

# Место ропивакаина в современной регионарной анестезии.\*

**В статье рассмотрена фармакология некоторых местных анестетиков и возможности их применения в различных областях хирургии. Проанализированы результаты исследований эффективности и безопасности бупивакаина и ропивакаина. Показано, что ропивакаин является современным препаратом с минимальным количеством побочных эффектов. Ключевые слова: местные анестетики, регионарная анестезия, бупивакаин, ропивакаин.**



И. И. Лесной

Нейроаксиальная анестезия, а также блокада периферических нервов и сплетений стали неотъемлемой частью современной клинической практики анестезиолога [22, 51], несмотря на выявленные, связанные с этими методами обезболивания побочные эффекты [22]. Благодаря ряду преимуществ все большее признание получают различные методы местной и регионарной анестезии, а использование длительных катетерных техник для центральных и периферических блокад признано теперь стандартной техникой периоперационного ведения хирургических больных [16].

## Фармакологические свойства современных местных анестетиков

Бупивакаин — высоколипофильный местный анестетик длительного действия — является наиболее часто используемым сегодня препаратом из группы амидов. Молекулярная структура этого препарата характеризуется асимметричным атомом углерода, что указывает на существование двух стереоизомеров (энантиомеров): S(-) и R(+). Однако коммерчески доступный бупивакаин является рацематом, то есть эквимолярной смесью обоих энантиомеров.

Анализируя этиологические механизмы кардиотоксичности, вызванной местными анестетиками, с целью поиска альтернативных, менее токсичных веществ, состоящих из одного энантиомера, исследователи сосредоточили внимание на препаратах группы амидов [48]. В результате этих усилий были получены новые местные анестетики длительного действия — ропивакаин и левобупивакаин.

Бупивакаин и ропивакаин по своей химической структуре очень похожи на производные пипекоксиллидида, впервые синтезированного в 1957 году [9]. В молекуле ропивакаина четырехуглеродная боковая цепь при атоме азота пиперидинового цикла бупивакаина заменена трехуглеродной. Таким образом, ропивакаин является моногидратом гидрохлоридной соли 1-пропил-2,6-пипекоксиллидида. Сравнивая бупивакаин с ропивакаином, можно заметить различия в физико-химических характеристиках, в частности в молекулярной массе и липофильности этих пропиловых и бутиловых аналогов. Бупивакаин обладает самой высокой молекулярной массой среди местных анестетиков из группы амидов и является наиболее липофильным препаратом, что важно с учетом начала его действия и его продолжительности, а также токсичности этого препарата.

Кроме того, производные пипекоксиллидида являются хиральными лекарством, поскольку их молекулы содержат асимметричный атом углерода, то есть могут иметь левую и правую конфигурацию. В клинической практике бупивакаин используется как рацемическая смесь левого и правого изомеров, а ропивакаин — как одиночный S(-)-изомер с чистотой 99,5% [51].

При разработке новых амидов длительного действия следует учитывать тот факт, что большинство амидных местных анестетиков являются хиральными молекулами. Хиральность — это свойство объекта быть несомкстимым со своим зеркальным отражением. Иными словами, когда молекула имеет хиральный центр, можно получить две трехмерные структуры (стереоизомеры) с одинаковыми атомами и характером связей, которые отличаются размещением в пространстве. Как пример, именно из-за хиральности правая рука не помещается удобно в перчатку для левой руки. Энантиомеры (пара стереоизомеров) имеют идентичное химическое строение и атомные связи, но разную пространственную ориентацию образующих их атомов. Поскольку они оптически активны, стереоизомеры можно дифференцировать по их влиянию на вращение плоскости поляризованного света на право (вращение по часовой стрелке, RC) или левовращающие (вращение против часовой стрелки, SK) [9]. Большинство органических молекул являются хиральными. Такое свойство обычно определяется наличием атома углерода, связанного с четырьмя разными заместителями. Хотя физико-химические

свойства таких молекул идентичны, существуют значительные отличия в их взаимодействии с биологическими рецепторами, конформация которых способствует связыванию с одной, а не с другой формой. Это важно для местных амидных анестетиков, поскольку было продемонстрировано, что левовращающий изомер имеет меньший потенциал системной токсичности, чем правовращающий [1, 9]. На основе таких наблюдений были разработаны и внедрены в клиническую практику два новых местных анестетика длительного действия — левобупивакаин и ропивакаин. Оба эти препарата получают в виде одного левовращающего изомера, а не как рацемическую смесь лево- и правовращающей форм лекарственного средства.

