

Ropivakaiini versus levobupivakaiini

Lauri Kostamoinen

Kun bupivakaiini 1963 tuli kliiniseen käyttöön, siitä tuli nopeasti eniten käytetty pitkävaikutteinen puudute. Sen ansioksi voidaan lukea puudutusten käytön lisääntyminen sekä leikkauksissa että postoperatiivisessa kivunhoidossa. Tarvittiin lähes kaksi vuosikymmentä, että opittiin tuntemaan bupivakaiinin nurja puoli eli sen suuri sydäntoksisuus. Useat letaalit toksiset reaktiot etenkin USA:ssa 1980-luvun alussa vauhdittivat vähemmän toksisten puudutteiden etsintää ja kehitystyötä. Viime vuosina käyttöön on tullut kaksi uutta pitkävaikutteista puudutetta, ropivakaiini ja levobupivakaiini. Artikkelissa tarkastellaan näiden uusien puudutteiden toksisuutta, etenkin sydäntoksisuutta ja tehoa verrattuna raseemiseen bupivakaiiniin.

Puudutusaineiden kemiallisesta rakenteesta ja kehityshistoriasta

Kaikilla puudutusaineilla on samankaltainen kokaiinin rakennetta muistuttava kolmiosainen rakenne: 1. aromaattinen (ksylidiini) rengas, 2. väliketju joka on joko esteri (-COO-) tai amidi (-NHCO-) ja 3. aminoryhmä joka on joko tertiäärinen amiini tai piperidiini-rengas. Puudutusaineet ovat siis joko aminoestereitä tai aminoamideja. Suomessa esteripuudutteita käytetään ainoastaan pintapuudutuksissa.

Aromaattinen rengas on lipofiilinen eli hydrofobinen osa, kun taas tertiäärinen amiini on hydrofiilinen osa, osaksi siksi, että se on emäs ja protonin vastaanottajana sillä on positiivinen lataus. Yleensä puudutteet ovat hydrokloridi-liuoksia.

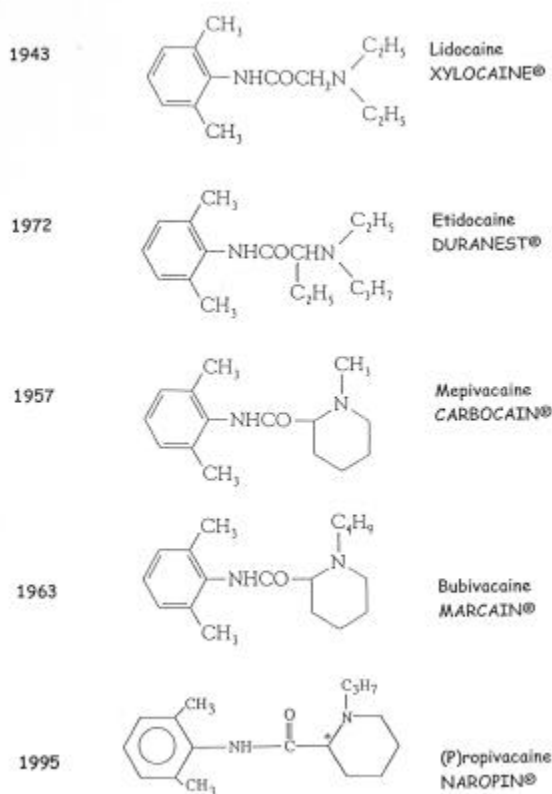
Mitä rasvaliukoisempi puudute, sitä potentimpi se on mutta samalla myös toksisempi. Lipofiilisyyteen ja siten myös tehoon ja puudutuksen kestoon vaikuttavat myös eri alkyyliryhmät, sijaitsevatpa ne sitten aromaattisella renkaalla tai tertiäärisen amiinin puolella.

Alkyyliryhmien pituudella on suuri merkitys; mitä pitempi ketju, sitä suurempi teho ja toksi-

suus. Vertaa lidokaiini vs. etidokaiini ja bupivakaiini vs. ropivakaiini (Kuva 1).

Prokaiini oli ensimmäinen synteettinen puudutusaine. Einhorn syntetisoi sen jo v. 1905 ja se on vieläkin markkinoilla Novocainin nimellä. Se on kuitenkin hidas ja lyhytvaikutteinen. Merkittävä läpimurto puudutusaineiden kehityksessä tapahtui v. 1943, kun Löfgrenin työryhmä onnistui syntetisoimaan lidokaiinin Boforsin laboratorioissa. Kliiniseen käyttöön lidokaiini tuli v.1948, ja tästä alkoi puudutustekniikoiden renessanssi.

Bo af Ekenstam jatkoi 50-luvulla puudutteiden kehitystyötä Boforsin laboratoriossa. Hän liitti lidokaiinin tertiäärisen amiinin tilalle piperidiinirenkään. Näin syntyi homologinen sarja puudutteita, jotka eroavat toisistaan kemiallisesti vain sen suhteen, mikä alkyyli-ryhmä piperidiinirenkään typpi-atomiin liittyy. Nimikin annettiin alkyyliryhmän mukaan. Kliiniseen käyttöön tuli ensiksi mepivakaiini (metyyliryhmä) v. 1956, seuraavaksi bupivakaiini (butyyliryhmä) v. 1963 ja viimeisenä (p)ropivakaiini (propyyli-ryhmä) v. 1996. Kemiallisena yhdisteenä ropivakaiini on



Kuva 1.

tunnettu jo 25 vuotta.

