



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ & ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΡΙΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ
ΒΟΥΠΒΑΚΑΪΝΗΣ, ΤΗΣ ΛΕΒΟΒΟΥΠΒΑΚΑΪΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΡΟΠΒΑΚΑΪΝΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ
(κλινική μελέτη)

Μαρία Μαντουβάλου
Αναισθησιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2009

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/ /32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Μαντούβαλου Μαρίας: 21-9-2001

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 456^α/11-12-2001

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Παπαδόπουλος Γεώργιος Καθηγητής Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ξενάκης Θεόδωρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καμπίλη Μαρία Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 4-2-2002

«Σύγκριση τριών τοπικών αναισθητικών, Βουπιβακαΐνης, Ροπιβακαΐνης και Λεβοβουπιβακαΐνης στην υπαραχνοειδή αναισθησία»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 635/15-4-2008

Ξενάκης Θεόδωρος	Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παπαδόπουλος Γεώργιος	Καθηγητής Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παρασκευαΐδης Ευάγγελος	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Φατούρος Μιχαήλ	Καθηγητής Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καμπίλη Μαρία	Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ματσάγκας Μιλτιάδης	Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αρναούτογλου Ελένη	Λέκτορας Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 7-5-2008

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας



Στη μητέρα μου, στο Χρήστο

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η μεγάλη πρόοδος συμπληρωματικών προς την Ιατρική επιστημών όπως η βιοχημεία και η μοριακή βιολογία, κατέστησαν εφικτή την παρασκευή σύγχρονων και ασφαλών φαρμακευτικών ουσιών όπως τα τοπικά αναισθητικά νεότερης γενιάς, ροπιβακαΐνη και λεβοβουπιβακαΐνη που αποτελούν και το αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω καταρχήν τον καθηγητή Αναισθησιολογίας κο Γεώργιο Παπαδόπουλο χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση του οποίου το παρόν έργο δεν θα είχε πραγματοποιηθεί. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της επταμελούς επιτροπής για τις πολύτιμες συμβουλές και επισημάνσεις τους.

Θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθώ στον διευθυντή μου κο Γεώργιο Τζιρή, αναισθησιολόγο – εντατικολόγο, για την συμπαράσταση και το χρόνο που μου επέτρεψε να αφιερώσω στην εκπόνηση της μελέτης αυτής.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύζυγό μου, Χρήστο Νικολαΐδη, για την ενεργό και ανεκτίμητη συνεισφορά του στη συγγραφή, οργάνωση και ταξινόμηση του υλικού της μελέτης και την ηθική του υποστήριξη σε εποχές που η ολοκλήρωση του παρόντος πονήματος φαινόταν σχεδόν αδύνατη.

Ας ελπίσουμε ότι η πρόοδος στον τομέα της φαρμακολογίας και βιοτεχνολογίας θα οδηγήσει στην ανακάλυψη – σύνθεση του ιδανικού τοπικού αναισθητικού.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- Σελ. 10 1.0 Ιστορία των τοπικών αναισθητικών, νεότερα τοπικά αναισθητικά, η εξέλιξη των κεντρικών νωτιαίων αποκλεισμών, μελλοντικές προοπτικές
- Σελ. 14 1.1 Η εξέλιξη των τοπικών αναισθητικών
- Σελ. 26 1.2 Βιβλιογραφικά δεδομένα της χρήσης της βουπιβακαΐνης, της ροπιβακαΐνης και της λεβοβουπιβακαΐνης στην υπαραχνοειδή αναισθησία.
- Σελ. 31 1.2.1 Βουπιβακαΐνη, ροπιβακαΐνη, λεβοβουπιβακαΐνη: χημική δομή- φυσικές ιδιότητες
- Σελ. 34 1.2.2 Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική βουπιβακαΐνης, ροπιβακαΐνης και λεβοβουπιβακαΐνης
- Σελ. 36 1.2.3 Μεταβολισμός και τοξικότητα βουπιβακαΐνης, ροπιβακαΐνης και λεβοβουπιβακαΐνης
- Σελ. 40 1.2.4 Αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες βουπιβακαΐνης, ροπιβακαΐνης και λεβοβουπιβακαΐνης
- Σελ. 45 1.3 ΣΚΟΠΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- Σελ. 48 2.0 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ
- Σελ. 52 2.1 Σωματομετρικά στοιχεία των ασθενών των τριών ομάδων (ομάδα Α- Βουπιβακαΐνη, ομάδα Β- Ροπιβακαΐνη, ομάδα Γ- Λεβοβουπιβακαΐνη)
- Σελ. 53 2.2 Στατιστική
- Σελ. 55 3.0 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

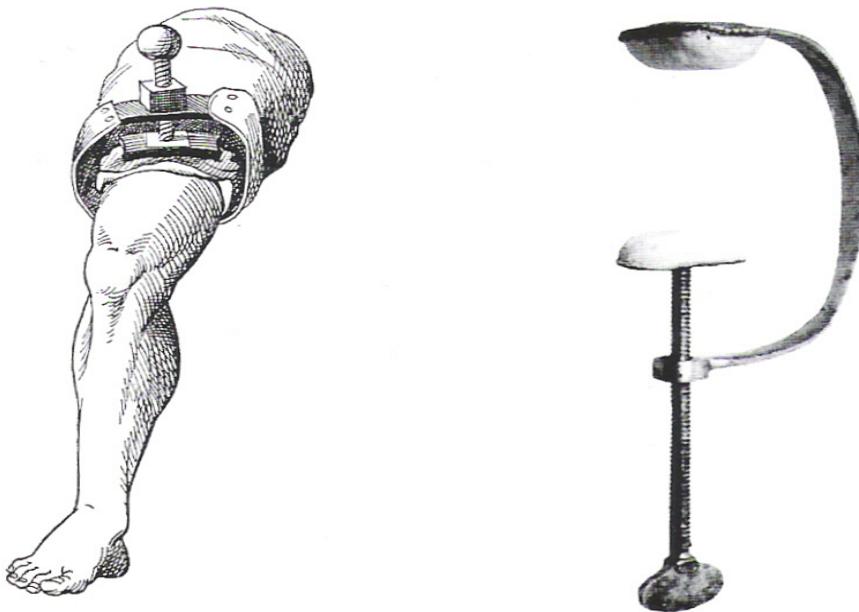
Σελ. 55	3.1 Περιγραφή σωματομετρικών στοιχείων των ασθενών της ομάδας A (βουπιβακαΐνη), της ομάδας B (ροπιβακαΐνη) και της ομάδας Γ (λεβοβουπιβακαΐνη)
Σελ.55	3.2 Αιμοδυναμικές παράμετροι των ασθενών της ομάδας A (βουπιβακαΐνη), της ομάδας B (ροπιβακαΐνη) και της ομάδας Γ (λεβοβουπιβακαΐνη)
Σελ. 65	3.3 Έναρξη και διάρκεια κινητικού αποκλεισμού στους ασθενείς της ομάδας A (βουπιβακαΐνη), της ομάδας B (ροπιβακαΐνη) και της ομάδας Γ (λεβοβουπιβακαΐνη)
Σελ. 68	3.4 Ύψος αισθητικού αποκλεισμού των ασθενών των τριών ομάδων
Σελ. 68	3.5 Έναρξη και διάρκεια αισθητικού αποκλεισμού των ασθενών των τριών ομάδων
Σελ. 69	3.6 Χαρακτηριστικά εγκατάστασης και αποδρομής του αισθητικού αποκλεισμού και εγκατάστασης και αποδρομής του κινητικού αποκλεισμού στους ασθενείς των τριών ομάδων
Σελ. 74	3.7 Συνοπτική παρουσίαση του χρόνου σε ώρες μέχρι να μπορέσουν οι ασθενείς και των τριών ομάδων να κινητοποιηθούν χωρίς βοήθεια ή να ουρήσουν (τροποποιημένο PADSS score)
Σελ. 75	3.8 Είδος και συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς των τριών ομάδων
Σελ. 79	4.0 ΣΥΖΗΤΗΣΗ
Σελ. 85	5.0 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ
Σελ. 87	6.0 ΠΕΡΙΛΗΨΗ
Σελ. 91	7.0 SUMMARY
Σελ. 93	8.0 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.0 Ιστορία και εξέλιξη των τοπικών αναισθητικών

Οι πρώτες προσπάθειες για την επίτευξη τοπικής ή περιοχικής αναισθησίας χρονολογούνται από την εποχή του μεσαίωνα όπου ο Ambroise Pare περιγράφει το 1564 στη Γαλλία τη διενέργεια επεμβάσεων στα άκρα «υπό τοπική αναισθησία» με τη βοήθεια του μηχανισμού συμπίεσης για πρόκληση αναλγησίας, ενώ το 1846 στην Ιταλία, ο M.A. Severing προκαλεί τοπική αναισθησία με την εναπόθεση πάγου ή χιονιού στο χειρουργικό πεδίο.^{1,2}

Ωστόσο η πραγματική έναρξη της περιοχικής αναισθησίας επέρχεται με την ανακάλυψη της μεταλλικής βελόνης με οπή από τον Wood το 1854, καθώς και των τοπικών αναισθητικών ιδιοτήτων της κοκαΐνης.³



Εικόνα 1: Μηχανισμός για πρόκληση αναλγησίας από συμπίεση (αριστερά) και συσκευή συμπίεσης κατά τον Άγγλο χειρουργό James Moore (1763-1834).

ΚΟΚΑΪΝΗ ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΟΠΙΚΟ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟ

Η κοκαΐνη περιέχεται στα φύλλα ενός φυτού, του ερυθρόξυλου της κόκα, το οποίο φύεται σε χώρες της Νοτίου Αμερικής. Χρησιμοποιήθηκε από τους Ίνκας κατά τη διάρκεια θρησκευτικών τελετών. Μια θεϊκή απεικόνιση, που φαίνεται να αντιστοιχεί στην Αφροδίτη των Ίνκας, κρατά μικρά φύλλα κόκας σαν σύμβολο δύναμης και γονιμότητας στον έρωτα.

Το μάσημα φύλλων κόκας επιτρεπόταν μόνο στους αριστοκράτες, τους ιερωμένους και τους στρατιώτες, στους οποίους έδινε δύναμη και αντοχή πριν τη μάχη. Μία άλλη ομάδα στην οποία επιτρεπόταν η χρήση ήταν οι αγγελιοφόροι, οι οποίοι κατόρθωναν έτσι να διανύσουν έως και 200 χιλιόμετρα μέσα σε 24 ώρες. Με την εγκατάσταση των Ισπανών κατακτητών του Francisco Bizarre το 1533, αρχίζει η χορήγηση της κοκαΐνης στους ιθαγενείς Ίνκας με σκοπό να ανασταλεί η ανάγκη τους για φαγητό και ανάπαυση. Αυτό αποδείχθηκε μία αποτελεσματική μέθοδος αύξησης της παραγωγικότητας σε ένα κατά τα άλλα χαμηλού κόστους και υψηλής παροχής εργατικό δυναμικό.

Συνήθως τα φύλλα της κόκας τα μασούσαν με γλυκολέμονο ή αλκαλική στάχτη για να απελευθερωθεί το δραστικό αλκαλοειδές. Παράλληλα, η κοκαΐνη χρησιμοποιήθηκε και από χειρουργούς, που έδειχναν ότι μπορούσαν να επιτύχουν επαρκή τοπική αναισθησία, αφήνοντας να πέσει σίελος εμπλουτισμένη με κοκαΐνη στην πληγή.

Η κοκαΐνη απομονώθηκε από τα φύλλα του ερυθρόξυλου της κόκα για πρώτη φορά το 1860 από τον A.Nyman στη Γερμανία. Η ουσία ήταν κρυσταλλική, άχρωμη, άοσμη και με πικρή γεύση. Προκαλούσε δε αναισθησία στα σημεία της γλώσσας που ερχόταν σε επαφή.

Γνωρίζοντας αυτές τις ιδιότητες ο Moreno y Maiz διεξάγει το 1868 τα πρώτα πειράματα σε βατράχους, ενώ το 1880 ο von Anrep δημοσιεύει μία εκτεταμένη ανασκόπηση σχετική με τις φαρμακολογικές ιδιότητες της κοκαΐνης, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στις διεγερτικές της ιδιότητες.^{1, 2, 3, 4}

Το 1884 ο Karl Koller στη Βιέννη περιγράφει στο συνέδριο των Γερμανών οφθαλμιάτρων στη Χαϊδελβέργη τις αναισθητικές ιδιότητες του διαλύματος της κοκαΐνης 2% μετά από ενστάλαξη στον οφθαλμό.⁵

Η ανακοίνωσή του προκάλεσε τόσο μεγάλη εντύπωση στον ιατρικό κόσμο, ώστε να έχει ως αποτέλεσμα την παγκόσμια διάδοση της χρήσης της κοκαΐνης στην τοπική αναισθησία μέσα σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Έτσι το 1885 περιγράφονται αφενός μεν ο αποκλεισμός νεύρου μέσω διήθησης με κοκαΐνη από τον Halsted στη Γερμανία και η επισκληρίδιος αναισθησία από τον Corning στις Ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής, η οποία όμως πιθανότατα αντιστοιχούσε σε παρασπονδυλικό αποκλεισμό.⁶

Μετά την ευφορία των πρώτων χρόνων, πληθαίνουν οι αναφορές θανατηφόρων επιπλοκών λόγω της τοξικής δράσης των υψηλής περιεκτικότητας διαλυμάτων κοκαΐνης που χρησιμοποιούνταν.

Τον Ιούνιο του 1892 ο K.L. Schleich παρουσιάζει στο συνέδριο της γερμανικής χειρουργικής εταιρείας στο Βερολίνο την τεχνική της τοπικής αναισθησίας μέσω διήθησης με διάλυμα κοκαΐνης.⁷ Η κύρια συμβολή του όμως επικεντρώνεται στη μείωση της τοξικότητας των διαλυμάτων κοκαΐνης αφού καθιέρωσε τη χρήση διαλυμάτων χαμηλής συγκέντρωσης (0,1 έως 0,2 αντί 2%).

Έτσι η κοκαΐνη κατάφερε να αποκτήσει το πρέπον κύρος ως τοπικό αναισθητικό μετά από καταγραφή θανατηφόρων επιπλοκών από την τοξική δράση των υψηλής περιεκτικότητας διαλυμάτων κοκαΐνης που χρησιμοποιούνταν μέχρι τότε. Αναγκάστηκε όμως να συμβιβαστεί με μεγαλύτερη διάρκεια έως την εγκατάσταση του αποκλεισμού και μικρότερη διάρκεια δράσης.⁷

Η κοκαΐνη χορηγήθηκε για πρώτη φορά υπαραχνοειδώς το 1898 από τον August Bier σε 6 ασθενείς.^{8, 9} Παρατηρήθηκαν όμως σε όλους τους ασθενείς επιπλοκές, εκτός των άλλων, ισχυρή κεφαλαλγία και έμετος. Για να κατανοήσουν και να μελετήσουν καλύτερα την υπαραχνοειδή αναισθησία ο Bier έθεσε εαυτόν σε διάθεση για τα πειράματα.

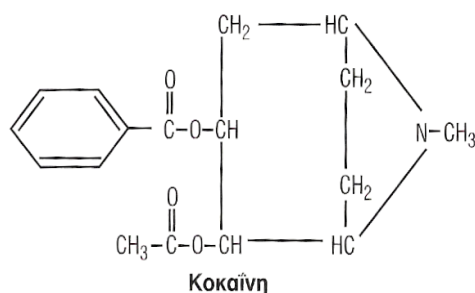
Μετά την τοποθέτηση της βελόνης στον υπαραχνοειδή χώρο του Bier διαπίστωσε, ότι η σύριγγα δεν εφάρμοζε επί της βελόνης, με αποτέλεσμα να χυθεί μεγάλη ποσότητα κοκαΐνης και εγκεφαλονωτιαίου υγρού στο πάτωμα. Αναφέρεται επίσης, ότι η κοκαΐνη που χρησιμοποιήθηκε, καθώς και η βελόνη δεν ήταν αποστειρωμένες, η δε διάμετρος της βελόνης ήταν 2,5 mm.

Για να σώσει το πείραμα ο Hildebrandt αποφάσισε να θέσει εαυτό στη διάθεση της επιστήμης. Έτσι ο Bier κατόρθωσε με μόνο 5mg κοκαΐνης να αναισθητοποιήσει για 45 λεπτά τα 2/3 του σώματος του Hildebrandt. Ακολούθησε μία ακριβής εξέταση με δυνατά χτυπήματα σφυριού στην κνήμη, συστροφή όρχεων και τοποθέτηση καύτρας τσιγάρου σε διάφορα μέρη του σώματος.

Όλες αυτές οι εξετάσεις ανέδειξαν μία πλήρη αναισθησία. Κατενθουσιασμένοι οι δύο ερευνητές γιόρτασαν την επιτυχία τους με αρκετό κρασί και πολλά τσιγάρα και έπεσαν ευχαριστημένοι αργά το βράδυ να κοιμηθούν.

Ο Hildebrandt ξύπνησε τα μεσάνυχτα με κεφαλαλγία, η ένταση της οποίας έφτασε σε ανυπόφορο ύψος. Στην μία η ώρα την νύχτα άρχισε ο έμετος και την επόμενη μέρα εμφανίστηκαν τα αιματώματα από τα χτυπήματα με το σφυρί και τα εγκαύματα από την καύτρα του τσιγάρου.

Αντιθέτως ο Bier κοιμήθηκε πολύ καλά και ξύπνησε φρέσκος και υγιής. Πολύ γρήγορα όμως αισθάνθηκε δυνατή πίεση στο κρανίο και στον αυχένα καθώς και ζαλάδα, η οποία τον ανάγκασε να μείνει κλινήρης για 9 ημέρες. Μετά από αυτό το γεγονός ο Bier έχασε τον ενθουσιασμό του για την υπαραχνοειδή αναισθησία και δεν συνιστούσε πια την χρήση της, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με την κοκαΐνη.



Εικόνα 2: Χημικός τύπος του μορίου της κοκαΐνης.

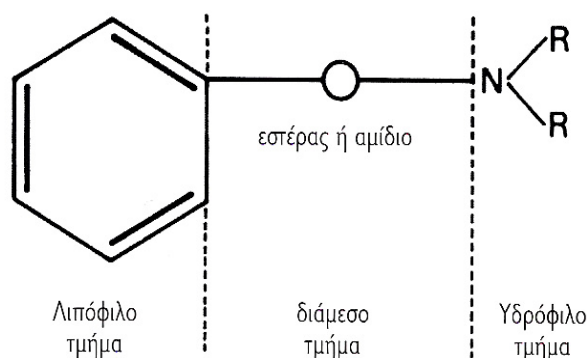
1.1 Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Η επανάσταση στην ιστορία των τοπικών αναισθητικών έγινε το 1904, όταν ο Einhorn εισήγαγε τη νοβοκαΐνη (προκαΐνη), ένα τοπικό αναισθητικό με λιγότερες παρενέργειες από την κοκαΐνη.¹⁰ Η διάρκεια δράσης της ήταν όμως βραχεία, γεγονός που περιόριζε τη χρήση της σε επεμβάσεις μικρής διάρκειας.¹¹ Το πρόβλημα αυτό επιλύθηκε από τον Braun που πρότεινε την προσθήκη αδρεναλίνης στο τοπικό αναισθητικό με σκοπό την παράταση τόσο της διάρκειας όσο και της ισχύος του τοπικού αναισθητικού.¹²

Το 1928 ο Eisleb συνθέτει την τετρακαΐνη (παντοκαΐνη), ουσία με υψηλότερη τοπική αναισθητική ισχύ και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Ταυτόχρονα όμως η νέα ουσία ήταν και τοξικότερη της προκαΐνης. Και τα δύο αυτά τοπικά αναισθητικά ανήκουν στην ομάδα των αλκυλεστέρων.¹³

Το 1943 ο Nils Loefgren συνθέτει τη λιδοκαΐνη, που ανήκει στην ομάδα των αλκυλαμιδίων.^{14, 15} Σημαντική υπήρξε και η παρατήρηση του Loefgren σχετικά με την κοινή δομική αρχή των τοπικών αναισθητικών, ότι δηλαδή τα τοπικά αναισθητικά έχουν ένα υδρόφιλο και ένα λιπόφιλο άκρο. Το λιπόφιλο άκρο αποτελείται συνήθως από μία αρωματική ή ετεροκυκλική ομάδα και συνδέεται με το υδρόφιλο άκρο, το οποίο αποτελείται κατά κανόνα από μια δευτερογενή ή τριτοταγή ομάδα αμινών, μέσω μιας αλύσου που καθορίζει το κατά πόσον τα τοπικά αναισθητικά προέρχονται από την ομάδα των εστέρων ή την ομάδα των αμιδίων.¹⁶

Η εικόνα 3 απεικονίζει τη χημική δομή του μορίου των τοπικών αναισθητικών.



Εικόνα 3 : Χημική δομή τοπικών αναισθητικών όπου διακρίνεται το υδρόφιλο και το λιπόφιλο άκρο τους.

Χωρίς αμφιβολία η λιδοκαΐνη αποτέλεσε την κύρια ουσία και συγχρόνως τη βάση για όλες τις μετέπειτα μελέτες των τοπικών αναισθητικών που ακολούθησαν.

Οι μεταγενέστερες έρευνες οδήγησαν στην ανακάλυψη νέων τοπικών αναισθητικών όπως η ετιδοκαΐνη, η πριλοκαΐνη και η βουπιβακαΐνη, επικεντρώθηκαν αρχικά στη σχέση μεταξύ χημικής δομής του αναισθητικού και της αναισθητικής του δράσης, στις φυσικοχημικές ιδιότητες του τοπικού αναισθητικού μέσω των παραλλαγών στα σημεία υποκατάστασης των υδρόφιλων ή λιπόφιλων ομάδων ή της ενδιάμεσης αλύσου, στην έναρξη δράσης - ισχύ- διάρκεια δράσης και τοξικότητα, στον τρόπο δράσης των αναισθητικών, σε χαρακτηριστικά όπως ο αλκαλικός χαρακτήρας, η λιποδιαλυτότητα, η υδατοδιαλυτότητα της βάσης και η πρωτεϊνική δέσμευση.^{17,18,19,20} Οι θεμελιώδεις μελέτες, που διεξήχθησαν στις δεκαετίες 1960-1970 οδήγησαν στα εξής συμπεράσματα:

1. Η δράση των τοπικών αναισθητικών στην κυτταρική μεμβράνη των νευρών εξηγείται μέσω του αναστρέψιμου αποκλεισμού της ταχείας εισόδου των ιόντων νατρίου στο κύτταρο.²¹

2. Μετά τη χορήγηση ενός τοπικού αναισθητικού, η μη ιονισμένη μορφή του διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη των νευραξόνων. Κατόπιν το μόριο διαχωρίζεται εκ νέου, βάσει του επικρατούντος ενδοκυττάριου pH στην ιονισμένη και στη μη ιονισμένη μορφή του. Όταν το τοπικό αναισθητικό διεισδύσει στο αξονόπλασμα, η υδρόφιλη μορφή του διαχέεται στο εσωτερικό τμήμα του διαύλου του νατρίου και αναστέλλει παροδικά την ταχεία εισαγωγή των ιόντων του νατρίου.

Οι νομπελίστες Neher και Sackman καθιέρωσαν την τεχνική «patch-clamp» και έτσι κατέστη δυνατό να γίνει μεμονωμένη ανάλυση των διαύλων και να μελετηθούν οι ιδιότητες τους.²²

Αποδείχθηκε επίσης, ότι τα τοπικά αναισθητικά είναι σε θέση να αποκλείουν, ανάλογα με την ομάδα καταγωγής τους, ειδικούς διαύλους ιόντων. Άλλες μελέτες έδειξαν, πως τα τοπικά αναισθητικά δεν επιδρούν στην αγωγιμότητα του εκάστοτε διαύλου του νατρίου, αλλά αντιθέτως εμποδίζουν τη διάνοιξη του διαύλου με το μηχανισμό της πύλης.

Ο εκάστοτε διάυλος έχει τη μορφή μιας πύλης που είναι ηλεκτρικά φορτισμένη και ρυθμίζει εκλεκτικά τη διάβαση ιόντων μέσα από αυτήν.

Με το μηχανισμό πύλης προκαλείται μία μορφολογική μεταβολή του διαύλου, ούτως ώστε να ανοίγει η πύλη ενεργοποίησης και να κλείνει η πύλη αδρανοποίησης.

