

Alt batin cerrahisinde bupivakain ve ropivakainin epidural anesteziik etkinliklerinin karşılaştırılması

Comparison of efficiency of bupivacaine and ropivacaine in epidural anaesthesia in lower abdominal surgery

Şükrü ÇİFTÇİ*, Ayşe HANCI, G. Ulfer SİVRİKAYA, Metin BEKTAŞ, Sibel OBA

* Özel Çapa Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda alt batin cerrahisi olgularında bupivakain ve ropivakain ile oluşturulan epidural anestezide blok özellikleri, peroperatuar hemodinamik değişiklikler ve postoperatuar erken dönemde analjezik özelliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Hastanemiz Etik Kurulu izniyle, yazılı onayları alınan, inguinal herni operasyonu geçirecek ASA I-II grubundan 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Premedikasyon tüm olgularda IV sıvı replasmanı sonrası midazolam ile sağlandı. L_{3,4} seviyesinden direnç kaybı yöntemiyle epidural aralığa girildikten sonra randomize olarak iki gruba ayrılmış olgulardan; Grup B' dekilere %0.5 bupivakain, Grup R' dekilere %0.5 ropivakain 15 ml verilerle epidural blok gerçekleştirildi. Çalışma parametreleri olarak hemodinamik parametreler (ortalama arter basıncı, kalp atım hızı), duyuşal ve motor blok seviyeleri, duyuşal bloğun 2 segment gerileme zamanı, postoperatuar 2. ve 6. saatlerde ağrı düzeyleri (Vizüel analog skala-VAS- ile), ilk analjezik ihtiyacı zamanı kaydedildi.

Bulgular: Her iki grupta hemodinamik parametrelerde peroperatuar kontrol değere göre anlamlı olmayan azalma saptandı ($p>0.05$). Grup B' de Grup R' ye göre duyuşal bloğun 2 segment gerileme zamanı anlamlı olarak uzun ($p<0.05$), motor blok seviyesi anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$) bulundu. VAS değerleri gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$). İlk analjezik ihtiyacı Grup R' de Grup B' ye göre daha erken dönemde ortaya çıktı ($p<0.05$).

Sonuç: Alt batin cerrahisi geçirecek olgularda bupivakain ile oluşturulan epidural anestezide daha yüksek seviyede motor blok oluşumunun ve duyuşal blokta daha geç oluşan gerilemenin, ropivakain ile oluşturulan epidural anestezide oranla peroperatuar anestezisi ve cerrahi ile postoperatuar analjezi kalitesine daha fazla katkısı olacağı düşünüldü. Bununla birlikte erken mobilizasyon istendiğinde ve kardiyotoksitesite riski göz önüne alındığında ropivakain epidural yolla uygulamada bu tür girişimlerde bupivakaine alternatif olabilir.

Anahtar kelimeler: Bupivakain, ropivakain, epidural.

SUMMARY

Objective: In our study we aimed to compare the characteristics of epidural block, peroperative haemodynamic changes and analgesia in early postoperative period in epidural anaesthesia produced by bupivacaine and ropivacaine for lower abdominal surgery.

Study design: After the approval of Medical Ethics Committee of our Hospital and written informed consent, 30 patients in ASA I-II undergoing inguinal hernia repair were included the study. Midazolam was used for premedication after IV fluid replacement. Epidural anaesthesia was performed from L_{3,4} epidural space with loss of resistance method with 15 ml 0.5% bupivacaine in Group B and 15 ml 0.5% ropivacaine in Group R. Haemodynamic parameters (mean blood pressure, heart rate), sensory and motor block levels, time to two segment regression of sensory block, postoperative analgesia at 2. and 6. hours (with Visual Analogue Scale-VAS), time to first analgesic demand and adverse effects were recorded as study parameters.

Results: Haemodynamic parameters were lower peroperatively in two groups when compared with control values ($p>0.05$). Time to two segment regression of sensory block was significantly longer and motor block degree was significantly higher in Group B than Group R ($p<0.05$). VAS values were comparable between the groups. Time to first analgesic demand was significantly shorter in Group R than Group B ($p<0.05$).

Conclusion: High degree of motor block and delay of regression of sensory block after epidural anaesthesia produced by bupivacaine in inguinal hernia repair was evaluated more effective on quality of anaesthesia and surgery peroperatively and analgesia postoperatively than produced by ropivacaine. On the other hand, epidural ropivacaine can be an alternative to bupivacaine when less cardiotoxicity and early mobilization were aimed in such operations.