70-luvun alussa tuli markkinoille lidokaiinista johdettu etidokaiini (Duranest). Se erosi lidokaiinista sikäli, että amidiryhmään oli lisätty yksi etyyli- ja tertiäärinen amiini toinen etyyli- ja tertiäärinen amiini oli korvattu propyyli-ryhmällä.

Pitemmästä alkyyli-ryhmästä johtuen etidokaiini oli potentimpi ja pitkävaikutteisempi kuin lidokaiini. Toisaalta sillä oli myös suuri sydäntoksisuus, minkä takia se vedettiin pois markkinoilta 80-luvun puolivälissä.

Kun bupivakaiini tuli markkinoille 1963, siitä tuli nopeasti eniten käytetty pitkävaikutteinen puudutusaine. Se on kuitenkin huomattavan toksinen. Albright (1) kiinnitti ensimmäisenä huomiota sen ja myös etidokaiinin suureen sydäntoksisuuteen ja niiden aiheuttamiin sydänpysähdyksiin.

USA:ssa raportoitiin v. 1975-85 17 puudutusaineen aiheuttamaa äitikuolemaa, kun sektioepiduraalipuudutusta laitettaessa puudutusainetta oli vahingossa ruiskutettu suonensisäisesti. Kahta lukuun ottamatta kuolemantapaukset aiheutti 0.75 %:nen bupivakaiini.

1982 Heath (2) raportoi Englannissa sattuneista kuolemista, kun bupivakaiinia oli käytetty laskimopuudutuksissa.

Komplikaatioiden seurauksena etidokaiini vedettiin pois markkinoilta. Bupivakaiinin käyttöä laskimopuudutuksissa ja 0.75 % bupivakaiinin käyttöä sektioepiduraalissa alettiin pitää kontraindisoituna. Turvallisempien ja vähemmän sydäntoksisien puudutteen kehitystyö vauhdittui. Sen tuloksena käyttöön tuli kaksi uutta pitkävaikutteista puudutusainetta, ensin ropivakaiini v. 1996 ja levobupivakaiini v. 1999. Molemmat ovat vähemmän sydäntoksista kuin bupivakaiini.

Pienempi toksisuus johtuu siitä, että ne molemmat ovat puhtaita S-enantiomeereja eli levo-muotoja, kun taas bupivakaiini on raseeminen seos, joka sisältää puolet D-enantiomeeria ja puolet S-enantiomeeria. S-enantiomeerit eivät sitoudu yhtä tiukasti sydämen Na-kanaviin kuin D-enantiomeerit.

Toksisuus

Kun puhutaan puudutteen toksisuudesta, on syytä erottaa toisistaan keskushermostotoksisuus ja sydäntoksisuus. Yliannostus tapahtuu yleisimmin, kun puudutusainetta ruiskutetaan vahingossa suonensisäisesti käytettäessä vahvoja konsentraatioita ja suuria volyyymeja kuten pleksuspuidutuksissa tai epiduraalipuudutuksissa.

Varoittavina oireina tulee ensin tyypillisiä keskushermostoperäisiä oireita. Jos infuusio on nopea, voi heti perään tulla toksisia sydänvaikutuksia kuten AV-johtumishäiriöitä, QRS-kompleksin leviämistä, kammioarytmioita ja lopuksi täydellinen verenkiertolama ja sydänpysähdys. Hidas ruiskuttaminen ja tiivis puhekontakti potilaaseen ovat tässä edelleenkin paras profylaksia!

Eläinkokeiden perusteella ropivakaiinilla näyttäisi olevan vähäisempi keskushermostotoksisuus kuin bupivakaiinilla. Kaikilla tutkituilla eläinlajeilla on tarvittu kouristusten aikaansaamiseksi suurempi annos ropivakaiinia kuin bupivakaiinia (3-6). Tosin Santos ym. (7) saivat tämän eron esiin ainoastaan tiineenä olevilla lampaille. Niillä kouristuksia aikaansaamaan tarvittiin 50% suurempi annos ropivakaiinia kuin bupivakaiinia (7.5 mg/kg versus 5.0 mg/kg).

Myös sydänpysähdysten aikaansaamiseksi tarvittiin 50% suurempi annos ropivakaiinia kuin bupivakaiinia (12.9 mg/kg versus 8.5 mg/kg). Eitiineillä lampaille bupivakaiinin ja ropivakaiinin

annoksissa ei ollut eroja.

Knudsen ym. (8) vertailivat ropivakaiinin ja bupivakaiinin keskushermostotoksisuutta vapaaehtoisilla koehenkilöillä. He eivät saaneet esiin merkittäviä eroja näiden kahden puudutteen välillä. Kyseessä oli ristikkäinen kaksoissokkokoe, jossa 12 koehenkilöä sai eri päivinä 10 mg/min infuusiona bupivakaiinia, ropivakaiinia ja placeboa 0.9% keittosuolaa. Koehenkilöt oli perehdytetty etukäteen toksisiin oireisiin antamalla heille 180–200 mg lidokaiinia suonensisäisesti. Molempien puudutteiden maksimiannos oli koetilanteessa rajattu 250 mg:aan, mutta koehenkilöt saivat itse halutessaan keskeyttää infuusion. Käytännössä kukaan ei keskeyttänyt infuusiota itse, vaan sen teki tutkija. Syynä keskeyttämiseen oli yleensä dysarthria, vapina, lihasrigiditeetti ja lihasnykäykset.