Έρευνες σε επίπεδο διαύλων έδειξαν επίσης ότι η βουπιβακαΐνη επιφέρει τον αποκλεισμό ενός ειδικού διαύλου καλίου που έχει την ιδιότητα να ανοίγει και να κλείνει ταχέως (flickercanal) και να συμμετέχει στην αποκατάσταση του δυναμικού ηρεμίας.^{1,2,3}

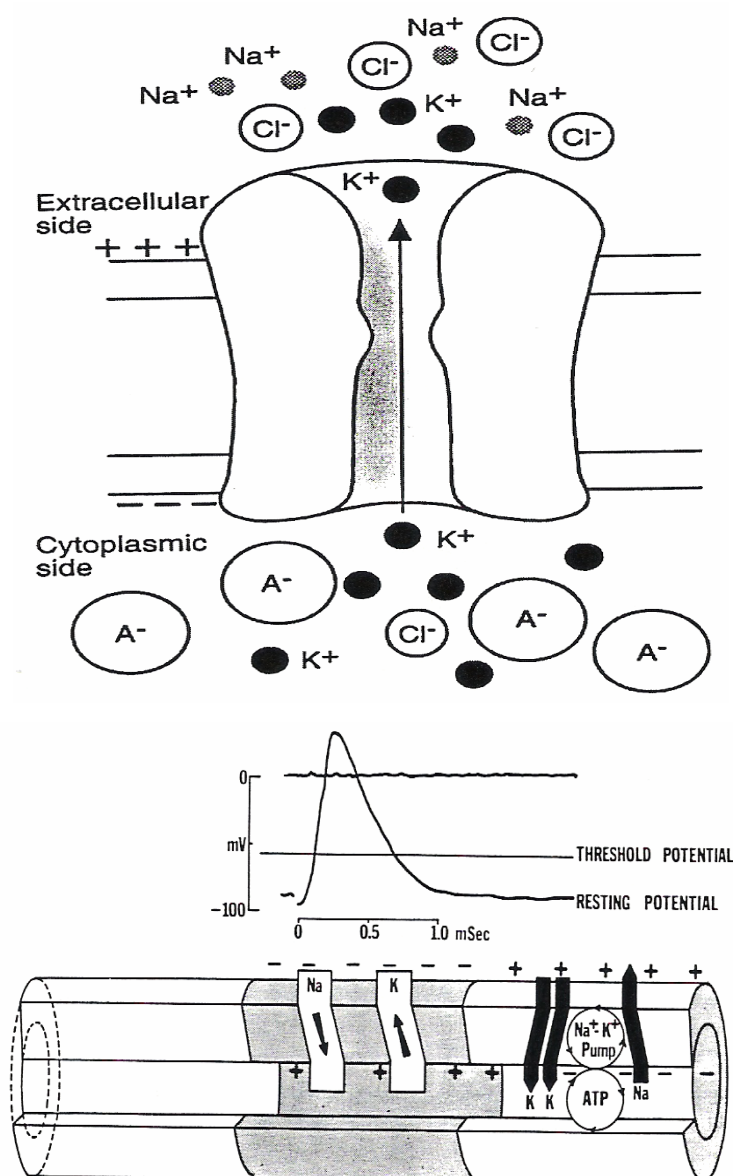
Ο διάυλος αυτός συναντάται προπάντων στις λεπτές νευρικές ίνες, που μεταδίδουν την αίσθηση του πόνου. Μετά τον αποκλεισμό του διαύλου ακολουθεί η εκπόλωση της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου, έχοντας ως επακόλουθο την ισχυρότερη αδρανοποίηση του συστήματος νατρίου και κατά συνέπεια την παρεμπόδιση ανάπτυξης δυναμικού ενεργείας.^{23, 24, 25, 26}

Αυτή η, σχεδόν ειδική για τη βουπιβακαΐνη ιδιότητα, εξηγεί κατά κάποιο τρόπο την εγκατάσταση του διαφορικού αποκλεισμού, (δηλαδή την προτίμηση στον αποκλεισμό αισθητικών ιών χωρίς έκπτωση της κινητικότητας), η οποία επέρχεται μετά τη χορήγηση βουπιβακαΐνης.^{26, 27, 28}

Μελέτες σε κυτταρικό επίπεδο έδειξαν πως η λιδοκαΐνη διέρχεται ταχέως στον ανοικτό διάυλο και τον εγκαταλείπει εξίσου ταχέως (fast in – fast out), ενώ η βουπιβακαΐνη διέρχεται εξίσου εξίσου γρήγορα στο διάυλο, απομακρύνεται όμως από τη θέση δέσμευσής της πολύ πιο αργά (fast in- slow out). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της βουπιβακαΐνης στο σημείο δράσης, ειδικά εκεί όπου τα δυναμικά δράσης διαδέχονται ταχέως το ένα το άλλο.^{29, 30, 31, 32, 33}

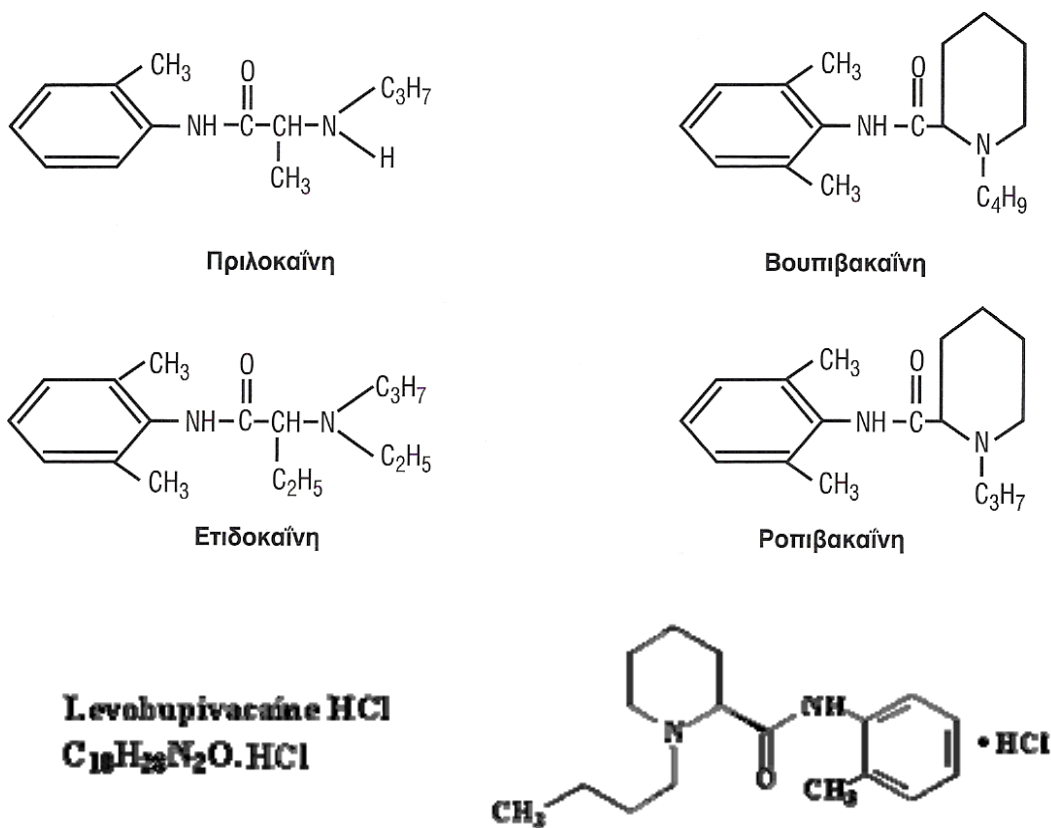
Για τη συγκεκριμένη κινητική του υποδοχέα ευθύνεται κατά βάση η μεγάλη λιποδιαλυτότητα των μακράς διάρκειας δράσης τοπικών αναισθητικών. Μελέτες σε επίπεδο υποδοχέα ανέδειξαν επίσης ότι η βουπιβακαΐνη είναι οκτώ φορές ισχυρότερη από τη λιδοκαΐνη σε ότι αφορά στον αποκλεισμό του 50% των εξεταζόμενων καναλιών νατρίου.^{34, 35, 36, 37}

Οι εικόνες 4 και 5 μας δείχνουν μια σχηματική παράσταση του υποδοχέα νατρίου – καλίου για τη μετάδοση της νευρικής ώσης στις κυτταρικές μεμβράνες των νευρικών κυττάρων.



Εικόνες 4 – 5: Σχηματική παράσταση του υποδοχέα νατρίου – καλίου για τη μετάδοση της νευρικής ώσης στις κυτταρικές μεμβράνες των νευρικών κυττάρων.

Η εικόνα 6 περιγράφει τη χημική δομή ενός μορίου τοπικού αναισθητικού με το διάμεσο, το λιπόφιλο και το υδρόφιλο τμήμα και τους χημικούς τύπους κάποιων συχνά χρησιμοποιούμενων αναισθητικών.



Εικόνα 6: Χημικοί τύποι πριλοκαΐνης, ετιδοκαΐνης, βουπιβακαΐνης, ροπιβακαΐνης και λεβοβουπιβακαΐνης.

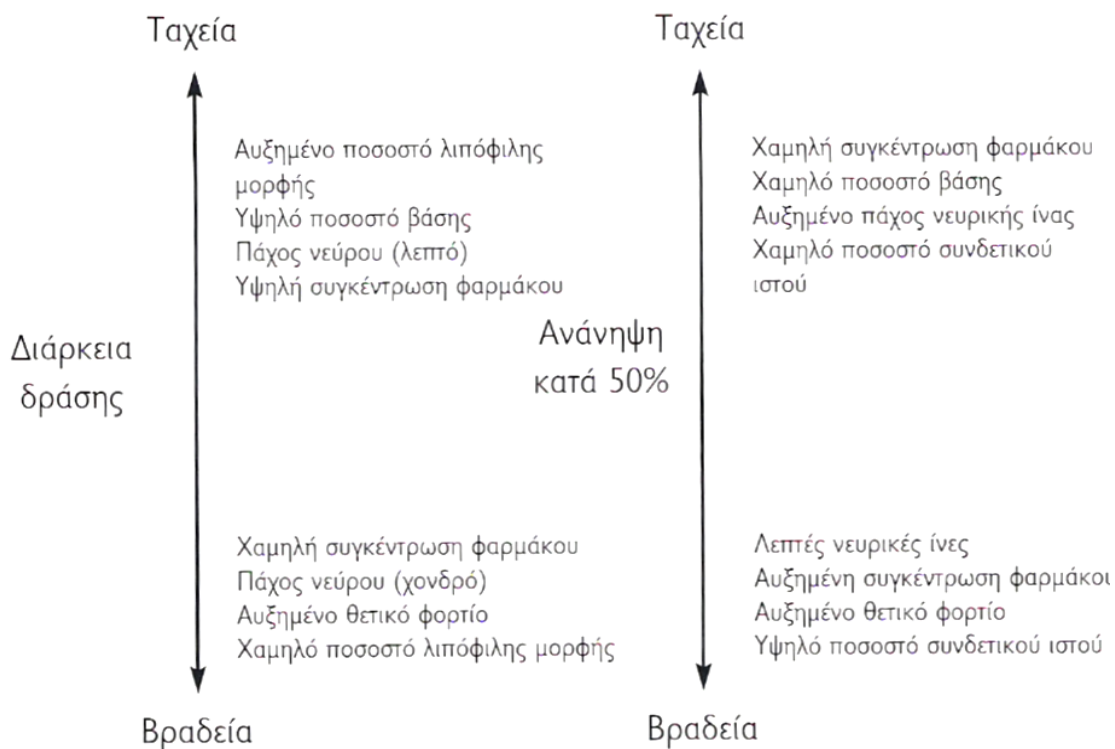
Ο πίνακας 1 και η εικόνα 7 απεικονίζουν τα κυριότερα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες που επηρεάζουν τη διάρκεια δράσης και την ανάνηψη από τα τοπικά αναισθητικά.

Πίνακας 1: Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των κυριότερων τοπικών αναισθητικών

Σκεύασμα	M.B.	pKa (25°C)	Ταχύτητα έναρξης δράσης	Συντε- λεστής κατανομής *	Ισχύς	Δέσμευση σε πρωτεΐνες
Εστέρες						
Κοκαΐνη	303	9.7	Αργή	-	Μεγάλη	98
Προκαΐνη	236	9	Αργή	1.7	Μικρή	6
2-Χλωροπροκαΐνη	271	9.3	Αστραπιαία	9	Ενδιάμεση	-
Τετρακαΐνη	264	8.6	Αργή	222	Ενδιάμεση	76
Βενζοκαΐνη	165	3.5	Αργή	-	-	-
Αμίδια						
Λιδοκαΐνη	234	7.7	Ταχεία	43	Ενδιάμεση	64
Μεπιβακαΐνη	246	7.9	Αργή	21	Ενδιάμεση	77
Βουπιβακαΐνη	288	8.1	Αργή	346	Μεγάλη	95
Λεβο-βουπιβακαΐνη**	288	8.1	Αργή	346	Μεγάλη	96
Ροπιβακαΐνη	274	8.1	Αργή	115	Ενδιάμεση	94
Ετιδοκαΐνη	276	7.9	Ταχεία	800	Ενδιάμεση	94
Πριλοκαΐνη	220	7.9	Ταχεία	25	Ενδιάμεση	55
Αρτικαΐνη	321	7.8	Ταχεία	-	Ενδιάμεση	95

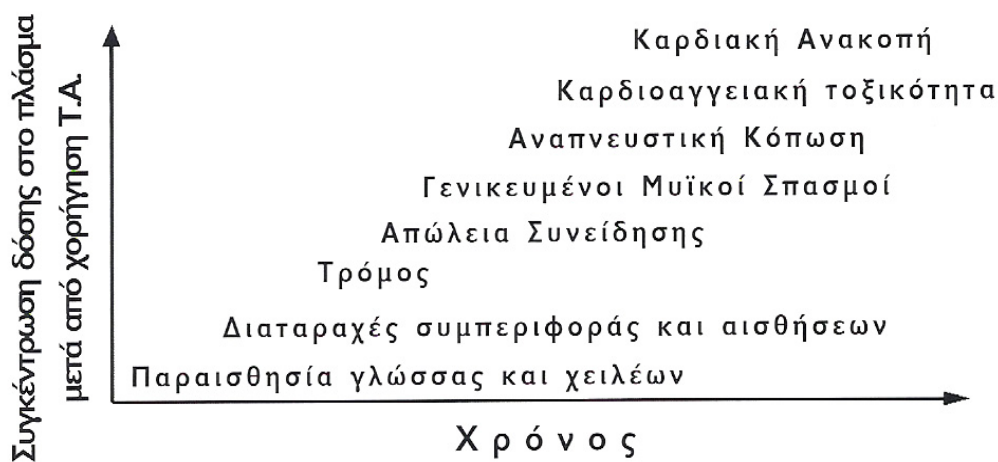
* Συντελεστές κατανομής : οι μέγιστες δόσεις μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη σωματοδομή των ασθενών, την περιοχή και την ταχύτητα έγχυσης του φαρμάκου.

** Η λεβο - βουπιβακαΐνη έχει χαρακτηριστικά σχεδόν παρόμοια της βουπιβακαΐνης, διαφέρει όμως σημαντικά στην καρδιοτοξικότητα. M.B.: Μοριακό βάρος.



Εικόνα 7: Παράγοντες που επηρεάζουν την διάρκεια δράσης και την ανάληψη μετά τη χορήγηση τοπικού αναισθητικού.

Η εικόνα 8 μας δείχνει το συσχετισμό της δόσης των τοπικών αναισθητικών και της τοξικότητάς τους.



Εικόνα 8: Συσχετισμός δόσης και τοξικότητας των τοπικών αναισθητικών.

Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Σημαντική για την αναζήτηση νέων τοπικών αναισθητικών θεωρείται η ανακοίνωση του Albright το 1979 σχετικά με καρδιακές ανακοπές μετά τη χορήγηση ετιδοκαΐνης και βουπιβακαΐνης.³⁸ Μετά την ανακοίνωση αυτή ακολούθησε μια εποικοδομητική συζήτηση σχετικά με την τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών.

Ακολούθησαν πειραματικές μελέτες, που επιβεβαίωσαν την υπόθεση του Albright, ότι οι θάνατοι ήταν αποτέλεσμα της υψηλής καρδιοτοξικότητας των μακράς διάρκειας δράσης τοπικών αναισθητικών.^{39,40,41,42} Λίγο αργότερα οι Arthur και Covino σε δημοσίευσή τους τονίζουν την άμεση αναγκαιότητα παρασκευής νέων τοπικών αναισθητικών περισσότερο ασφαλών.^{43, 44}

Οι ερευνητές εκμεταλλεύτηκαν τη χαρακτηριστική κατασκευή της τρισδιάστατης μοριακής δομής που έχει να επιδείξει η βουπιβακαΐνη. Η μοριακή αυτή δομή εμπεριέχει ένα ασύμμετρο άτομο υδατάνθρακα, βάσει του οποίου γίνεται εφικτός ένας κατοπτρικός σχηματισμός του μορίου που ονομάζεται ισομέρεια. Η εκάστοτε παραλλαγή των μορίων φέρει το όνομα S-εναντιομερές ή R-εναντιομερές.^{45, 46, 47, 48}

Η έννοια της στερεοϊσομέρειας είχε ήδη εισαχθεί από τον χημικό von Berzelius (1779-1848). Έτσι από τη βουπιβακαΐνη, (ρακεμικό μείγμα με R- και S- μορφή στο ίδιο ποσοστό), παρασκευάστηκε η ροπιβακαΐνη, (καθαρό S-εναντιομερές). Η ροπιβακαΐνη παρασκευάζεται με αλκυλίωση του S-εναντιομερούς του L-σταφυλικού –δι-βενζοϊκού-οξυ-εστέρα.

Η χημική αυτή δομή παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα με αυτή της βουπιβακαΐνης και της μεπιβακαΐνης, ενόσω η δισδιάστατη μορφή του παρουσιάζει μόνο ελάχιστες διαφορές από αυτή της βουπιβακαΐνης.^{51, 52}

Μετά την ευρεία αποδοχή της ροπιβακαΐνης στη κλινική πράξη ακολούθησε η παρασκευή άλλων ουσιών από την ομάδα των αμιδίων με σκοπό την εισαγωγή τους στην κλινική πράξη. Μία από αυτές είναι η λεβοβουπιβακαΐνη, ένα S-εναντιομερές της βουπιβακαΐνης η οποία βάσει των πρώτων κλινικών εμπειριών, έχει να επιδείξει το ίδιο προφίλ δράσης όπως και

το ρακεμικό μείγμα που χρησιμοποιείται ως τώρα στις διάφορες τεχνικές της περιοχικής αναισθησίας.^{53, 54, 55}

Ο Graf και οι συνεργάτες του ήταν εκείνοι, οι οποίοι εξέτασαν την ειδική επίδραση που μπορεί να έχει η στερεοϊσομέρεια στην περίπτωση χορήγησης των ισομερών της βουπιβακαίνης σε μεμονωμένα διηθούμενη καρδιά ινδικού χοιριδίου. Βρέθηκε πως το R(+)-ισομερές της βουπιβακαίνης επιβραδύνει τη μετάδοση του ηλεκτρικού ερεθίσματος από το δεξιό κόλπο προς τα τοιχώματα της δεξιάς κοιλίας κατά πολύ περισσότερο από ότι το ρακεμικό μείγμα της βουπιβακαίνης και το S(-) –ισομερές. Αυτή η διαφορά παρατηρείται και στις περιπτώσεις χορήγησης κλινικά αποδεκτών δόσεων, ενώ στις περιπτώσεις χορήγησης συγκεντρώσεων της τάξεως των 10μmol/l παρατηρείται σημαντικά μικρότερη συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερων βαθμών κολποκοιλιακού αποκλεισμού, μετά τη χορήγηση της προαναφερθείσας συγκέντρωσης, κυμαίνεται μεταξύ των τιμών των συχνοτήτων, που ισχύουν για το R(+) και το S(-) ισομερές αντίστοιχα.

Όμως παρότι η ομάδα του Graf, βασιζόμενη σε αυτά τα αποτελέσματα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι θα πρέπει μελλοντικά να προτιμάται η χρησιμοποίηση της λεβο-βουπιβακαίνης έναντι του ρακεμικού μείγματος, θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι φυσικοχημικές ιδιότητες της λεβοβουπιβακαίνης είναι ταυτόσημες με εκείνες του ρακεμικού μίγματος. Αυτό σημαίνει, πως η λεβοβουπιβακαίνη διέπεται από εξίσου μεγάλη λιποφιλία, εφάμιλλη εκείνης της βουπιβακαίνης, ενώ το σημείο αυτό αποτελεί και τη σημαντική διαφοροποίηση της νέας αυτής ουσίας έναντι της ροπιβακαίνης.

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΝΩΤΙΑΙΩΝ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΩΝ

Η πρώτη εφαρμογή επισκληρίδιας αναλγησίας πραγματοποιήθηκε από το νευρολόγο Siccard και το χειρουργό Cathelin το 1901. Τις επόμενες δεκαετίες έγιναν ευρέως αποδεκτοί σαν ασφαλείς, εύκολες και αποτελεσματικές μέθοδοι αναισθησίας, αφού προγενέστερα είχαν αναγνωρισθεί τα προβλήματα, κεφαλαλγίες - παραισθήσεις που σχετίζονταν με τη μη τήρηση των αντισηπτικών τεχνικών αλλά και με τη χρήση της κοκαΐνης.

Το 1944 ο Edward Tuohy ήταν εκείνος που πρώτος χρησιμοποίησε την ομόνυμη προκυρτωμένη βελόνη για την τοποθέτηση των ενδοραχιαίων καθετήρων. Όμως, τρία χρόνια αργότερα, ο Curbello από την Κούβα ήταν εκείνος που πρώτος χρησιμοποίησε τη βελόνη Tuohy για την τοποθέτηση επισκληρίδιων καθετήρων για συνεχή οσφυϊκή επισκληρίδιο αναισθησία.

Στα μέσα της δεκαετίας του 1940 η υπαραχνοειδής αναισθησία ήταν στη μέγιστη δημοτικότητά της. Διάφορες δημοσιεύσεις εκείνης της εποχής έκαναν όμως εκτενή αναφορά για τη μεγάλη συχνότητα νευρολογικών συμβαμάτων μετά την υπαραχνοειδή αναισθησία. Παράλληλα, εκείνη την εποχή και κυρίως στις αγγλοσαξωνικές χώρες, τα ενδοφλέβια αναισθητικά και τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα εμφάνιζαν μία συνεχώς αυξανόμενη τάση, και παρά τις αρνητικές επιπτώσεις και θανάτους που είχε επιφέρει η χορήγηση ενδοφλέβιων βαρβιτουρικών φαρμάκων σε υποογκαιμικούς τραυματίες ασθενείς κατά την επίθεση που δέχθηκαν οι ΗΠΑ στο Pearl Harbor από τους Γιαπωνέζους, τα ενδοφλέβια φάρμακα παρέμεναν ιδιαίτερος δημοφιλή. Αυτό οδήγησε σε μεγάλη μείωση της εξάπλωσης και εφαρμογής των κεντρικών νωτιαίων αποκλεισμών, ιδιαίτερα σε χώρες όπως η Βρετανία και η ΗΠΑ.

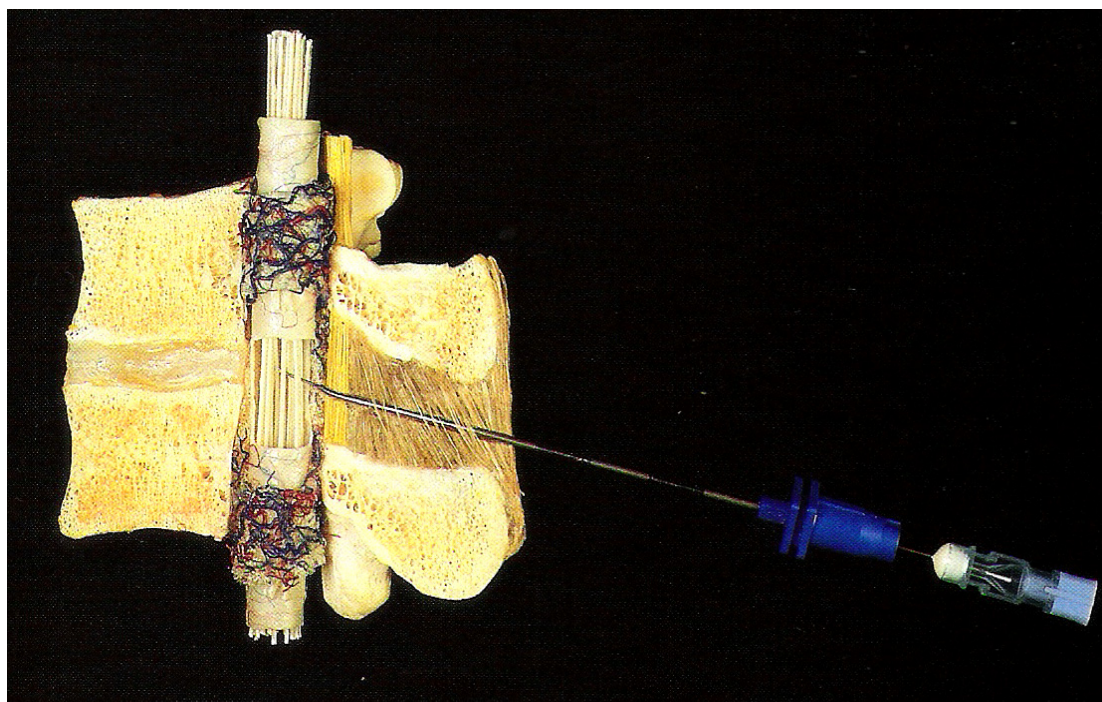
Στα μέσα της δεκαετίας του 1950 οι Dripps και Vandam στις ΗΠΑ δημοσίευσαν διάφορες μελέτες που τεκμηριώναν ότι τα νεότερα, αμιδικού τύπου, τοπικά αναισθητικά που είχαν πρόσφατα εισαχθεί στην κλινική πράξη ήταν ασφαλή, ενώ παράλληλα ανέδειξαν σημαντικά συμβάματα που συνδέονταν με τη χορήγηση γενικής αναισθησίας. Αυτό οδήγησε στην εξάπλωση της συνεχούς οσφυϊκής επισκληρίδιας αναισθησίας σε επεμβάσεις

γενικής χειρουργικής, όπως και για την μετεγχειρητική αναλγησία. Όμως, η καθιέρωση των τεχνικών των κεντρικών νωτιαίων αποκλεισμών στις ΗΠΑ οφείλεται κυρίως στην εφαρμογή τους στον ανώδυνο τοκετό από τους Moore και Bonica στις αρχές τις δεκαετίας του 1950 και 1960 αντίστοιχα.

Μέσω της διαρκούς κλινικής εφαρμογής όλων αυτών των ουσιών και με τη βοήθεια μιας εντατικής και διαρκώς επεκτεινόμενης κατάρτισής μας σε ότι αφορά στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική τους κατορθώθηκε τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια να διεισδύσουμε στον μυστηριώδη κόσμο των τοπικών αναισθητικών και της δράσης τους στην τοπική και περιοχική αναισθησία.^{66, 67}

Η εισαγωγή επιλεγμένων εναντιομερών ουσιών στην κλινική πράξη αποτελεί τη μεγαλύτερη πρόοδο της φαρμακολογίας των τοπικών αναισθητικών από την εποχή της ανακάλυψης της λιδοκαΐνης. Οι τεχνικές εξέτασης που αναπτύχθηκαν για την αξιολόγηση των τοπικών αναισθητικών, μας διάνοιξαν αναμφίβολα νέες οδούς στην ακόμη πληρέστερη κατανόηση των επιθυμητών και ανεπιθύμητων δράσεων των τοπικών αναισθητικών.^{68, 69}

Παράλληλα θα βοηθήσουν στην εισαγωγή στην κλινική πράξη νέων παραγόντων με ενδεχομένως καλύτερα αποτελέσματα.^{70,71,72, 73}



Εικόνα 9 : Σχηματική απεικόνιση της υπαραχοειδούς αναισθησίας

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Το ιδεώδες τοπικό αναισθητικό χαρακτηρίζεται από τις εξής ιδιότητες:

- Δε θα πρέπει να είναι ερεθιστικό για τους ιστούς και να προκαλεί τοξικές παρενέργειες στο ΚΝΣ
- Η συστηματική τοξικότητα πρέπει να είναι μικρή. Η καρδιακή τοξικότητα πρέπει, εφόσον εγκατασταθεί, να αντιμετωπίζεται εύκολα
- Πρέπει να είναι αποτελεσματικό, τόσο μετά από τοπική χορήγηση σε βλεννογόνους, όσο και μετά τη διήθηση ιστών
- Ο χρόνος έναρξης δράσης πρέπει να είναι μικρός
- Η διάρκεια δράσης πρέπει να είναι τέτοια, ώστε να επιτρέπει τη διενέργεια πληθώρας χειρουργικών επεμβάσεων, χωρίς ωστόσο να παρατείνεται ο χρόνος ανάνηψης των ασθενών.

Πρόσφατα αναπτύχθηκε η δυνατότητα χορήγησης τοπικών αναισθητικών με εγκύστωσή τους σε μικροσφαιρίδια λιποειδών. Το εξωτερικό κέλυφος των σφαιριδίων αυτών υφίσταται βραδύ μεταβολισμό επιτρέποντας έτσι χρόνους απελευθέρωσης της λιδοκαΐνης μέχρι 100 ώρες, ενώ για τη βουπιβακαΐνη έχει επιτευχθεί διάρκεια κινητικού αποκλεισμού μετά από διήθηση του βραχιονίου πλέγματος που κυμάνθηκε σε επίπεδα μέχρι και 10 ώρες.^{1,2,3}

1.2 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ ΤΗΣ ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΕΒΟΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Επεμβάσεις στα κάτω άκρα, στον πρωκτό, το περίνεο και τον κόκκυγα, στα ουροποιογεννητικά όργανα και στην κάτω κοιλία αποτελούν τις πρωταρχικές ενδείξεις της υπαραχνοειδούς αναισθησίας. Επίσης η υπαραχνοειδής αναισθησία αποτελεί μια διαδεδομένη μέθοδο για τη σύγχρονη μαιευτική (καισαρική τομή, ανώδυνος τοκετός), ενώ συνδυάζεται και με την επισκληρίδιο αναισθησία.