## Ропивакаин: новая молекула — новые перспективы

Кроме более низкой растворимости в липидах, ропивакаин характеризуется и значительно более низкой системной токсичностью, если сравнивать с бупивакаином [19, 36]. Максимальная доза бупивакаина составляет 150 мг, тогда как максимальная доза ропивакаина — значительно выше. В экспериментах на животных показано, что максимальная доза для пропилопроизводного ропивакаина — почти вдвое выше, чем доза, описанная для бупивакаина.

Ропивакаин характеризуется меньшим объемом распределения, большим плазменным клиренсом и значительно более коротким периодом полувыведения, чем бупивакаин [28].

Ропивакаин выводится вследствие интенсивного метаболизма в печени, и только 1% дозы выводится в неизменном виде с мочой человека. Метаболиты, продуцируемые в микросомах печени человека, были идентифицированы как 3'-гидроксиропивакаин (3'-OH Rop), 4'-гидроксиропивакаин (4'-OH Rop) и 2',6'-пипекоксиллидид (PPX) [15]. Как и большинство амидных местных анестетиков, ропивакаин метаболизируется преимущественно в печени цитохромом P450, представленным семейством микросомальных изоферментов: до 3'-OH Rop с помощью цитохрома P450 (CYP) 1A2 и до N-деалкилированного метаболита, PPX, в большинстве случаев с помощью CYP 3A4 [37].

Замечено, что благодаря значительному сходству физико-химических свойств ропивакаина и бупивакаина время с момента введения препарата до начала его действия, длительность нейрональной блокады, активность и сенсорно-моторная дифференциация обоих анестетиков существенно не отличаются. В лабораторных исследованиях было показано, что начало блокады при использовании ропивакаина наступает несколько быстрее, чем при анестезии бупивакаином [2]. Причинами такой тенденции являются более низкая липофильность ропивакаина и более низкое сродство его связывания с экстранейрональными липидами и тканями, что приводит к более быстрой доставке этого препарата к месту действия в нерве [32, 33, 51]. Таким образом, более высокая степень дифференциальной блокады ропивакаином в низких концентрациях и его способность вызывать дозозависимую моторную блокаду этому препарату значительные клинические преимущества. Остается не до конца изученным вопрос, является ли более низкая растворимость ропивакаина в миелине мотонейронов единственной причиной его более высокой дифференциальной блокады или на этот показатель влияет использование чистого оптического пропилопроизводного S-изомера.

## Ропивакаин при эпидуральной анестезии/аналгезии

Роль ропивакаина при спинальной анестезии еще полностью не оценена, и многие эксперты сходятся на том, что все еще существует необходимость в более детальных клинических исследованиях, сравнивающих ропивакаин с другими местными анестетиками длительного действия при спинальной анестезии с точки зрения подбора дозы и оценки клинической эффективности препаратов [48, 49].

Эпидуральная анестезия местными анестетиками длительного действия (особенно при использовании продленной эпидуральной инфузии) считается эффективным и безопасным методом лечения послеоперационной боли.

Продленная инфузия 0,2% ропивакаина обеспечивает хорошую аналгезию при родах (начальные болсы 10–18 мл, сопровождающиеся продолженной инфузией со скоростью 4–10 мл/ч [6], которая приводит к минимальному моторному блоку [7, 10]). Такая методика, как пациент-контролируемая эпидуральная аналгезия (ПКЭА) с 0,2%-м ропивакаином, была столь же эффективной, как и непрерывное введение 0,2%-го ропивакаина (8 мл/ч), при этом моторная блокада была значительно менее выражена в группе ПКЭА [42, 43].

Метаанализ, в котором сравнивались эффекты ропивакаина и бупивакаина во время родов, показал, что использование ропивакаина было связано со значительно более частыми спонтанными вагинальными родами, меньшим количеством родоразрешений инструментальным путем и лучшими неонатальными оценками [50].