Toksiset oireet tulivat molemmilla puudutteilla yhtä nopeasti eli 2–8 minuutissa infuusion aloittamisesta, mutta menivät ohi infuusion lopettamisen jälkeen nopeammin ropivakaiinin (11 min.) kuin bupivakaiinin (16 min.) jälkeen.

Toksisten oireitten profiili ja esiintyvyys olivat lähes identtiset molemmilla puudutteilla. Yleisimmät olivat kuulo- ja näköhäiriöt, pistely, suun ympäristön tunnottomuus, puheen takeltelu (dysarthria), huimaus ja lihasjäykkyys. Usein mainittua metallin makua suussa esiintyi kummankin puudutteen yhteydessä vain 3 henkilöllä. Suurin siedetty annos bupivakaiinia oli 165 mg ja ropivakaiinia 160 mg. Koehenkilöistä 9 sietä suurempaa annosta ropivakaiinia, kun taas 3 koehenkilöä sietä suurempaa annosta bupivakaiinia. Ropivakaiinia siedettiin keskimäärin 115 mg, bupivakaiinia 103 mg. Infuusion keskeyttämishetkellä valtimoveren kokonaisplasmapitoisuuden keskiarvo oli molemmilla puudutteilla samaa suuruusluokkaa: ropivakaiinilla 4.3 mg/l ja bupivakaiinilla 4.0 mg/l. Laskimoveressä ropivakaiinin totaaliplasmakonsentraatio oli 2.2 mg/l ja bupivakaiinin 2.1 mg/l. Näitä voidaan pitää keskushermostotoksisuuden kynnyksarvoina. Yksilöllisiä eroja kuitenkin esiintyy ja pienemmälläkin pitoisuuksilla on kuvattu toksisia oireita; Emanuelsen ym. (9) kuvasivat eräällä terveellä koehenkilöllä lieviä toksisia oireita jo 80 mg:sta i.v. ropivakaiinia. Kokonaisplasmakonsentraatio tuolloin oli vain 1.7 mg/l ja vapaa plasmakonsentraatio vain 0.08 mg/l.

Knudsenin tutkimuksessa (8) oleellinen ero

ropivakaiinin ja bupivakaiinin välillä oli niiden vapaassa plasmakonsentraatiossa infuusion keskeyttämishetkellä: ropivakaiinilla se oli 0.56 mg/l ja bupivakaiinilla 0.3 mg/l. Ropivakaiinista siedettiin siis lähes kaksi kertaa suurempaa vapaata plasmakonsentraatiota kuin bupivakaiinista. Tällä voi olla merkitystä sydäntoksisuuden kannalta vrt. Leanne Groban (19). Knudsen ym. seurasivat koehenkilöiden sydämen toimintaa koko tutkimuksen ajan ruokatorviechocardiografian avulla. Toksisia oireita laukaisevilla annoksilla bupivakaiini deprimoi sydämen johtumista, diastolista funktiota ja minuuttivolyyymiä selvästi enemmän kuin ropivakaiini.

On hyvä muistaa, että toksisia veripitoisuuksia voi syntyä epiduraalisen kivunhoidon yhteydessä, jos annetaan liian suuria pitoisuuksia ja liian suuria volyyymeja. Iskeeminen kipu on ehkä tavallisin tilanne, jossa vakiosekoituksilla ei saada riittävää kivunlievitystä aikaan, vaan joudutaan nostamaan sekä opioidin että puudutteen pitoisuutta.

Scott ym. (10) ja Kamradt ym. (11) ovat osoittaneet, että ropivakaiini-infuusio ad 20 mg/h 1–5 vrk:n ajan ei ylitä toksisia rajoja. Etenkin lapsilla on syytä olla tarkkana näiden enimmäismäärien kanssa. Bupivakaiinin enimmäismäärä epiduraalisessa kivunhoidossa lapsilla on perinteisesti ollut 0.375 mg/kg/h. Ropivakaiinin osalta ei lasten annoksista ole vielä paljon tutkittua tietoa. Moriarty (12) on raportoinut, että lasten epiduraalisessa kivunhoidossa ropivakaiini 0.2–0.6 mg/kg/h on osoittautunut turvalliseksi. Tosin plasmakonsentraatioita ei tässä tutkimuksessa mitattu. Vercauteren (13) käyttää lasten postoperatiivisessa kivunhoidossa epiduraalisesti seosta, jossa on ropivakaiinia 1 mg/ml (0.1 %) ja sufentanilia 0.5 µg/ml. Volyyymi lasketaan sellaiseksi, että lapsi saa ropivakaiinia enintään 0.5 mg/kg/h. Tuolloin esim. 10 kg painoiselle lapselle maksimiannos on 5 ml/h.

Yliannostelu voi tapahtua laitevian tai inhimillisen erehdyksen seurauksena. Sayers (14) on viime vuonna raportoinut inhimillisestä virheestä johtuneen fataalin yliannostelun epiduraalista kivunhoitoa saavalla potilaalla. Seoksena oli 0.125% bupivakaiini + Fentanyl 5 µg/ml, infuusionopeus oli 6 ml/h. Menossa oli neljäs vuorokausi ja potilas oli kivuton. Niukan diureesin takia hoitaja halusi lisätä i.v. nesteytystä ja muutti pumpun infuusionopeudeksi 125 ml/h, vaikka

potilaalla oli tavallinen tippa ja pumppuun oli merkitty, että kyseessä on epiduraalipumppu. Potilas löydettiin jonkun ajan kuluttua kuolleen.