Η επιλογή του τοπικού αναισθητικού που θα χρησιμοποιηθεί γίνεται με βάση το χρόνο έναρξης, τη διάρκεια δράσης του, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του για τη δεδομένη χειρουργική επέμβαση.

Η βουπιβακαΐνη, ένα τοπικό αναισθητικό της ομάδας των αμινοαμινών, με μεγάλη διάρκεια δράσης που περιγράφηκε το 1957, από τον Ekenstam, χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη από το 1963. Έκτοτε πληθώρα μελετών έχει δημοσιευτεί στην εγχώρια και διεθνή βιβλιογραφία για την ισχύ, την ασφάλεια και την τοξικότητα της βουπιβακαΐνης, καθώς και συγκριτικές μελέτες της βουπιβακαΐνης με τη λιδοκαΐνη, τη ροπιβακαΐνη και τη λεβοβουπιβακαΐνη.

Αν και η ροπιβακαΐνη αρχικά δεν προοριζόταν για υπαραχνοειδή χορήγηση, αυτή έχει πλέον χρησιμοποιηθεί εκτενώς για υπαραχνοειδή αναισθησία σε πληθώρα επεμβάσεων. Τα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση της ροπιβακαΐνης ως μοναδικού αναισθητικού παράγοντα, όσο και τη σύγκρισή της με τη βουπιβακαΐνη σε επεμβάσεις κάτω κοιλίας είναι περιορισμένα.^{54,55,61}

Η χρήση της λεβοβουπιβακαΐνης στην επισκληρίδιο αναισθησία, στον περιφερικό αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος, όπως και στην τοπική διήθηση των ιστών έχει μελετηθεί εκτενώς. Αντίθετα, τα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση της λεβοβουπιβακαΐνης ως μοναδικού αναισθητικού παράγοντα, όσο και τη σύγκρισή της με τη βουπιβακαΐνη σε

υπαραχνοειδή χορήγηση για επεμβάσεις κάτω κοιλίας, είναι περιορισμένα.^{59,74,75}

Σε πρόσφατη μελέτη των Bremerich και συν.⁷⁶, καταδεικνύεται η ισοδύναμη αποτελεσματικότητα της βουπιβακαΐνης και της λεβοβουπιβακαΐνης και η μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ και το καρδιαγγειακό σύστημα μετά από υπαραχνοειδή χορήγηση της τελευταίας.

Η μελέτη του Zaric⁷⁷ αναφέρεται στα παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (TNS, transient neurologic symptoms). Συγκρίνει τη λιδοκαΐνη με άλλα τοπικά αναισθητικά (βουπιβακαΐνη, πριλοκαΐνη, λεβοβουπιβακαΐνη και ροπιβακαΐνη) και βρίσκει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των TNS στην ομάδα της λιδοκαΐνης.

Ο Castro και συν., συγκρίνει την νευροτοξικότητα της ροπιβακαΐνης με αυτή της λεβοβουπιβακαΐνης σε υγιείς εθελοντές και δεν βρίσκει στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δυο τοπικά αναισθητικά όσον αφορά το χρόνο και τη δόση που χρειάζεται για την εμφάνιση επιπλοκών από το ΚΝΣ.⁷⁸

Ο Gristwood και συν.⁷⁹, σε πειραματική μελέτη σε πρόβατα και σκύλους αναφέρουν ότι χρειάζονται 78% μεγαλύτερες δόσεις λεβοβουπιβακαΐνης για να προκαλέσουν το θάνατο σε πρόβατα, αντιστοιχία όμως που δεν επιβεβαιώνεται και σε σκύλους. Συμφωνεί πάντως ότι η λεβοβουπιβακαΐνη καταστέλλει λιγότερο τις ηλεκτροεγκεφαλικές ενδείξεις.

Οι Bardsley και συν.⁸⁰, συγκρίνουν την επίδραση στο καρδιαγγειακό της βουπιβακαΐνης και της λεβοβουπιβακαΐνης και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η λεβοβουπιβακαΐνη έχει σαφώς μικρότερη επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, και μικρότερη αρνητική ινότροπη δράση, όπως αποδεικνύεται από τις μεταβολές στον όγκο παλμού και το κλάσμα εξώθησης σε υγιείς εθελοντές.

Σε παρόμοια μελέτη των Roysel και συν.⁸¹, παρατηρήθηκε ότι η βουπιβακαΐνη μείωσε των κλάσμα εξώθησης και τον καρδιακό δείκτη, και αύξησε την αγγειακή αντίσταση. Η λεβοβουπιβακαΐνη μείωσε το κλάσμα εξώθησης και τον καρδιακό δείκτη αλλά είχε διφασική επίδραση στην αγγειακή αντίσταση, αυξάνοντάς τη μόνο σε μεγάλες δόσεις. Η ροπιβακαΐνη

αύξησε τις αγγειακές αντιστάσεις και μείωσε το κλάσμα εξώθησης χωρίς επίδραση στη συσταλτικότητα. Η βουπιβακαΐνη και η λεβοβουπιβακαΐνη μείωσαν σημαντικά τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και μάλιστα σε δόσεις συνηθισμένες στην κλινική πράξη.

Επίσης σημαντική ήταν η παρατήρηση του Feldman και συν.⁸², ότι μετά τη διακοπή χορήγησης υπερβολικών δόσεων ροπιβακαΐνης, κάποια πειραματόζωα ήταν σε θέση να ανακτήσουν φλεβοκομβικό ρυθμό, αν και πριν εμφάνιζαν κοιλιακή μαρμαρυγή. Αντίθετα τα πειραματόζωα που είχαν λάβει μεγάλες δόσεις βουπιβακαΐνης εξέπνευσαν έχοντας συμπτώματα διαρκούς κακοήθους κοιλιακής μαρμαρυγής.

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα σε μελέτες των Copeland και συν.⁸³, για τη λεβοβουπιβακαΐνη.

Η μικρότερη τοξικότητα της λεβοβουπιβακαΐνης και της ροπιβακαΐνης σε σχέση με τη βουπιβακαΐνη μπορεί πιθανόν να αποδοθεί στη φαρμακοδυναμική στερεοεκλεκτικότητα των ουσιών αυτών παρά σε φαρμακοκινητικούς παράγοντες.

Αναλυτικότερα σε μελέτη των Gautier και συν.⁸⁴, έγινε σύγκριση της ροπιβακαΐνης με τη βουπιβακαΐνη και παρατηρήθηκε, πέρα από τον μικρότερης διάρκειας κινητικό αποκλεισμό της ροπιβακαΐνης, και μικρότερης διάρκειας αισθητικός αποκλεισμός. Βρέθηκε ότι τα 12 mg ροπιβακαΐνης είναι ισοδύναμα με 8 mg βουπιβακαΐνης. Η ροπιβακαΐνη είναι ελαφρώς λιγότερο ισχυρή από τη βουπιβακαΐνη και ο μικρότερης διάρκειας κινητικός αποκλεισμός της συνδυάζεται με την ύπαρξη μεγαλύτερου διαφορικού αποκλεισμού. Επίσης αναφέρεται ότι μετά από επισκληρίδιο χορήγηση η ισχύς της ροπιβακαΐνης είναι 0,6 φορές αυτής της βουπιβακαΐνης, ενώ για υπαραχνοειδή χορήγηση η αντίστοιχη τιμή είναι 0,5.

Στη μελέτη των Camorcia και συν.⁸⁵, αναφέρεται συντελεστής ισχύος για τη ροπιβακαΐνη σε σχέση με τη βουπιβακαΐνη 0,65, ενώ σε σχέση με τη λεβοβουπιβακαΐνη 0,80 ($p < 0,04$). Η λεβοβουπιβακαΐνη είχε λόγο δραστηριότητας ως προς τη βουπιβακαΐνη 0,81 (0,69-0,94 / CI 95%).

Οι Corpejans και συν.⁸⁶, έκαναν σύγκριση των χαρακτηριστικών του αποκλεισμού μετά από υπαραχοειδή χορήγηση και των τριών ισομερών σε καισαρικές τομές σε συνδυασμό με οπιοειδές. Παρατηρήθηκε ταχύτερη εγκατάσταση του κινητικού αποκλεισμού στην ομάδα της βουπιβακαΐνης. Στην ίδια μελέτη καταδεικνύεται ότι η ροπιβακαΐνη προκαλεί τον ασθενέστερο τόσο κινητικό όσο και αισθητικό αποκλεισμό (50% μεγαλύτερη δόση για το ίδιο αποτέλεσμα) και ότι η λεβοβουπιβακαΐνη ήταν αυτή που παρουσίασε το ασφαλέστερο προφίλ (τα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης υπότασης και βραδυκαρδίας).

Οι Liao και συν.⁸⁷ σύγκριναν τη βουπιβακαΐνη με τη λεβοβουπιβακαΐνη σε υπαραχοειδή χορήγηση. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ενώ τα δύο ισομερή είναι ισοδύναμα, η διάρκεια του κινητικού αποκλεισμού είναι μικρότερη στην ομάδα της λεβοβουπιβακαΐνης ($p < 0,05$).

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα των Borgi και συν.⁸⁸ Μελετώντας τα χαρακτηριστικά του αποκλεισμού μετά από συνεχή έγχυση διαλύματος λεβοβουπιβακαΐνης 0,25% και διαλύματος ροπιβακαΐνης 0,25% σε επεμβάσεις αρθροπλαστικής ώμου, καταλήγουν ότι ενώ και τα δύο τοπικά αναισθητικά ως προς τον κινητικό αποκλεισμό του σκαληνού μυός είναι ισοδύναμα, η ροπιβακαΐνη έχει μικρότερη αναλγητική ισχύ και διάρκεια δράσης και απαιτεί συχνότερη χορήγηση συμπληρωματικής αναλγησίας μετεγχειρητικά.

Μερικά χαρακτηριστικά των συνηθέστερα χρησιμοποιούμενων στην κλινική πράξη τοπικών αναισθητικών απεικονίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Επιλογή τοπικού αναισθητικού για υπαραχοειδή αναισθησία

Τοπικό Αναισθητικό	Διάλυμα	Δόσεις*			Διάρκεια (min)	Διάρκεια με προσθήκη επινεφρίνης (min)
		Κάτω Άκρα, Περί- νεο	Ενδιάμεσος αποκλεισμός (Θ ₇)	Υψηλός αποκλεισμός (Θ ₄)		
Λιδοκαΐνη**	5 % (σε γλυκόζη 7.5%)	25 mg	50 - 75 mg	75 - 100 mg	60	60 - 90
Βουπιβακαΐνη	0.5 - 0.75 % (σε γλυκόζη 5 - 8.25%)	4 - 6 mg	8 - 12 mg	12 - 20 mg	90 - 120	110 - 150
Λεβο- Βουπιβακαΐνη	0.5 - 0.75 % (σε γλυκόζη 5 - 8.25%)	4 - 6 mg	8 - 12 mg	12 - 20 mg	90 - 120	110 - 150
Ροπιβακαΐνη	0.5 (σε γλυκόζη)	6 - 10 mg	10 - 18 mg	12 - 20 mg	80 - 110	-

* Οι δόσεις αναφέρονται σε υγιή άτομα βάρους 70 kg και σε μη μαιευτικό πληθυσμό

**Το υπέρβαρο διάλυμα 5% οδηγεί συχνά σε σύνδρομο ιππουρίδας και φέρει ειδική ένδειξη

1.2.1 ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ, ΤΗΣ ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΕΒΟΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ

ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Η βουπιβακαΐνη, (1-βουτυλ-2,6-πιπεκολοξυλιδίδη), είναι ένα τοπικό αναισθητικό της ομάδας των αμινοαμινών, με μεγάλη διάρκεια δράσης. Σχηματίζεται με την προσθήκη μιας βουτυλομάδας στην αμινομάδα της μεπιβακαΐνης, πράγμα που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ισχύος της κατά τέσσερις φορές, την αύξηση του συντελεστή διάστασης τριάντα φορές και μεγάλη αύξηση στο βαθμό σύνδεσης με πρωτεΐνες.

Σχηματίζεται με την προσθήκη μιας βουτυλομάδας στην αμινομάδα της μεπιβακαΐνης, πράγμα που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ισχύος της κατά τέσσερις φορές, την αύξηση του συντελεστή διάστασης τριάντα φορές και μεγάλη αύξηση στο βαθμό σύνδεσης με πρωτεΐνες. Έχει μεγάλη λιποδιαλυτότητα, υψηλό βαθμό σύνδεσης, κυρίως με την άλφα -1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη και λιγότερο με την αλβουμίνη^{74,75}.

Χρησιμοποιείται συχνά ως τοπικό αναισθητικό για υπαραχοειδή και επισκληρίδιο αναισθησία. Κυκλοφορεί ως ρακεμικό μίγμα 50:50 δυο οπτικά ενεργών εναντιομερών (levorotatory-S/ dextrorotatory-R). Ο δακτύλιος πιπεριδίνης έχει ένα κεντρικό τμήμα ενός ατόμου άνθρακα που καταλήγει σε δύο οπτικά στερεοϊσομερή.^{89,90,91} Το ρακεμικό μίγμα περιέχει επίσης έκδοχα όπως γλυκόζη, υδροξείδιο του νατρίου και ενέσιμο ύδωρ. Η συγκέντρωση της βουπιβακαΐνης είναι 5mg/ml.

ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Η Ροπιβακαΐνη είναι το N-προπυλ ομόλογο της βουπιβακαΐνης και της μεπιβακαΐνης. Η εμπορική συσκευασία της ροπιβακαΐνης περιέχει μόνο το S(-) εναντιομερές. Το S εναντιομερές σε σύγκριση με το R προκαλεί αισθητικό αποκλεισμό μεγαλύτερης διάρκειας και είναι πολύ λιγότερο καρδιοτοξικό και

αρρυθμιογόνο γιατί σε σύγκριση με τη βουπιβακαΐνη αποσυνδέεται πιο σύντομα από τους υποδοχείς νατρίου.

Θεωρείται ότι η μικρότερη συνάφεια των S(-) στερεοϊσομερών τόσο για τα κανάλια Na όσο και για τα κανάλια K στον καρδιακό μυ μπορούν σε σχέση με τα R(+) ισομερή να εξηγούν μερικές από τις στερεοεκλεκτικές διαφορές στην καρδιοτοξικότητα. Έχει βρεθεί ότι η τοξικότητα τις λιδοκαΐνης (καταστολή μυοκαρδίου) μπορεί να αντιμετωπισθεί επιτυχώς αν υποστηριχθεί με φάρμακα. Αυτό δεν συμβαίνει πάντοτε με την βουπιβακαΐνη, την ροπιβακαΐνη και την λεβοβουπιβακαΐνη και η χρήση επινεφρίνης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές αρρυθμίες (Groban).^{92,93}

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του μη συνδεδεμένου τοπικού αναισθητικού σε περιπτώσεις κατέρρευσης ήταν υψηλότερες για την ροπιβακαΐνη ενώ μεταξύ βουπιβακαΐνης και λεβοβουπιβακαΐνης ήταν παρόμοιες.⁹⁴

Ακόμη, μεγαλύτερες δόσεις ροπιβακαΐνης από βουπιβακαΐνη ήταν παρούσες μετά την ανάνηψη, υποδηλώνοντας ένα μεγαλύτερο εύρος ασφαλείας όταν χρησιμοποιούνται μεγάλοι όγκοι και μεγάλες συγκεντρώσεις για νευρικούς αποκλεισμούς άνω ή κάτω άκρων για χειρουργική αναισθησία και συνεχείς εγχύσεις για αντιμετώπιση του πόνου.⁹⁵

Τα τοπικά αναισθητικά που έχουν στο χημικό τους τύπο δακτύλιο - κέντρο συμμετρίας, έχουν το πλεονέκτημα απέναντι στα ρακεμικά μείγματα ότι εμφανίζουν μικρότερη τοξικότητα.⁹⁶ Παρ' όλα αυτά τα S στερεοϊσομερή έχουν μικρότερη δραστηριότητα. Η δυνατότητα των τοπικών αναισθητικών να μπλοκάρουν τα κανάλια Na και το δυναμικό ενεργείας εξαρτάται από το είδος του δυναμικού ενεργείας όπως επίσης και από το πηλίκιο στερεοδραστηριότητας (stereopotency ratio).⁹⁷

Σύμφωνα με μελέτες (Vlantirov et al), που συνέκριναν τον ανταγωνισμό μεταξύ <3H> - βατραχοτοξίνης και βουπιβακαΐνης στην σύνδεση με συναπτοσώματα στον εγκέφαλο επίμυων, ο λόγος είναι R : S =

3 : 1. Αναστολή του δυναμικού ενεργείας στις νευρικές ίνες δείχνει $R > S$ δραστηριότητα όταν είναι εκπολωμένες από το δυναμικό ηρεμίας και $S > R$ όταν η μεμβράνη είναι υπερπολωμένη.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το σκεύασμα Naropaine 7,5mg/ml σε πλαστικούς περιέκτες των 10 ml της Astra AB Σουηδίας με υπεύθυνο κυκλοφορίας τα φαρμακευτικά εργαστήρια CANA ΑΕ Λ. Ηρακλείου 446.

ΛΕΒΟΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Πρόσφατα η λεβοβουπιβακαΐνη, (1-propyl-2,6-pipecoloxylidide), επίσης S(-) στερεοϊσομερές της βουπιβακαΐνης, αξιολογήθηκε ως λιγότερο τοξική τόσο από τη βουπιβακαΐνη όσο και από τη ροπιβακαΐνη.^{56, 57, 98,99}

Η λεβοβουπιβακαΐνη έχει να επιδείξει το ίδιο προφίλ δράσης όπως βουπιβακαΐνη. Ο βαθμός σύνδεσης της λεβοβουπιβακαΐνης με τις πρωτεΐνες είναι παρόμοιος με αυτόν της βουπιβακαΐνης (97% σε συγκεντρώσεις μεταξύ 0,1 και 1,0 $\mu\text{g/ml}$).^{100,101}

Η κινητική της σε επίπεδο υποδοχέα είναι συγκρίσιμη με εκείνη της βουπιβακαΐνης, πρόκειται δηλαδή για ένα “fast in –slow out drug” που επιδρά στους ευαίσθητους στις μεταβολές του δυναμικού διαύλους νατρίου στην κυτταρική μεμβράνη, αλλά επίσης αποκλείει τους διαύλους καλίου και ασβεστίου.^{102, 103}

Επίσης η λεβοβουπιβακαΐνη παρεμβαίνει στην μεταβίβαση και αγωγή του ερεθίσματος σε άλλους ιστούς όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα και το καρδιαγγειακό. Η δόση της ένεσης λεβοβουπιβακαΐνης εκφράζεται ως βάση ενώ η δόση του ρακεμικού μίγματος βουπιβακαΐνης ως υδροχλωρικό άλας^{104,105}.

1.2.2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ, ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ ΚΑΙ ΛΕΒΟΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ

ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Το μοντέλο που ακολουθεί η βουπιβακαΐνη για την πρόσληψη, κατανομή και απομάκρυνσή της από τον οργανισμό μπορεί να περιγραφεί ως δύο ή τριών διαμερισμάτων.^{26,,80,91}

Η φάση α αντιστοιχεί στην πρόσληψη της βουπιβακαΐνης από ιστούς με πλούσια αιματική ροή όπως ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες, οι νεφροί, το ήπαρ και αντιστοιχεί στην εξαφάνισή της από το αίμα.

Η φάση β ή φάση κατανομής αντιστοιχεί στην κατανομή του τοπικού αναισθητικού σε λιγότερο καλά αρδευόμενους ιστούς, όπως οι μυς και το λίπος. Μερικές φορές αυτή η φάση κατανομής μπορεί να χωριστεί και σε ένα τρίτο στάδιο, τη φάση γ, που αντιπροσωπεύει το μεταβολισμό και την απέκκριση του τοπικού αναισθητικού, η οποία ακολουθεί γραμμική κατανομή.

Η φάση γ αντιστοιχεί στην κάθαρση του φαρμάκου και είναι ανεξάρτητη από την οδό χορήγησης του φαρμάκου. Εξαρτάται από την αιματική ροή τη σύνδεση με πρωτεΐνες και τους ενδογενείς μηχανισμούς μεταβολισμού. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής της βουπιβακαΐνης έχουν ως εξής: $t_{1/2a}$ 2,1 min, $t_{1/2 b}$ 2,7 hr. Ο όγκος κατανομής της είναι 73 λίτρα και η κάθαρσή της 0,58 l/min.

Η φαρμακοκινητική της βουπιβακαΐνης εξαρτάται από την ηλικία και το βάρος του ασθενούς, τη συγχορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν την ηπατική αιματική ροή και την ενζυμική δραστηριότητα καθώς και τη συνύπαρξη νόσων όπως καρδιακή και ηπατική ανεπάρκεια και ορθοστατική υπόταση.⁸¹⁻⁹¹

Ο μεταβολισμός της βουπιβακαΐνης καθώς και των άλλων τοπικών αναισθητικών της ομάδας των αμινοαμινών, γίνεται κυρίως στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων και καταλύεται από οξειδωτικά ένζυμα (μικροσωμιακά). Οι τεταρτοταγείς αμίνες μεταβολίζονται σε δευτεροταγείς και μετά υδρολύονται από αμιδάσες.^{92,93}

ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Η ροπιβακαΐνη έχει pK_a 8,0 έναντι 8,1 της βουπιβακαΐνης, ποσοστό σύνδεσης πρωτεϊνών (α1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη) 94% έναντι 95% της βουπιβακαΐνης (κλάσμα μη συνδεδεμένης ουσίας 6%) και όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (steady state)⁴⁷¹, $t_{1/2}$ 1,8 hr, μέση ολική κάθαρση πλάσματος 440ml/min και νεφρική κάθαρση 1ml/min. Η βασική διαφορά της από τη βουπιβακαΐνη έγκειται στη λιποφιλία.

Η ροπιβακαΐνη έχει συντελεστή λιποδιαλυτότητας 2,9, ενώ η βουπιβακαΐνη 10. Η ροπιβακαΐνη έχει γραμμική και το C_{max} είναι ανάλογο με τη δόση. Η συγκέντρωση στο πλάσμα της ροπιβακαΐνης εξαρτάται από τη δόση, την οδό χορήγησης και την αγγείωση της περιοχής που γίνεται η ένεση.¹⁰⁶

Σε αντίθεση με τη βουπιβακαΐνη, η ροπιβακαΐνη ενισχύει τον διαφορικό αποκλεισμό κινητικότητας και αισθητικότητας. Αυτό διαπιστώθηκε σε πειραματόζωα και σε αρκετές, αλλά όχι όλες, τις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους.^{107, 108}

ΛΕΒΟΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Σε κλινικές μελέτες, στις ίδιες ονομαστικές συγκεντρώσεις, η λεβοβουπιβακαΐνη έδειξε παρόμοια κλινική δράση με τη βουπιβακαΐνη. Σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας όπου χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο αναισθησίας του ωλένιου νεύρου, η λεβοβουπιβακαΐνη ήταν ισοδύναμης ισχύος με τη βουπιβακαΐνη.

Σε μελέτες στον άνθρωπο, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες κατανομής της λεβοβουπιβακαΐνης μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, είναι ουσιαστικά ίδιες με αυτές της βουπιβακαΐνης. Η συγκέντρωση της λεβοβουπιβακαΐνης στο πλάσμα μετά τη θεραπευτική προσέγγιση εξαρτάται από τη δόση και από την οδό χορήγησης μια και η απορρόφηση επηρεάζεται από την αγγειοβρίθεια του ιστού στο σημείο χορήγησης.

Σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας στις οποίες χορηγήθηκαν 40 mg λεβοβουπιβακαΐνης ενδοφλέβια, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 80+22 λεπτά, η μέγιστη συγκέντρωση C_{max} ήταν $1,4 + 0,2\mu\text{g/ml}$ και η περιοχή

κάτω από την καμπύλη AUC 70+27 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$. Τόσο η C_{max} όσο και η AUC ήταν δόσοεξαρτώμενες .

Η μέση τιμή κάθαρσης στο πλάσμα και η τελική ημιπερίοδος ζωής μετά από ενδοφλέβια έγχυση ήταν 39 λίτρα/ώρα και 1,3 ώρες αντίστοιχα. Ο όγκος κατανομής μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 67 λίτρα.

1.2.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ, ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ ΚΑΙ ΛΕΒΟΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ

ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Η βουπιβακαΐνη έχει το χαμηλότερο ρυθμό μεταβολισμού στην κατηγορία της και αυτό επηρεάζεται τόσο από την καρδιακή παροχή όσο και από την αιματική ροή στο ήπαρ. Σε αντίθεση με τη λιδοκαΐνη, η βουπιβακαΐνη έχει μεγάλο βαθμό σύνδεσης με πρωτεΐνες (96%) και γιαυτό το κλάσμα απόληψής της δεν εξαρτάται από την ηπατική αιματική ροή αλλά από το ποσοστό του φαρμάκου που κυκλοφορεί ελεύθερο και είναι μικρότερο του 50%. Επειδή ένα μικρό ποσοστό του φαρμάκου απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα, η νεφρική λειτουργία παίζει μικρότερο ρόλο από την ηπατική.

Η τοξικότητα της βουπιβακαΐνης μπορεί να χωριστεί σε τρεις κατηγορίες – συστηματική, νευροτοξικότητα και τοπικές αντιδράσεις στους ιστούς και αλλεργικά φαινόμενα. Η συστηματική τοξικότητα εκδηλώνεται ως αλλαγή στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος και του καρδιαγγειακού. Σχετίζεται με την ενδογενή αναισθητική ισχύ και τη δόση.

Τα συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα που έχουν περιγραφεί περιλαμβάνουν ξηροστομία, ζαλάδα, δυσκολία στη συγκέντρωση, οπτικές και ακουστικές ενοχλήσεις (εμβοές). Μυοκλωνίες, τρόμος και τονικοκλωνικοί σπασμοί περιγράφονται επίσης. Αυτά τα συμπτώματα οφείλονται στο μπλοκάρισμα των ανασταλτικών δεματίων του εγκεφαλικού φλοιού.^{94, 95}

Με περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης του τοπικού αναισθητικού έχουμε καταστολή τόσο στο κεντρικό νευρικό όσο και στο καρδιαγγειακό

σύστημα που οδηγούν σε κατέρρευση. Η ισχύς του φαρμάκου, η ταχύτητα αύξησης των επιπέδων του στο αίμα και η οξέωση επηρεάζουν την τοξικότητα.