Keywords: Bupivacaine, ropivacaine, epidural.

GİRİŞ

Operasyon sırasında hastanın bilincinin açık ve spontan solunumunun olması, öksürük, yutma gibi hayati reflekslerinin korunması ve operasyon sonrasında analjezinin devam etmesi,

Yazışma Adresi:

Şükrü ÇİFTÇİ

Özel Çapa Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi

Tel: (0532) 580 00 08

rejyonel anestezinin en önemli avantajlarıdır. Alt batin cerrahisi operasyonlarında epidural anestezinin en önemli yararı; operasyon sonrası solunum fonksiyonlarının etkilenmemesi, dolayısıyla postoperatuar ateletazi riskinin azalması ve analjezi kontrolüdür (1, 2). Bupivakain uzun etki süresi, iyi ve diferansiye sinir bloğu yapabildiği gibi özellikleri nedeniyle epidural anestezi uygulamasında tercih edilen bir lokal anestezi türüdür. Kardiyotoksitesitesi en önemli dezavantajdır (2-4). Ropivakain; bupivakaine benzer şekilde uzun etkili (5, 6), iyi diferansiye sinir bloğu yapabileceği özelliği (7, 8) ve santral sinir sistemi ile kardiyak toksisitesininin bupivakaine göre daha az olması (9-11) nedeniyle günümüzde daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda; alt batin operasyonlarında bupivakain ve ropivakainin epidural yolla uygulanmasında oluşan bloğun özellikleri ile peroperatuar hemodinami üzerine etkileri ve postoperatuar erken dönemde analjezik etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu izni ile inguinal herni operasyonu geçirecek ASA I-II grubundan 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Operasyondan bir gün önce preoperatuar vizitte olgulara epidural anestezi hakkında bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Girişimden 30 dk önce İV yolla tüm olgularda 7 ml/kg Ringer laktat ile hidrasyon sonrası, premedikasyon 0.05 mg/kg İV midazolam ile sağlandı. Ameliyathaneye alınan olgularda EKG, puls oksimetre ve non invaziv kan basıncı monitorizasyonu yapılarak (PETAŞ KMA 275, Türkiye) epidural anestezi öncesi sistolik, diastolik, ortalama arter basınçları (SAB, DAB, OAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu (spO₂) kontrol değerleri kaydedildi. Oturur pozisyonda L₃₋₄ aralığından, orta hatta 18G Tuohy iğne ile direnç kaybı yöntemiyle epidural aralığa girilerek, kateter sefal yönünde 3 cm ilerletilerek tespit edildi. Test dozu olarak 3 ml %2 lidokain verilerek 5 dk. beklendi. Epidural aralıkta olduğundan emin

olunduktan sonra randomize olarak 2 gruba ayrılmış olgulardan, Grup B'ye %0.5 bupivakain, Grup R'ye %0.5 ropivakain 15 ml olarak verildi. Minimum T₁₀ seviyesinde duyuşsal blok elde edildikten sonra operasyonun başlamasına izin verildi. OAB, KAH, spO₂ ilk 30 dk.da 5 dk, daha sonra 15 dk aralıklarla takip edildi. Duyusal blok seviyesi "pinprick testi" ile değerlendirilerek, maksimum duyuşsal blok seviyesi ve ulaşılma zamanı, duyuşsal bloğun 2 segment gerileme ve tamamen ortadan kalkma zamanları kaydedildi. Motor blok "Bromage skalası" ile değerlendirilerek, maksimum motor blok derecesi ve ulaşılma zamanı ile motor bloğun tamamen ortadan kalkma zamanı kaydedildi. Postoperatuar erken dönemdeki ağrı 2. ve 6. saatlerde Vizüel Analog Skala (VAS) (0:Hiç ağrı yok, 10: Dayanılamayacak kadar çok şiddetli ağrı) ile değerlendirildi. İlk analjezik ihtiyacı zamanı belirlendi. Hipotansiyon OAB'nin kontrol değerinin %25'inin altına düşmesi olarak tanımlandı, tedavisi için 10 mg efedrin verilmesi planlandı. Bradikardi KAH'ının 50 atım/dk olması olarak tanımlandı ve tedavisi için 0.5 mg atropin verilmesi, spO₂ %95 altına düştüğünde maskeyle O₂ desteği sağlanması planlandı. Yan etkiler takip edildi.