Эффективность непрерывной эпидуральной инфузии ропивакаина оценивалась в многочисленных исследованиях у больных, перенесших ортопедические и абдоминальные операции. В рандомизированных исследованиях оценивали необходимость дополнительного назначения опиоидов в течение 24–72 часов после операции. Было установлено, что эпидуральная инфузия ропивакаина 0,1–0,3% со скоростью 10 мл/ч снижала дозы морфина PCA (patient control analgesia) после абдоминальных и ортопедических операций. Степень моторной блокады также оказалась дозозависимой, с максимумом, наблюдаемым у пациентов, которые получали 0,3%-й ропивакаин [5, 34].

## Ропивакаин при инфльтрационной анестезии

Периоперационная инфльтрация мягких тканей местными анестетиками длительного действия применяется для уменьшения интенсивности послеоперационной боли. Одним из показателей эффективности анестетика при инфльтрационной анестезии является продолжительность действия, зависящая от скорости регионарного кровотока. Экспериментальные исследования на животных показали, что подкожная инфльтрация ропивакаина в низких концентрациях по сравнению с бупивакаином существенно снижает кожный кровоток [2, 27, 35]. По данным исследований [12, 13], добавление адреналина значительно увеличивало продолжительность действия и бупивакаина, и ропивакаина, но, что интересно, при этом ропивакаин уменьшал сосудосуживающие эффекты адреналина по сравнению с бупивакаином. Возможно, это позволяет предположить, что ропивакаин может уменьшать интраоперационную кровопотерю, в отличие от бупивакаина.

Эффективность инфльтрационной анестезии ропивакаином в уменьшении послеоперационной боли была продемонстрирована в многочисленных исследованиях. Так, было показано, что предоперационная инфльтрация 0,25%-го ропивакаина значительно снизила интенсивность послеоперационной боли после открытой холецистэктомии и герниопластики по сравнению с такими же объемами 0,125%-го ропивакаина. Время до первого запроса дополнительного анальгетика значительно увеличивалось при использовании 0,25%-го ропивакаина [25]. Другими авторами также подтвержден положительный эффект инфльтрационной анестезии при таких операциях, где было показано, что 0,2%-й, 0,5%-й и 0,75%-й растворы ропивакаина обеспечивали одинаково эффективную аналгезию после лапароскопической холецистэктомии. Кроме того, высшая пиковая концентрация в плазме крови регистрировалась тогда, когда применяли 0,75%-й раствор ропивакаина, при этом пиковые уровни не превышали пороговое значение токсичности со стороны центральной нервной системы (ЦНС) [29].

Swennen С. и соавт. (2017) проанализировали влияние интраоперационного применения ропивакаина на уровень послеоперационной боли

при проведении декомпрессионных операций на позвоночнике. Результаты исследования показали, что инфльтрационная анестезия раны 0,25%-м раствором ропивакаина при переломах тораколюмбального отдела позвоночника ассоциируется с длительным анальгетическим эффектом (24 ч) при одновременном уменьшении потребности в опиоидах и НПВП [11].

Недавнее проспективное исследование В. Wang и др. (2020) продемонстрировало, что у пациенток с односторонней мастэктомией инфльтрационная анестезия операционной раны 0,5%-м раствором ропивакаина достоверно снижала интенсивность болевого синдрома через 6, 12, 24 и 36 ч после операции ( $p \leq 0,0005$ ) по сравнению с пациентками контрольной группы. В целом у пациенток основной группы наблюдалась меньшая продолжительность госпитализации и более быстрое восстановление моторной функции верхней конечности. Авторы исследования также сделали вывод, что инфльтрационная анестезия ропивакаином в месте установления послеоперационного дренажа является эффективным и безопасным методом профилактики хронизации боли, что значительно повышает качество жизни пациенток после мастэктомии [26].

Как результат, эти исследования показывают, что инфльтрационная анестезия ропивакаином эффективна в обеспечении достаточного обезболивания, по крайней мере в ближайший послеоперационный период.