Έτσι ενώ μόλις 2-4 $\mu\text{g/ml}$ βουπιβακαΐνης στο φλεβικό αίμα αρκούν για να προκαλέσουν σπασμούς, χρειάζονται περισσότερα από 10 $\mu\text{g/ml}$ λιδοκαΐνης για το ίδιο αποτέλεσμα.^{96, 97, 98, 99}

Ο Albright δημοσίευσε το 1979 ένα άρθρο για τη σοβαρότητα της τοξικής επίδρασης της βουπιβακαΐνης στο καρδιαγγειακό σύστημα μετά από κατά λάθος ενδοφλέβια χορήγηση και αυτό αποτέλεσε έναυσμα για την ανάπτυξη νέων, μακράς διάρκειας δράσης, τοπικών αναισθητικών όπως η ροπιβακαΐνη (1-propyl-2,6-pipecoloxylidide), που είναι το S(-) εναντιομερές της βουπιβακαΐνης και το πρώτο τοπικό αναισθητικό που κυκλοφόρησε ως αμιγές S- στερεοϊσομερές. Η καρδιοτοξικότητα της βουπιβακαΐνης οφείλεται στην επίδρασή της στη συσταλτικότητα, τον αυτοματισμό, την ρυθμικότητα και την αγωγιμότητα του καρδιακού μυός. Οφείλεται και στην αναστολή των διαύλων νατρίου κυρίως όμως στην αναστολή των διαύλων ασβεστίου.^{96, 97}

Η αρρυθμογόνος δράση της βουπιβακαΐνης συνίσταται στην πρόκληση κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής. Καταστέλλει την ταχεία φάση του καρδιακού δυναμικού ενεργείας και παρατείνει την ανερέθιστη περίοδο ευνοώντας έτσι την επιβράδυνση της αγωγής και τις αρρυθμίες επανεισόδου. Ακόμη φαίνεται πως η αρρυθμογόνος δράση της είναι ως ένα βαθμό κεντρικά προκαλούμενη όπως φάνηκε από την έγχυση βουπιβακαΐνης στον εγκέφαλο πειραματόζωων.^{100, 101, 102}

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή μας, ρόλο παίζει και η ταχύτητα αποσύνδεσης του φαρμάκου από τους υποδοχείς (fast in – slow out για τη βουπιβακαΐνη). Πολλές από τις καρδιοτοξικές δράσεις της βουπιβακαΐνης παρατηρήθηκαν σε επίτοκες μετά από κατά λάθος ενδοφλέβια χορήγηση και φάνηκε ότι ενισχύονται από την υπερκαπνία, την οξέωση και την υποξία. Η ανάνηψη μετά την καρδιοτοξική δράση της βουπιβακαΐνης είναι δύσκολη και σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η καρδιοτοξικότητα της βουπιβακαΐνης παρουσιάζει στερεοειδικότητα. Το R εναντιομερές έχει

τέσσερις φορές πιο παρατεταμένο χρόνο αποσύνδεσης στη φάση της διαστολής του καρδιακού μυ. ¹⁰³⁻¹⁰⁷

Η νευροτοξικότητα των τοπικών αναισθητικών σπάνια οδηγεί σε βλάβη του νεύρου και καταδείχθηκε κυρίως στο εργαστήριο σε ισχιακά νεύρα βατράχων. Συνήθως απαιτείται μετατραυματική νευροπάθεια, συνεχής υπαραχνοειδή αναισθησία με υπερβαρικά διαλύματα ή απευθείας έγχυση 2-χλωροπροκαΐνης. ¹⁰⁹⁻¹¹³

Η μυοτοξικότητα που οδηγεί σε νέκρωση των μυών είναι σπάνια και συνήθως αναστρέφεται 2 εβδομάδες μετά την έγχυση. ¹¹³

Οι αλλεργικές αντιδράσεις στη βουπιβακαΐνη είναι σπάνιες και οφείλονται είτε στα συντηρητικά είτε στην επινεφρίνη που περιέχουν τα διαλύματα.

ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Η ροπιβακαΐνη έχει ενδιάμεση τιμή ηπατικής απέκκρισης περίπου 0,4. Η ροπιβακαΐνη εμφανίζει έντονο μεταβολισμό βασικά με αρωματική υδροξυλίωση. Συνολικά το 86% της δόσης απεκκρίνεται με τα ούρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, από την οποία μόνο το 1% περίπου απεκκρίνεται αμετάβλητο.

Ο κύριος μεταβολίτης είναι η 3-hydroxy-roprivacaine, περίπου 37% του οποίου απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως συζευγμένος. Η απέκκριση στα ούρα του 4-hydroxy-roprivacaine, του N-dealkylated μεταβολίτη και του 4-hydroxy-dealkylated υπολογίζεται σε 1-3%. Το άθροισμα της συζευγμένης και μη συζευγμένης 3-hydroxy-roprivacaine δίνει μόνο ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Μια παρόμοια εικόνα μεταβολιτών έχει βρεθεί σε παιδιά άνω του ενός έτους. ⁹⁷

Δεν υπάρχει απόδειξη για in vivo ρακεμοποίηση της ροπιβακαΐνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ροπιβακαΐνης έχουν ως εξής: αλλεργικές αντιδράσεις στα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου, που όμως είναι σπάνιες, νευροπάθεια και δυσλειτουργία της σπονδυλικής στήλης (π.χ σύνδρομο πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας, αραχνοειδίτις, σύνδρομο ιππουρίδος) που μπορούν σε σπάνιες περιπτώσεις να έχουν μόνιμες συνέπειες.

Οξεία συστηματική τοξικότητα: η ροπιβακαΐνη μπορεί να προκαλέσει οξείες τοξικές αντιδράσεις μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων ή από ενδοαγγειακή ένεση. Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν: από το κεντρικό νευρικό σύστημα οπτικές και ακουστικές διαταραχές, περιστοματική αιμωδία, ζάλη, αίσθημα νυγμών, αίσθημα κενού της κεφαλής και παραισθησία. Δυσαρθρία, μυϊκή δυσκαμψία και μυϊκές συσπάσεις είναι σοβαρότερα συμπτώματα και μπορεί να ακολουθηθούν από γενικευμένους σπασμούς, απώλεια αισθήσεων και σπασμούς επιληψίας grand mal.

Υποξία και υπερκαπνία παρουσιάζονται ταχύτατα λόγω της αυξημένης μυϊκής δραστηριότητας και παρατείνουν την τοξική δράση του τοπικού αναισθητικού. Από το καρδιαγγειακό συνήθως εμφανίζονται υπόταση, αρρυθμίες, βραδυκαρδία ακόμα και καρδιακή ανακοπή. Στα παιδιά οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ναυτία, ο έμετος, ο κνησμός και η κατακράτηση ούρων.^{114,115}

ΛΕΒΟΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Η λεβοβουπιβακαΐνη μεταβολίζεται πλήρως στο ήπαρ και δεν αποβάλλεται αναλλοίωτη από τα ούρα. Δεν ανιχνεύεται αναλλοίωτη λεβοβουπιβακαΐνη από τα ούρα ή τα κόπρανα. Η 3-υδροξυλεβοβουπιβακαΐνη, ένας μείζονας μεταβολίτης της λεβοβουπιβακαΐνης, απεκκρίνεται στα ούρα με τη μορφή γλυκουρονικού οξέως και συζευγμένωνθειικών εστέρων. Στο μεταβολισμό της σε δεσβουτυλ-λεβοβουπιβακαΐνη και 3-υδροξυλεβοβουπιβακαΐνη μεσολαβούν τα ισοένζυμα CYP 3A4 και CYP1A2 αντίστοιχα (μικροσωμιακά ένζυμα ήπατος).

Προσοχή πρέπει να δοθεί όταν χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που αναστέλλουν αυτά τα δύο ένζυμα όπως η κετοκοναζόλη και οι μεθυλξανθίνες. Επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικούς παράγοντες με τοπική αναισθητική δράση όπως μεξιλετίνη ή αντιαρρυθμικά κατηγορίας III μπορεί να εμφανιστεί συνέργεια και αθροιστική δράση. Οι μελέτες δείχνουν πως ο μεταβολισμός της λεβοβουπιβακαΐνης είναι παρόμοιος με αυτόν της βουπιβακαΐνης.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση η επανάκτηση της λεβοβουπιβακαΐνης ήταν ποσοτική με συνολικό μέσο όρο 95%, 74% στα ούρα και 21% στα κόπρανα. Δεν υπάρχουν στοιχεία για *in vivo* μετατροπή της λεβοβουπιβακαΐνης σε ρακεμικό μίγμα.

Σχετικά με την τοξικότητα της λεβοβουπιβακαΐνης, έρευνα των Groban et al ανέδειξε ότι η θνησιμότητα από υπερδοσολογία τοπικού αναισθητικού σε σκύλους ήταν 50% για τη βουπιβακαΐνη και 30% για τη λεβοβουπιβακαΐνη. Η έκβαση μετά την αναζωογόνηση ήταν ανεξάρτητα από τη χρήση ή όχι αδρεναλίνης, καλή για το 50% των πειραματόζωων για τη βουπιβακαΐνη και 70% για την ομάδα της λεβοβουπιβακαΐνης.

Μελέτες εμβρυϊκής τοξικότητας σε αρουραίους έδειξαν αυξημένη συχνότητα διόγκωσης της νεφρικής πυέλου, διευρύνσεις της ρινικής κοιλότητας και υπεράριθμες θωρακοσφυϊκές πλευρές σε επίπεδα έκθεσης ίδιου εύρους με τα επίπεδα που επιτυγχάνονται κατά την κλινική χρήση. Δεν εμφανίστηκαν διαμαρτίες διάπλασης σχετιζόμενες με τη θεραπεία.

Η λεβοβουπιβακαΐνη δεν ήταν γονοτοξική σε μία συνήθη σειρά δοκιμών μεταλλαξιογένεσης και πρόκλησης κατακερματισμού γονιδίων. Δεν έχει διεξαχθεί έλεγχος καρκινογένεσης.^{79,80,84}

1.2.4 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ, ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ ΚΑΙ ΛΕΒΟΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗΣ

ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Αντενδείξεις χορήγησης βουπιβακαΐνης αποτελούν: η γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο, η πορφυρία και κάθε περίπτωση που δεν επιτρέπεται η υπαραχνοειδής αναισθησία. Δεν χρησιμοποιείται σε ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία λόγω του κινδύνου συστηματικών τοξικών αντιδράσεων από την κατά λάθος διαρροή βουπιβακαΐνης από την αιμοστατική ταινία (tourniquet). Επίσης η βουπιβακαΐνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στον παρατραχηλικό αποκλεισμό στη μαιευτική.

Μπορεί να χορηγηθεί κατά την κύηση ή τη γαλουχία κατόπιν συνεννόησης με το μαιευτήρα. Επίσης όταν χορηγείται σε αθλητές πρέπει να ενημερώνονται ότι περιέχει ουσίες που μπορεί να δώσουν θετική αντίδραση σε εξετάσεις για χρήση αναβολικών ουσιών.

Οι κεφαλαλγίες είναι συχνές ειδικά σε νέα άτομα οι περισσότερες από τις οποίες αποφεύγονται με τη χρήση λεπτής βελόνης. Μόνο η κατά λάθος ενδοφλέβια έγχυση της βουπιβακαΐνης μπορεί να εκθέσει τον ασθενή σε κίνδυνο τοξικότητας. Τα συμπτώματα που πρέπει να εγείρουν υπόνοιες για υπερδοσολογία είναι: άγχος, νευρική κατάσταση, χάσημα, τρόμος, έμετος, ναυτία, ακατάσχετη επιθυμία για ομιλία, νυσταγμός, καρδιακές αρρυθμίες και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν σπασμοί και προβλήματα αγωγιμότητας.^{116, 117, 118}

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το σκεύασμα Bupivacaine 5mg/ml σε φύσιγγες των 5 ml / Baxter ΕΛΛΑΣ.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της βουπιβακαΐνης απεικονίζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3 : Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών Βουπιβακαΐνης.

Συχνότητα	Σύστημα	Συμπτώματα
Συνήθη (>1/100-<1/10)	ΚΝΣ Κυκλοφορικό	Κεφαλαλγία Βραδυκαρδία-υπόταση
Σπάνια (>1/10000-<1/1000)	Γενικά Κυκλοφορικό ΚΝΣ	Αλλεργικές αντιδράσεις αναφυλακτικό σοκ Καταστολή μυοκαρδίου/ανακοπή Απώλεια συνείδησης- επιληπτικές κρίσεις (με την απόλυτη ή σχετική υπερδοσολογία)

ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Οι αντενδείξεις χορήγησης ροπιβακαΐνης είναι: υπερευαισθησία σε τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου, οι αντενδείξεις διενέργειας περιοχικής αναισθησίας γενικότερα, η ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία, ο παρατραχηλικός αποκλεισμός στη μαιευτική και η υποογκαιμία.^{114, 115}

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ροπιβακαΐνης ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους συνοψίζονται στον πίνακα 4 που ακολουθεί:

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες Ροπιβακαΐνης ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους.

Πολύ Συχνά (1/10)	Αγγειακές Γαστρεντερικές	Υπόταση Ναυτία
Συνήθης (1/100)	Νευρικές Γαστρεντερικές Καρδιακές Ουροποιητικό Γενικές	αλαλγία,παραίσθησία,ζάλη Έμετος Βραδυκαρδία, ταχυκαρδία Κατακράτηση ούρων Ανοδος θερμοκρασίας , ρίγη
Ασυνήθης (1/1000) Σπάνια	Διαταραχές νευρικού συστήματος Ψυχιατρικές διαταραχές Διαταραχές νευρικού συστήματος προχωρημένες	Υπαισθησία Άγχος Σπασμοί /άπνοια/ ανάγκη μηχανικού αερισμού

ΛΕΒΟΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Η λεβοβουπιβακαΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδοραχιαία σε συγκέντρωση ως 15mg (3ml). Η μυική χάλαση που επιτυγχάνεται είναι μέτρια έως πλήρης.^{119, 120}

Είναι οι γενικές αντενδείξεις εφαρμογής περιοχικής αναισθησίας ανεξάρτητα από το τοπικώς χρησιμοποιούμενο αναισθητικό. Τα διαλύματα λεβοβουπιβακαΐνης αντενδείκνυνται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα τοπικά αναισθητικά τύπου αμιδίου.

Τα διαλύματα της λεβοβουπιβακαΐνης δεν ενδείκνυνται για ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία (Bier's block).

Τα διαλύματα λεβοβουπιβακαΐνης αντενδείκνυνται σε ασθενείς με σοβαρή υπόταση όπως καρδιογενές ή υποογκαιμικό shock.

Το διάλυμα συγκέντρωσης 7,5 mg/ml δεν ενδείκνυται για χρήση στη μαιευτική λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρδιοτοξικότητας.

Τα διαλύματα λεβοβουπιβακαΐνης αντενδείκνυνται επίσης και στην παρακολπική αναισθησία στη γυναικολογία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες αλλά μπορεί να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα υπερδοσολογίας ή λόγω λανθασμένης ενδοαγγειακής χορήγησης και μπορεί να είναι σοβαρές.

Η κατά λάθος ενδοραχιαία ένεση μεγάλης ποσότητας τοπικού αναισθητικού μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη νωτιαία αναισθησία, πιθανώς συνοδευόμενη από άπνοια, υπόταση, απώλεια συνειδήσεως.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της λεβοβουπιβακαΐνης είναι υπόταση (22%), ναυτία (13%), αναιμία (11%), μετεγχειρητικός πόνος (8%), έμετος (8%), πόνος στην πλάτη (7%), πυρετός (6%), ζάλη (6%) και κεφαλαλγία (5%).¹¹²

Από τις επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα αναφέρονται αιμωδίες της γλώσσας, ζάλη, ίλιγγος, θάμβος και μυϊκός σπασμός που ακολουθείται από αναπνευστική ανακοπή.

Οι καρδιαγγειακές επιδράσεις σχετίζονται με την καταστολή του συστήματος διεγερσιμότητας και συσταλτικότητας του μυοκάρδιου. Αυτό οδηγεί σε ελαττωμένο όγκο παλμού, υπόταση και αλλαγές στο

ηλεκτροκαρδιογράφημα που υποδηλώνουν καρδιακό αποκλεισμό, βραδυκαρδία ή κοιλιακές ταχυαρρυθμίες που μπορεί να οδηγήσουν σε ανακοπή. Συνήθως των συμπτωμάτων του καρδιαγγειακού προηγούνται συμπτώματα από το ΚΝΣ όπως σπασμοί, αλλά σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να συμβεί καρδιακή ανακοπή χωρίς πρόδρομα συμπτώματα από το ΚΝΣ.^{69, 121-125}

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες λεβοβουπιβακαίνης ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους σε δείγμα 509 ασθενών.

Συχνή	Υπόταση (19,6%)
Συνήθης	Ναυτία (8,3%) Αναιμία (9,6%) Πόνος στην οσφύ (5,7%) Πυρετός (6,5%)
Ασυνήθης / Σπάνια	Ταχυκαρδία (1,8%) Επίσχεση (1,2%) Υπέρταση (1,0%) Αϋπνία (1,2%)

1.3 ΣΚΟΠΟΣ

Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα προκύπτει ότι ο αριθμός των κλινικών ερευνών που συγκρίνουν τα τρία τοπικά αναισθητικά (βουπιβακαΐνη, ροπιβακαΐνη και λεβοβουπιβακαΐνη), είναι περιορισμένος.

Η ροπιβακαΐνη και η λεβοβουπιβακαΐνη είναι παράγωγα της βουπιβακαΐνης. Η παρασκευή τους στηρίχθηκε στις παρατηρήσεις και το γεγονός ότι η βουπιβακαΐνη είναι ρακεμικό μίγμα δυο οπτικά ενεργών ισομερών του S και του R. Η Ροπιβακαΐνη αποτελεί το S (-) εναντιομερές της βουπιβακαΐνης και η λεβοβουπιβακαΐνη το αμιγώς S (-) ισομερές της βουπιβακαΐνης. Τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της λεβοβουπιβακαΐνης είναι παρόμοια με αυτά της βουπιβακαΐνης. Οι κλινικές μελέτες που αφορούν στην χρήση της στην υπαραχοειδή αναισθησία είναι περιορισμένες.

Σκοπός αυτής της κλινικής μελέτης είναι να συγκρίνει τόσο την αποτελεσματικότητα (έναρξη κινητικού και αισθητικού αποκλεισμού και διάρκεια δράσης), όσο και την ασφάλεια (συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το καρδιαγγειακό, το κεντρικό νευρικό κά συστήματα) στην υπαραχοειδή αναισθησία, του διαλύματος βουπιβακαΐνης 5mg/ml, της ροπιβακαΐνης 5mg/ml και της λεβοβουπιβακαΐνης 5mg/ml, σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής.

Ο πίνακας 6 δείχνει την επίδραση των χαρακτηριστικών των τοπικών αναισθητικών (pKa και ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος) στη διάρκεια δράσης τους.

Πίνακας 6: Σχέση της pKa και του ποσοστού σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και της διάρκειας δράσης των τοπικών αναισθητικών

pKa	ΤΟΠΙΚΟ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟ	% ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ (μέσος όρος / λεπτά)
7,7	Ετιδοκαΐνη	95	700
8,1	Βουπιβακαΐνη	95	600
8.09	Λεβοβουπιβακαΐνη	97	650
8.0	Ροπιβακαΐνη	94	400
7,7	Λιδοκαΐνη	65	100
7,7	Πριλοκαΐνη	55	90

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.0 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η έρευνα έγινε μετά από έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας του νοσοκομείου και με τη γραπτή συγκατάθεση των ασθενών. Μελετήθηκαν 120 ασθενείς ηλικίας 39 – 67 ετών, ASA I-III που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις κάτω κοιλίας (πλαστική αποκατάσταση βουβωνοκήλης και κισσοκήλη) με υπαραχνοειδή αναισθησία.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία ($\Delta\text{M}\Sigma > 29\text{kg/m}^2$), η χρήση ναρκωτικών, η κατάχρηση αλκοολούχων ποτών, οι νευρομυϊκές παθήσεις, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας και η μυασθένεια, οι παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος που δυσχεραίνουν τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς αναισθησίας, όπως η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η εκσεσημασμένη κυφοσκολίωση, καθώς και το ιστορικό αλλεργίας στις υπό μελέτη ουσίες.

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες των σαράντα ατόμων σε κάθε ομάδα. Η επιλογή έγινε ως εξής: σε κάθε ασθενή δίνονταν για να διαλέξει τρεις πανομοιότυποι λευκοί φάκελοι, που έγραφαν ο ένας βουπιβακαΐνη, ο άλλος ροπιβακαΐνη και ο τρίτος λεβοβουπιβακαΐνη. Η μελέτη ήταν ανοιχτή, δηλαδή ο αναισθησιολόγος γνώριζε ποιο φάρμακο χορηγεί σε κάθε ασθενή.

Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκε φλεβοκαθετήρας μεγέθους 18G και χορηγήθηκαν 500 ml διαλύματος Ringer's Lactated και 3 mg μιδαζολάμης ενδοφλεβίως ως προαναισθητική καταστολή. Το σύνθηρες monitoring περιελάμβανε παλμική οξυμετρία, ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση (απαγωγή II) και αναίμακτη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (DINAMAP, Johnson and Jonhson) κάθε πέντε λεπτά και μέχρι το τέλος της επέμβασης.

Η υπαραχνοειδής αναισθησία γινόταν μετά από αποστείρωση της περι την οσφύ περιοχής με οινόπνευμα, βενζίνη και διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης 10% και διήθηση του δέρματος με διάλυμα λιδοκαΐνης 2%. Η παρακέντηση της σκληράς μήνιγγας πραγματοποιήθηκε με μέση προσπέλαση με βελόνη 25G High Flow Whitakers (Bekston Dickinson and Co, Franklin Lakes, NJ) σε αριστερή πλάγια θέση στο μεσοσπονδύλιο διάστημα O3-O4. Μετά την

ελεύθερη εκροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού χορηγούνταν το εκάστοτε διάλυμα του τοπικού αναισθητικού με σύριγγα Luer-lock.

Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκαν τα σωματομετρικά τους στοιχεία, καθώς και η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) και η καρδιακή συχνότητα (ΚΣ) πριν τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς έγχυσης και τις χρονικές στιγμές 5, 10, 20, 30, 40 min μετά τη διενέργειά της, στο τέλος της επέμβασης καθώς και 1 ώρα μετά τη λήξη της.

Υποτασικά επεισόδια (ελάττωση της ΜΑΠ σε τιμές κάτω από 60 mmHg) αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση τμηματικών δόσεων εφεδρίνης 5 mg μέχρι την αποκατάσταση της πίεσης. Βραδυκαρδικά επεισόδια (ελάττωση της καρδιακής συχνότητας κάτω από 50 σφύξεις) αντιμετωπίστηκαν με 0,5 mg ατροπίνης. Όταν ο κορεσμός SpO₂ μειωνόταν κάτω από 93% χορηγούταν οξυγόνο με μάσκα Venturi 40%. Καταγράφονταν τα επεισόδια βραδυκαρδίας (σφύξεις <50/min), υπότασης (ΜΑΠ < 60 mmHg), ναυτίας, εμέτου και ρίγους, καθώς και η ανάγκη για χορήγηση αγγειοσυσπαστικού (εφεδρίνη), ατροπίνης και οξυγόνου.

Ο αμφοτερόπλευρος αισθητικός αποκλεισμός ελέγχθηκε με τη μέθοδο του νυγμού δια βελόνης, με κεφαλική προς ουραία πορεία, κάθε 5 λεπτά μετά τη χορήγηση του τοπικού αναισθητικού μέχρι την πλήρη υποχώρησή του. Η εξέταση του αισθητικού αποκλεισμού άρχιζε από το Θ3-Θ4 δερμοτόμιο. Τα Α5-Α6 δερμοτόμια της δεξιάς πλευράς (εξωτερική επιφάνεια βραχίονα και πήχη) χρησιμοποιήθηκαν ως σημεία αναφοράς για τη φυσιολογική αισθητικότητα. Οι ασθενείς ερωτούνταν εάν αισθάνονταν το νυγμό στα υπό εξέταση δερμοτόμια. Εάν ναι, ερωτούνταν εάν ο νυγμός ήταν ίδιος ή ασθενέστερος από εκείνον στα σημεία αναφοράς. Καταγράφονταν η χρονική στιγμή κατά την οποία οι ασθενείς δεν αισθάνονταν το νυγμό στα υπό εξέταση δερμοτόμια για την αξιολόγηση της πλήρους εγκατάστασης του αισθητικού αποκλεισμού, καθώς και η αρχόμενη αίσθηση του νυγμού για την αξιολόγηση της υποχώρησής του.

Η εγκατάσταση και η πρόοδος του κινητικού αποκλεισμού του κοιλιακού τοιχώματος και των μυών των κάτω άκρων ελέγχθηκαν με τη χρήση της

τροποποιημένης κλίμακας Bromage (0=κανένας αποκλεισμός, 1=δυνατότητα κάμψης του γόνατος, 2= δυνατότητα κάμψης της ποδοκνημικής, 3=πλήρης αποκλεισμός). Η καταγραφή γινόταν κάθε 5 λεπτά μετά την ένεση του τοπικού αναισθητικού μέχρι την πλήρη επαναφορά της μυϊκής ισχύος στα κάτω άκρα.

Σε όλους τους ασθενείς καταγράφονταν η έναρξη, η διάρκεια και ο χρόνος υποχώρησης του κινητικού αποκλεισμού, καθώς και το ύψος, η έναρξη, η διάρκεια και ο χρόνος υποχώρησης κατά 2 δερμοτόμια του αισθητικού αποκλεισμού.

Μετά το πέρας της επέμβασης οι ασθενείς μεταφέρονταν στην ανάνηψη. Όταν η αισθητικότητα στο νυγμό δια βελόνης είχε επανέλθει στο I2 δερμοτόμιο (περίνεο, οπίσθια επιφάνεια μηρού) ο ασθενής καλείτο να σταθεί όρθιος χωρίς βοήθεια. Αν το κατόρθωνε, καλείτο να ουρήσει. Αν δε μπορούσε να σταθεί όρθιος ή να ουρήσει, οι δοκιμασίες επαναλαμβάνονταν κάθε 15 λεπτά μέχρι να είναι εφικτές.^{126,127} Σε όλους τους ασθενείς γινόταν καταγραφή του χρόνου που μεσολάβησε από την επαναφορά της αισθητικότητας στο I2 δερμοτόμιο μέχρι την επίτευξη της όρθιας θέσης και της ούρησης.

Στον πίνακα 7 απεικονίζεται η κλίμακα Bromage για την αξιολόγηση του κινητικού αποκλεισμού.

Πίνακας 7: Κλίμακα Bromage για την αξιολόγηση του κινητικού αποκλεισμού

ΚΙΝΗΣΗ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	ΒΑΘΜΟΙ
•Κανένας κινητικός αποκλεισμός Πλήρης κίνηση όλων των αρθρώσεων	0
•Πλήρης ή μερική αδυναμία κάμψης της άρθρωσης του γόνατος / αδυναμία αντίστοιχης κίνησης στην κατ'ισχίον άρθρωση	1
•Δυνατότητα κάμψης της ποδοκνημικής όχι όμως και του γόνατος	2
•Καμία κινητικότητα σε ισχίο, γόνατο, ποδοκνημική	3

Στον πίνακα 8 περιγράφεται το πρωτόκολλο για την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο (τροποποιημένο PADSS).

Πίνακας 8: Πρωτόκολλο για την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο (τροποποιημένο PADSS). Ασθενείς με σκορ >9 κρίνονται ικανοί για έξοδο από το νοσοκομείο.