Sydäntoksisuus

Bupivakaiinin aiheuttamille sydänpysähdyksille oli tyypillistä, että sydäntä oli vaikea saada käyntiin ja siksi elvytyksessä usein epäonnistuttiin. Yksi syy tähän on, että bupivakaiinin sisältämä R-isomeeri sitoutuu erittäin tiukasti sydämen Na-kanaviin ja estää ärsykkeen leviämisen sydänlihaksessa. Tämä näkyy AV-katkoksenä, QRS-kompleksin leviämisenä ja kammioarytmioina. Lisäksi R-isomeeri vapautuu hyvin hitaasti Na-kanavista, mikä tietysti pitkittää sydämen oman toiminnan käynnistymistä. L-isomeerit eivät sitoudu niin voimakkaasti ja ne myös vapautuvat nopeammin Na-kanavista. Siksi sekä levobupivakaiini että ropivakaiini ovat vähemmän sydäntoksisia kuin bupivakaiini. Avainkysymys onkin, onko ropivakaiinilla ja levobupivakaiinilla keskinäisiä eroja sydäntoksisuudessa?

Graf ym. (15) perfusivat nukutettujen marsujen sydäntä yhtä suurilla annoksilla raseemista bupivakaiinia, levobupivakaiinia sekä molempia ropivakaiini-isomeereja. Sekä raseeminen bupivakaiini että levobupivakaiini pidensivät AV-johtumisaikaa merkittävästi enemmän kuin molemmat ropivakaiini-isomeerit.

Morrison ym. (16) antoivat nukutetuille sioille koronaari-injektioina bupivakaiinia, levobupivakaiinia ja ropivakaiinia ja vertailivat puudutteen vaikutusta QRS-kompleksin leveyteen. Ropivakaiinilla ei saatu QRS kompleksiä leviämään yli 60 msec. Sekä raseeminen bupivakaiini että levobupivakaiini aiheuttivat merkittävästi suuremman QRS-kompleksin leviämisen. Toinen syy bupivakaiinin sydäntoksisuuteen on, että se estää myosyyttien mitokondrioissa tapahtuvan ADP:n oksidatiivisen fosforyloitumisen ATP:ksi. Tämän seurauksena ATP-tuotanto romahtaa, jolloin sydänlihaksella ei ole käytettävissään supistukseen tarvittavaa energiaa. Vielä pahempi seuraus on, että ilman ATP:a sydänlihas muuttuu rigidiksi eikä pysty relaxoitumaan, jolloin se ei myöskään täyty verellä. Tässä tilanteessa on vaikea manuaalisella sydänhieronnallakaan ylläpitää verenkiertoa. Sztark ym. (17) osoittivat, että isooidussa rotan sydänlihaksessa 0.1 % bupivakaiini romahdutti mitokondrioitten ATP-synteesin

totaalisesti, kun taas 0.3 % ropivakaiini alensi ATP-synteesiä vain 40 %. Syynä tähän eroon tutkijat pitävät ropivakaiinin pienempää rasvaliukoisuutta. Hiljattain Sztark ym. (18) osoittivat, että bupivakaiinin L- ja D-isomeerit deprimoiivat mitokondrioiden ATP-synteesiä yhtä paljon. Levobupivakaiini ja raseeminen bupivakaiini eivät siis tässä suhteessa eroa toisistaan lainkaan.

Leanne Groban (19) USA:sta esitti ESRA:n kongressissa Roomassa tuoreen tutkimuksensa ropivakaiinin, bupivakaiinin ja levobupivakaiinin sydäntoksisuudesta. Tutkimuksessa randomisoiittiin 40 koira neljään ryhmään, jotka saivat nousevina annoksina iv-infusiona joko lidokaiinia, bubivakaiinia, levobupivakaiinia tai ropivakaiinia sydänpysähdykseen asti. Tämän jälkeen aloitettiin elvytys. Lidokaiini-ryhmässä kaikki 10 koira onnistuttiin elvyttämään. Ropivakaiini-ryhmässä oli yksi koira, levobupivakaiini-ryhmässä 3 ja bupivakaiiniryhmässä 5 koira, joita ei onnistuttu elvyttämään. Tutkimuksen perusteella levobupivakaiini olisi 3 kertaa ja raseeminen bupivakaiini 5 kertaa sydäntoksisempi kuin ropivakaiini.

Sydänpysähdyshetkellä mitatut puudutteen vapaat plasmapitoisuudet olivat ropivakaiinilla 19.8 (10-39) µg/ml, levobupivakaiinilla 9.4 (5-18) µg/ml ja raseemisella bupivakaiinilla 5.7 (3-11) µg/ml. Tutkijan mielestä raseemisen bupivakaiinin ja levobupivakaiinin pitoisuuksien välillä ei ollut merkittävää eroa. Ropivakaiinista sen sijaan tarvittiin sydänpysähdyksen aikaansaamiseksi 2 kertaa suurempi vapaa plasmakonsentraatio kuin levobupivakaiinista ja 3.5 kertaa suurempi konsentraatio kuin raseemista bupivakaiinista.