Ропивакаин в концентрации 0,2–0,5% можно рекомендовать для инфльтрационной анестезии, а более низкие концентрации препарата ( $\leq 0,125\%$ ), по данным большинства исследований, считаются неэффективными. Также не рекомендуется его введение при конечной анестезии (то есть в ткани с конечным артериальным кровоснабжением) в связи с его легким сосудосуживающим эффектом.

Ропивакаин является более безопасным местным анестетиком при инфльтрационной анестезии в ортопедии, когда речь идет о хондропротективном эффекте. Так, в экспериментальном исследовании [24], гипотеза которого заключалась в том, что такие местные анестетики, как лидокаин, бупивакаин и ропивакаин, повреждают хондроциты человека *in vitro*, были выделены и культивированы первичные хондроциты коленных суставов человека (средний возраст доноров — 61,2 года), к которым добавляли местные анестетики. По данным флуоресцентной микроскопии, установлено увеличение количества мертвых клеток после добавления 1%-го или 2%-го раствора лидокаина и бупивакаина, но не ропивакаина. Количество жизненно важных хондроцитов значительно снизилось после добавления бупивакаина, 1%-го или 2%-го раствора лидокаина и без значительных изменений при введении ропивакаина. Данные показали, что лечение местными анестетиками действительно приводит к повреждению клеток хондроцитов человека *in vitro*. Ропивакаин, по всей вероятности, является местным анестетиком с наиболее низким токсическим потенциалом для хондроцитов человека, что может сделать его препаратом выбора в ортопедии.

## Ропивакаин при блокаде периферических нервов

Как эффективный местный анестетик ропивакаин зарекомендовал себя при блокаде периферических нервов верхней и нижней конечностей. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании [17], в котором сравнивали ропивакаин и бупивакаин во время комбинированной блокады седалищно-бедренного нерва, было показано, что повышение концентрации ропивакаина с 0,5 до 1,0% не повлияло на частоту успешной анестезии, однако при этих концентрациях сократился латентный период начала блокады, что продлеvalo послеоперационную аналгезию.

Подобные эффекты были показаны и при блокаде верхних конечностей, когда сравнивали ропивакаин и бупивакаин. Было показано, что при блокаде аксиллярного сплетения с использованием ропивакаина 7,5 мг/мл (300 мг) и бупивакаина 5 мг/мл (200 мг) не выявлены значительные отличия

\* Клиническая онкология, 2021, Т. 11, № 1(41): 1–5.

во времени начала и продолжительности блокады, но использование 40 мл ропивакаина 7,5 мг/мл вызвало блокаду подмышечного сплетения более высокого качества, чем 40 мл бупивакаина 5,0 мг/мл [38]. Buttner V. et al. (2017) показали, что комбинация общей анестезии с УЗИ-контролируемой блокадой периферических нервов 0,2%-м раствором ропивакаина уменьшает продолжительность послеоперационной боли и ускоряет выписку пациентов после амбулаторных артроскопических вмешательств на верхних и нижних конечностях [20].

Другими авторами [8] были показаны клинические особенности течения анестезии подмышечного плечевого сплетения с использованием двух различных концентраций (0,5 и 0,75 %) ропивакаина и 0,5 % бупивакаина. Качество анестезии было лучшим именно в случае использования ропивакаина. В исследовании оценивали интраоперационные потребности в опиоидах и общую удовлетворенность больных качеством обезболивания. Были выявлены значительные отличия в эффективности между двумя концентрациями ропивакаина. Так, авторы пришли к выводу, что 0,75%-й ропивакаин не дает значительных преимуществ, поэтому 0,5%-й ропивакаин можно использовать для выполнения блокады подмышечного плечевого сплетения и для послеоперационной терапии с такой же эффективностью, как и 0,75%-й ропивакаин.

Что касается добавления адреналина к ропивакаину для блокады периваскулярного подключичного плечевого сплетения, то такая комбинация не повлияла на фармакокинетические свойства ропивакаина при его использовании. Следовательно, добавление адреналина к ропивакаину не является необходимым для продолжения послеоперационной анальгезии [21].

