectiveness and safety of mentioned drugs taking into consideration the type of clinic application.

Keywords: stereochemistry, anesthetics locale, bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine.

© Farm Pol, 2010, 66(2): 106-111

Wstęp

W dobie dynamicznego rozwoju medycyny i farmacji duży nacisk, oprócz skuteczności działania leków, kładzie się na bezpieczeństwo ich stosowania. Minione lata to okres, w którym podejmowane były liczne badania dotyczące poszukiwania bezpieczniejszych i skuteczniejszych leków, poprzez próby chemicznej syntezy izomerów optycznych znanych

wcześniej substancji leczniczych. Synteza asymetryczna substancji o właściwościach leczniczych stała się jedną z ważniejszych, współcześnie stosowanych metod umożliwiających optymalizację terapii. Niestety w przypadku wielu z nich wysokie koszty procesu rozdzielania mieszaniny racemicznej stały się powodem odstąpienia od ich rozdziału.

Leki pochodzenia naturalnego to substancje, które zazwyczaj wykazują czynność optyczną i występują w postaci pojedynczych enancjomerów. Leki otrzymywane na drodze syntezy są zwykle tych właściwości pozbawione, bądź wprowadzane są na rynek jako mieszaniny racemiczne niezależnie od tego, czy charakteryzują się chiralnością, czy też nie. Tymczasem lek występujący w postaci racematu wykazuje zazwyczaj więcej działań niepożądanych oraz interakcji. Sprawia to obecność enancjomerów, które mogą działać w odmienny sposób lub łączyć się z różnymi receptorami. Zdarza się również, że jeden z enancjomerów wchodzący w skład racematu jest balastem, sprawcą działań niepożądanych, bądź inhibitorem właściwej aktywności leku. Dzięki zastosowaniu czystych izomerów optycznych, ściślej precyzowane jest zatem ich działanie farmakologiczne oraz zredukowane jest ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, które mogłyby nieść ze sobą zbędny enancjomer.

W grupie środków znieczulenia miejscowego, stosowanych w praktyce anestezjologicznej, spotyka się leki wykazujące czynność optyczną. Takim lekiem jest bupiwakaina, która, mimo iż została zsyntetyzowana w roku 1957 (przez Ekenstama), wciąż jest lekiem szeroko wykorzystywanym w praktyce anestezjologicznej, jako środek znieczulenia miejscowego do zabiegów chirurgicznych, czy analgezji pooperacyjnej. W lecznictwie stosowana jest w postaci mieszaniny racemicznej, jednakże liczne doniesienia wskazują, że za działania niepożądane występujące po jej zastosowaniu odpowiedzialny jest enancjomer

R. Rozdzielenie mieszaniny racemicznej pozwoliło na wyizolowanie S-enancjomeru, który dzięki korzystniejszym właściwościom farmakologicznym został wprowadzony do lecznictwa w Stanach Zjednoczonych pod nazwą lewobupiwakaina. W Polsce w roku 2001 zarejestrowano ropiwakainę, która, będąc S-enancjomerem N-propylowego homologu bupiwakainy, dołączyła do grupy „chiralnych leków” charakteryzujących się wysokim stopniem bezpieczeństwa i skuteczności ich stosowania [1]. Na **rycynie 1** przedstawiono wzory strukturalne ropiwakainy (RP), bupiwakainy (BP) i lewobupiwakainy (LBP).

Toksyczność

Lewobupiwakaina i ropiwakaina wykazują podobny profil kliniczny jak długodziałający środek znieczulenia miejscowego, jakim jest racemiczna bupiwakaina.

W **tabeli 1** przedstawiono efekt działania terapeutycznego wybranych leków miejscowo znieczulających [31].

Tymczasem leki te, zastosowane w postaci czystych izomerów optycznych, charakteryzują się mniejszą toksycznością aniżeli anestetyk występujący w postaci racematu. Potencjalne objawy niepożądane pojawiają się głównie po niezamierzonym podaniu anestetyku miejscowego do krążenia ogólnego i skierowane są na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) oraz układ sercowo-naczyniowy. Za efekt toksyczny bupiwakainy w głównej mierze odpowiedzialny jest enancjomer prawoskrętny. Wykluczenie w lewobupiwakainie i ropiwakainie tego stereoisomeru znacznie zmniejszyło ich toksyczność. Dodatkowo na korzyść lewobupiwakainy i ropiwakainy przemawiają większe dawki oraz stężenie w osoczu, które powodują ujawnienie się objawów toksyczności systemowej oraz kardiotoxyczności, w porównaniu z bupiwakainą. Wyniki badań potwierdziły, że maksymalne tolerowane stężenie wolnej ropiwakainy w osoczu jest dwukrotnie wyższe, niż tolerowane przez organizm stężenie wolnej bupiwakainy [2].