Eläinkokeiden perusteella näyttää ilmeiseltä, että ropivakaiinin sydäntoksisuus on selvästi pienin. Levobupivakaiini salpaa mitokondrioitten ATP-tuotannon yhtä voimakkaasti kuin bupivakaiini (18). Tämä voisi vaikeuttaa elvytystä, jos sellaiseen joudutaan.

Tähänastinen kliininen kokemus tukee eläinkokeista saatua näyttöä ropivakaiinin suuremmasta turvallisuudesta sydämen suhteen. Kirjallisuudessa on tähän mennessä raportoitu 12 tapausta, joissa on vahingossa annettu ropivakaiinia i.v. ja saatu aikaan toonis-kloonisia kouristuksia. Vain yhdessä tapauksessa kouristuksiin on liittynyt hoitoa vaativia sydämen rytmihäiriöitä. Selander ym. (20) raportoivat 6 tapausta. Korman ym. (21) raportoivat potilaasta, joka interskaleenisen puu-

duituksen yhteydessä alkoi kouristamaan saatuaan 135 mg ropivakaiinia. Abouleish ym. (22) raportoivat potilaasta, joka epiduraalipuudutuksen yhteydessä alkoi kouristamaan saatuaan 120 mg ropivakaiinia. Plowman ym. (23) raportoivat 13-vuotiaasta pojasta, joka kouristi saatuaan 20 mg ropivakaiinia epiduraalisesti. Totaaliplasmakonsentraatio 30 minuutin kuluttua oli 1.4 mg/l. Ala-Kokko ym. (24) raportoivat kahdesta toksisesta reaktiosta samalla potilaalla 6 viikon välein, ensin interskaleenipuudutuksen (300 mg ropivakaiinia) ja sitten aksillaaripuudutuksen (225 mg ropivakaiinia + 200 mg lidokaiinia c. adr.) yhteydessä.

Kirjoittajien mielestä jälkimmäisessä tapauksessa ei ollut kyse i.v. injektioista, koska oireet alkoivat vasta 25 minuutin kuluttua. Kyse oli pikemminkin potilaan painoon (50 kg) nähden ylisuuren annoksen imeytymisestä johtuvasta korkeasta plasmapitoisuudesta. Huolimatta korkeista totaaliplasmakonsentraatioista (40 min. kohdalla 6.0 mg/l ja 98 min. kohdalla 4.0 mg/l) potilaalla ei ollut mitään rytmihäiriöitä sinustakykardiaa lukuunottamatta. Kirjoittajat varoittavat standardiannosten käytöstä. Puudutteen määrä tulisi aina suhteuttaa potilaan painoon.

Keski-Suomen keskussairaalassa on ollut kaksi toksista reaktiota (julkaisemattomia) kouristukseen aksillaarisen pleksuspuudutuksen yhteydessä. Ensimmäisessä tapauksessa kouristukset alkoivat kun potilas oli saanut 150 mg ropivakaiinia. Sen pitoisuus 17 minuutin kuluttua otetussa verinäytteessä oli 2.7 mg/l. Toisella potilaalla kouristukset alkoivat, kun ropivakaiinia oli annettu 30 ml eli 225 mg. Laskimoverinäytteessä 20 minuutin kuluttua ropivakaiinipitoisuus oli 2.0 mg/l. Kummallakaan potilaalla ei ollut sydämen rytmihäiriöitä.

Ruetsch ym. (25) ovat raportoineet toistaiseksi ainoan ropivakaiinin aiheuttaman vakavan rytmihäiriön. Sydämensä puolesta terve, ASA 2, 90 kg painanut 74-vuotias mies sai arthroplastiaa varten ischiashermopuudutuksen. Paikallistaminen tapahtui hermostimulaattorilla. Aspiroidessa ei tullut verta eikä myöskään avoimesta neulasta ollut vapaata verenvirtausta. Potilas sai 225 mg ropivakaiinia 1.5 minuutin aikana. Heti tämän jälkeen tuli toonis-kloonisia kouristuksia, jotka loppuivat 50 mg:lla propofolia. Ekg:ssä nähtiin sinusbradykardia 40/min. ja QRS-kompleksin voimakas leviäminen. Potilas sai atropinia

0.5mg + 0.5 mg i.v. Noin 2 minuutin kuluttua sinusbradykardia vaihtui nodaalibradykardiaksi ja sitten tilalle tuli hidas 20/min. kammiokorvausrytmi. Potilas sai 10 mg efedriiniä + 0.1 mg adrenaliinia i.v. Seuraavaksi saatiin supraventrikulaarinen rytmi 60/min. ja sitten SVT 135/min. Tässä vaiheessa verenpaine oli 190/110 mmHg. Vähitellen QRS-kompleksi palautui normaaliksi. Potilas reagoi puheeseen 12 minuutin kuluttua tapahtuman alusta ja pystyi itsekkin puhumaan 20 minuutin kohdalla. Verinäytteessä, joka otettiin 7 minuuttia kouristusten alkamisesta ropivakaiinin totaaliplasmakonsentraatio oli 3.6 mg/l ja vapaa plasmakonsentraatio 0.69 mg/l. Kahden tunnin seurannan jälkeen epätäydellinen ischiasblokada täydennettiin 15 ml:lla 0.5% ropivakaiinia. Lisäksi lumbaalipleksus puudutettiin antamalla psoas-tilaan 25 ml 0.5% ropivakaiinia, minkä jälkeen potilaalle tehtiin suunniteltu lonkan totaali arthroplastia.