Как результат, ропивакаин не менее эффективен, чем бупивакаин, при блокаде периферических нервов с точки зрения качества, послеоперационной длительности обезболивания, анестезии и моторной блокады. Что касается времени начала сенсорной и моторной блокады, то ропивакаин даже может иметь некоторые преимущества перед бупивакаином, демонстрируя аналогичный фармако-кинетический профиль. Его минимальная эффективная анестетическая концентрация составляет 0,5 %, а польза от увеличения концентрации до 0,75 или 1 % остается противоречивой. При блокаде периферических нервов необходимо применение высоких доз бупивакаина или ропивакаина. Поэтому токсический потенциал этих агентов представляет особый интерес при регионарной анестезии. В исследовании с участием добровольцев, получавших инфузию 10 мг/мин ропивакаина или бупивакаина, признаков токсического воздействия на ЦНС было значительно меньше при применении ропивакаина, чем бупивакаина. Средняя доза ропивакаина составляла 124 мг по сравнению с 99 мг бупивакаина [44].

#### Безопасность местных анестетиков

ЦНС является одной из основных мишеней токсического действия местных анестетиков. Относительно этиологии токсического воздействия последних на ЦНС было высказано предположение о двухэтапности процесса [48]. Сродство большинства таких препаратов с тормозными нейронами приводит к депрессивному эффекту при первом попадании в лимбическую систему, позволяя возбуждающим нейронам действовать беспрепятственно и создавая состояние возбуждения, которое завершается генерализованными судорогами. При более высоких уровнях местного анестетика поражаются все нейроны, что является причиной глобальной депрессии ЦНС и, наконец, нулевой электрокардиографии, что клинически проявляется как кома и сердечно-сосудистый коллапс. При непрерывном или периодическом введении местных анестетиков токсический уровень этих препаратов можно упустить из виду из-за недостаточного развития признаков системной токсичности. Эта граница токсичности индивидуальна у каждого пациента в зависимости от возраста, типа заболевания и скорости инфузии.

Более сложными и со значительно более высоким риском для пациентов являются побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы из-за местных анестетиков длительного действия, поскольку миокард является лучшим целевым участком для этих лекарств. Смерть от токсического действия местных анестетиков происходит в основном из-за развития тяжелых нарушений ритма сердца как следствие кардиодепрессии [40]. Выше уже было отмечено, что S(-)-изомеры как ропивакаина, так и бупивакаина оказывают значительно меньший депрессивный эффект, чем

R(+)-изомеры и рацемические смеси [46]. Было обнаружено с использованием изолированной модели сердца, что S(-)-изомеры ропивакаина оказывают меньшее кардиодепрессивное действие, чем рацемический бупивакаин [18].

В исследованиях на животных показано, что кардио- и нейротоксичность бупивакаина была почти вдвое выше, чем ропивакаина [19, 23]. Кроме того, реанимация после остановки сердца после токсического действия ропивакаина была значительно успешнее, чем после бупивакаина и левобупивакаина, что, вероятно, доказывает, по крайней мере в исследованиях на животных, что ропивакаин является самым безопасным местным анестетиком длительного действия. На основании этих результатов можно прийти к выводу, что ропивакаин очень схож с бупивакаином, поэтому возникает вопрос о том, можно ли оправдать повышение стоимости новых препаратов на основании отсутствия клинических данных относительно различий в их эффективности. Однако в литературе достаточно доказательств того, что ропивакаин (левый изомер) менее токсичен, чем рацемический бупивакаин. Поскольку токсический потенциал ропивакаина снижен, то для появления признаков системной токсичности требуются более высокие концентрации в плазме крови и дозы, а также он демонстрирует минимальное влияние на сердце после проявления токсичности для ЦНС. Кроме того, вероятность успеха сердечно-легочной реанимации, наблюдаемая после введения животным токсических доз, намного выше, чем после интоксикации бупивакаином. Это означает, что ропивакаин имеет явный потенциал для снижения тяжести токсических эффектов, вызванных передозировкой или непреднамеренным внутрисосудистым введением.