İstatistiksel analizler Instat paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) ölçümlerinde Friedman testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ve student t testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik özellikler, ASA ve operasyon süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

OAB Grup B'de Grup R'ye göre 5., 20. ve 60.dklarda anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05). İstatistiksel olarak saptanan bu fark klinik olarak anlamlı değerlendirilmedi. Grup içi karşılaştırmada OAB'de her iki grupta kont-

Tablo 1: Demografik özellikler ve operasyon süreleri

	Grup B	Grup R
Cinsiyet (K/E) (n)	5/10	4/11
Yaş (yıl)*	47.9 ± 13.9	50.4 ± 11.9
ASA (I/II) (n)	8/7	8/7
Operasyon süresi (dk)*	75.2 ± 15.2	82.7 ± 18.1

(* Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir)

Tablo 2: Hemodinamik parametreler

	OAB (mmHg)		KAH (atım/dk)		spO ₂ [¥]	
	Grup B	Grup R	Grup B	Grup R	Grup B	Grup R
Kontrol	85.2±19.6	97.4±20.3	72.1±5.0	72.9±13.4	98	97
5.dk	80.5±13.6*	96.9±21.1	71.4±7.8	75.6±13.7	97	97
10.dk	80.1±11.8	92.6±20.1	71.8±10.2	71.2±12.5	97	98
15.dk	79.1±13.4	93.2±21.3	71.7±8.8	73.1±13	97	96
20.dk	80.0±14.1*	95.6±21.5	72.2±8.7	72.4±12	96	96
25.dk	81.6±17.6	92.2±21.1	74.5±9.3	70.1±10.1	97	98
30.dk	79.5±12.2	89.6±21.2	68.3±6.4	72.8±9.1	98	97
45.dk	78.7±13.5	87.4±16.1	69.4±7.3	68.7±9.6	98	97
60.dk	79.3±13.6*	90.0±14.9	70.2±7.7	69.6±9.2	96	98
75.dk	82.8±14.7	89.2±14.0	67.7±9.5	69.7±10.4	97	96
90.dk	91.7±22.0	91.4±17.3	60.4±3.7*	67.0±10.7	97	98

(Değerler ortalama ± standart sapma, ¥ ortanca olarak verilmiştir. * p<0.05 Grup R ile karşılaştırıldığında)

rol değere göre minimal düzeyde azalma saptandı (Tablo 2).

KAH bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Grup B'de 1 olguda bradikardi gelişti. Atropin gerektirmeden kendiliğinden düzeldi. Grup içi değerlerde kontrol değere göre Grup B'de Grup R'ye göre daha belirgin, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma saptandı. Grup B'de 90.dk KAH değeri kontrol değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05) (Tablo 2).

spO₂ değerlerinde grup içi ve gruplar arası değerlerde zamana göre anlamlı fark bulunmadı. Hiçbir olguda O₂ destek tedavisi gerekmedi (Tablo 2).

Maksimum duyusal blok seviyesi, bu seviyeye ulaşma süresi ve duyusal bloğun ortadan

kalkma süresi gruplar arasında benzerdi. Duyusal bloğun 2 segment gerileme süresi ise Grup B'de Grup R'ye göre anlamlı olarak uzundu (p<0.001) (Tablo 3).

Maksimum motor blok derecesi Grup B'de Grup R'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.001). Maksimum motor bloğa ulaşma süresi ile motor bloğun tamamen ortadan kalkma zamanı gruplar arasında benzerdi (Tablo 3).

Her iki grupta olgularda intraoperatif sedatif ilaç, epidural kateterden ek ilaç gereksinimi olmadı. Cerrahi ekip, pelvik tabanın relaksasyonunu her iki gruptaki olgular için yeterli olarak değerlendirdi. Operasyon boyunca her iki grupta olgular tarafından değerlendirilen analjezi düzeyleri yeterliydi.