Tehokkuus

Rudolf Stienstran esityksen aihe ESRAn kongressissa Roomassa (26) oli ”Ropivakaiini vai levobupivakaiini” obstetriikassa, mutta hän tarkasteli myös puudutteen tehoon liittyviä kysymyksiä. Levobupivakaiini on ollut markkinoilla runsaan vuoden. Vielä ei ole kovin paljon tutkimuksia, joissa vertaillaan sen ja ropivakaiinin tehoa ja vaikutuksia. Sen sijaan molemmista uusista puudutteista on paljon tutkimuksia, joissa vertailukohteena on raseeminen bupivakaiini. Bader ym. (27) totesivat, että 150 mg raseemista bupivakaiinia ja levobupivakaiinia sektioepiduraalissa saivat aikaan lähes identtisen vaikutuksen, mitä tulee sensoriseen leviämiseen, motoriseen blokadiin, lihasrelaksaatioon ja anestesian kokonaisuuteen. Myöskään farmakokinetiikassa ei ollut eroja.

Burke ym. (28) vertasivat 0.25% bupivakaiinia ja levobupivakaiinia 137 synnytysanalgesiasa. Analgesia oli samanlainen ja myös motorista puutumista oli yhtä paljon molemmissa ryhmissä. Kliiniset tiedot tukevat käsitystä, että levobupivakaiini ja raseeminen bupivakaiini ovat ekvipotentteja ja niiden vaikutusprofiili on hyvin samanlainen.

Tämänhetkinen tieto raseemisen bupivakaiinin ja ropivakaiinin tehokkuuden erosta onkin jo ristiriitaisempaa. Aluksi ajateltiin, että ne olisivat ekvipotentteja. Ensimmäisissä tutkimuksissa ver-

tailtiin 0.5 ja 0.75% bupivakaiinia ja ropivakaiinia toisiinsa epiduraalipuudutuksissa ja saatiin aikaan samanlainen sensorinen blokadi. Kestoltaan ropivakaiini näytti olevan hieman lyhyempivaikutteinen kuin bupivakaiini. Pleksuspuudutuksessa bupivakaiini ja ropivakaiini on 5 tutkimuksessa (29-33) todettu yhtä tehokkaiksi. Muldoon ym. (34) vertasivat 0.2% bupivakaiinin ja 0.2% ropivakaiinin tehoa postoperatiivisessa kivunhoidossa polven arthroplastian jälkeen ja totesivat, että ropivakaiiniin liittyi paljon vähemmän motorista puutumista. Ropivakaiini-ryhmässä VAS-pisteet olivat hieman korkeammat, mikä voisi viitata pieneen teho-eroon bupivakaiinin hyväksi. Gautier ym. (35) vertailivat ropivakaiinia ja bupivakaiinia spinaalianestesiassa ja totesivat, että ropivakaiini oli teholtaan 50% heikompi kuin bupivakaiini. Kahdessa tutkimuksessa Ivani ym. (36 -37) vertasivat 0.2% ropivakaiinia ja 0.25% bupivakaiinia toisiinsa lasten kaudaalianestesiassa. Molemmilla puudutteilla saatiin aikaan yhtä tehokas analgesia, mutta ropivakaiinin analgesia kesti vähän pitempään.

Bupivakaiinin ja ropivakaiinin analgeettisen tehon keskinäistä suhdetta on yritetty selvittää kahdessa ED50 -tutkimuksessa synnytysanalgesiassa. Niissä on haettu se puudutepitoisuus, jolla 50% äideistä saa adekvaatin kivunlievityksen (VAS <1). Capogna ym. (38) saivat bupivakaiinin ED50 arvoksi 0.093% ja ropivakaiinin 0.156%. Polley ym. (39) saivat bupivakaiinin ED50 arvoksi 0.067% ja ropivakaiinin 0.111%. Tulosten nojalla he esittivät, että ropivakaiini olisi teholtaan 40% heikompi kuin bupivakaiini ja että toksisuuttakin pitäisi arvioida tältä pohjalta. Johtopäätöstä on kritisoitu useammalta taholta.

D'Angelo totesi Anesthesiologyn pääkirjoituksessa v. 1999 (40), että tutkimuksissa ei ole huomioitu pariteettia. Hän totesi myös, että 6 aikaisemmassa vastaavassa ED50 tutkimuksessa bupivakaiinille saadut arvot vaihtelivat 0.048-0.141% välillä ja kolmessa tutkimuksessa bupivakaiinille oli saatu samaa luokkaa oleva ED50-arvo kuin Polleyn tutkimuksessa ropivakaiinille. D'Angelon oman klinikan tutkimuksissa (41-42), joissa vertailtiin 0.125% ropivakaiinia ja 0.125% bupivakaiinia sekä ilman adrenaliinia että adrenaliinin kera käyttäen PCEA-tekniikkaa, äidit käyttivät samat määrät kumpaakin puudutetta. Teho-eroja ei siis voitu osoittaa.

Myös Stienstra (26) kritisoi esityksessään

ESRA:n kongressissa Roomassa Capognan ja Polleyn ED50 tutkimuksia. Hän totesi, että dose/response -käyrän yhden pisteen (50%) arvojen ei voida katsoa olevan valideja koko käyrän alueella. Kliinisessä työssä tavoitteena täytyy olla adekvaatti analgesia kaikilla potilailla eikä vain puolella heistä.