Соответственно, в тех ситуациях, когда используются минимальные дозы местного анестетика при практически полном отсутствии риска системной токсичности (например, спинальная анестезия), бупивакаин остается строго рекомендуемым, особенно с учетом того, что гипербарические препараты ропивакаина в продаже отсутствуют. Более того, хотя добавление глюкозы может выполняться непосредственно анестезиологом для получения гипербарических растворов, смешивание вводимых спинально лекарство потенциально может снизить безопасность интратекальной инъекции и не должно широко применяться. Использование ропивакаина для спинальной анестезии не дает никаких клинически значимых преимуществ.

Однако в тех клинических ситуациях, когда требуются большие объемы и скорости инфузии (например, эпидуральная анестезия/анальгезия или блокада периферических нервов), и особенно при выполнении блокады нижних конечностей, при которой необходимо заблокировать более одного нерва для обеспечения полной анестезии/анальгезии прооперированной конечности, следует рекомендовать использование новых левых энантиомеров в связи с их сниженным токсическим потенциалом.

Теоретическое преимущество ропивакаина перед бупивакаином заключается в более сильной дифференциации сенсорных/моторных блоков, особенно при использовании низких концентраций в послеоперационный период. Однако необходимо также учитывать, что ропивакаин может быть менее эффективным, чем бупивакаин, из-за его более низкой растворимости в липидах. Тем не менее эти различия не влияют на его клиническую эффективность, а использование соответствующих концентраций этих местных анестетиков длительного действия приводит к одинаковому сохранению двигательной функции.

Хотя было показано [4], что частота токсического воздействия на ЦНС и сердечно-сосудистую систему, вызванную непреднамеренным внутрисосудистым введением или ошибочной передозировкой местных анестетиков, достаточно низкая (1 на 40 010 эпидуральных блокад), однако при регионарной анестезии и аналгезии сохраняется процент опасных для жизни ситуаций, которые сегодня можно решить с помощью более безопасных анестетиков, таких как энантиомер ропивакаина.

Если все же происходит катастрофическая массивная передозировка местного анестетика, то необходимо раннее и агрессивное симптоматическое лечение, особенно это касается сердечно-сосудистой системы. Хотя судороги являются нежелательным клиническим проявлением, с ними можно справиться безопасно, без какого-либо необратимого вреда для пациента. Более сложными являются сердечно-сосудистые осложнения, поскольку до сих пор не найдена «волшебная формула» реанимации при нарушении

кровообращения, включая липидную реанимацию после сердечно-сосудистого коллапса, вызванного местными анестетиками.

Ропивакаин на сегодняшний день является наиболее безопасным местным анестетиком длительного действия, который используется в клинической практике, поскольку он переносится в более высокой дозе и его плазменная концентрация вызывает менее выраженные клинические симптомы со стороны ЦНС по сравнению с бупивакаином. При дозах ропивакаина, вызвавших симптомы интоксикации со стороны ЦНС, сердечно-сосудистые изменения и, в частности, угнетение проводимости, диастолической и систолической функции, были менее выраженными, чем при использовании бупивакаина. Ситуаций передозировки анестетиком лучше избегать, чем лечить, и использование ропивакаина, особенно в сочетании с надлежащей клинической техникой, может помочь снизить количество этих катастрофических ситуаций. Сердечно-сосудистые коллапсы, вызванные ропивакаином, можно успешно лечить без необратимых повреждений [30, 41].

#### Заключение

**В современной регионарной анестезии и аналгезии, как в амбулаторных условиях, так и в хирургических стационарах, принципиальное значение имеют эффективность и безопасность местных анестетиков. Ропивакаин — это современный местный анестетик с наиболее оптимальными фармакокинетическими свойствами и наименьшим спектром побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и ЦНС. Ропилонг (ропивакаина гидрохлорид) от корпорации «Юрия-Фарм» вскоре появится на фармацевтическом рынке Украины в трех формах выпуска: Ропилонг раствор для инфузий 2 мг/мл, Ропилонг раствор для инъекций по 7,5 мг/мл и 10 мг/мл, что существенно расширит арсенал лекарственных средств для обеспечения качественной анестезии и аналгезии.**