Największą kardiotoxycznością charakteryzuje się bupiwakaina, która tak jak pozostałe omawiane anestetyki miejscowe działa głównie na nieaktywne kanały sodowe znajdujące się w obrębie mięśnia sercowego, hamując przepływ jonów. Bupiwakainę

Tabela 1. Efekt działania terapeutycznego wybranych leków miejscowo znieczulających [31]

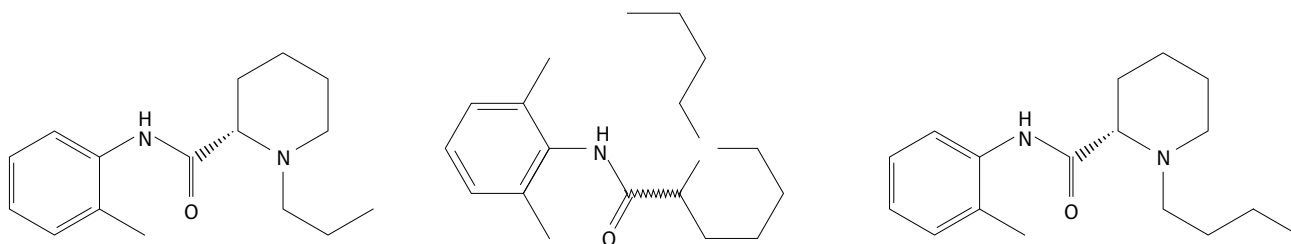
Lek	Początek działania	Czas działania	Siła działania	Toksyczność
Prokaina	szybki	krótki	słaba	niska
Lidokaina	szybki	krótki	średnia	średnia
Bupiwakaina	wolny	długi	wysoka	wysoka
Mepiwakaina	szybki	średni	średnia	średnia
Ropiwakaina	średni	długi	wysoka	średnia

charakteryzuje jednak zjawisko „fast in, slow out”, które polega na szybkim wiązaniu się anestetyku z kanałem jonowym, lecz wolnej jego dysocjacji. Zbyt długie oddziaływanie bupiwakainy z kanałami sodowymi jest niewskazane, gdyż nadmiernie wydłuża zahamowanie przewodnictwa w mięśniu sercowym. Ponadto, w razie wystąpienia zapaści krążeniowej powoduje utrudnioną resuscytację. Ropiwakaina nie ulega kumulacji w sercu, ponieważ działa na zasadzie „fast in, intermediate out”. Z tego powodu jest o wiele bezpieczniejsza, a jej zastosowanie zwiększa szansę pacjenta w przypadku konieczności przeprowadzenia resuscytacji [3]. Bardziej skuteczną resuscytację stwierdzono również po zapaści krążeniowej spowodowanej lewobupiwakainą.

Kanał sodowy wykazuje stereoselektywność w stosunku do enancjomerów bupiwakainy, stąd szybciej, ale także mocniej wiąże się z kanałem jej forma R. Odblokowanie kanałów przez tę formę jest o wiele trudniejsze i bardziej czasochłonne, co jest powodem większej arytmogenności oraz pojawienia się ostrych postaci bradykardii powodowanej przez enancjomer R-bupiwakainy [4].

Omawiane anestetyki miejscowe blokując kanały potasowe, również przyczyniają się do efektu kardiotoxycznego. Ropiwakaina przyłącza się do kanałów z 3- i 20-krotnie mniejszą siłą, niż odpowiednio S- i R-bupiwakaina, a stosunek toksyczności ropiwakainy do bupiwakainy

Leki miejscowo znieczulające, będąc czystymi enancjomerami, charakteryzują się mniejszą toksycznością niż anestetyk występujący w postaci racematu. Objawy niepożądane skierowane są na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) oraz układ sercowo-naczyniowy i pojawiają się głównie po niezamierzonym podaniu anestetyku miejscowego do krążenia ogólnego. Za efekt toksyczny bupiwakainy w głównej mierze odpowiedzialny jest enancjomer prawoskrętny.