Ζωτικά σημεία	
2	20% των προεγχειρητικών τιμών
1	20-40% των προεγχειρητικών τιμών
0	40% των προεγχειρητικών τιμών
Δραστηριότητα Επίπεδο συνείδησης	
2	Προσανατολισμένος και σταθερό βάδισμα
1	Προσανατολισμένος ή σταθερό βάδισμα
0	Τίποτα από τα δύο
Πόνος, Ναυτία, Έμετος	
2	Ελάχιστου βαθμού
1	Μετρίου βαθμού
0	Σοβαρού βαθμού
Αιμορραγία	
2	Ελάχιστη
1	Μέσης βαρύτητας
0	Σοβαρή
Ισοζύγιο υγρών	
2	Λήψη υγρών από το στόμα και ούρηση
1	Λήψη υγρών από το στόμα ή ούρηση
0	Τίποτα από τα δύο

Η ομάδα Α περιλάμβανε σαράντα ασθενείς, (Nα=40), ASA I-III ηλικίας 39-67 ετών, που υποβλήθηκαν σε διάφορες επεμβάσεις με περιοχική, υπαραχνοειδή, αναισθησία με βουπιβακαΐνη. Ακολουθώντας ακριβώς τις ίδιες διαδικασίες η δεύτερη ομάδα (Nβ=40) έλαβε υπαραχνοειδώς 3ml (15mg) διαλύματος ροπιβακαΐνης 0,5% (5mg/ml). Ακολουθώντας πανομοιότυπη διαδικασία όπως και στις δύο προηγούμενες ομάδες η ομάδα Γ (Nγ=40) έλαβε 3ml (15mg) διαλύματος λεβοβουπιβακαΐνης 0,5%.

2.1 Σωματομετρικά στοιχεία των ασθενών των τριών ομάδων (Α- Βουπιβακαΐνη, Β- Ροπιβακαΐνη και Γ- Λεβοβουπιβακαΐνη)

Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών των τριών ομάδων φαίνονται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9: Σωματομετρικά στοιχεία ασθενών της ομάδας Α- Βουπιβακαΐνης, Β- Ροπιβακαΐνης και Γ- Λεβοβουπιβακαΐνης

	Ομάδα Α Βουπιβακαΐνη $x \pm SD$	Ομάδα Β Ροπιβακαΐνη $x \pm SD$	Ομάδα Γ Λεβοβουπιβακαΐνη $x \pm SD$
Ηλικία (έτη)	53±14	55±12	57±10
Βάρος (kg)	73±13	67±11	70±9
Ύψος (cm)	169±9	166±5,5	165±9.3
ΔΜΣ (Kg/m ²)	26±3	24±2,7	26±4.7
Φύλο (άρρενες/θήλεα)	26/14	25/15	24/16
ASA I/II/III	36/3/1	36/4/0	35/5/0
Διάρκεια επέμβασης (min)	60±25	62±19	59± 30

$x \pm SD$ = μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS (version 10, 1 Chicago Illinois), και οι αναγραφόμενες τιμές είναι μέση τιμή + σταθερή απόκλιση, (mean + SD). Οι μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή σύμφωνα με τον έλεγχο Kolmogorov – Smirnov αναλύθηκαν με παραμετρικές δοκιμασίες, ενώ όσες ακολουθούσαν μη κανονική κατανομή αναλύθηκαν με μη παραμετρικές δοκιμασίες. Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών επεξεργάστηκαν με τη δοκιμασία Frequencies. Η ανάλυση των ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΜΑΠ, ΚΣ, PADSS, έγινε με τη μέθοδο ANOVA Repeated Measures με διόρθωση κατά Bonferroni.

Η ανάλυση του χρόνου έναρξης, του ύψους και της διάρκειας τόσο του κινητικού όσο και του αισθητικού αποκλεισμού, καθώς και η χορήγηση αγγειοσύσπασης ή ατροπίνης, έγινε με τη δοκιμασία χ^2 ή student's t test. Η ανάλυση των επιπλοκών (ναυτία, έμετος, σπασμοί, ρίγη) έγινε με τη δοκιμασία Fischer's exact. Ο χρόνος μέτρησης του τροποποιημένου PADSS αναλύθηκε με τη δοκιμασία Mann – Whitney. Το $p < 0,05$ θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντικό.

3.0 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Περιγραφή σωματομετρικών στοιχείων των ομάδων βουπιβακαίνης, ροπιβακαίνης, λεβοβουπιβακαίνης

Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών των τριών ομάδων απεικονίζονται στον πίνακα 10.

Πίνακας 10: Σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών της ομάδας της βουπιβακαίνης, της ροπιβακαίνης και της λεβοβουπιβακαίνης και διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης

	ΟΜΑΔΑ Α x ± SD	ΟΜΑΔΑ Β x ± SD	ΟΜΑΔΑ Γ x ± SD
Ηλικία (έτη)	53 ± 14	55±12	57±10
Βάρος (kg)	73±13	67±11	70±9
Ύψος (cm)	169±9	166±5,5	165±9,3
ASA I/II/III	36/3/1	36/4/0	35/5/0
ΔΜΣ (Kg/m ²)	26±3	24±2,7	26±4,7
Φύλο(άρρενες/ θήλεα)	26/14	25/15	24/16
Διάρκεια χειρουργικής επέμβασης (min)	60 ±25	62 ±19	59± 30

x ± SD = μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο φύλο, την ηλικία και τα λοιπά σωματομετρικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων (p <0,05).

3.2 Ανάλυση αιμοδυναμικών παραμέτρων των ασθενών των τριών ομάδων

Στους πίνακες 11,12 και 13 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των μεταβολών της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) και της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ), καθώς και της συστολικής αρτηριακής (ΣΑΠ) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) των τριών υπό μελέτη τοπικών αναισθητικών στις χρονικές στιγμές: πριν τη διενέργεια της υπαραχοειδούς, 5,

10, 20, 30, 40 min μετά τη διενέργειά της, στο τέλος της επέμβασης και 1 ώρα μετά το τέλος της επέμβασης.

Πίνακας 11: Μεταβολές της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ σε mmHg) και της καρδιακής συχνότητας στις τρεις ομάδες των τοπικών αναισθητικών

	ΟΜΑΔΑ Α (ΜΑΠ μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση) (ΚΣ μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση)	ΟΜΑΔΑ Β (ΜΑΠ μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση) (ΚΣ μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση)	ΟΜΑΔΑ Γ (ΜΑΠ μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση) (ΚΣ μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση)
0	109 _± 15 100 _± 15	108 _± 15 102 _± 15	106 _± 11 100 _± 18
1	98 _± 17 80 _± 12	104 _± 17* 80 _± 12	103 _± 14 78 _± 15
2	88 _± 9 75 _± 14	92 _± 15 75 _± 15	96 _± 11 [◇] 75 _± 26
3	81 _± 15 72 _± 25	90 _± 15* 72 _± 19	91 _± 24 [◇] 74 _± 11
4	78 _± 11 74 _± 12	89 _± 9* 70 _± 21	86 _± 11 [◇] 74 _± 12
5	79 _± 8 78 _± 14	86 _± 11* 75 _± 17	88 _± 12 [◇] 77 _± 14
6	84 _± 14 79 _± 12	87 _± 7 79 _± 12	86 _± 14 79 _± 11
7	88 _± 10 75 _± 10	94 _± 14* 75 _± 9	76 _± 17 ^{◇,‡} 75 _± 12

x ± SD : μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

*στατιστικά σημαντική διαφορά με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας βουπιβακαίνης

◇ στατιστικά σημαντική διαφορά με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας ροπιβακαίνης

‡ στατιστικά σημαντική διαφορά με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας ροπιβακαίνης

0= ΜΑΠ και ΚΣ των ασθενών αμέσως πριν τη διενέργεια της υπαραχοειδούς

1= ΜΑΠ και ΚΣ 5 min μετά τη διενέργεια της υπαραχοειδούς

2= ΜΑΠ και ΚΣ 10 min μετά , 3= ΜΑΠ και ΚΣ 20 min

4= ΜΑΠ και ΚΣ 30 min μετά , 5= ΜΑΠ και ΚΣ 40 min μετά

6= ΜΑΠ και ΚΣ στο τέλος της επέμβασης

7= ΜΑΠ και ΚΣ 1 ώρα μετά το τέλος της επέμβασης

Όσον αφορά στη μέση τιμή + τυπική απόκλιση της μέσης αρτηριακής πίεσης, στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των χρονικών στιγμών:

- 1Α και 1Β
- 2Α και 2Γ
- 3Α και 3Β, 3Γ
- 4Α με 4Β και 4Γ
- 5 Α με 5Β και 5Γ
- 7Α με 7Β και 7Γ
- 7Β και 7Γ

Το $p < 0,05$ σε όλες τις συγκρίσεις .

Για τους ασθενείς της κάθε ομάδας ξεχωριστά ισχύει ότι στατιστικά σημαντικές είναι οι διαφορές στη ΜΑΠ μεταξύ:

ΟΜΑΔΑ Α: 0Α και όλων των υπολοίπων, 1Α και όλων των υπολοίπων, της 2Α με την 3Α, την 4Α και την 5Α, της 3Α με την 7Α , της 4Α με την 6Α και την 7Α, της 5Α με την 7Α ($p < 0,05$).

ΟΜΑΔΑ Β: Η 0Β με όλες εκτός της 1Β, η 1Β με όλες τις υπόλοιπες, η 2Β με 5Β , η 5Β με την 7Β και η 6Β με την 7Β. ($p < 0,05$)

ΟΜΑΔΑ Γ: Η 0Γ με όλες εκτός της 1Γ , η 1Γ με όλες τις υπόλοιπες, η 2Γ με 4Γ,5Γ και 6Γ, η 4Γ με την 7Γ, η 5Γ με την 7Γ και η 6Γ με την 7Γ. ($p < 0,05$)

Όσον αφορά τη μέση τιμή + σταθερή απόκλιση της καρδιακής συχνότητας των τριών ομάδων, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε καμία χρονική στιγμή ($p > 0,05$)

Για τους ασθενείς της κάθε ομάδας ισχύουν τα εξής:

ΟΜΑΔΑ Α: στατιστικά σημαντική είναι η διαφορά ανάμεσα στην ΚΣ 0 και όλες τις υπόλοιπες και μεταξύ της ΚΣ 1 και των ΚΣ 3 και ΚΣ 4. ($p < 0,05$)

ΟΜΑΔΑ Β: η ΚΣ 0 με όλες τις υπόλοιπες, η ΚΣ 1 με την ΚΣ3 και την ΚΣ4 , η ΚΣ 3 με την ΚΣ6 και η ΚΣ4 με την ΚΣ 6. ($p < 0,05$)

ΟΜΑΔΑ Γ : η ΚΣ 0 με όλες τις υπόλοιπες. ($p < 0,05$)

Πίνακας 12: Μεταβολές της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) των ασθενών των τριών ομάδων.

	ΣΑΠ(mmHg) Ομάδα A Βουπιβακαΐνη	ΣΑΠ(mmHg) Ομάδα B Ροπιβακαΐνη	ΣΑΠ(mmHg) Ομάδα Γ Λεβοβουπιβακαΐνη
	147 ± 25	145±16*	136±11‡
	127±14	130±11	131±14
	111±15	117±9*	115±11
	105±7	115±11*	112±12 [◇]
	103±17	107±7	102±15
	105±15	103±17	105±17
	113±11	107±13*	107±12 [◇]
	115±7	110±15	113±14

x ± SD : μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

0 = ΣΑΠ των ασθενών αμέσως πριν τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς,

1= 5 min μετά τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς,

2= 10 min μετά , 3= 20 min μετά , 4= 30 min μετά , 5= 40 min μετά ,

6= στο τέλος της επέμβασης,

7= 1 ώρα μετά το τέλος της επέμβασης

*στατιστικά σημαντική διαφορά με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας βουπιβακαΐνης

◇ στατιστικά σημαντική διαφορά με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας βουπιβακαΐνης

‡ στατιστικά σημαντική διαφορά με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας ροπιβακαΐνης

Στατιστικά σημαντικές διαφορές για τη συστολική αρτηριακή πίεση των ασθενών των τριών ομάδων, παρατηρήθηκαν μεταξύ των χρονικών στιγμών:

- 0Α και 0Γ($p < 0,05$),
- 2Α και 2Β ($p < 0,05$),
- 3Α με 3Β και 3Γ($p < 0,05$)
- 0Β και 0Γ($p < 0,05$)
- 6Α με 6Β και 6Γ($p < 0,05$)

Για τους ασθενείς της κάθε ομάδας ξεχωριστά ισχύει ότι στατιστικά σημαντικές είναι οι διαφορές στη ΣΑΠ μεταξύ:

ΟΜΑΔΑ Α: 0Α και όλων των υπολοίπων, 1Α και όλων των υπολοίπων, της 2Α με την 4Α, της 3Α με την 6Α και την 7Α, της 4Α με την 6Α και 7Α, της 5Α με την 6Α και 7Α ($p < 0,05$).

ΟΜΑΔΑ Β: Η 0Β με όλες, η 1Β με όλες τις υπόλοιπες, η 2Β με 4Β, 5Β, 6Β, η 3Β με την 4Β, 5Β και 6Β. ($p < 0,05$)

ΟΜΑΔΑ Γ: Η 0Γ με όλες εκτός της 1Γ, η 1Γ με όλες, η 2Γ με 4Γ, 5Γ και 6Γ, η 3Γ με της 4Γ και 5Γ, η 4Γ με την 7Γ και η 5Γ με την 7Γ. ($p < 0,05$)

Οι μεταβολές της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) των ασθενών των τριών ομάδων απεικονίζεται στον πίνακα 13.

Πίνακας 13: Μεταβολές της διαστολικής αρτηριακής πίεσης των ασθενών των τριών ομάδων.

	ΔΑΠ(mmHg) Ομάδα Α Βουπιβακαΐνη	ΔΑΠ (mmHg) Ομάδα Β Ροπιβακαΐνη	ΔΑΠ (mmHg) Ομάδα Γ Λεβοβουπιβακαΐνη
0	91±15	90±15	91±11
1	83±14	91±17*	90±14 [◇]
2	77±9	80±15	87±12 ^{◇,‡}
3	70±15	81±15*	83±24 [◇]
4	65±11	80±14*	78±11 [◇]
5	67±8	77±10*	77±12 [◇]
6	70±14	75±7	75±14
7	74±9	84±15*	82±19 [◇]

x ± SD : μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

0 = ΔΑΠ των ασθενών αμέσως πριν τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς,

1= 5 min μετά τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς,

2= 10 min μετά , 3= 20 min μετά, 4= 30 min μετά , 5= 40 min μετά ,

6= στο τέλος της επέμβασης,

7= 1 ώρα μετά το τέλος της επέμβασης

*στατιστικά σημαντική διαφορά με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας βουπιβακαΐνης

◇ στατιστικά σημαντική διαφορά με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας βουπιβακαΐνης

‡ στατιστικά σημαντική διαφορά με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας ροπιβακαΐνης

Στατιστικά σημαντικές διαφορές για τη μέση τιμή + τυπική απόκλιση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκαν μεταξύ των χρονικών στιγμών:

- 1Α και 1Β, 1Γ
- 2Α και 2Γ
- 3Α και 3Β, 3Γ
- 4Α και 4Β, 4Γ
- 5Α και 5Β, 5Γ
- 7Α και 7Β, 7Γ
- 2Β και 2Γ

Σε όλες τις συγκρίσεις το $p < 0,05$.

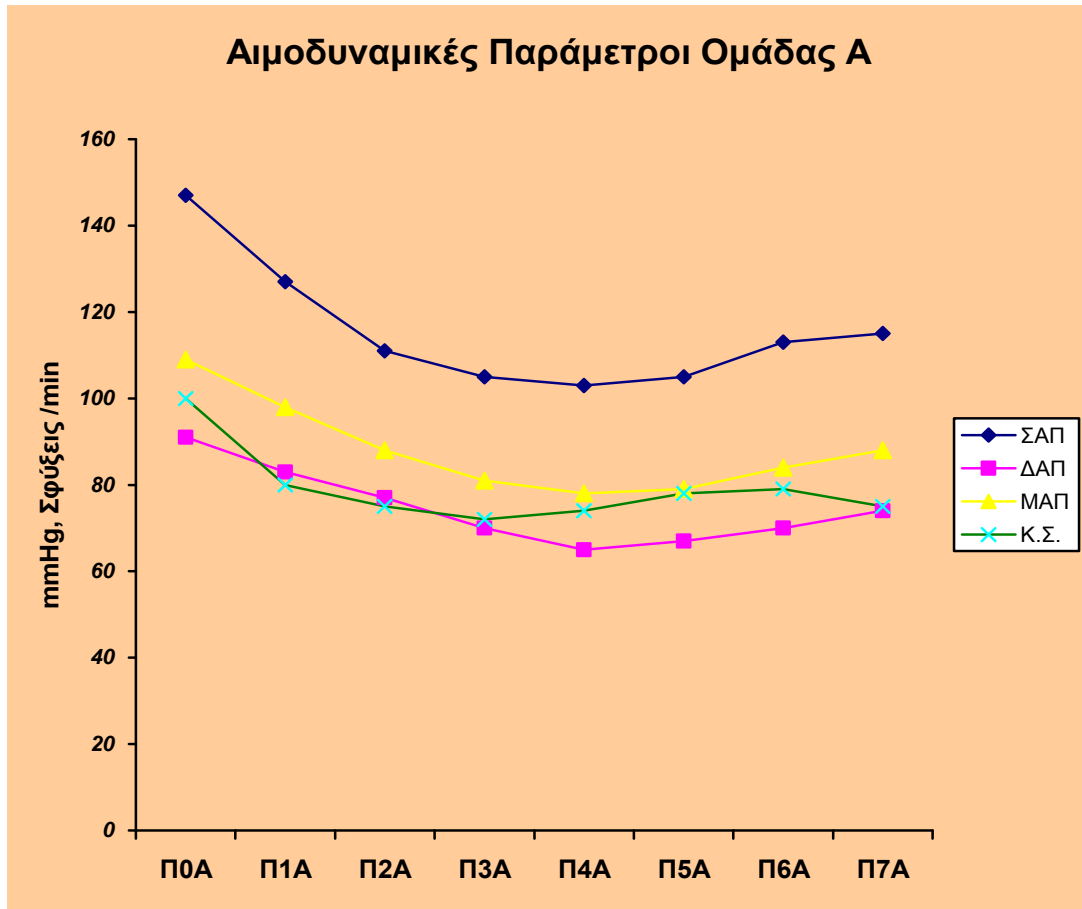
Για τους ασθενείς της κάθε ομάδας ξεχωριστά ισχύει ότι στατιστικά σημαντικές είναι οι διαφορές στη ΔΑΠ μεταξύ:

ΟΜΑΔΑ Α: 0Α και όλων των υπολοίπων, 1Α και όλων των υπολοίπων, της 2Α με την 3Α, την 4Α, την 5Α και την 6Α, της 4Α με την 7Α, της 5Α με την 7Α ($p < 0,05$).

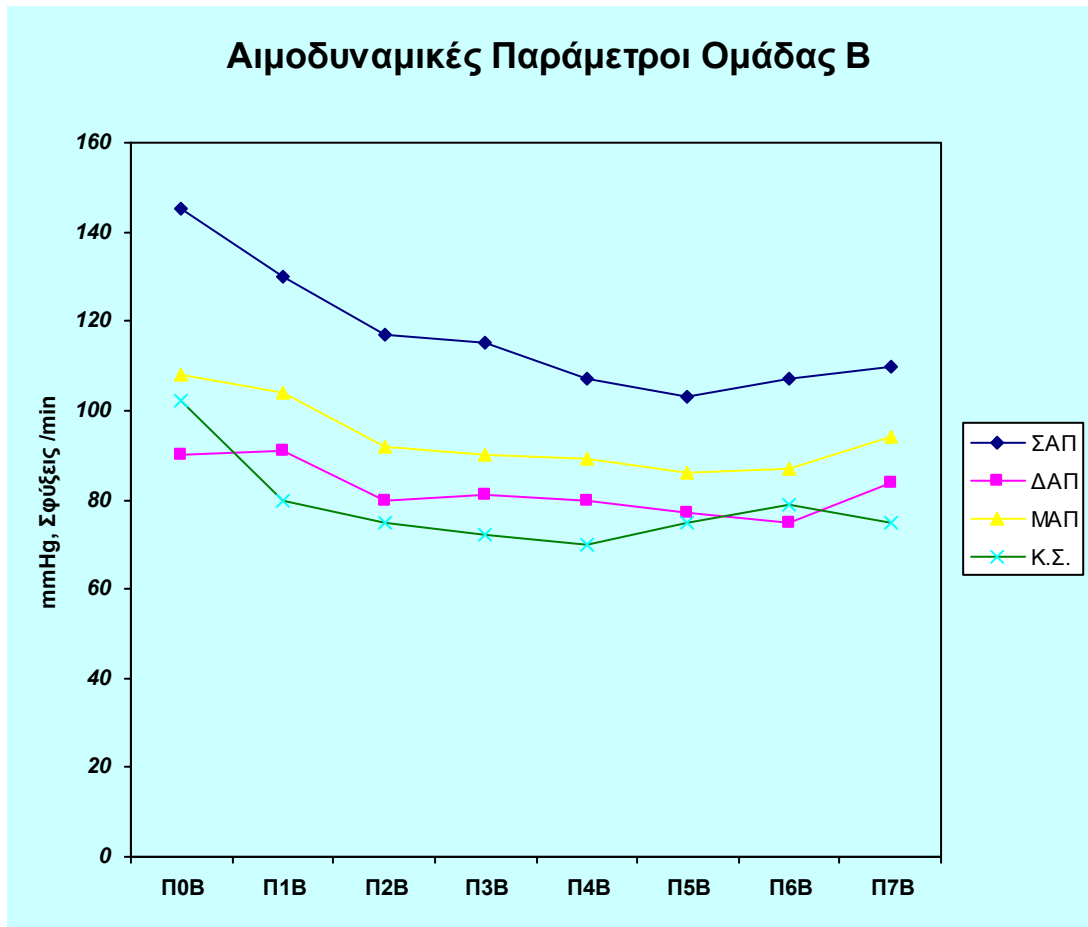
ΟΜΑΔΑ Β: Η 0Β με όλες εκτός της 1Β και της 7Β, η 1Β με όλες τις υπόλοιπες, η 3Β με την 7Β, η 5Β με την 7Β και η 6Β με την 7Β. ($p < 0,05$)

ΟΜΑΔΑ Γ: Η 0Γ με όλες εκτός της 1Γ και 2Γ, η 1Γ με όλες εκτός της 0Γ και της 2Γ, η 2Γ με 4Γ, 5Γ και 6Γ, η 3Γ με της 5Γ και 6Γ. ($p < 0,05$)

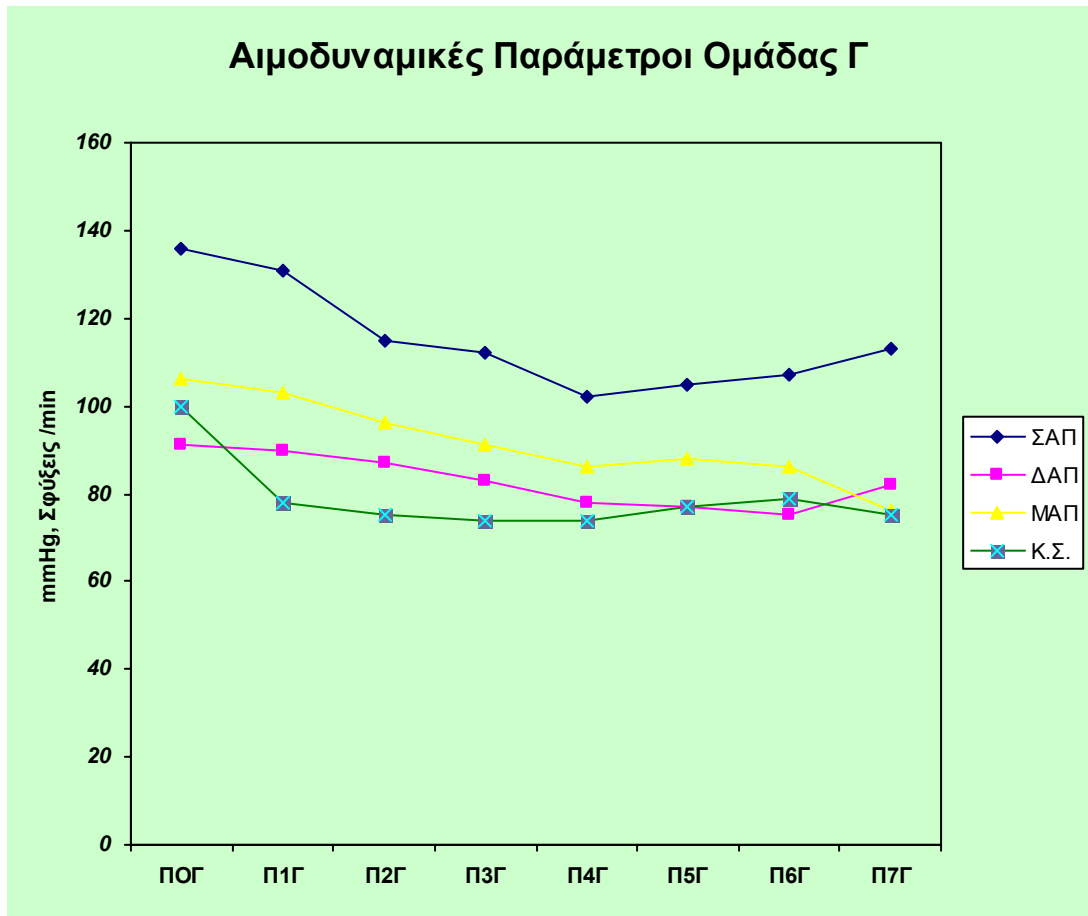
Στις εικόνες 10, 11 και 12 απεικονίζονται σχηματικά οι μεταβολές των αιμοδυναμικών παραμέτρων των ασθενών των τριών ομάδων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.



Εικόνα 10: Σχηματική απεικόνιση μεταβολής των αιμοδυναμικών παραμέτρων (συστολική, διαστολική, μέση αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα) για τους ασθενείς της ομάδας Α –Βουπιβακαΐνη



Εικόνα 11: Σχηματική απεικόνιση της μεταβολής των αιμοδυναμικών παραμέτρων (συστολική, διαστολική, μέση αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα) για τους ασθενείς της ομάδας Β -Ροπιβακαΐνη.



Εικόνα 12: Σχηματική απεικόνιση της μεταβολής των αιμοδυναμικών παραμέτρων (συστολική, διαστολική, μέση αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα) για τους ασθενείς της ομάδας Γ - Λεβοβουπιβακίνη.

3.3-3.5 Έναρξη και διάρκεια κινητικού αποκλεισμού, ύψος αισθητικού αποκλεισμού, έναρξη και διάρκεια αισθητικού αποκλεισμού των ασθενών των τριών ομάδων.