#### Литература

- Aberg G. (1972) Toxicological and local anesthetic effects of optically active isomers of two local anesthetic compounds. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 31(4), 273-286.
- Akerman B., Hellberg, I.B., & Trossvik C. (1988) Primary evaluation of the local anesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 32(7), 571-578. doi: 10.1111/j.1399-6576.1988.tb02788.x.
- Albright G.A. (1979) Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 51(4), 285-287. doi:10.1097/0000542-197910000-00001.
- Auroy Y., Narchi P., Messiah A., Litt L., Rouvier B., & Samii K. (1997) Serious complications related to regional anesthesia: results of prospective survey in France. *Anesthesiology*, 87(3), 479-486. doi: 10.1097/0000542-199709000-00005.
- Badner N.H., Reid D., Sullivan P., Ganapathy S., Crosby E.T., McKenna J. & Lui A. (1996) Continuous epidural infusion of ropivacaine for the prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery: a dose-finding study. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 43(1), 17-22. doi: 10.1007/BF03015952.
- Beilin Y., Galea M., Zahn J. & Bodian C.A. (1999) Epidural ropivacaine for the initiation of labor epidural analgesia: a dose finding study. *Anesthesia & Analgesia*, 88(6), 1340-1345. doi: 10.1097/0000542-199906000-00027.
- Benhamou D., Hamza J., Eledjam J.J., Dailland P., Palot M., Seebacher J., ... Heeroma K. (1997) Continuous extradural infusion of ropivacaine 2mg ml-1 for pain relief during labour. *British Journal of Anaesthesia*, 78(6), 748-750. doi: 10.1093/bja/78.6.748.
- Bertini L., Tagariello V., Mancini S., Ciaschi A., Posteraro C.M., Benedetto P. & Martini O. (1999) 0.75% and 0.5% ropivacaine for axillary brachial plexus block: a clinical comparison with 0.5% bupivacaine. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 24(6), 514-518. doi: 10.1016/s1098-7339(99)90041-x.
- Casati A. & Putzu M. (2005) Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically

different? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 19(2), 247-268. doi:10.1016/j.bpa.2004.12.003.

- Cascio M.G., Gaiser R.R., Camann W.R., Venkateswaran P., Hawkens J. & McCarthy D. (1998) Comparative evaluation of four different infusion rates of ropivacaine (2 mg/ml) for epidural labor analgesia. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 23(6), 548-553. doi: 10.1016/s1098-7339(98)90079-7.
- Swennen C. et al. Local infiltration analgesia with ropivacaine in acute fracture of thoracolumbar junction surgery. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017.
- Cederholm I., Evers H. & Lofstrom J.B. (1992) Skin blood flow after intradermal injection of ropivacaine in various concentrations with and without epinephrine evaluated by laser Doppler flowmetry. *Regional Anesthesia*, 17(6), 322-328.
- Cederholm I., Akerman B. & Evers H. (1994) Local anal-gesic and vascular effects of intradermal ropivacaine and bupivacaine in various concentrations with and without ad-dition of adrenaline in man. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 38(4), 322-327. doi: 10.1111/j.1399-6576.1994.tb03901.x.
- Clarkson C.W. & Hondeghem L.M. (1985) Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 62(4), 396-405.
- Ekstrom G. & Gunnarsson U.B. (1996) Ropivacaine, a new amide-type local anesthetic agent, is metabolized by cytochromes P450 1A and 3A in human liver microsomes. *Drug Metabolism & Disposition*, 24(9), 955-961.
- Faccenda K.A. & Finucane B.T. (2001) Complications of regional anaesthesia: incidence and prevention. *Drug Safety*, 24(6), 413-442. doi:10.2165/00002018-200124060-00002.
- Fanelli G., Casati A., Beccaria P., Aldegheri G., Berti M., Tarantino F. & Torri G. (1998) A double-blind comparison of ropivacaine, bupivacaine, and mepivacaine during sci-atic and femoral nerve blockade. *Anesthesia & Analgesia*, 87(3), 597-600. doi: 10.1097/0000539-199809000-00019.
- Graf B.M., Abraham I., Eberbach N., Kuns G., Stowe D. & Martin E. (2002) Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology*, 96(6), 1427-1434. doi: 10.1097/0000542-200206000-00023.
- Groban L., Deal D.D., Vernon J.C., James R.L. & Butterworth J. (2001) Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesthesia & Analgesia*, 92(1), 37-43. doi: 10.1097/0000539-200101000-00008.
- Büttner B. et al. Combination of general anesthesia and peripheral nerve block with low-dose ropivacaine reduces postoperative pain for several days after outpatient arthroscopy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb.
- Hickey R., Blanchard J., Hoffman J., Sjovald J. & Rama-murthy S. (1990) Plasma concentrations of ropivacaine given with or without epinephrine for brachial plexus block. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 37(8), 878-882. doi: 10.1007/BF03006624.
- Horlocker T.T. (1998) Peripheral nerve blocks: regional anesthesia for the new millennium. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 23(3), 237-240. doi:10.1016/s1098-7339(98)90047-5.
- Huang Y., Pryor M., Mather L. & Veering B. (1998) Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesthesia & Analgesia*, 86(4), 797-804. doi: 10.1097/0000539-199804000-00023.
- Jacob B., Zippelius T., Kloss N., Benad K., Schwerdt C., Hoff P., ... Rohner E. (2019) Local anesthetics' toxicity toward human cultured chondrocytes: a comparative study between lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine. *Cartilage*, 10(3), 364-369. doi: 10.1177/1947603518758436.
- Zink W. & Graf B.M. (2004) Benefitisk assessment of ropivacaine in the Management of postoperative pain. *Drug Safety*, 27(14), 1093-1114. doi:10.2165/00002018-200427140-00003.
- Zink W., Seif C., Bohl J., Hacke N., Braun P., Sinner B., Graf B. (2003) The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesthesia & Analgesia*, 97(4), 1173-1179. doi:10.1213/01.ANE.0000080610.14265.C8.