Rycina 1. Wzory strukturalne ropiwakainy (RP), bupiwakainy (BP) i lewobupiwakainy (LBP) [1]

oszacowano na 1:2. Ponadto zauważono różne mechanizmy prowadzące do zgonu wskutek kardiotoxyczności. Badania przeprowadzone na wyizolowanych komórkach mięśnia sercowego potwierdziły, że po donacyniowym podaniu letalnej dawki bupiwakainy, obserwuje się nagłe wystąpienie tachykardii i migotania komór. Stwierdzono również, że po zastosowaniu ropiwakainy zjawisko to może przebiegać podobnie lub poprzez depresję oddechową z bradykardią i niedociśnieniem [5].

Celem porównania toksyczności wywołanej przez bupiwakainę i ropiwakainę można posłużyć się zapisem elektrokardiografu. Leki te wpływają na czynność elektrofizjologiczną serca, zatem posługując się wydłużonym obrazem odcinka QRS, można stwierdzić stopień ich toksyczności. Takie samo wydłużenie obrazu odcinka QRS powoduje mniejsza dawka bupiwakainy, w porównaniu do dawki ropiwakainy. Natomiast enancjomer R-bupiwakainy znacznie bardziej wydłuża tę wartość, aniżeli S-enancjomer. O stopniu kardiotoxyczności anestetyków mówi także wartość V_{max} , czyli maksymalna prędkość wzrostu potencjału w sercu. Im mniejsze V_{max} , tym większa toksyczność leku. Stwierdzono, że R-bupiwakaina w porównaniu do lewobupiwakainy w większym stopniu redukuje wartość V_{max} , wytwarzając silniejszą blokadę kanałów sodowych oraz spowalniając przewodzenie impulsów. Nie zaobserwowano natomiast znaczących różnic w parametrach obrazujących kardiotoxyczność ropiwakainy i lewobupiwakainy. Obserwacje z przeprowadzonych badań, pozwoliły na uszeregowanie omawianych anestetyków lokalnych według wzrastającej kardiotoxyczności w następującej kolejności: ropiwakaina, lewobupiwakaina oraz racemiczna bupiwakaina [5].

Objawy toksyczności omawianych leków są szybciej dostrzegalne w OUN, aniżeli układzie sercowo-naczyniowym, co wynika z większej wrażliwości tego układu. Rozpoczynają się dreszczami i drżeniem mięśniowym i przechodzą w zaburzenia oddychania, depresję oddechową i drgawki. Bupiwakaina charakteryzuje się najmniejszym progmem drgawkowym. Już 1,5- czy 2,5-krotnie mniejsza dawka aniżeli dawka lewobupiwakainy lub ropiwakainy może wywołać drgawki. Ponadto lek ten, w porównaniu do pozostałych, częściej powoduje drżenia mięśniowe. Czas ustąpienia objawów niepożądanych ze strony OUN jest natomiast krótszy po zastosowaniu ropiwakainy. Badania porównujące racemiczną bupiwakainę z jej lewoskrętnym enancjomerem, wykazały mniejszy wpływ toksyczny lewobupiwakainy na OUN [2, 6, 7].

Skuteczność terapeutyczna

Ważnym parametrem charakteryzującym leki z grupy środków znieczulenia miejscowego jest ich siła działania. Siła poszczególnych anestetyków lokalnych jest ściśle związana z ich rozpuszczalnością w lipidach, ta natomiast wpływa na toksyczność leku. Substancje lepiej rozpuszczalne w tłuszczach w większym stopniu penetrują błony biologiczne, tym samym, aby lek wywarł swoje działanie farmakologiczne, wystarczające jest zastosowanie go w mniejszej dawce [1]. Na czas trwania działania znieczulającego znaczący wpływ wywiera z kolei stopień wiązania leku z białkami osocza krwi. Jego zwiększenie prowadzi do wydłużenia czasu działania farmakologicznego, jakie ma miejsce w przypadku omawianych anestetyków lokalnych.

W tabeli 2 przedstawiono właściwości fizykochemiczne wpływające na siłę i czas działania znieczulającego wybranych leków miejscowo znieczulających [31].

Celem porównania siły poszczególnych anestetyków wprowadzono pojęcie MLAC. Jest to minimalne efektywne stężenie lub dawka leku, wymagana dla zapewnienia skuteczności u 50% pacjentów. Bupiwakaina i lewobupiwakaina w stosunku wagowo-objętościowym wykazują podobne wartości siły działania. Natomiast określając różnice w sile wywoływania bloku motorycznego zauważono niewiele większą potencję ze strony bupiwakainy [8, 9].