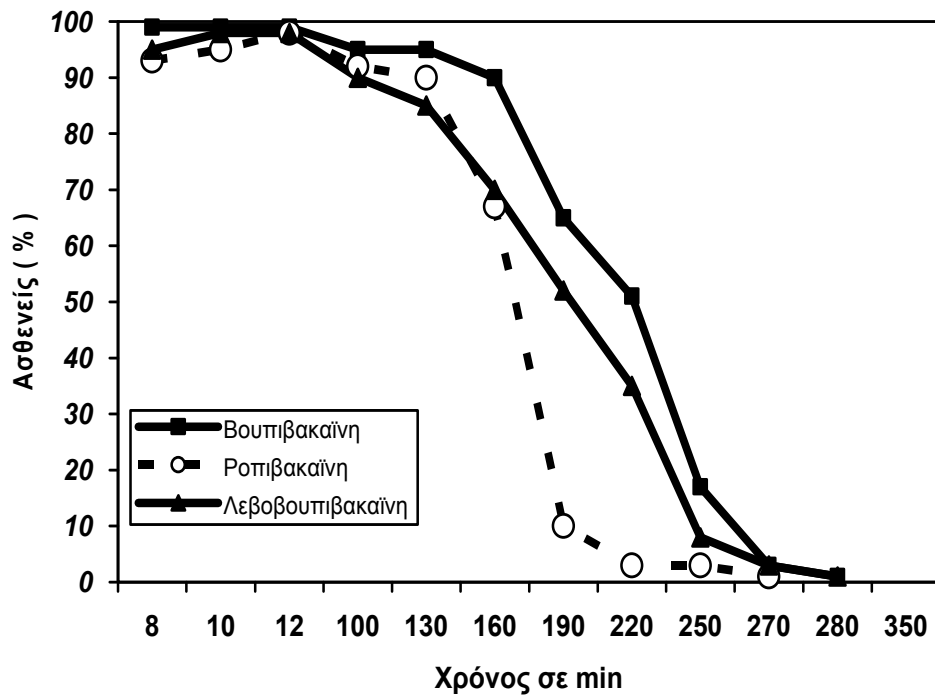
3.3 Έναρξη και διάρκεια κινητικού αποκλεισμού στους ασθενείς των τριών ομάδων

Οι εικόνες 13, 14, 15 και 16, όπως επίσης και ο πίνακας 14 παρουσιάζουν τα χαρακτηριστικά του κινητικού αποκλεισμού στις ομάδες Α (βουπιβακαίνη), Β (ροπιβακαίνη) και Γ (λεβοβουπιβακαίνη).

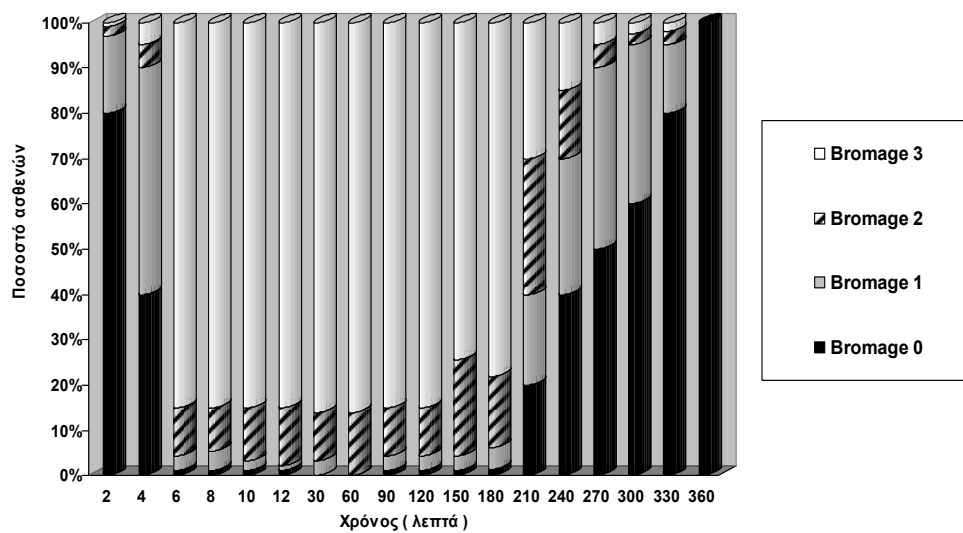
Πίνακας 14: Έναρξη και διάρκεια κινητικού αποκλεισμού καθώς και το ύψος, η έναρξη και η διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού στις τρεις ομάδες.

	ΟΜΑΔΑ Α x± SD	ΟΜΑΔΑ Β x± SD	ΟΜΑΔΑ Γ x± SD
Έναρξη κινητικού αποκλεισμού (min)	8±5	12± 5	11± 7
Διάρκεια κινητικού αποκλεισμού(min)	278 ±70	269± 20	277± 50
Ύψος αισθητικού αποκλεισμού	Θ8± 2	Θ8± 2	Θ8± 2
Έναρξη αισθητικού αποκλεισμού(min)	13 ±9	12 ±7	11 ±6
Διάρκεια αισθητικού αποκλεισμού(min)	237± 88	220 ±30	230 ±74

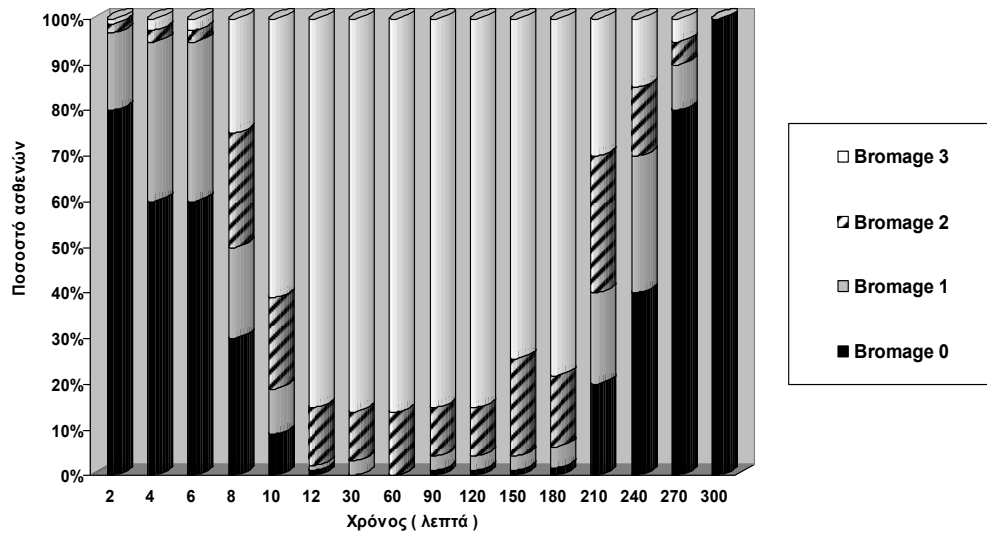
x± SD = μέση τιμή ± τυπική απόκλιση



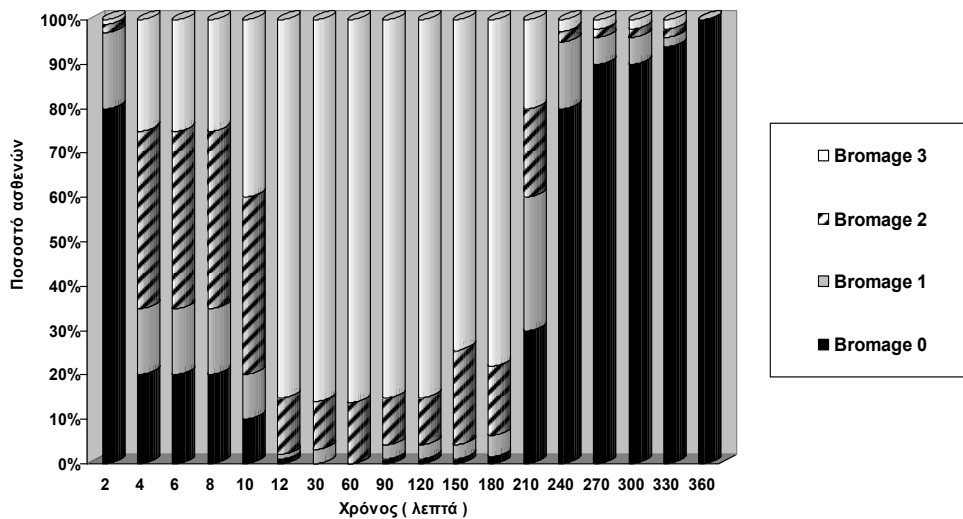
Εικόνα 13 : Έναρξη και διάρκεια κινητικού αποκλεισμού.



Εικόνα 14: Ποσοστό % των ασθενών της ομάδας που έλαβε υπαραχνοειδώς βουπιβακαίνη ανάλογα με το σκορ τους στην κλίμακα Bromage σε σχέση με το χρόνο.



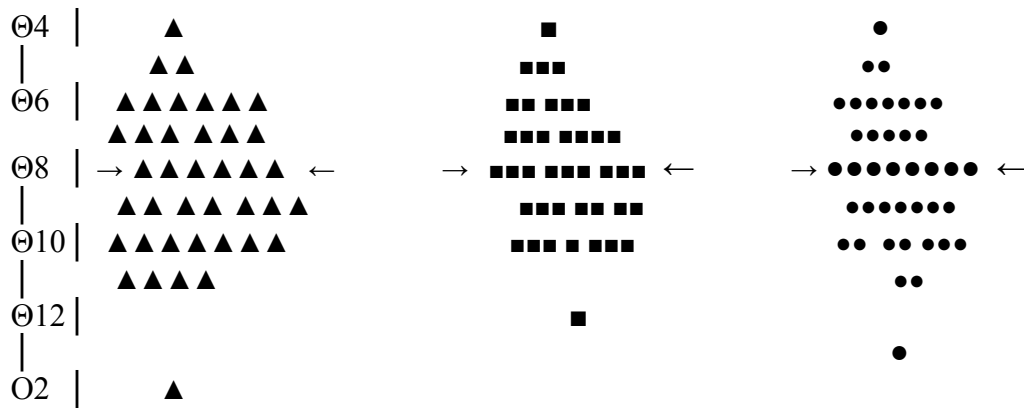
Εικόνα 15: Ποσοστό % των ασθενών της ομάδας που έλαβε ροπιβακαΐνη ανάλογα με το σκορ τους στην κλίμακα Bromage σε σχέση με το χρόνο.



Εικόνα 16: Ποσοστό % των ασθενών της ομάδας που έλαβε υπαραχνοειδώς λεβοβουπιβακαΐνη ανάλογα με το σκορ τους στην κλίμακα Bromage σε σχέση με το χρόνο.

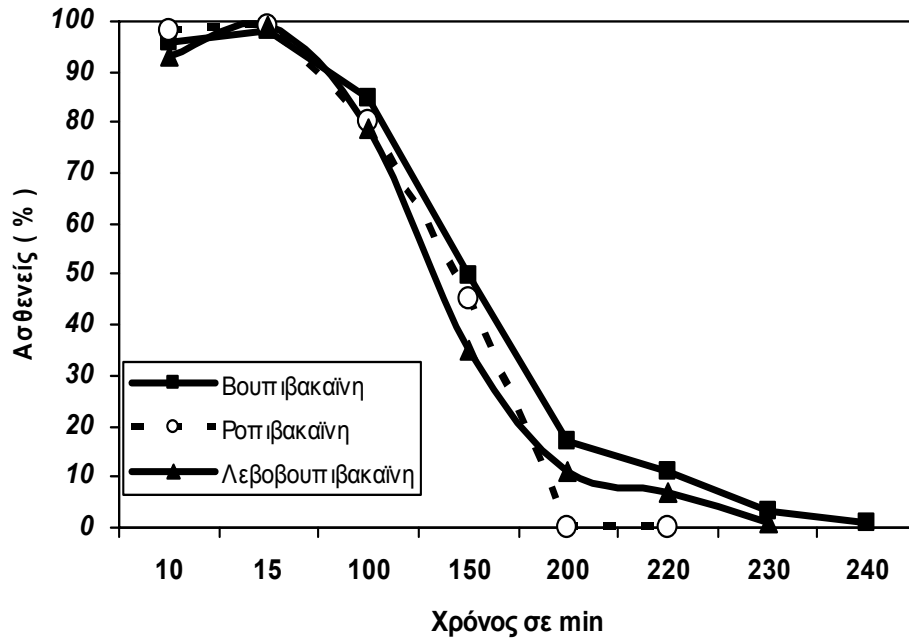
3.4-3.5 Ύψος, έναρξη και διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού στους ασθενείς των τριών ομάδων

Οι εικόνες 17 και 18 απεικονίζουν το ύψος και τη διακύμανση του αισθητικού αποκλεισμού, καθώς και την έναρξη και τη διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού στις τρεις ομάδες.



- ▲ Βουπιβακαΐνη (40 ασθενείς)
- Ροπιβακαΐνη (40 ασθενείς)
- Λεβοβουπιβακαΐνη (40 ασθενείς)

Εικόνα 17: Ύψος του μέγιστου αισθητικού αποκλεισμού και διακύμανση του αισθητικού αποκλεισμού της βουπιβακαΐνης, της ροπιβακαΐνης και της λεβοβουπιβακαΐνης. Το κάθε σημείο αντιστοιχεί σε έναν ασθενή και τα βέλη καταδεικνύουν τη μέση τιμή του ύψους του αισθητικού αποκλεισμού.



Εικόνα 18 : Έναρξη και διάρκεια αισθητικού αποκλεισμού.

3.6 Χαρακτηριστικά εγκατάστασης και αποδρομής του αισθητικού αποκλεισμού και εγκατάστασης και αποδρομής του κινητικού αποκλεισμού στους ασθενείς των τριών ομάδων

Στους πίνακες 15,16 και 17 αποτυπώνονται τα χαρακτηριστικά τόσο της εγκατάστασης του αισθητικού αποκλεισμού (χρόνος για την επίτευξη χειρουργικής αναλγησίας στο Θ8 μετά τη χορήγηση των τριών τοπικών αναισθητικών), όσο και της εγκατάστασης και της αποδρομής του κινητικού αποκλεισμού με τη χρονική διάρκεια για τη μετάβαση από το ένα στάδιο της κλίμακας Bromage στο επόμενο (στην εγκατάσταση από 0→1, 1→2, 2→3 και αντίστροφα στην υποχώρηση του κινητικού αποκλεισμού από 3→2, 2→1, 1→0), και της υποχώρησης του αισθητικού αποκλεισμού κατά δύο δερμοτόμια (Θ8→Θ10).

Πίνακας 15: Χρόνος σε λεπτά για επίτευξη χειρουργικής αναλγησίας στο Θ8.

Ομάδα Α Βουπιβακαΐνη (μέση τιμή±SD και % ασθενών)	13± 9(80%)
Ομάδα Β Ροπιβακαΐνη (μέση τιμή ±SD και % ασθενών)	12±7 (82%)
Ομάδα Γ Λεβοβουπιβακαΐνη (μέση τιμή±SD και % ασθενών)	11± 6 (80%)

$x \pm SD$ = μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

Οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές ($p > 0,05$).

Πίνακας 16: Χρόνος για τη μετάβαση από το ένα στάδιο της κλίμακας Bromage στο επόμενο κατά την εγκατάσταση του κινητικού αποκλεισμού στις τρεις ομάδες.

Χρόνος σταδίων αποκλεισμού (min)	επίτευξης κινητικού	Ομάδα Α Βουπιβακαΐνη $x \pm SD$	Ομάδα Β Ροπιβακαΐνη $x \pm SD$	Ομάδα Γ Λεβοβουπιβακαΐνη $x \pm SD$
Bromage 1		2 ± 1	3 ± 1	2 ± 1
Bromage 2		3 ± 1	5 ± 2	4 ± 2
Bromage 3		8 ± 5	12 ± 5	11 ± 7

Στατιστικά σημαντική είναι η διαφορά για τη μετάβαση στο Bromage 3 ανάμεσα στη βουπιβακαΐνη και τα άλλα δύο τοπικά αναισθητικά. ($p < 0,05$)

Πίνακας 17: Χρόνος για την υποχώρηση κατά ένα επίπεδο στη κλίμακα Bromage του κινητικού αποκλεισμού στις τρεις ομάδες των τοπικών αναισθητικών

Χρόνος για την υποχώρηση κατά ένα επίπεδο του κινητικού αποκλεισμού (min)	Ομάδα Α Βουπιβακαΐνη x± SD	Ομάδα Β Ροπιβακαΐνη x± SD	Ομάδα Γ Λεβοβουπιβακαΐνη x± SD
Bromage 3→2	85±20	65±15	79±19
Bromage 2→1	102±35	84±18	97±25
Bromage 1→0	150±40	100±34	145±37

x± SD=Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

Στατιστικά σημαντικές είναι οι διαφορές ανάμεσα στην ομάδα της ροπιβακαΐνης και τις άλλες δύο.($p<0,05$)

Ο πίνακας 18 αναφέρεται στο χρόνο που χρειάστηκε για την υποχώρηση του αισθητικού αποκλεισμού κατά δύο δερμοτόμια (από το Θ8 στο Θ10).

Πίνακας 18: Χρόνος σε λεπτά για την υποχώρηση του αισθητικού αποκλεισμού κατά δύο δερμοτόμια (από το Θ8 στο Θ10)

Ομάδα Α Βουπιβακαΐνη (x± SD) (min)	69 ± 16
Ομάδα Β Ροπιβακαΐνη (x± SD) (min)	60 ± 9
Ομάδα Γ Λεβοβουπιβακαΐνη (x±SD) (min)	65 ± 11

x± SD=Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

Στατιστικά σημαντικές είναι οι διαφορές ανάμεσα στην ομάδα της Ροπιβακαίνης και τις ομάδες των άλλων δυο τοπικών αναισθητικών ($p < 0,05$)

Από τη στατιστική ανάλυση των τιμών προκύπτουν τα εξής:

A) Έναρξη κινητικού αποκλεισμού. Η ομάδα της βουπιβακαίνης είχε ταχύτερη έναρξη κινητικού αποκλεισμού σε σχέση με τις άλλες δύο ($p < 0,05$)

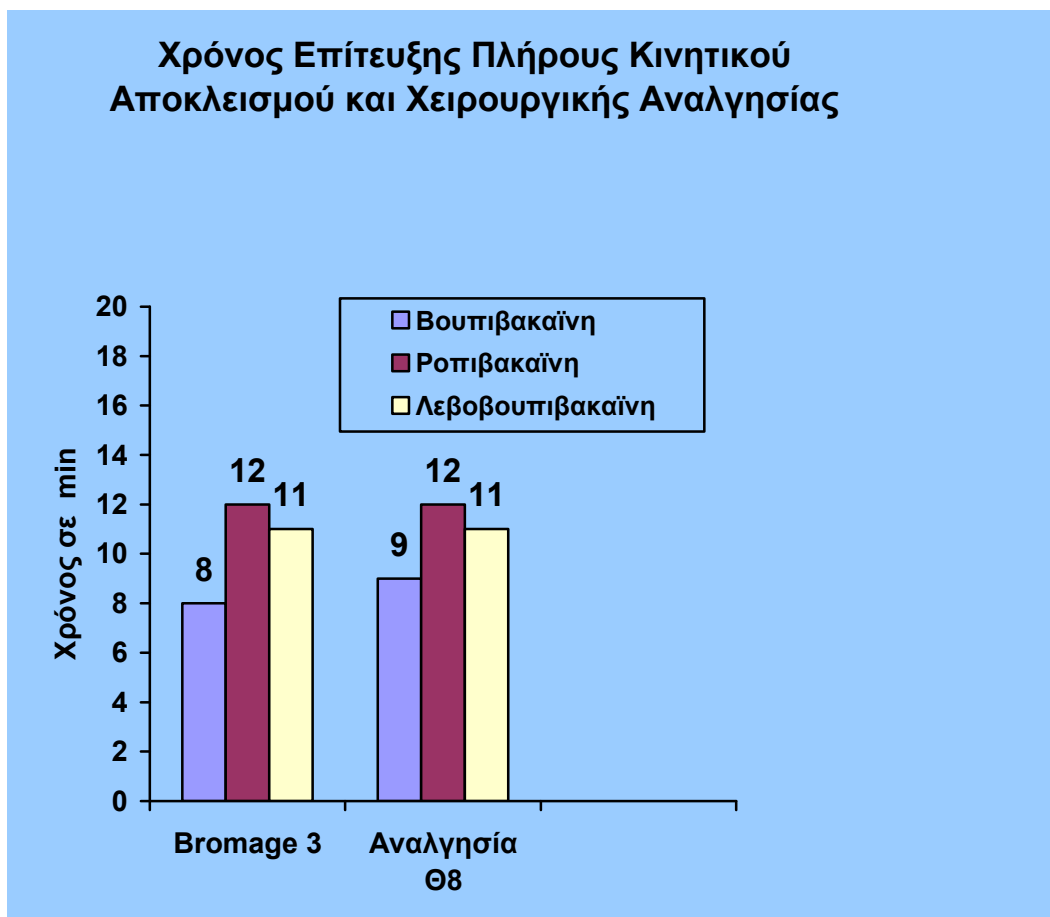
B) Διάρκεια κινητικού αποκλεισμού. Η ροπιβακαίνη είχε μικρότερη διάρκεια κινητικού αποκλεισμού τόσο από τη βουπιβακαίνη όσο και από τη λεβοβουπιβακαίνη ($p < 0,05$). Βουπιβακαίνη και λεβοβουπιβακαίνη είχαν παρόμοια διάρκεια κινητικού αποκλεισμού.

Γ) Έναρξη αισθητικού αποκλεισμού. Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων. ($p > 0,05$)

Δ) Διάρκεια αισθητικού αποκλεισμού. Η ομάδα της ροπιβακαίνης προκαλεί βραχύτερης διάρκειας αισθητικό αποκλεισμό σε σχέση με τις άλλες δύο ($p < 0,05$). Βουπιβακαίνη και λεβοβουπιβακαίνη οδηγούν σε παρόμοιες τιμές διάρκειας αισθητικού αποκλεισμού. ($p > 0,05$)

Ε) Ύψος αισθητικού αποκλεισμού. Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες

Η εικόνα 19 μας δείχνει σχηματικά το χρόνο σε min που χρειάστηκε για την εγκατάσταση του κινητικού αποκλεισμού και την επίτευξη χειρουργικής αναλγησία στο ύψος του Θ8 για τους ασθενείς των τριών ομάδων.



Εικόνα 19: Χρόνος εγκατάστασης κινητικού αποκλεισμού και αναλγησίας στο Θ8.

3.7 Συνοπτική παρουσίαση του χρόνου σε ώρες μέχρι να μπορέσουν οι ασθενείς και των τριών ομάδων να κινητοποιηθούν χωρίς βοήθεια ή να ουρήσουν (τροποποιημένο PADSS score).

Ο χρόνος για την επίτευξη όρθιας θέσης ή/και βάδισης χωρίς βοήθεια και της αυθόρμητης ούρησης στους ασθενείς των τριών ομάδων περιγράφεται στον πίνακα 19 και την εικόνα 20.

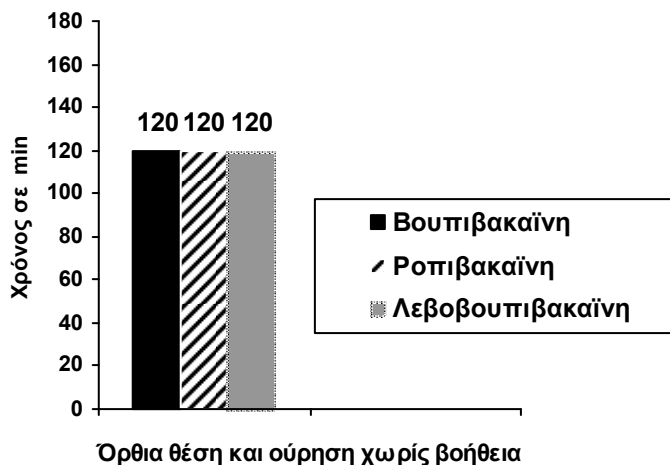
Πίνακας 19: Χρόνος μέχρι την όρθια θέση και την ούρηση (τροποποιημένο PADSS)

	Χρόνος (h)
Βουπιβακαΐνη	2 \pm 1
Ροπιβακαΐνη	2 \pm 1
Λεβοβουπιβακαΐνη	2 \pm 0.9

Όλες οι τιμές είναι μέση τιμή + τυπική απόκλιση (mean value +SD)

Οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές .

Χρόνος Επίτευξης Όρθιας Θέσης Και Ούρησης



Εικόνα 20: Χρόνος σε λεπτά για να επιτευχθούν όρθια θέση και ούρηση στους ασθενείς των τριών ομάδων, χωρίς βοήθεια.

Οι διαφορές μεταξύ των τιμών δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

3.8 Είδος και συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς των τριών ομάδων

Ο πίνακας 20 συνοψίζει τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και την αντιμετώπισή τους στις τρεις ομάδες.