Kaikissa kliinisissä vertailututkimuksissa, joissa adekvaatti analgesia on ollut tavoitteena, on yhtä suurilla ropivakaiini- ja bupivakaiini-annoksilla saavutettu samanlainen analgesia, ja myös lääkkeen kulutus aikayksikköä kohden on ollut yhtä suurta. Stienstra esitti myös meta-analyysin 5 kaksoissokkotutkimuksesta (43-47), jotka vertasivat 0.25% ropivakaiinia ja bupivakaiinia toisiinsa yhteensä yli 400 synnytysanalgesiassa. Kivuttomuudessa ei ollut eroja, mutta ropivakaiiniryhmässä oli vähemmän motorista puutumista ja enemmän normaaleja synnytyksiä. Instrumentaalaisia ulosauttoja oli ensisynnyttäjillä ropivakaiinilla 27% ja bupivakaiinilla 40%, monisynnyttäjillä puolestaan ropivakaiinilla 12% ja bupivakaiinilla 28%. Sektiofrekvenssissä ei ollut eroja.

Keski-Suomen keskussairaalassa olemme käyttäneet vuodesta 1995 saakka synnytysanalgesiassa 0.1% bupivakaiinia + sufentaniilia 1 µg/ml epiduraalisena infusiona 5 ml/h 8 ml alkuannoksen jälkeen. Tarvittaessa kättilö voi antaa 5 ml lisäboluksen kerran tunnissa. Toukokuun 2000 alussa vaihdomme bupivakaiinin tilalle 0.1% ropivakaiinin, sufentaniilin määrä ja infusio-nopeus pysyivät samoina. Synnytysanalgesian tällä uudella sekoituksella on saanut jo yli 400 äitiä. Mitään tarvetta ropivakaiinikonsentraation nostamiseen ei ole ilmennyt. Oma käyttökokemuksemme mukaan ropivakaiini on synnytysanalgesiassa yhtä tehokas kuin bupivakaiini.

Geir Niemi (48) on hiljattain kliinisessä tutkimuksessaan todennut, että postoperatiivisessa epiduraalisessa kivunhoidossa 0.1% ropivakaiini ja 0.1% bupivakaiini yhdistettynä 2 µg fentanylä/ml sekä adrenaliinin kanssa että ilman ovat ekvipotentteja.

Yhteenveto

Tämänhetkisen tutkimustiedon ja kliinisen kokemuksen perusteella voidaan sanoa, että ropivakaiinille ominainen differentiaaliblokki tekee siitä soveliaimman puudutteen synnytysanalgesiaan ja postoperatiiviseen kivunhoitoon, joissa motorisen salpauksen puuttumisella on suuri kliininen merkitys. Ropivakaiinin sydäntoksisuus on

selkeästi pienin. Tästä syystä ropivakaiini on paras vaihtoehto silloin, kun tarvitaan suurta koncentraatiota ja suuria volyymeja, kuten pleksus-, epiduraali-, ischias- ja lumbaalipleksuspuudutuksissa. Niissä käytettävät puudutusainemäärät ovat niin suuria, että toksisia oireita saadaan varmasti aikaan, jos puudutusainetta vahingossa joutuu verenkiertoon. Näitä vahinkoja tuskin voidaan koskaan kokonaan välttää.

Levobupivakaiini on ollut niin vähän aikaa käytössä, että sen aiheuttamia i.v.injektiovahinkoja ei vielä ole raportoitu. Niinpä ei ole kokemusta siitä, millainen levobupivakaiinin sydäntoksisuus käytännön tositalanteessa olisi. Sztarkin tutkimus (18) antaa aiheita huoleen, että elvytys voisi olla yhtä vaikeaa kuin bupivakaiinilla. Ropivakaiinista on 11 julkaistua raporttia tahattoman i.v.injektion aiheuttamasta toksisesta reaktiosta (kouristukset, tajuttomuus), joihin ei kuitenkaan ole liittynyt sydämen rytmihäiriöitä. Myös Keski-Suomen keskussairaalassa ropivakaiini on aiheuttanut kaksi toksista reaktiota kouristuksineen, mutta kumpaankaan ei liittynyt rytmihäiriöitä. Tähänastinen kliininen kokemus ropivakaiinista tukee siis eläinkokeista saatua näyttöä sen pienemmästä sydäntoksisuudesta verrattuna bupivakaiiniin.

Yksi raportoitu ropivakaiinin aiheuttama vaikea rytmihäiriö (25) vahingossa tapahtuneen i.v.injektion yhteydessä on vakava muistutus siitä, että liian suureen turvallisuudentunteeseen ei pidä tuudittautua ropivakaiinin kohdallakaan.

Kemiallisen rakenteen perusteella voisi odottaa, että ropivakaiini olisi teholtaan hieman heikompi kuin bupivakaiini ja levobupivakaiini. Toistaiseksi tästä ei ole riittävää näyttöä. Yksi tutkimus (35) antaa viitteitä siitä, että spinaalianestesiassa levobupivakaiini olisi tehokkaampi kuin ropivakaiini. Kahdessa ED50 tutkimuksessa (38 ja 39) esitetty johtopäätös, että ropivakaiini olisi teholtaan 40% heikompi kuin bupivakaiini on saanut osakseen kritiikkiä. Muut vertailevat tutkimukset ja tähänastinen melko laaja kliininen käyttökokemus ropivakaiinista puhuvat näin suurta potenssieroaa vastaan. Tehoon liittyvät kysymykset selkiytyvät ajan myötä, kun saadaan lisää kliinisiä vertailututkimuksia ropivakaiinista ja levobupivakaiinista eri käyttöalueilla.