Bupiwakaina wykazuje natomiast znacznie większą siłę działania aniżeli ropiwakaina. Stosunek ich potencji wynosi 0,6 podczas podania zewnątrzoponowego. Większość badań wskazuje znacznie mniejszą siłę ropiwakainy, także w porównaniu do wywoływania bloku motorycznego. Po podaniu dooponowym również stwierdzono mniejszą o około 1/3 wartość siły działania ropiwakainy w porównaniu z bupiwakainą [10].

Porównując parametry MLAC dla ropiwakainy i lewobupiwakainy stwierdzono większą o 19% potencję czystego, lewoskrętnego izomeru bupiwakainy. Posługując się natomiast wartością MED (średnia dawka efektywna) ustalono, że lewobupiwakaina jest blisko 1,5-krotnie silniejsza od ropiwakainy oraz, że dawka wywołująca blok motoryczny jest mniejsza dla lewobupiwakainy [11, 12, 13].

Ropiwakaina wykazuje mniejszą w porównaniu z bupiwakainą lub lewobupiwakainą siłę działania, ze względu na mniejszą od nich rozpuszczalność w lipidach. Uzyskanie porównywalnych efektów działania terapeutycznego możliwe jest dzięki zastosowaniu jej w odpowiedniej proporcji (1,5:1,0; ropiwakaina: bupiwakaina/lewobupiwakaina).

Wyniki badań pozwoliły na ustalenie szeregu obrazującego siłę działania omawianych leków zarówno podczas znieczulenia zewnątrzoponowego, jak

Kanał sodowy wykazuje stereoselektywność w stosunku do enancjomerów bupiwakainy, stąd szybciej, ale także mocniej wiąże się z kanałem jej forma R. Odblokowanie kanałów przez tę formę jest o wiele trudniejsze i bardziej czasochłonne, co jest powodem większej arytmogenności oraz pojawienia się ostrych postaci bradykardii powodowanej przez enancjomer R-bupiwakainy.

i podjąwszy, w kolejności według malejącej siły działania: racemiczna bupiwakaina, lewobupiwakaina i ropiwakaina [11].

Ropiwakaina w odniesieniu do pozostałych leków cechuje się rozdziałem blokady sensorycznej i motorycznej, co zapewnia szybki powrót pacjenta do mobilności sprzed zabiegu. Inaczej jest w przypadku bupi- i lewobupiwakainy, po których zastosowaniu występuje blok motoryczny o zdecydowanie większej sile [14, 15].

Omawiane anestetyki znajdują zastosowanie w wielu procedurach anestezjologicznych, w tym w znieczuleniu zewnątrzoponowym, podjąwszy czy obwodowym. Ich skuteczność terapeutyczna może ulec zmianie, w zależności od rodzaju zastosowanego preparatu, stężenia w jakim on zostanie podany oraz w przypadku jednoczesnego podania innych substancji leczniczych, tj. leki obkurczające naczynia czy opioidy.

Znieczulenie zewnątrzoponowe

Znieczulenie zewnątrzoponowe jest najczęściej stosowanym znieczuleniem podczas porodu. Z przeprowadzonych obserwacji wynika, że zastosowane w czasie porodu bupiwakaina lub ropiwakaina w stężeniu 0,125%, 0,25% i 0,5% wykazują podobną skuteczność. Nie zaobserwowano różnic w czasie trwania i jakości analgezji, a jedyną znaczącą różnicą był szybszy początek działania znieczulenia zewnątrzoponowego z wykorzystaniem bupiwakainy [16].

Niepożądanym zjawiskiem w czasie znieczulenia do porodu jest wystąpienie bloku motorycznego, który wpływa na wydłużenie porodu i utrudnia aktywną współpracę rodzącej z położnikiem. Jak wykazano w badaniach, ropiwakaina w większym stopniu blokuje włókna nerwowe odpowiedzialne za transmisję bólu, aniżeli włókna kontrolujące funkcję motoryczną (rozdział czuciowo-ruchowy). Jeżeli po zastosowaniu ropiwakainy wystąpi blok motoryczny, to charakteryzuje go szybki początek i krótki czas trwania, natomiast zastosowanie bupiwakainy może być powodem depresyjnego wpływu na włókna motoryczne. Według badaczy stężenie powyżej którego, oprócz pożądanego bloku czuciowego, pojawi się również blokada motoryczna, wynosi dla bupiwakainy >0,25%, a dla ropiwakainy >0,2%. Opinie badaczy ścierają się na temat wpływu ropiwakainy na częstość zakończenia porodu metodą instrumentalną czy zabiegową. Niektórzy z nich uważają, że porody kleszczowe notuje się znacznie rzadziej po zastosowaniu homologu bupiwakainy [16].