Tablo 3: Blok özellikleri

	Grup B	Grup R
Maksimum duyuşsal blok seviyesi (dermatom) [¥]	T6 [T4-T10]	T6 [T4-T10]
Maksimum duyuşsal bloğa ulaşma süresi (dk)	25.6 ± 3.7	25.3 ± 4.8
Duyuşsal bloğun 2 segment gerileme zamanı (dk)	234.0 ± 34.3*	126.3 ± 27.6
Duyuşsal bloğun tamamen ortadan kalkma zamanı (dk)	332.1 ± 32.9	322.6 ± 80.9
Maksimum motor bloğa ulaşma süresi (dk)	24.3 ± 3.7	23.7 ± 4.4
Maksimum motor blok derecesi	1.8 ± 0.40*	0.8 ± 0.24
Motor bloğun tamamen ortadan kalkma zamanı (dk)	272.0 ± 40.1	264.0 ± 59.2

(Değerler ortalama ± standart sapma, ¥ ortalama [en küçük-en büyük] olarak verilmiştir.
* p<0.05 Grup R ile karşılaştırıldığında)

Tablo 4: Postoperatuar VAS değerleri

	Grup B	Grup R
2. saat	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.4
6. saat	3.3 ± 1.8*	3.7 ± 1.5*

(Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. *p<0.05 2.saat ile karşılaştırıldığında)

Postoperatuar 2. ve 6. saatlerde VAS değerleri gruplar arasında benzerdi. Grup içi karşılaştırmada 6.saatte VAS, 2.saatte göre her iki grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4) (p<0.05).

İlk analjezik ihtiyacı zamanı Grup R'de Grup B'ye göre anlamlı olarak kısa bulundu (265.0±81.1 dkya karşılık 304.0±66.9 dk) (ortalama±standart sapma) (p<0.05).

Yan etkiler gruplar arasında benzer olarak değerlendirildi (Tablo 5).

TARTIşMA

Genel anestezi ile karşılaştırıldığında rejyonel anestezinin önemli bir avantajı; hastanın hayati sistemleri ile minimal etkileşime girerek, vücudun selektif bir bölümünde anestezi ve analjezi sağlamak amaçlı kullanılabilmesidir. Rejyonel anestezi ve analjezinin, peroperatuar ve postoperatuar etkili ve stabil bir analjezi düzeyi oluşturması, hastaların hemodinamik parametrelerinin de stabil seyretmesini sağlar. Bu da morbidite ve mortaliteyi azaltır (1, 2).

Tablo 5: Yan etkiler

	Grup B	Grup R
Bulantı	1	2
Kusma	--	1
Titreme	1	3
Hipotansiyon	1	1
Bradikardi	1	--
İdrar retansiyonu	--	--

(Değerler olgu sayısı olarak verilmiştir)

Ropivakain; bupivakain ve mepivakain ile benzer farmakolojik profile sahip, uzun etkili amid tipi bir lokal anestetiktir. Hayvanlar üzerinde uygulanan epidural ve spinal bloklarda bupivakaine benzer farmakokinetik özellikler gösterdiği ve daha az kardiyotoksik olduğu kanıtlanmış (12, 13), klinikte kullanımına ise 1996'da başlanmış (11). Bupivakaine benzer olarak subkütan infiltrasyon, epidural ve periferik sinir bloklarında, obstetrik ve postoperatuar analjezide kullanılmaktadır. Ropivakainin bupivakaine göre kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesinin daha az olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Ropivakainin oluşturduğu duyuşsal bloğun başlangıç zamanı, kalitesi ve süresi, bupivakaine çok benzer olmakla birlikte, bupivakainden daha az motor blok oluşturur (2, 5, 8, 15)

Morrison ve ark. (16) varis ve inguinal herni operasyonu planlanan olgularda, epidural anestezi için %0.5 ropivakain, %0.1 ropivakain, %0.5 bupivakaini 20 ml olarak kullanmışlar, epidural blok sonrası ropivakain gruplarında daha belirgin olmak üzere OAB'ında anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (8 olgu %0.5 ropivakain, 10 olgu %0.1 ropivakain, 4 olgu %0.5 bupivakain gruplarında). Çalışmamızda her iki grupta OAB'ında oluşan azalma anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Bunun lokal anestezik dozunun düşük olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Kampe S ve ark.'nın çalışmasında da (17) elektif seziye sezeryan olgularında %0.75 ropivakain ve %0.5 bupivakain ile epidural anestezi oluşturulmuş, kan basıncı bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, kalp atım hızında ropivakain grubunda anlamlı olarak daha fazla azalma olmuştur. Bizim çalışmamızda ise kalp atım hızında her iki grupta kontrol değere göre anlamlı olmayan azalma saptanmış, ancak gruplar arasında anlamlı fark olmamıştır.