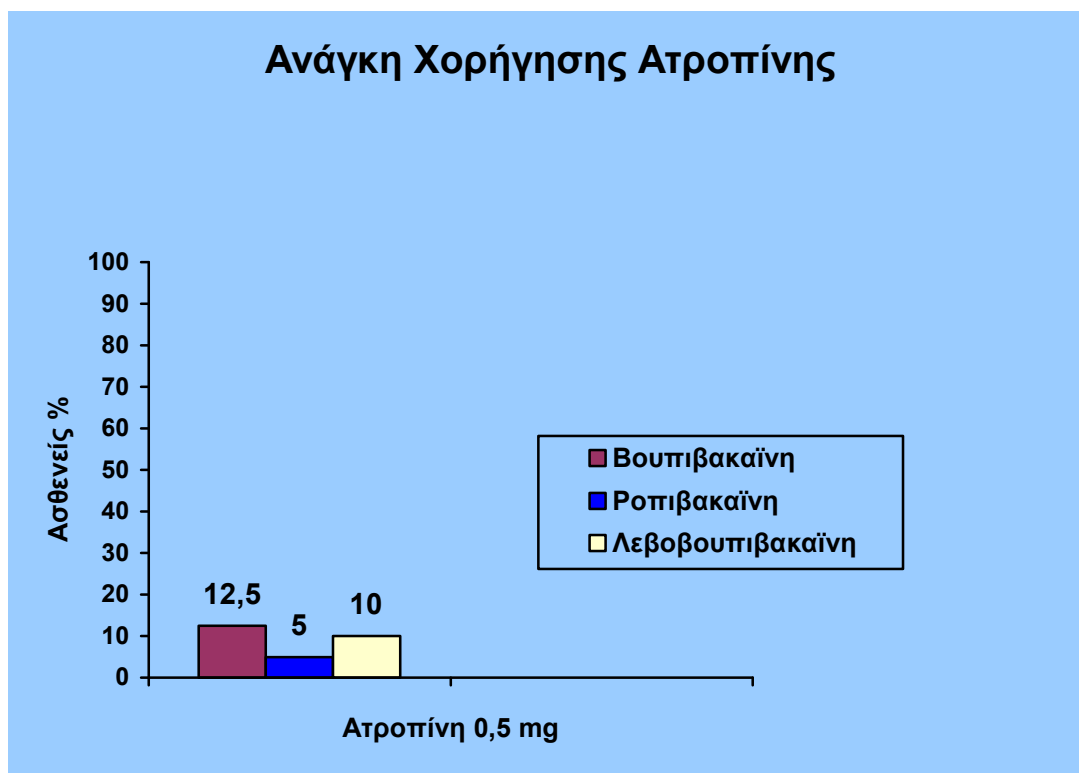
Πίνακας 20: Επιπλοκές μετά από υπαραχνοειδή αναισθησία με βουπιβακαΐνη, ροπιβακαΐνη και λεβοβουπιβακαΐνη (ναυτία, έμετος, ρίγος, ανάγκη χορήγησης εφεδρίνης και ατροπίνης και πτώση του SpO₂ στις τρεις ομάδες)

	ΟΜΑΔΑ Α Βουπιβακαΐνη (ασθενείς, % αναλογία)	ΟΜΑΔΑ Β Ροπιβακαΐνη (ασθενείς, % αναλογία)	ΟΜΑΔΑ Γ Λεβοβουπιβακαΐνη (ασθενείς, % αναλογία)
Ναυτία	3 (7,5%)	2 (5%)	4 (10%)
Έμετος	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Ρίγος	11 (27,5%)	13 (32,5%)	15 (37,5%)
Χορήγηση εφεδρίνης (0,5mg) > 1 δόση	17 (42,5%)	10 (25%)*	7 (17,5%)‡
Χορήγηση ατροπίνης (0,5 mg)	5 (12,5%)	2 (5%)*	4 (10%)
SpO ₂ <93 % / Vm	6 (15%)	4 (10%)	5 (12,5%)

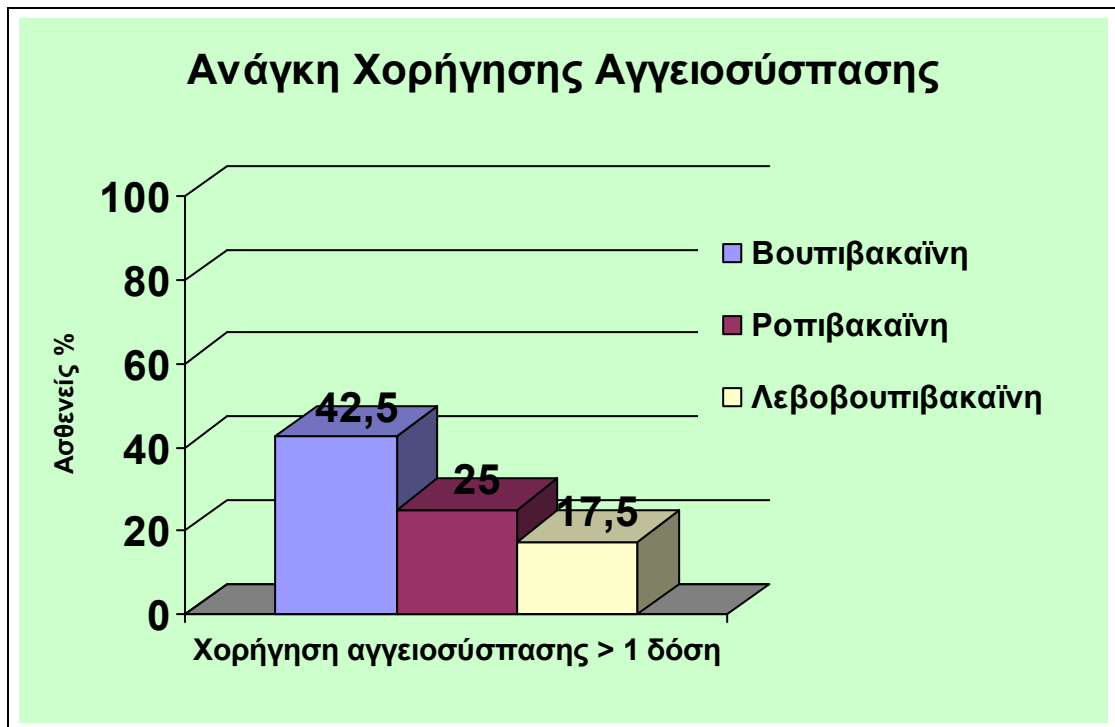
Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν:

- στην ανάγκη χορήγησης αγγειοσύσπασης ανάμεσα στην ομάδα της βουπιβακαΐνης και τις άλλες δύο ομάδες ($p < 0,05$)
- και την ανάγκη χορήγησης ατροπίνης ανάμεσα στην ομάδα της βουπιβακαΐνης και την ομάδα της ροπιβακαΐνης ($p < 0,05$)

Οι εικόνες 21 και 22 αναφέρονται στην ανάγκη χορήγησης ατροπίνης και εφεδρίνης στους ασθενείς των τριών ομάδων.



Εικόνα 21: Ανάγκη χορήγησης ατροπίνης στους ασθενείς των τριών ομάδων.



Εικόνα 22: Ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπασης (εφεδρίνη \geq μια δόση).

4.0 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση 15mg βουπιβακαΐνης, λεβοβουπιβακαΐνης ή ροπιβακαΐνης μπορεί να παρέχει ικανοποιητικές συνθήκες αναισθησίας για τη διενέργεια επεμβάσεων κάτω κοιλίας. Η έναρξη του κινητικού αποκλεισμού της βουπιβακαΐνης ήταν ταχύτερη από την αντίστοιχη της λεβοβουπιβακαΐνης και της ροπιβακαΐνης. Η ροπιβακαΐνη είχε μικρότερη διάρκεια κινητικού και αισθητικού αποκλεισμού σε σχέση με τη βουπιβακαΐνη και με τη λεβοβουπιβακαΐνη. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται εν μέρει σε συμφωνία με εκείνα άλλων συγγραφέων πιθανώς λόγω μεθοδολογικών διαφορών.^{86,128,129,130,131}

Ο μικρότερης διάρκειας κινητικός αποκλεισμός της ροπιβακαΐνης βρίσκεται σε συμφωνία με τα δεδομένα στην προσιτή σε εμάς διεθνή βιβλιογραφία.^{85,132,133}

Αναλυτικότερα σε μελέτη των Gautier και συν.,⁸⁴ έγινε σύγκριση της ροπιβακαΐνης με τη βουπιβακαΐνη και παρατηρήθηκε, πέρα από τον μικρότερης διάρκειας κινητικό αποκλεισμό της ροπιβακαΐνης, και μικρότερης διάρκειας αισθητικός αποκλεισμός. Βρέθηκε ότι τα 12 mg ροπιβακαΐνης είναι ισοδύναμα με 8 mg βουπιβακαΐνης.⁸⁴ Η ροπιβακαΐνη είναι ελαφρώς λιγότερο ισχυρή από τη βουπιβακαΐνη και ο μικρότερης διάρκειας κινητικός αποκλεισμός της συνδυάζεται με την ύπαρξη μεγαλύτερου διαφορικού αποκλεισμού. Επίσης αναφέρεται ότι μετά από επισκληρίδιο χορήγηση η ισχύς της ροπιβακαΐνης είναι 0,6 φορές αυτής της βουπιβακαΐνης, ενώ για υπαραχνοειδή χορήγηση η αντίστοιχη τιμή είναι 0,5.¹³⁴

Στη μελέτη των McNamee και συν., συγκρίθηκαν τα χαρακτηριστικά του αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού μετά από υπαραχνοειδή χορήγηση 17,5 mg βουπιβακαΐνης ή ροπιβακαΐνης σε ολική αρθροπλαστική γόνατος. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο χρόνο εγκατάστασης του κινητικού αποκλεισμού, όπως επίσης και στο ύψος του αισθητικού αποκλεισμού (Θ10 δερμοτόμιο). Παρατηρήθηκαν όμως σημαντικές διαφορές στη διάρκεια τόσο του κινητικού αποκλεισμού (διάμεσες τιμές 2,1h και 3,9h για τη ροπιβακαΐνη και τη

βουπιβακαΐνη, αντίστοιχα), όσο και του αισθητικού αποκλεισμού (διάμεσες τιμές 3h και 3,5h, αντίστοιχα).¹²⁸ Η μεγαλύτερη διάρκεια του κινητικού και αισθητικού αποκλεισμού που παρατηρήθηκε στην έρευνά μας πιθανόν να οφείλονται στη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων έκαστου τοπικού αναισθητικού (17,5 mg). Ανάλογα και τα αποτελέσματα των Lee και συν.¹²⁹ και Capelleri και συν.¹³⁰ που καταλήγουν σε μικρότερης διάρκειας κινητικό αποκλεισμό έχοντας όμως χρησιμοποιήσει μικρότερες δόσεις τοπικού αναισθητικού (7,5 και 8 mg αντίστοιχα). Όσον αφορά στο διαφορετικό ύψος του αισθητικού αποκλεισμού, αυτό μπορεί να οφείλεται στη δόση του τοπικού αναισθητικού και στη διαφορετική μεθοδολογία.

Στη μελέτη των Camoreia και συν.,⁸⁵ αναφέρεται συντελεστής ισχύος για τη ροπιβακαΐνη σε σχέση με τη βουπιβακαΐνη 0,65, ενώ σε σχέση με τη λεβοβουπιβακαΐνη 0,80 ($p < 0,04$). Η λεβοβουπιβακαΐνη είχε λόγο δραστηριότητας ως προς τη βουπιβακαΐνη 0,81 (0,69-0,94 / CI 95%).

Οι Celleno και συν.¹³⁵, χορηγώντας υπαραχνοειδώς λεβοβουπιβακαΐνη και ροπιβακαΐνη σε καισαρικές τομές, κατέληξαν σε λόγο δραστηριότητας λεβοβουπιβακαΐνης προς ροπιβακαΐνη ίσο με 1,28 (CI 95%: 1,20- 1,36), γεγονός με το οποίο συμφωνούν και ο Gautier και συν.⁸⁴, και συμφωνεί επίσης και με μελέτες που καταδεικνύουν ότι η βουπιβακαΐνη με τη λεβοβουπιβακαΐνη είναι ισοδύναμες και η βουπιβακαΐνη έχει λόγο δραστηριότητας 1,5 σε σχέση με τη ροπιβακαΐνη, αλλά και με τη δική μας μελέτη όπου ίσες δόσεις των δύο τοπικών αναισθητικών κατέληξαν σε βραχύτερο κινητικό και αισθητικό αποκλεισμό στην ομάδα της ροπιβακαΐνης.

Τα αποτελέσματα της έρευνάς μας συμφωνούν και με τα αντίστοιχα των Corpejans και συν.⁸⁶ κατά την οποία έγινε σύγκριση των χαρακτηριστικών του αποκλεισμού μετά από υπαραχνοειδή χορήγηση και των τριών ισομερών σε καισαρικές τομές σε συνδυασμό με οπιοειδές. Παρατηρήθηκε ταχύτερη εγκατάσταση του κινητικού αποκλεισμού στην ομάδα της βουπιβακαΐνης. Στην ίδια μελέτη καταδεικνύεται ότι η ροπιβακαΐνη προκαλεί τον ασθενέστερο τόσο κινητικό όσο και αισθητικό αποκλεισμό (50% μεγαλύτερη δόση για το ίδιο αποτέλεσμα) και ότι η λεβοβουπιβακαΐνη ήταν αυτή που παρουσίασε το

ασφαλέστερο προφίλ (τα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης υπότασης και βραδυκαρδίας).

Αντίθετα από τα δικά μας αποτελέσματα όσον αφορά στη σύγκριση της βουπιβακαίνης με τη λεβοβουπιβακαίνη είναι τα αντίστοιχα των Liao και συν.⁸⁷ Οι συγκεκριμένοι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ενώ τα δύο ισομερή είναι ισοδύναμα, η διάρκεια του κινητικού αποκλεισμού είναι μικρότερη στην ομάδα της λεβοβουπιβακαίνης ($p < 0,05$).

Στις μελέτες των Casati και συν.¹³⁶ για υπαραχνοειδή χορήγηση λεβο- και ροπιβακαίνης σε πλαστική αποκατάσταση βουβωνοκήλης, παρότι δόθηκαν 40% μεγαλύτερες δόσεις ροπιβακαίνης από ότι λεβοβουπιβακαίνης δεν παρατηρήθηκε ταχύτερη έξοδος των ασθενών από το νοσοκομείο κάτι που συμφωνεί και με τη δική μας μελέτη που χορηγήθηκαν ίσες δόσεις των δύο τοπικών αναισθητικών (τροποποιημένο PADSS ίδιο και για τις δύο ομάδες)

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα των Borgi και συν. Μελετώντας τα χαρακτηριστικά του αποκλεισμού μετά από συνεχή έγχυση διαλύματος λεβοβουπιβακαίνης 0,25% και διαλύματος ροπιβακαίνης 0,25% σε επεμβάσεις ώμου, καταλήγουν ότι ενώ και τα δύο τοπικά αναισθητικά ως προς τον κινητικό αποκλεισμό του σκαληνού μυός είναι ισοδύναμα, η ροπιβακαίνη έχει μικρότερη αναλγητική ισχύ και διάρκεια δράσης και απαιτεί συχνότερη χορήγηση συμπληρωματικής αναλγησίας μετεγχειρητικά.⁸⁸

Το ύψος του αισθητικού αποκλεισμού ήταν και στην τρεις ομάδες αντίστοιχο του Θ8 δερμοτομίου, γεγονός που συμφωνεί με μελέτες των Glaser και συν., και Alley και συν.^{137,138} Αντίθετα στην παρούσα μελέτη η διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού ήταν μεγαλύτερη από τους αντίστοιχους χρόνους των προαναφερθέντων μελετών, γεγονός που ίσως οφείλεται στη μεγαλύτερη συγκέντρωση των τοπικών αναισθητικών που χρησιμοποιήσαμε, όπως και σε μεθοδολογικές διαφορές.

Στη μελέτη μας η αξιολόγηση του αισθητικού αποκλεισμού έγινε με τη μέθοδο του νυγμού δια βελόνης και όχι με άλλες πιο εξειδικευμένες μεθόδους (αφή, τσίμπημα, πόνος, αίσθηση ψυχρού με αλκοόλη ή ethyl chloride, διαδερμικός ηλεκτρικός ερεθισμός, τετανικός ερεθισμός με νευροδιεγέρτη ή

χημικός ερεθισμός με καψαϊσίνη, έλαια μουστάρδας, σεροτονίνη ή ουσία P κλπ). Η επιλογή της στηρίχθηκε στη μελέτη του Hocking και συν., για την αποτελεσματικότητα και την ευκολία – αξιοπιστία στην εφαρμογή αυτής της τεχνικής.^{139,140}

Η επιλογή της τροποποιημένης κλίμακας Bromage για τον έλεγχο της εγκατάστασης και της προόδου του κινητικού αποκλεισμού, στηρίχθηκε σε μελέτες που σύγκριναν τον τρόπο αυτό με άλλους (δυναμομετρία αρθρώσεων, ηλεκτρομυογραφία, μετρήσεις πνευμονικής χωρητικότητας κλπ) και τον βρήκαν απλούστερο και ευκολότερα εφαρμόσιμο στην κλινική καθημερινότητα.

Στην παρούσα μελέτη σημαντικές μεταβολές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους (υπόταση, βραδυκαρδία), τόσο διεγχειρητικά όσο και στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο παρατηρήθηκαν ανάμεσα στην ομάδα της βουπιβακαίνης και των δυο ισομερών της. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με τα αντίστοιχα της διεθνούς βιβλιογραφίας.^{84,137,141}

Στατιστικά σημαντική ήταν η διαφορά στην ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπασσης στην ομάδα της βουπιβακαίνης σε σχέση με τις άλλες δυο ομάδες, καθώς και στη χορήγηση ατροπίνης μεταξύ της ομάδας της βουπιβακαίνης και της ομάδας της ροπιβακαίνης. Σε ό,τι αφορά την εμφάνιση επιπλοκών από το καρδιαγγειακό (αρρυθμία, εκτακτοσυστολές), από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ρίγος, σπασμοί), καθώς και στην εμφάνιση ναυτίας, εμέτου, ραχιαλγίας και κεφαλαλγίας, στη μελέτη μας δεν παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα τρία τοπικά αναισθητικά. Σε πρόσφατη μελέτη των Bremerich και συν., καταδεικνύεται η ισοδύναμη αποτελεσματικότητα της βουπιβακαίνης και της λεβοβουπιβακαίνης και η μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το ΚΝΣ και το καρδιαγγειακό σύστημα μετά από υπαραχνοειδή χορήγηση της τελευταίας.⁷⁶

Η μελέτη του Zaric αναφέρεται στα παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (TNS, transient neurologic symptoms). Συγκρίνει τη λιδοκαΐνη με άλλα τοπικά αναισθητικά (βουπιβακαΐνη, πριλοκαΐνη, λεβοβουπιβακαΐνη και ροπιβακαΐνη) και βρίσκει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των TNS στην ομάδα της λιδοκαΐνης.⁷⁷

Ο Castro και συν., συγκρίνει την νευροτοξικότητα της ροπιβακαίνης με αυτή της λεβοβουπιβακαίνης σε υγιείς εθελοντές και δεν βρίσκει στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δυο τοπικά αναισθητικά όσον αφορά το χρόνο και τη δόση που χρειάζεται για την εμφάνιση επιπλοκών από το ΚΝΣ.⁷⁸

Ο Gristwood και συν., σε πειραματική μελέτη σε πρόβατα και σκύλους αναφέρουν ότι χρειάζονται 78% μεγαλύτερες δόσεις λεβοβουπιβακαίνης για να προκαλέσουν το θάνατο σε πρόβατα, αντιστοιχία όμως που δεν επιβεβαιώνεται και σε σκύλους. Συμφωνεί πάντως ότι η λεβοβουπιβακαίνη καταστέλλει λιγότερο τις ηλεκτροεγκεφαλικές ενδείξεις.⁷⁹

Οι Bardsley και συν., συγκρίνουν την επίδραση στο καρδιαγγειακό της βουπιβακαίνης και της λεβοβουπιβακαίνης και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η λεβοβουπιβακαίνη έχει σαφώς μικρότερη επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, και μικρότερη αρνητική ινότροπη δράση, όπως αποδεικνύεται από τις μεταβολές στον όγκο παλμού και το κλάσμα εξώθησης σε υγιείς εθελοντές.⁸⁰

Σε παρόμοια μελέτη των Roysel και συν.,⁸¹ παρατηρήθηκε ότι η βουπιβακαίνη μείωσε των κλάσμα εξώθησης και τον καρδιακό δείκτη, και αύξησε την αγγειακή αντίσταση. Η λεβοβουπιβακαίνη μείωσε το κλάσμα εξώθησης και τον καρδιακό δείκτη αλλά είχε διφασική επίδραση στην αγγειακή αντίσταση, αυξάνοντάς τη μόνο σε μεγάλες δόσεις. Η ροπιβακαίνη αύξησε τις αγγειακές αντιστάσεις και μείωσε το κλάσμα εξώθησης χωρίς επίδραση στη συσταλτικότητα. Η βουπιβακαίνη και η λεβοβουπιβακαίνη μείωσαν σημαντικά τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και μάλιστα σε δόσεις συνηθισμένες στην κλινική πράξη.

Επίσης σημαντική ήταν η παρατήρηση του Feldman και συν., ότι μετά τη διακοπή χορήγησης υπερβολικών δόσεων ροπιβακαίνης, κάποια πειραματόζωα ήταν σε θέση να ανακτήσουν φλεβοκομβικό ρυθμό, αν και πριν εμφάνιζαν κοιλιακή μαρμαρυγή.⁸² Αντίθετα τα πειραματόζωα που είχαν λάβει μεγάλες δόσεις βουπιβακαίνης εξέπνευσαν έχοντας συμπτώματα διαρκούς κακοήθους κοιλιακής μαρμαρυγής.

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα σε μελέτες των Copeland και συν., για τη λεβοβουπιβακαίνη.⁸³

Η μικρότερη τοξικότητα της λεβοβουπιβακαΐνης και της ροπιβακαΐνης σε σχέση με τη βουπιβακαΐνη μπορεί πιθανόν να αποδοθεί στη φαρμακοδυναμική στερεοεκλεκτικότητα των ουσιών αυτών παρά σε φαρμακοκινητικούς παράγοντες.⁸³

Τέλος ενδιαφέρον παρουσιάζουν πειραματικές μελέτες των τελευταίων ετών που δείχνουν ότι αν και τα τρία ισομερή έχουν παρόμοια δράση στους γραμμωτούς μυς (αλγαισθησία/somatic antinociception), διαφέρουν ως προς τη δράση τους στο σπλαχνικό πόνο (visceral antinociception), με τη λεβοβουπιβακαΐνη να εμφανίζεται ασθενέστερη από τα άλλα δυο τοπικά αναισθητικά.^{142,143,144}

Συμπερασματικά και τα τρία τοπικά αναισθητικά παρέχουν ικανοποιητικό αισθητικό και κινητικό αποκλεισμό για χειρουργικές επεμβάσεις κάτω κοιλίας. Επιπρόσθετα η βουπιβακαΐνη απαιτεί συχνότερα χορήγηση αγγειοσυσπασσης ή /και ατροπίνης για τη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας και η ροπιβακαΐνη προκαλεί βραδύτερης έναρξης και μικρότερης διάρκειας κινητικό αποκλεισμό σε σχέση με τη βουπιβακαΐνη και βραχύτερο κινητικό και αισθητικό αποκλεισμό σε σχέση τόσο με τη βουπιβακαΐνη όσο και με τη λεβοβουπιβακαΐνη.

5.0 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εισαγωγή επιλεγμένων εναντιομερών ουσιών στην κλινική πράξη αποτελεί τη μεγαλύτερη πρόοδο αποτελεί τη μεγαλύτερη πρόοδο της

φαρμακολογίας των τοπικών αναισθητικών από την εποχή της ανακάλυψης της λιδοκαΐνης μέχρι σήμερα. Μέσω της διαρκούς κλινικής εφαρμογής όλων αυτών των ουσιών και τεχνικών στοχεύουμε στην παροχή αποτελεσματικής και κυρίως ασφαλούς περιοχικής αναισθησίας στην καθημερινή κλινική πράξη.

Τα ουσιώδη συμπεράσματα της μελέτης μας είναι τα εξής :

- Η βουπιβακαΐνη αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο τοπικό αναισθητικό της ομάδας των αμιδίων από την εισαγωγή της στην κλινική πράξη (1963) ως σήμερα. Η καρδιοτοξικότητα και η νευροτοξικότητά της σε συνδυασμό με τις καινούργιες γνώσεις μας σε επίπεδο στερεοϊσομέρειας, κατέστησαν επιτακτική την ανάγκη εισαγωγής στην κλινική πράξη νέων, ασφαλέστερων αλλά εξίσου αποτελεσματικών τοπικών αναισθητικών. Το 1997 εισάγεται στην κλινική πράξη η ροπιβακαΐνη, παρόμοιας χημικής δομής με τη βουπιβακαΐνη, ασφαλέστερης ως προς τις επιπλοκές, ασθενέστερης όμως ως προς τη δράση.
- Μετά την ευρεία αποδοχή της ροπιβακαΐνης, εισάγεται στην κλινική πράξη το S-εναντιομερές της βουπιβακαΐνης, η λεβοβουπιβακαΐνη, που πλεονεκτεί απέναντι στη βουπιβακαΐνη ως προς την ασφάλεια και απέναντι στη ροπιβακαΐνη ως προς την αποτελεσματικότητα.
- Η μελέτη μας έδειξε ότι και τα τρία τοπικά αναισθητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην υπαραχνοειδή αναισθησία με παρόμοια κλινική συμπεριφορά, αποτελεσματικότητα και αξιοπιστία και μικρές διαφοροποιήσεις ως προς την έναρξη και τη διάρκεια του κινητικού ή του αισθητικού αποκλεισμού και τις μεταβολές των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

6.0 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελετήσαμε εκατόν είκοσι (120) ασθενείς ASA I-II-III που υποβλήθηκαν σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις (πλαστική βουβωνοκήλης, κίρσοκήλης,

διουρηθρικές προστατεκτομές ή εκτομές θηλωμάτων κύστεως, σαφηνεκτομές, ενδομυελικές ηλώσεις, αμφισφύρια κατάγματα κα), με περιοχική, (υπαραχνοειδή), αναισθησία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες των σαράντα ατόμων τυχαιοποιημένα ως προς το φύλο, την ηλικία και το είδος της επέμβασης. Στην ομάδα Α οι ασθενείς έλαβαν υπαραχνοειδή αναισθησία με βουπιβακαΐνη (15mg), οι ασθενείς της ομάδας Β με ροπιβακαΐνη (15mg) και οι ασθενείς της ομάδας Γ με λεβοβουπιβακαΐνη (15mg). Καταγράφονταν: η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) αμέσως πριν την επιτέλεση της υπαραχνοειδούς αναισθησίας (Π0), πέντε λεπτά μετά τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς, 10 λεπτά μετά τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς (και στα 20, 30, 40 λεπτά μετά τη διενέργεια της υπαραχνοειδούς αναισθησίας, στο τέλος της κάθε επέμβασης και 1 ώρα μετά το τέλος της επέμβασης στο θάλαμο του ασθενούς.

Ο αμφοτερόπλευρος αισθητικός αποκλεισμός ελεγχόταν με τη μέθοδο του νυγμού δια βελόνης, με κεφαλική προς ουραία πορεία, κάθε 5 λεπτά μετά την ένεση του τοπικού αναισθητικού για τα πρώτα 60 λεπτά και μετά σε διαστήματα των 10 λεπτών μέχρι την πλήρη υποχώρησή του, με καινούργια βελόνη κάθε φορά.

Η εγκατάσταση και η πρόοδος του κινητικού αποκλεισμού του κοιλιακού μυϊκού τοιχώματος και των μυών των κάτω άκρων, ελέγχθηκαν με τη χρήση της τροποποιημένης κλίμακας Bromage (κανένας αποκλεισμός = 0, δυνατότητα κάμψης του γόνατος = 1, της ποδοκνημικής = 2, πλήρης αποκλεισμός = 3). Η καταγραφή γινόταν κάθε 5 λεπτά μετά την ένεση του τοπικού αναισθητικού και μέχρι την εγκατάσταση πλήρους κινητικού αποκλεισμού και κάθε 10 λεπτά μέχρι την πλήρη επαναφορά της μυικής ισχύος στα κάτω άκρα.

Στις επιπλοκές σημειώνονταν οι εκτακτοσυστολές, η μείωση της καρδιακής συχνότητας $<50/\text{min}$, η υπόταση (πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης $>20\%$ της τιμής εισαγωγής ή της ΜΑΠ $<60 \text{ mmHg}$), καθώς και η εμφάνιση ναυτίας, εμέτου και ρίγους ή σπασμών (γενικευμένοι τονικοκλωνικοί ή εντοπισμένοι), καθώς και τα επεισόδια κεφαλαλγίας ή ραχιαλγίας. Σημειωνόταν η χορήγηση αγγειοσυσπαστικής (εφεδρίνη $5\text{mg} > 1$ δόση) και ατροπίνης.

Συνοπτικά τα αποτελέσματα των τριών ομάδων φαίνονται στον πίνακα 21 που ακολουθεί:

Πίνακας 21: Έναρξη και διάρκεια κινητικού αποκλεισμού καθώς και το ύψος, η έναρξη και η διάρκεια του αισθητικού αποκλεισμού, το είδος και η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών και η αντιμετώπισή τους στις τρεις ομάδες.

	ΟΜΑΔΑ Α Βουπιβακαΐνη x± SD	ΟΜΑΔΑ Β Ροπιβακαΐνη x± SD	ΟΜΑΔΑ Γ Λεβοβουπιβακαΐνη x± SD
Έναρξη κινητικού αποκλεισμού (min)	8±5	12± 5	11± 7
Διάρκεια κινητικού αποκλεισμού(min)	278 ±70	269± 20	277± 50
Ύψος αισθητικού αποκλεισμού	Θ8± 2	Θ8± 2	Θ8± 2
Έναρξη αισθητικού αποκλεισμού(min)	13 ±9	12 ±7	11 ±6
Ναυτία	3 (7,5%)	2 (5%)	4(10%)
Έμετος	1 (2,5%)	0(0%)	0(0%)
Ρίγος	11(27,5%)	13(32,5%)	15(37,5%)
Χορήγηση εφεδρίνης(0,5mg) > 1 δόση	17(42,5%)	10(25%)	7(17,5%)
Χορήγηση ατροπίνης (0,5 mg)	5(12,5%)	2(5%)	4(10%)
SpO2<93% / Vm	6(15%)	4(10%)	5(12,5%)
Διάρκεια αισθητικού αποκλεισμού(min)	237± 88	220 ±30	230 ±74

x± SD = μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

Μετρήθηκε ακόμη ο χρόνος από την υποχώρηση του αισθητικού αποκλεισμού στο I2 δερμοτόμιο, μέχρι να εκπληρωθούν δύο κριτήρια εξόδου των ασθενών (όρθια θέση χωρίς βοήθεια και αυτόματη ούρηση) και δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες (τροποποιημένο PADSS).