Bupiwakainę oraz ropiwakainę podczas porodu najczęściej stosuje się w połączeniu z opioidami. Dodatek fentanylu bądź sufentanylu zmniejsza nawet o 25% wymaganą dawkę anestetyku. Obniżenie dawki środka znieczulającego wpływa na redukcję ryzyka wystąpienia toksyczności oraz częstość i nasilenie

Tabela 2. Właściwości fizykochemiczne wpływające na siłę i czas działania znieczulającego wybranych leków miejscowo znieczulających [31]

Lek	pKa (25°C)	Współczynnik podziału o/w	Wiązanie z białkami
Lidokaina	7,9	2,9	60–75%
Bupiwakaina	8,1	28	95%
Ropiwakaina	8,1	2,8	94%
Mepiwakaina	7,6	0,8	75%
Etidokaina	7,7	14,1	94–97%

blokady motorycznej. W tego rodzaju terapii skojarzonej wzrasta również zadowolenie pacjentek z powodu możliwości poruszania się. Skojarzenie bupiwakainy z opioidem powoduje obniżenie wartości MED, a wzrastające stężenie opioidu (najczęściej fentanylu lub sufentanylu) sprawia, że maleje również wartość MLAC dla zastosowanego anestetyku [17].

Porównując bupiwakainę i ropiwakainę w zakresie dawek 0,0625–0,1250%, w połączeniu z fentanylem, obserwuje się porównywalne efekty działania, natężenie efektów niepożądanych czy poziom blokad sensorycznej i motorycznej. Leki te mogą więc być stosowane zamiennie, chociaż niektóre wyniki badań wskazują na mniejszy blok motoryczny po zastosowaniu 0,125% ropiwakainy względem 0,125% bupiwakainy [18].

Porównując 0,5% bupiwakainę i 0,5% lewobupiwakainę podczas znieczulenia zewnątrzoponowego do zabiegu cięcia cesarskiego, stwierdzono podobną analgezję. Jednak czas pojawienia się bloku sensorycznego i motorycznego był krótszy po zastosowaniu substancji czynnej w postaci racematu. Ponadto lek ten powodował dłuższy blok motoryczny w porównaniu z lewobupiwakainą, która charakteryzuje się dłuższym czasem trwania bloku sensorycznego [19].

W innym badaniu, porównującym 0,5% bupiwakainę z 0,5% ropiwakainą, nie odnotowano żadnych różnic w ich działaniu oraz stanie noworodków. Poprawa analgezji po dodaniu sufentanylu była obserwowana w zależności od stężenia anestetyku. Dodając sufentanylu do 0,75% ropiwakainy obserwowano lepsze zniesienie bólu i redukcję czasu wystąpienia blokady sensorycznej. Takiego efektu nie zaobserwowano po dodaniu opioidu do 1% ropiwakainy [20].

Większość badań potwierdza słuszność założenia, że ropiwakaina i bupiwakaina w stężeniu 0,1%, 0,2%, 0,5% i 0,75% (w monoterapii bądź z dodatkiem opioidu), wykazują podobną skuteczność znieczulenia zewnątrzoponowego i analgezji, podczas i po operacjach jamy brzusznej, kończyn czy klatki piersiowej [21]. Ropiwakaina wywołuje jednak mniej nasilony blok motoryczny. W porównaniach bupiwakainy z lewobupiwakainą najczęściej spotyka się tezę potwierdzającą podobny profil kliniczny wymienionych leków. Po podaniu ich w stężeniu 0,125%, 0,5%

i 0,75% nie stwierdza się różnic w początku, jakości i czasie trwania analgezji. Natomiast lewobupiwakaina i ropiwakaina według niektórych badaczy wykazuje podobne działanie w stężeniu 0,1% oraz 0,5%. Część autorów odnotowuje jednakowy profil kliniczny dla 0,5% lewobupiwakainy i 0,75% ropiwakainy, oraz dla 0,125% lewobupiwakainy i 0,2% ropiwakainy, zazwyczaj z mniejszym blokiem motorycznym na korzyść homologu bupiwakainy [22]. Badając wpływ dodatkowych leków na znieczulenie zewnątrzoponowe stwierdzono, że epinefryna nie polepsza analgezji, ani nie zmienia parametrów bloku motorycznego

i sensorycznego [23]. Natomiast znieczulenie jest bardziej skuteczne po zastosowaniu opioidów i klonidyny, która jednakże potęguje blok motoryczny [24].