Bader ve ark. çalışmalarında (18), farklı konsantrasyonlara maruz bırakılan tavşan sinir modelinde ropivakainin eşdeğer bupivakain konsantrasyonlarına göre motor liflerde %16, duyuşal liflerde %3 daha az depresyona neden olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte ropivakain konsantrasyonu arttıkça motor blok kuvvetinin arttığı ve süresinin uzadığı tespit edilmiştir (19).

Brockway ve ark.'nın çalışmasında (20), ropivakain ve bupivakainin epidural anestezide eşit konsantrasyonda kullanımında oluşan duyuşal bloğun benzer özellikte olduğu sonucuna varılmış, Casati ve ark. (21) ile Tuttle ve ark.'nın (22) çalışmalarında da eşit konsantrasyonda epidural bupivakain ve ropivakain kullanılmış, her iki grup arasında duyuşal blok özellikleri bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde duyuşal blok özellikleri her iki grupta benzer olarak değerlendirilmiştir. Ancak duyuşal bloğun 2 segment gerileme süresi bupivaka-

in grubunda ropivakain grubuna göre anlamlı olarak daha geç dönemde olmuştur.

İntratekal uygulamada motor blok için ED 50 dozu ropivakain için 5.79 mg iken, bupivakain için bu doz 3.44 mg olarak tespit edilmiş, motor blok potansiyeli bakımından ropivakain düşük, bupivakain yüksek potansiyele sahip olarak değerlendirilmiştir (23). Epidural bupivakain ile karşılaştırıldığında ropivakain, anestezi konsantrasyonlarında daha az motor blok oluşturmaktadır (23). Casati ve ark.'nın çalışmasında (21) major ortopedik cerrahi geçirecek olgularda peroperatuar epidural anestezi ve postoperatuar analjezi için %0.5 konsantrasyonda ropivakain, bupivakain ve levobupivakain epidural yolla uygulanmış, motor blok derecesinin Bromage skoruna göre 2'nin altında olan olgu yüzdesi, ropivakain grubunda %40 iken, bupivakain grubunda %0 olarak tespit edilmiştir. Brockway ve ark.'nın çalışmasında da (20) ropivakain ve bupivakain epidural anestezide eşit konsantrasyonda kullanılmış, motor blok ropivakain grubunda daha kısa süreli ve zayıf olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde ropivakain grubunda oluşan motor blok derecesi bupivakain grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve daha kısa sürmüştür.

Tuttle ve ark.'nın çalışmasında (22) jinekolojik operasyon geçirecek olgularda, %0.75 konsantrasyonda ropivakain ve bupivakain epidural yolla uygulanmış, çalışmamıza benzer şekilde abdominal duvarın relaksasyonu ve cerrahi memnuniyet bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Wood ve ark.'nın çalışmasında da (24) benzer şekilde jinekolojik operasyonlarda %0.1 ropivakain ve %0.75 bupivakain ile cerrahi için uygun koşullar her iki grupta benzer sayıda olguda oluşmuştur.

Lierz P ve ark.'nın (25) kronik bel ağrısı tedavisi için %0.2 ropivakain ile %0.125 bupivakaini karşılaştırdıkları çalışmalarında olgulara sekiz seans boyunca tek seferlik epidural lokal anestezik enjeksiyonu yapılmış, analjezi bakımından gruplar arasında anlamlı fark olmamış-

tır. Casati ve ark.'nın çalışmasında da (21) epidural olarak uygulanan %0.5 konsantrasyonda ropivakain ve bupivakain ağrı üzerine benzer etki göstermiştir. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde, ropivakain ve bupivakain gruplarında analjezik etkinlik bakımından anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak; alt batin cerrahisi geçirecek olgularda bupivakain ile oluşturulan epidural anestezide daha yüksek seviyede motor blok

oluşumunun ve duyuşsal blokta daha geç oluşun gerilemenon, ropivakain ile oluşturulan epidural anestezide oranla peroperatuar anestezide ve cerrahi ile postoperatuar analjezi kalitesine daha fazla katkısı olacağı düşünöldü. Bununla birlikte erken mobilizasyon istendiğinde ve kardiyotoksikite riski göz önüne alındığında ropivakain epidural yolla uygulamada bu tür girişimlerde bupivakaine alternatif olabilir.