Η μελέτη μας έδειξε ότι και τα τρία τοπικά αναισθητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην υπαραχνοειδή αναισθησία με παρόμοια κλινική συμπεριφορά, αποτελεσματικότητα και αξιοπιστία και μικρές διαφοροποιήσεις ως προς την έναρξη και τη διάρκεια του κινητικού ή του αισθητικού αποκλεισμού και τις μεταβολές των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

7.0 SUMMARY

This clinical study was performed to compare/ evaluate the anesthetic potencies, hemodynamics and safety in terms of cardio- and neurotoxicity, of three local anesthetic agents: racemic bupivacaine and its two isomers:

ropivacaine and levobupivacaine, the pure S- isomer. 120 patients ASA I – III, undergoing elective surgery were randomized to receive 3 ml of isobaric bupivacaine 0,5% or 3ml of isobaric ropivacaine 0,5%, or 3ml isobaric levobupivacaine 0,5%. Group A received bupivacaine, Group B ropivacaine and Group C levobupivacaine.

We assessed mean, systolic and diastolic pressures of each patient every 5 minutes from the local anesthetic injection till the end of the operation and 1 hour later at the ward. We also measured the time needed for complete motor block (modified Bromage scale 3), onset and duration of sensory block, cephalad spread to T8 and time for regression of sensory block and complete resolution of motor block. Adverse effects such as bradycardia (HR<50/min treated with atropine), hypotension (MAP<60mmHg) treated with bolus doses of ephedrine, hypoxia (treated with oxygen via face mask), arrhythmia, tremor, convulsions, nausea and/or vomiting and postoperative back pain or headache were noticed. We also measured the time from the regression of sensory block to S2 till unassisted standing up and voluntary micturition as discharge criteria (modified PADSS score).

Intrathecal administration of either 15mg bupivacaine or 15mg ropivacaine or 15mg levobupivacaine, produce well tolerated, adequate block for common surgical procedures, with ropivacaine resulting to a motor block of slower onset and to motor and sensory blocks of shorter duration than bupivacaine, and bupivacaine requiring more often the use of vasoactive (ephedrine) and/or sympathomimetic (atropine) drugs, to maintain hemodynamic stability (BP and/or heart rate). In addition levobupivacaine resulted to a motor block of slower onset compared to bupivacaine, but had the same characteristics in duration and block resolution.

8.0 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Παπαδόπουλος Γ, Αλεξανδροπούλου Π, Φίλος Κ. Η Εξέλιξη της περιοχικής αναισθησίας και των τοπικών αναισθητικών στο: Περιοχική

- αναισθησία, Παπαδόπουλος Γ, Βαδαλούκα Α, Φίλος Κρίτων. Εκδόσεις Εφύρα Ιωάννινα 2005
2. Παπαδόπουλος Γ, Παναγιώτου Α, Λαγός Ν, Φίλος Κρίτων. Τοπικά Αναισθητικά στο: Περιοχική αναισθησία Παπαδόπουλος Γ, Βαδαλούκα Α, Κρίτων Φίλος Εκδόσεις Εφύρα Ιωάννινα
 3. Πασσιάς Α, Γκαρτζονίκα Α, Παπαδόπουλος Γ: Τοπικά αναισθητικά, Περιεγχειρητική Ιατρική: Αναισθησιολογία, Επείγουσα και Εντατική Ιατρική, Θεραπεία Πόνου. Εκδότες: Παπαδόπουλος Γ, Φίλος Κ, Ιατρού Χ, Βρετζάκης Γ. Ιωάννινα, ΕΦΥΡΑ,2005, σελ 163-70
 4. Lloyd J.T.: Coca, the divine plant of the Incas. J. Am. Pharm. Assoc. 1913; 2:1242
 5. Koller C.; Ueber die Verwendung des Kokains zur Anaesthesierung am Auge. Wien. Med. Wochenschr. 1884; 34:1276-1309
 6. Corning J.L. A Further contribution on the local medication of the spinal cord with cases. Med Rec 1888; 33:291-7
 7. Schleich C.L.: Die Infiltrationsanaesthesie (locale Anaesthesie) und ihr Verhaeltnis zur allgemeinen Narkose (Inhalationsanaesthesie) Verh. Dtsch. Ges. Chir. 1892; 1:121
 8. Bier A.: Versuche ueber die Cocainisierung des Rueckenmarks. Dtsch.Z.Chir.1899; 51:361
 9. Bier A.: Weitere Mitteilungen ueber Rueckenmarksanaesthesie. Dtsch.Z.Chir. XXX Congr II 171,1901
 10. Einhorn A. Novocain. Dtsch. Med. Wschr.1905; 31:1668
 11. Crile GW: Anesthesia and nerve roots with cocaine. Cleveland Medical Journal 1897; 2:355
 12. Barker AE. Clinical experiences with spinal analgesia in 100 cases. Br Med J 1907; 1: 665
 13. Pitkin GP. Spinocain: the controllable spinal anaesthetic. Br Med J 1929; 2: 189
 14. Braun H: Zur Geschichte der oertlichen Betaeubung. Chirurg 1927; I, 423

15. Eisleb O: Ueber ein neues Lokalanestheticum der Novocainreihe (Pantocaine) Archiv Exper.Pathol.Pharmacol.
16. Loefgren N, Lundquist B: Studies on local anesthetics: xylocaine, a new synthetic drug. Hueggsstroem Stockholm 1948.
17. Loefgren N, Lundquist B: Studies on local anesthetics. Svenska Kem Todskr 1948; 58:206
18. Hille B: Local anesthetics: Hydrophilic and Hydrophobic pathways for the drug receptor interaction. J. Gen. Physiol. 1977; 69:497
19. Van de Meer AD, Burm AGL, Stienstra R, van Kleef JW, Vletter AA, Olientman W: Pharmacokinetics of prilocaine after intravenous administration in volunteers. Anesth. Analg. 1999; 90; 988
20. Braeu ME, Vogel W, Hempelmann G: Fundamental Properties of local Anesthetics: Half-Maximal blocking Concentrations for Tonic Block of Natrium and Kalium Channels in Peripheral Nerve. Anesth. Analg. 1998; 87:885
21. Braeu ME, Vogel W, Hempelmann G: Local Anesthetics Potently Block a Potential Intensitive Potassium Channel in Myelinated Nerve. J. Gen. Physiol. 1998; 105:485
22. Ragsdale DR, McPhee JC, Scheuer T, Caterall WA: Molecular determinants of state-dependent block of Na⁺ channels by local anesthetics. Science, 1994, 265:1724-1728
23. Braeu ME, Vogel W, Hempelmann G: Einsatzmoeglichkeiten der patch-clamp Methode in der anaesthesiologischen Forschung. Anaesth. Intens. Notfall. Schmerzth. 1996; 31: 537
24. Strichartz G: Molecular mechanism of nerve block by local anesthetics. Anesthesiology 1976; 45:421
25. Strichartz G, Ritchie JM: The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues. In: Local Anesthetics. (Strichartz GR, ed) Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 81 Springer –Verlag, Berlin, 1987, pp.21-53

26. Aldrich RW, Corey DP, Stevens CF: A reinterpretation of mammalian sodium channel gating, based on single channel recording. *Nature* 1983; 306:436-41
27. Hille B: Common mode of action for three agents that decrease the transient change in sodium permeability in nerves. *Nature* 1966; 21:1220
28. Bupivacaine Hydrochloride/Baxter. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (2003)
29. Caterall WA, Mackie K. Local anesthetics. In Goodman and Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, Editors- in- Chief JG Hardman, LE Limbird, McGraw Hill, 1996, pp 331-48
30. Covino BG, Wildsmith JA. Clinical pharmacology of local anesthetic agents. In *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of pain*, Third Edition, Editors MJ Cousins, PO Bridenbaugh, Lippincott-Raven, 1998, pp 97-128
31. Rosenberg PH. Clinical pharmacology and applications of local anesthetics. In *The Pharmacologic Basics of Anesthesiology*, Editors TA Bowdle, A Horita, ED Kharash, Churchill- Livingstone, 1994, pp 217-38
32. Williams M. Pharmacology for regional anaesthetic techniques. In *regional Anesthesia: Atlas of Anatomy Techniques*, Editors MB Hahn, PM McQuillan, GJ Sheplock, Mosby, 1996, pp 3-20.
33. Buechi J: *Grundlage der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel*. Birkhaeuser Basel 1963
34. Raymond SA, Gissen AJ: Mechanism of differential nerve block. In: *Local Anesthetics*. (Strichartz GR, Ed.) *Handbook of experimental Pharmacology*, Vol.81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp. 95-164
35. Butterworth JF, Strichartz GR: The molecular mechanisms by which local anesthetics produce impulse blockade: a review. *Anesthesiology*; 1990, 72:711-734
36. Caterall W.A: Cellular and molecular biology of voltage- gated sodium channels. *Physiol. Rev.*; 1992, 72:S15-S48

37. Liu H, Farell S, Ulrich K: Drug release characteristics of unimolecular polymeric micelles. *J. Control. Release* 2000; 68(2): 167-74
38. Graf BM, Boaniak ZJ, Martin E et al. Stereoselectivity of bupivacaine on cardiac Na channels is dependent on c-AMP. *Anesthesiol* 1995; 83: A304
39. Lee YY, Kee WD, Muchai K, Chan CK: Randomised double-blind comparison of ropivacaine-fentanyl and Bupivacaine- fentanyl for spinal anaesthesia for urological surgery: *Acta Anesthesiol Scand* Vol 49(10) pp 1447-1482
40. Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with Etidocaine and Bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51:285-7
41. Clarkson HS, Hondeghem LM: mechanism for Bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*; 1985, 62:396-405
42. Covino BG, Scott B, Lambert H. Handbook of spinal anaesthesia and analgesia. 1994. Chapter 3: Pharmacological Considerations. MediGlobe SA Editions, Switzerland
43. Chadwick HS. Toxicity and resuscitation in lidocaine – or bupivacaine-infused cats. *Anesthesiology* 1985; 63:385-90
44. Kotelko DM, Schnider SM, Dailey PA, Brizgys RV, Levinson G, Shapiro WA, Koike M, Rosen MA: Bupivacaine- induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology* 1984; 60:10
45. Kendig JJ: Clinical implications of the modulated receptor hypothesis: local anesthetics and the heart. *Anesthesiology* 1985; 62:382
46. Arthur GR: Pharmacokinetics. In *Local Anesthetics*. (Strichartz GR editor). Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 81. Springer Verlag, Berlin, 1987, pp.165-186
47. Biscopig J, Bachmann B: Localanaesthetica: Vom Erster zum Isomer. *AINS* 2000; 5:285-292

48. Covino BG: Toxicity and systemic effects of local anesthetic agents. In Local Anesthetics. Handbook of experimental pharmacology, Vol.81 Springer-Verlag Berlin, 1987, pp.187-212
49. Graf BM.: Stereoisometrie- Fortschritt in der Localanaesthesie? Regional – anaesthesiologische Aspekte, Bd. W. Arcis Muenchen 1997
50. Huegin W: Anaesthesie- Erdeckung Fortschritt Durchbrueche Editiones „Roches“, Basel, Schweiz 1989
51. Scott DB: Toxicity caused by local anesthetic drugs. Br. J. Anesth. 1981; 53: 353
52. Royse CF, Royse AG: the myocardial and vascular effects of Bupivacaine, ropivacaine using pressure volume loops: Analg. 2005 Sep; 101 (3): 679-87
53. Mc Clellan KJ, Faulds D. Ropivacaine: an update of its use in regional anesthesia. Drugs 200; 60: 1065- 1093
54. McDonald SB, Liu SS, et al. Hyperbaric spinal ropivacaine: a comparison to bupivacaine in volunteers. Anesthesiology 1999; 91: 1239-1245
55. Forster RH, Markham A. Levobupibacaine. A review of its pharmacology and use as local anesthetic. Drugs 2000; 59: 551-579
56. Cox CR, Bannister J, Scott NB, et al. Extradural S (-) bupivacaine comparison with racemic bupivacaine. Br J Anesth 1998; 80: 289-293
57. Cox CR, Checketts MR, et al. comparison of S (-) bupivacaine with racemic bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. Br J Anaesth 1998; 80: 594-598
58. Casati A, Chelly JE, et al. Clinical properties of levobupivacaine or racemic bupivacaine for sciatic nerve block. J Clin Anesth 2002; 14: 111-14
59. Alley EA, Kopacz DJ, Liu SS. Hyperbaric spinal levobupivacaine: a comparison to bupivacaine in volunteers. Anesth Analg 2002; 94: 188-193
60. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of levobupivacaine 0,75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. Anesth Analg 2000; 90: 642-648

61. Finucane BT: Ropivacaine cardiac toxicity –not as troublesome as Bupivacaine: *Can J Anaesth.* May; 52(5): 449-53
62. Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, et al. Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopaedic surgery. A comparison of bupivacaine and ropivacaine. *J Clin Anesth* 2003; 15: 126-131
63. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 245-249
64. Santorsola R, Casati A, et al. Levobupivacaine for peripheral nerve blocks of the lower limb: a clinical comparison with ropivacaine and bupivacaine. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67: 33-36
65. Glaser C, Marhofer P, Zimper G, et al. Levobupivacaine vs bupivacaine in spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 194-8
66. Peduro VA, Baroncini S, Montanini R, et al. A prospective, randomised, double- blind comparison of levobupivacaine 0,5% with epidural ropivacaine 0,75% for lower limb procedures. *EJA* 2003; 20: 979-983
67. Benhamou D, Ghosh C, Mercier FJ. A randomised sequential allocation study to determine the minimum effective analgesic concentration of levobupivacaine and ropivacaine in patients receiving epidural analgesia for labor. *Anesthesiology* 2003: 99: 1383-6
68. Tanelian DL: *The New Local Anesthetics: Benefits, Risks and Use.* ASA Refresher Courses in Anesthesiology 1997, pp 199-208
69. Killian H.: *40 Jahre Narkoseforschung. Erfahrungen and Erlebnisse.* Verlag der Deutschen Hochschullehrer-Zeitung, Tuebingen 1964
70. Παπαδόπουλος Γ.: *Η εξέλιξη της αναισθησίας.* University Studio Press Θεσσαλονίκη 1999
71. R.D'Angelo: Are the new local anesthetics worth their cost? *Acta Anaesth. Scand.*; 44(6): 639 (2000)

72. Tanaka E, Nakamura T, Inomata S, Honda K: Simultaneous determination of three local anesthetic drugs from the pipercoloxylidide group in human serum by high-performance liquid chromatography: *J Chromatogr Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006 April 13; 834(1-2): 213-6
73. Copeland SE, Ladd LA: Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamics concepts: *Reg Anesth Pain Med.* Nov-Dec; 30(6): 513-5
74. Gristwood RW. Cardiac and central nervous system toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf* 2002; 25 (3): 153-63.
75. Bradsley H, Gristwood RW, Watson N, Nimmo W. The local anesthetic activity of levobupivacaine does not differ from rac-bupivacaine. First clinical evidence. *Expert Opin Investig Drugs* 1997; 6(12): 1883-5
76. Bremerich DH, Zwissler B. Levobupivacaine in obstetric anesthesia and analgesia. Where is its place? *Anaesthetist* 2004 Jul; 53 (7) 634-44
77. Zaric D, Christiansen C, Pace NL, and Punjasawadwong Y: Transient neurologic symptoms following spinal anesthesia with lidocaine versus other local anesthetics: *Cochrane Database Syst Rev.* 2005
78. Castro D, Stewart S, et al. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003; 97: 412-26
79. Gristwood R, Bardsley H et al. reduced cardiotoxicity of levobupivacaine compared to marcaine; new clinical evidence. *Exp Opin Invest Drugs* 1994; 3:1209-12
80. Bardsley Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 245-249
81. Royse CF, Royse AG: the myocardial and vascular effects of Bupivacaine, ropivacaine using pressure volume loops: *Analg.* 2005 Sep; 101 (3): 679-87

82. Feldman HS, Covino BG, et al. comparative motor blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic in rat and dog. *Anesth Analg* 1988; 67:1047-52
83. Copeland S, Anderson M, et al. Transient neurologic toxicity after spinal anesthesia. *Anesthesiol* 1998 Jan; 88(1) 268-70
84. Gautier PE, De Kock M, Van Steenberge et al. Intrathecal ropivacaine for ambulatory surgery. A comparison between intrathecal bupivacaine and ropivacaine for knee arthroscopy. *Anesthesiology* 1999; 91: 1239-45
85. Camorcia M. et al. Epidural test dose with levobupivacaine and ropivacaine determination of ED50 motor block after spinal administration. *BJA* 2004; 92(6):850-3
86. Coppejans HC, Vercauteren MP. Low dose combined spinal- epidural anesthesia for caesarean delivery. A comparison of three plain anesthetics. *Acta Anesthesiol Belg.* 2006; 57(1):39-43
87. Liao RZ, Peng JH et al. comparison of the block characteristics of levobupivacaine vs bupivacaine for unilateral spinal block. 2005 Dec; 25(12):1563-4, 1567
88. Borgi B, Facchini F, ET AL Pain relief and motor function during continuous interscalene analgesia after open shoulder surgery: a prospective, randomized, double-blind comparison between 0,25% levobupivacaine and 0,25% ropivacaine. *Eur J Anaesthesiol.* 2006 Jul 7; 1-56.
89. IMS Europe/ATC: N1B Injectables (2002)
90. Mazoit JX, Boico O, Samii K: Myocardial uptake of Bupivacaine. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg* 1993; 77:477-82
91. Mordecai MM, Brull SJ: Spinal anesthesia: *Curr Opin Anesthesiol* 2005 Oct; 18(5):527-33
92. Runza M, Albani A, Tagliabue M, Haiek M, LoPresti S, Birnbach DJ. Spinal anesthesia using hyperbaric 0.75% versus hyperbaric 1% bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg* 1998; 87: 1099–103

93. Arlock P: actions of three local anesthetics: lidocaine, Bupivacaine and ropivacaine on quinea pig papillary muscle sodium channels. *Pharmacol.Toxicol.*1988; 63:96
94. Kallio H, Snall E.V, Tuomas C, Rosenberg PH: Combination of hyperbaric lidocaine and ropivacaine in spinal anesthesia for day surgery: *Eur. J Anesthesiol.* 2006 Jul; 23(7):568-73
95. Cedarholm I, Anaskaer S, Bengstonn M: Sensory, motor and sympathetic block during epidural analgesia with 0,5% and 0,75% ropivacaine with and without epinephrine. *Reg. Anesthesia* 1994; 19; 18-33
96. Gielen M, Slappendel R, Jack N: Successful immediately after the intravascular injection of ropivacaine: *Can J Anaesth* 2005: May; 52(5)649-53
97. 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 Anesth* 1998; 45: 1066-1071
98. Khaw KS, Ngan Kee WD, Wong EL, Liu JY, Chung R. Spinal ropivacaine for cesarean section: a dose-finding study. *Anesthesiology* 2001; 95: 1346–50
99. Khaw KS, Ngan Kee WD, Wong M, Ng F, Lee A. Spinal ropivacaine for cesarean delivery: a comparison of hyperbaric and plain solutions. *Anesth Analg* 2002; 94: 680–5
100. Whiteside JB, Burke D, Wildsmith JA. Spinal anaesthesia with ropivacaine 5 mg ml⁻¹ in glucose 10 mg ml⁻¹ or 50 mg ml⁻¹. *Br J Anaesth* 2001; 86: 241–4
101. Gautier P, De Kock M et al. Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine and bupivacaine for caesarean section. *Br J Anesth* 2004; 92:547-51
102. Bay-Nielsen M, Klarkson B, Bech K, Andersen J, Kehlet H. Levobupivacaine vs bupivacaine as infiltration anesthesia in inguinal herniopathy. *Br J Anesth* 1999; 82:280-2

103. Breebaart MB, Vercauteren MP, Hoffmann VL, Adriansen HA. Urinary bladder scanning after day- case arthroscopy under spinal anesthesia: comparison between lidocaine, ropivacaine and levobupivacaine
104. Simon MG, Veering BT, Burm AGL, et al. effect of age on the clinical profile and systemic absorption and disposition of levobupivacaine after epidural administration. *Br J Anaesth.*2004; 93: 512-20
105. Schlug SA. Correction factor for comparisons between levobupivacaine and bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26:91
106. Casati A, Vingiquerra M, Scarpioni M, Capelleri G, et al. Lidocaine vs ropivacaine for continuous interscalene brachial plexus block after open shoulder surgery. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 47; 3: 355-360
107. Ivani G. Ropivacaine: is it time for children? *Pediatric Anesthesia* 12: 5, 383-387
108. Fettes PD, Hocking G, Peterson MK, Luck JF et L. Comparison of plain and hyperbaric solutions of ropivacaine for spinal anesthesia. *Br J Anesth* 2005; 94 (1): 107-111
109. Crandell JT, Kotelco DM. cardiotoxicity of local anaesthetics during late pregnancy. *Anesth Analg* 1985; 64: 204
110. Graf BM, Bosnjak ZJ, Martin E , et al. Enantiomer- specific component of bupivacaine alters only AV- conduction in isolated hearts. *Anesthesiol* 1994; 81: A 749
111. Liu S, Paul GE, Carpenter RL, et al. Prolonged PR interval is a risk factor for bradycardia during spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1995; 20: 41-44
112. Rutten AJ, Nancarrow C, et al. Hemodynamic and central nervous effects of intravenous bolus doses of lignocaine, bupivacaine and ropivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1989; 69:291-99
113. Bernhards CM, Atru AA. Suxamethonium and midazolam terminate dysrhythmias and hypertention caused by intracerebroventricular bupivacaine in rabbits. *Anesthesiol* 1991; 74: 89-95

114. Burm AGL, Van der Meer AD, Van Kleef JW, et al. pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 125 – 9
115. Mc Glade DP, Kalpokas MV, Mooney PH, et al. comparison of 0,5% ropivacaine and 0,5% bupivacaine in lumbar epidural anaesthesia for lower limb orthopaedic surgery. *Anaesth Intens Care* 1997; 25: 262-266
116. Connolly C, McLeod GA, Wildsmith JA. Spinal anaesthesia for Caesarean section with bupivacaine 5 mg ml⁻¹ in glucose 8 or 80 mg ml⁻¹.
117. Kito K, Kato H, Shibata M, Adachi T, Nakao S, Mori K. The effect of varied doses of epinephrine on duration of lidocaine spinal anesthesia in the thoracic and lumbosacral dermatomes. *Anesth Analg* 1998; 86: 1018–22
118. Kokki H, Hendolin H. Hyperbaric bupivacaine for spinal anaesthesia in 7–18 yr old children: comparison of bupivacaine 5 mg ml⁻¹ in 0.9% and 8% glucose solutions. *Br J Anaesth* 2000; 84: 59–62
119. Pirota D, Sprigge J. Convulsions following axillary brachial plexus blockade with levobupivacaine. *Anesthesia* 57; 12: 1187-1189
120. Welters ID, Menzelbach a, Langefield M, et al. Inhibitory effects of S (-) R (+) bupivacaine on neutrophil function. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 45:5; 570-575
121. McLeod GA, Burke D. Levobupivacaine. *Anesthesia* 2001; 56: 4, 331-341
122. Sell A, Olkkola T, Jalonen J, Aantaa R. MLAC of isobaric levobupivacaine and ropivacaine administered via a spinal catheter for hio replacement surgery. *Br J Anesth.* 2005; 94(2): 239-242
123. Duma A, Kimberger O, Huber G, et al. Onset time, quality of blockade and duration of three – in – one blocks with levobupivacaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 2003; 97(3): 888 – 892
124. Parpaliogni R, Frigo MG, Lemma A, Sebastiani M, Barbati G, Celleno C: Minimum local anesthetic dose of intrathecal levobupivacaine and ropivacaine in caesarean section: *Anesthesia*.2006Feb;61(2): 110-5

125. Coppejans HC, Vercauteren MP: Low dose spinal epidural anesthesia for caesarean delivery: a comparison of three plain local anesthetics: *Acta Anesthesiol Belg*.2006; 57(1): 39-43
126. Chung Fr.: Recovery pattern and home – readiness after ambulatory surgery. *AnaesthAnalg* 1995; 80:896-902
127. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970; 49: 924-34
128. McNamee DA, McClelland A.M et al. Spinal anesthesia: comparison of plain ropivacaine 5mg/ml with bupivacaine 5mg/ml for major orthopaedic surgery. *BJA* 2002 89(5); 702-6
129. Lee AT, Sia AT, Lim Y. A comparison of median effective doses of intrathecal levobupivacaine and ropivacaine for labor analgesia. *Anesthesiology* 2005 Mar; 102(3): 651-6
130. Capelleri G, Aldegheri G, et al. Spinal anesthesia with hyperbaric levobupivacaine or ropivacaine for outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg*2005 Jul; 101(1):77-82
131. Kallio H, Snall V,T, et al. a comparison of intrathecal plain solutions of ropivacaine 20 or 15 m vs bupivacaine 10mg. *Anesth Analg* Sept2004;99(3):713-717
132. Parpaglioni R, et al. intrathecal levobupivacaine and ropivacaine for caesarean section. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71:521-5
133. Capogna G, Camorcia M, et al. MLAD of ropivacaine, levobupivacaine and ropivacaine for intrathecal labor analgesia. *Anesthesiology* 2005 Mar; 102(3): 646-50
134. Milligan KR: Recent advances in local anaesthetics for spinal anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 837-847
135. Celleno D, Parpaglioni R, Frigo MG, Barbati G. Intrathecal levobupivacaine and ropivacaine for caesarean section. New perspectives. *Minerva Anesthesiol*. 2005 Sep; 71 (9):521-5. Review.

136. Casati A, Putzu M: Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? In *Best Res Clin Anaesthesiol* 2005Jun; 19(2):247-68
137. Glaser C, Marhofer P, Zimper G, et al. Levobupivacaine vs bupivacaine in spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 194-824
138. Alley E, Kopacz D, et al. hyperbaric spinal levobupivacaine: a comparison to racemic bupivacaine in volunteers. *Anesth Analg* 2002; 94:188-193
139. Hocking G, Wildsmith J.A.W. Intrathecal drug spread. *BJA* 1993; 93(4):568-11
140. Curatolo M, Petersen S, Nielsen L. Sensory assessment of regional anesthesia in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 1517-30
141. Fattorini F, Ricci Z, Rocco A et al. Levobupivacaine vs bupivacaine for spinal anesthesia in major orthopaedic surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72(7-8):6375
142. Muguruma T, Sakura S, et al. Comparative somatic and visceral antinociception and neurotoxicity of intrathecal bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in rats. *Anesthesiology* 2006; 104(6):1249-1256
143. Palomaki O, Huchtala H et al. A comparative study of the safety of 0,25% levobupivacaine and 0,25% bupivacaine for paracervical block in the first stage of labour. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 24(3): 288-294
144. Branco FP, Ranali J, et al. A double – blind comparison of 0,5% levobupivacaine and 0,5% bupivacaine for inferior alveolar nerve block. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2006; 101 (4) :442-447