Znieczulenie podpajęczynówkowe

Osiągnięcie podobnej skuteczności anestetycznej podczas znieczulenia podpajęczynówkowego umożliwia zastosowanie anestetyków lokalnych w odpowiedniej proporcji dawek (2: 3; bupiwakaina/lewobupiwakaina: ropiwakaina). Najdłuższą analgezję według niektórych autorów wykazuje bupiwakaina i lewobupiwakaina. Jednakże pomimo pożądanego w czasie porodu czy cięcia cesarskiego długiego czasu trwania znieczulenia, bupiwakaina nie jest zalecanym anestetykiem, gdyż wywołuje najbardziej nasilony blok motoryczny [25].

Ropiwakaina charakteryzuje się najmniejszym blokiem motorycznym, ale także krótszym czasem analgezji oraz mniejszym ryzykiem spadku ciśnienia. Na skuteczność porównywanych leków w czasie znieczulenia podpajęczynówkowego nie wpływa roztwór, w jakim są umieszczone i jest jednakowa w roztworze izobarycznym, czy hiperbarycznym. Dodatek opioidów, podobnie jak w omawianej już procedurze znieczulenia zewnątrzoponowego, przedłuża czas działania farmakologicznego zastosowanych anestetyków [26].

Znieczulenie nerwów obwodowych

W licznych badaniach porównywano skuteczność ropiwakainy w stężeniu 0,5%, 0,75% i 1% z 0,5% bupiwakainą podczas przeprowadzania blokady splotu ramiennego. Ropiwakaina w tych stężeniach wykazywała porównywalną analgezję z tą uzyskaną po podaniu 0,5% anestetyku w postaci racematu. Zauważono, że ropiwakaina charakteryzuje się szybszym początkiem działania, jednakże w stężeniu 0,75% nie wykazywała dodatkowych korzyści nad 0,5% bupiwakainę. Wskazano jednak, że bupiwakaina wymagała

dodatkowej suplementacji śródoperacyjnej w postaci opioidów. Ustalono zatem, że najbardziej wskazanym anestetykiem lokalnym w wywoływaniu bloku splotu ramiennego jest ropiwakaina [27, 28].

Porównując blokadę splotu ramiennego uzyskaną po podaniu 0,25% i 0,5% lewobupiwakainy z tą, po zastosowaniu 0,5% bupiwakainy, stwierdzono najdłuższy czas trwania bloku sensorycznego dla 0,5% enancjomeru lewoskrętnego. Czas trwania bloku po 0,25% lewobupiwakainie i 0,5% bupiwakainie był porównywalnie długi. Nie zaobserwowano różnic w czasie wystąpienia bloku sensorycznego i motorycznego po zastosowaniu anestetyków w podanych stężeniach, zatem w tym przypadku bardziej wskazane jest zastosowanie lewobupiwakainy [27, 28].

W badaniach porównujących lewobupiwakainę i ropiwakainę, po ich zastosowaniu celem wywołania blokady splotu ramiennego stwierdzono, że charakteryzują się one zbliżonym początkiem działania znieczulającego. Znieczulenie po zastosowaniu ropiwakainy obejmuje jednak większy obszar, a blok sensoryczny i motoryczny są bardziej intensywne. Część badaczy podaje jednak lewobupiwakainę jako lek o mocniejszej i dłuższej analgezji, uznając jednocześnie ropiwakainę za środek po którym szybciej wracają funkcje motoryczne [27, 28].

Podczas znieczulenia nerwów obwodowych kończyny dolnej, wykazano szybszy początek blokady czuciowej i ruchowej po zastosowaniu 0,75% ropiwakainy aniżeli 0,5% bupiwakainy. Natomiast czas trwania pooperacyjnej analgezji był dłuższy dla anestetyku w postaci racematu. Bupiwakaina w stężeniu 0,15% w zestawieniu z 0,2% ropiwakainą, pomimo porównywalnej analgezji, częściej wywoływała objawy bloku motorycznego [29].