Полный список литературы находится в редакции.



# Ропилонг

7,5 МГ  
10 МГ

Достаточный и длительный уровень хирургической анестезии с высоким профилем безопасности!

# Ропилонг

2  
МГ

Контроль послеоперационной боли и минимальный мышечный блок для быстрого восстановления пациентов!

РОПИЛОНГ (ROPILONG). Состав: действующее вещество: ропивакаин; 1 мл раствора содержит: ропивакаина гидрохлорида моногидрата 2,12 мг, что эквивалентно 2 мг ропивакаина гидрохлорида; ропивакаина гидрохлорида моногидрата 7,93 мг, что эквивалентно 7,5 мг ропивакаина гидрохлорида; ропивакаина гидрохлорида моногидрата 10,58 мг, что эквивалентно 10 мг ропивакаина гидрохлорида. Лекарственная форма. Раствор для инфузий. Фармакотерапевтическая группа. Средства для местной анестезии. Амиды. Код АТХ N01В В09. Показания. Ропилонг 2 мг/мл применять взрослым и детям в возрасте от 12 лет для купирования острой боли; длительная эпидуральная инфузия или периодические болюсные инъекции для устранения послеоперационной боли или для обезболивания родов; блокада периферических нервов; длительная блокада периферических нервов посредством продолжительной инфузии или периодических болюсных инъекций, например, для устранения послеоперационной боли. Ропилонг 7,5 мг/мл и 10 мг/мл показан взрослым и детям от 12 лет для анестезии при хирургических вмешательствах: эпидуральная анестезия при хирургических вмешательствах, включая кесарево сечение; блокада крупных нервов; блокада периферических нервов. Способ применения и дозы. С рекомендованными дозами можно ознакомиться в полном варианте инструкции к конкретной форме выпуска. Упаковка. По 100 мл в стеклянных флаконах, по 1 флакону в пачке из картона. По 10 мл в ампулах стеклянных, по 5 ампул в контурной ячеистой упаковке, по 1 контурной ячеистой упаковке в пачке из картона. Категория отпуска. По рецепту. Производитель. ООО «Юрия-Фарм». Регистрационное удостоверение: UA/19109/01/01, UA/19109/01/02. Приказ Министерства здравоохранения № 2797 от 16.12.2021. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Препараты имеют противопоказания. Данный материал предназначен для медицинских специалистов и для распространения во время специализированных медицинских мероприятий. 03038, г. Киев, ул. Амосова, 10. Тел./факс: (044) 275-01-08, 275-92-42