KAYNAKLAR

1. Brown DL: Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Miller RD, Anesthesia, USA: Churchill Livingstone, 1994, 1503-33.
2. Cousins MJ, Bromage PR: Epidural neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, Neural blockade, London: TB Lippincott Company, 1988, 121-62.
3. Covino BG: Clinical pharmacology of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, Neural blockade, London: TB Lippincott Company, 1988, 76-89.
4. Tetzlaff JE: Spinal, epidural & caudal blocs. In: Morgan GE, Clinical Anesthesiology, USA: Appleton and Lange, 1992, 189-230.
5. Conception M, Arthur GR, Steele SM, Bader AM, Covino BG: A new local anesthetic, ropivacaine. Its epidural effect in humans. *Anesth Analg* 70: 80-5, 1990.
6. Whitehead E, Arrigoni B, Bannister J. An open study of ropivacaine in extradural anesthesia. *Br J Anaesth* 64: 67-71, 1990.
7. Rosenberg PH, Heinonen E. Differential sensitivity of A and C nerve fibers to long acting amide local anesthetics. *Br J Anaesth* 53: 163-7, 1983.
8. Wildsmith JA, Brown DT, Paul D, Johnson S: Structure activity relationship in differential nerve block at high and low frequency stimulation. *Br J Anaesth* 63: 444-52, 1989.
9. Eddleston JM, Holland JJ, Griffin RP, Corbett A, Horsman EL, Reynolds F: A double blind comparison of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for extradural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 76: 66-71, 1996.
10. Casati A, Putzu M: Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 19: 247-68 (Review), 2005.
11. Zink W, Graf BM: Benefit-risk assessment of ropivacaine in the management of postoperative pain. *Drug Saf*. 27: 1093-114 (Review), 2004.
12. Feldman HS, Arthur GR, Pitkanen M, Hurley R, Doucette AM, Covino BG: Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 73: 373-84, 1991.
13. Reiz S, Haggmark S, Johansson G, Nath S. Cardiotoxicity of ropivacaine--a new amide local anesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Scand*. 33: 93-8, 1989.
14. Heid F, Schmidt-Glitzner A, Piepho T, Jage J: Epidural ropivacaine -- where are the benefits? A prospective, randomized, double-blind trial in patients with retropubic prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 51: 294-8, 2007.
15. Owen MD, Dean LS: Ropivacaine. *Expert Opin Pharmacother*. 2000; 1: 325-36. Review.
16. Morrison LM, Emmanuëlsson M, McClure JH, Pollok AJ: Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine: Comparison with bupivacaine. *Br J Anaesth* 72: 164-9, 1994.
17. Kampe S, Tausch B, Paul M, Kasper SM, Bauer K, Diefenbach C, Kiencke P. Epidural block with ropivacaine and bupivacaine for elective caesarean section: maternal cardiovascular parameters, comfort and neonatal well-being. *Curr Med Res Opin*. 20: 7-12, 2004.
18. Bader AM, Datta S, Flanagan H, Covino BG: Comparison of bupivacaine- and ropivacaine-induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. *Anesth Analg*. 68: 724-7, 1989.
19. Finucane BT, Sandler AN, McKenna J, Reid D, Milner AL, Friedlander M, Muzyka D, O'Callaghan-Enright S, Chan V: A double-blind comparison of ropivacaine 0.5%, 0.75%, 1.0% and bupivacaine 0.5%, injected epidurally, in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth*. 43: 442-9, 1996.
20. Brockway MS, Bannister J, McClure JH, McKeown D, Wildsmith JA. Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine. *Br J Anaesth*. 66:31-7, 1991.
21. Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, Ravasi F, Fanelli G, Berti M, Frascini G, Torri G. Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. *J Clin Anesth*. 15: 126-31, 2003.
22. Kerkkamp HE, Gielen MJ, Edstrom HH: Comparison of 0.75% ropivacaine with epinephrine and 0.75% bupivacaine with epinephrine in lumbar epidural anesthesia. *Reg Anesth*. 15: 204-7, 1990.
23. Camorcia M, Capogna G, Berritta C, Columb MO: The relative potencies for motor block after intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine. *Anesth Analg*. 104: 904-7, 2007.
24. Wood MB, Rubin AP. A comparison of epidural 1% ropivacaine and 0.75% bupivacaine for lower abdominal gynecologic surgery. *Anesth Analg*. 76: 1274-8, 1993.
25. Lierz P, Gustorff B, Markow G, Felleiter P: Comparison between bupivacaine 0.125% and ropivacaine 0.2% for epidural administration to outpatients with chronic low back pain. *Eur J Anaesthesiol*. 21: 32-7, 2004.