Oceniając blokadę splotu kulszowego wywołaną przez lewobupiwakainę i ropiwakainę stwierdzono, że lewoskrętna postać bupiwakainy o stężeniu 0,125% wykazuje porównywalną analgezję w odniesieniu do 0,2% ropiwakainy. Zastosowanie 0,2% lewobupiwakainy nie zwiększyło w przypadku tej procedury anestezjologicznej skuteczności zniesienia bólu, spowolniło natomiast odzyskanie funkcji motorycznych. Lewobupiwakaina użyta w stężeniu 0,25% nie wykazywała znaczących różnic analgetycznych oraz w czasie trwania bloku czuciowego i ruchowego w porównaniu do 0,4% ropiwakainy. Zastosowanie 0,5% lewobupiwakainy i 0,75% ropiwakainy mogłoby jednak uwidocznić istotne zmiany, do których należą dłuższa analgezja i trudniej ustępujący blok motoryczny wywoływany przez lewoskrętną bupiwakainę [30].

Przytoczone dane literaturowe wskazują na przewagę zastosowania leków w postaci czystych enancjomerów w odniesieniu do mieszaniny racemicznej. Pomimo większej siły działania jaką wykazuje racemiczna bupiwakaina, ustępuje ona zdecydowanie

Ważnym parametrem charakteryzującym leki z grupy środków znieczulenia miejscowego jest ich siła działania. Siła poszczególnych anestetyków lokalnych jest ściśle związana z ich rozpuszczalnością w lipidach, ta natomiast wpływa na toksyczność leku. Substancje lepiej rozpuszczalne w tłuszczach w większym stopniu penetrują błony biologiczne, tym samym, aby lek wywarł swoje działanie farmakologiczne, wystarczające jest zastosowanie go w mniejszej dawce.

lewobupiwakainie i ropiwakainie na polu innych właściwości, przede wszystkim bezpieczeństwa ich zastosowania.

Otrzymano: 2009.10.12 · Zaakceptowano: 2009.11.20

Piśmiennictwo

- Leone S., Di Cianni S., Casati A., Fanelli G.: Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed.* 2008, 79(2): 92–105.
- Groban L.: Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med.* 2003, 28(1): 3–11.
- Larsen R.: *Anestezjologia*, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2003.
- Groban L., Deal D.D., Vernon J.C., James R.L., Butterworth J.: Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg.* 2001, 92(1): 37–43.
- Heavner J.E.: Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: a review. *Reg Anesth Pain Med.* 2002, 27(6): 545–555.
- Marganella C., Bruno V., Matriciano F., Reale C., Nicoletti F., Melchiorri D.: Comparative effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine on excitotoxic neuronal death in culture and N-methyl-D-aspartate-induced seizures in mice. *Eur J Pharmacol.* 2005, 518(2–3): 111–115.
- Stewart J., Kellett N., Castro D.: The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2003, 97(2): 412–416.
- Graf B.M., Zausig Y., Zink W.: Current status and clinical relevance of studies of minimum local-anesthetic concentration (MLAC). *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005, 18(3): 241–245.
- Lacassie H.J., Columb M.O.: The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor. *Anesth Analg.* 2003, 97(5): 1509–1513.
- Kallio H., Snäll E.V., Kero M.P., Rosenberg P.H.: A comparison of intrathecal plain solutions containing ropivacaine 20 or 15 mg versus bupivacaine 10 mg. *Anesth Analg.* 2004, 99(3): 713–717.
- Benhamou D., Ghosh C., Mercier F.J.: A randomized sequential allocation study to determine the minimum effective analgesic concentration of levobupivacaine and ropivacaine in patients receiving epidural analgesia for labor. *Anesthesiology.* 2003, 99(6): 1383–1386.
- Sia A.T., Goy R.W., Lim Y., Ocampo C.E.: A comparison of median effective doses of intrathecal levobupivacaine and ropivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology.* 2005, 102(3): 651–656.
- Camorcia M., Capogna G., Lyons G., Columb M.O.: Epidural test dose with levobupivacaine and ropivacaine: determination of ED(50) motor block after spinal administration. *Br J Anaesth.* 2004, 92(6): 850–853.
- Camorcia M., Capogna G., Berritta C., Columb M.O.: Minimum local analgesic doses of ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for intrathecal labor analgesia. *Anesthesiology.* 2005, 102(3): 646–650.
- Camorcia M., Capogna G., Berritta C., Columb M.O.: The relative potencies for motor block after intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine. *Anesth Analg.* 2007, 104(4): 904–907.
- Stienstra R.: Ropivacaine anaesthesia and analgesia. Highlights in regional anaesthesia and pain therapy XII. XXII Annual ESRA kongres Malta, 2003, 91–103.
- Palm S., Gertzen W., Ledowski T., Gleim M., Wulf H.: Minimum local analgesic dose of plain ropivacaine vs. ropivacaine combined with sufentanil during epidural analgesia for labour. *Anaesthesia.* 2002, 57(3): 300–301.
- Owen M.D., Thomas J.A., Smith T., Harris L.C., D'Angelo R.: Ropivacaine 0.075% and bupivacaine 0.075% with fentanyl 2 microg/mL are equivalent for labor epidural analgesia. *Anesth Analg.* 2002, 94(1): 179–183.
- Faccenda K.A., Simpson A.M., Henderson D.J., Smith D., McGrady E.M., Morrison L.M.: A comparison of levobupivacaine 0.5% and racemic bupivacaine 0.5% for extradural anaesthesia for caesarean section. *Reg Anesth Pain Med.* 2003, 28(5): 394–400.
- Bachmann-Mennenga B., Veit G., Steinicke B., Biscopling J., Heesen M.: Efficacy of sufentanil addition to ropivacaine epidural anaesthesia for Caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005, 9(4): 532–537.
- Macias A., Monedero P., Adame M., Torre W., Fidalgo I., Hidalgo F.: A randomized, double-blinded comparison of thoracic epidural ropivacaine, ropivacaine/fentanyl, or bupivacaine/fentanyl for post-thoracotomy analgesia. *Anesth Analg.* 2002, 95(5): 1344–1350.
- Senard M., Kaba A., Jacquemin M.J., Maquoi L.M., Geortay M.P., Honoré P.D., Lamy M.L., Joris J.L.: Epidural levobupivacaine 0.1% or ropivacaine 0.1% combined with morphine provides comparable analgesia after abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2004, 98(2): 389–394.
- Kopacz D.J., Helman J.D., Nussbaum C.E., Hsiang J.N., Nora P.C., Allen H.W.: A comparison of epidural levobupivacaine 0.5% with or without epinephrine for lumbar spine surgery. *Anesth Analg.* 2001, 93(3): 755–760.
- Milligan K.R., Convery P.N., Weir P., Quinn P., Connolly D.: The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for postoperative pain relief in patients undergoing total hip replacement. *Anesth Analg.* 2000, 91(2): 393–397.
- Gautier P., De Kock M., Huberty L., Demir T., Izdyrczic M., Vanderick B.: Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2003, 91(5): 684–689.
- Chung C.J., Choi S.R., Yeo K.H., Park H.S., Lee S.I., Chin Y.J.: Hyperbaric spinal ropivacaine for cesarean delivery: a comparison to hyperbaric bupivacaine. *Anesth Analg.* 2001, 93(1): 157–161.
- Liisanantti O., Luukkonen J., Rosenberg P.H.: High-dose bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in axillary brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004, 48(5): 601–606.
- Piangatelli C., De Angelis C., Pecora L., Recanatini F., Cerchiara P., Testasecca D.: Levobupivacaine and ropivacaine in the infraclavicular brachial plexus Block. *Minerva Anesthesiol.* 2006, 72(4): 217–221.
- Borgeat A., Kalberer F., Jacob H., Ruetsch Y.A., Gerber C.: Patient-controlled interscalene analgesia with ropivacaine 0.2% versus bupivacaine 0.15% after major open shoulder surgery: the effects on hand motor function. *Anesth Analg.* 2001, 92(1): 218–223.
- Borghi B., Facchini F., Agnoletti V., Adduci A., Lambertini A., Marini E., Gallerani P., Sassoli V., Luppi M., Casati A.: Pain relief and motor function during continuous interscalene analgesia after open shoulder surgery: a prospective, randomized, double-blind comparison between levobupivacaine 0.25%, and ropivacaine 0.25% or 0.4%. *Eur J Anaesthesiol.* 2006, 23(12): 1005–1009.
- Zajac M., Pawelczyk E., Jelińska A.: *Chemia leków*. Wydawnictwo Uczelniane Akademii Medycznej, Poznań 2006.