Kirjallisuusviitteet

1 Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-287.

2. Heath ML. Deaths after intravenous regional anaesthesia. *Br Med Journal* 1982; 285: 913-914.
3. Morishima HO, Pederson H, Finster M, Hiraoka H, Tsuji A, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes. *Anesthesiology* 1985; 63: 134-39.
4. Nancarrow C, Rutten AJ, Runciman WB, Mather LE, Carapetis RJ, McLean CF, Covino BG. Myocardial and cerebral drug concentrations and the mechanisms of death after fatal intravenous doses of lidocaine, bupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Anesth Analg* 1989; 69: 276-283.
5. Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1989; 69: 794-801.
6. Santos AC, Arthur GR, Pederson H, Morishima HO, Finster M, Covino BG. Systemic toxicity of ropivacaine during ovine pregnancy *Anesthesiology* 1991; 75: 137-141.
7. Santos A, Arthur GR, Wlody D, De Armas P, Morishima HO, Finster M. Comparative systemic toxicity of ropivacaine et bupivacaine in pregnant and nonpregnant ewes. *Anesthesiology* 1995; 82: 734-740.
8. Knudsen K, Beckman-Suurkula M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine bupivacaine and placebo in volunteers. *Br Journal of Anaesthesia* 1997; 78: 507-514.
9. Emanuelson B-M, Persson J, Sandin S, Alm C, Gustafson L. Intraindividual and interindividual variability in the disposition of the local anesthetic ropivacaine in healthy subjects. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 126-131.
10. Scott DA, Emanuelsson B-M, Mooney PH, Cook RJ, Juneström C. Pharmacokinetics and efficacy of long-term epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia *Anesth Analg* 1997; 85: 1322-1330.
11. Kamradt D, Röse W. Pharmacokinetics of ropivacaine 2 mg / ml used for continuous epidural infusion over five-day period after total knee arthroplasty. *The Int Monitor* 1998; 10 : S143.
12. Moriarty A. Postoperative extradural infusions in children : preliminary data from a comparison of bupivacaine diamorphine with plain ropivacaine. *Paediatric Anaesthesia* 1999; 9: 423-7.
13. Vercauteren M. Ropivacaine or bupivacaine in postoperative pain relief? XIX Annual ESRA Congress 2000, Rome.
14. Sayers P. Fatal epidural infusion. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 112.
15. Graf BM, Eberl S, Abraham I, Martin E. Comparison of the direct cardiotoxicity of the isomers of ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1998; 89 (Suppl): A 876.
16. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine an experimental study in pentobarbital anesthetized swine. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23 (Suppl): 50.
17. Sztark E, Malgat M, Dabadie P, Mazat J-P. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998; 88: 1340-1349.
18. Sztark E, Nouette K, Malgat M, Dabadie P, Mazat J-P. Lack of stereospecific effects of bupivacaine isomers on enzymatic activities of the mitochondrial respiratory chain. *Anesthesiology* 1999; 91 (Suppl): A-765.
19. Groban L. Local anaesthetics: minimising the risk. XIX Annual ESRA Congress 2000, Rome.
20. Selander D, Sjövall J, Waldenlind L. Accidental i.v. injection of ropivacaine: Clinical experiences of six cases. *Reg Anesth* 1997; 22: 70.

21. Korman B, Riley RH. Convulsions induced by ropivacaine during interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 1997; 85: 1128-1129.
22. Abouleish EI, Elias M, Nelson E. Ropivacaine -induced seizure after extradural anaesthesia. *Br Journal of Anaesth* 1998; 80: 843-844.
23. Plowman AN, Bolsin S, Mather LE. Central nervous system toxicity attributable to epidural ropivacaine hydrochloride. *Anaesth intensive Care* 1998; 26: 204-206.
24. Ala-Kokko TI, Löppönen A, Alahuhta S. Two instances of central nervous system toxicity in the same patient following repeated ropivacaine - induced brachial plexus block. *Acta Anaesthesiologica Scand* 2000; 44: 623-626.
25. Ruetsch YA, Fattinger KE, Borgeat A. Ropivacaine-induced convulsions and severe cardiac dysrhythmia after sciatic block. *Anesthesiology* 1999; 90: 1784-1786.
26. Stienstra R. Newer local anaesthetics - Ropivacaine or levobupivacaine in obstetrics? XIX annual ESRA Congress 2000, Rome.
27. Bader AM, Tsen LC, Camann WR, Nephew E, Datta S. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5 % levobupivacaine versus bupivacaine for caesarean delivery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1596-1601.
28. Burke D, Henderson DJ, Simpson AM, Faccenda KA, Morrison LM, McGrady , McLeod GA, Bannister J. Comparison of 0.25 % S(-)-bupivacaine with 0.25 % RS-bupivacaine for epidural analgesia in labour. *Br Journal of Anaesth* 1999; 83: 750-755.
29. Hickey R, Hoffman J, Ramamurthy S. A comparison of ropivacaine 0.5 % and bupivacaine 0.5 % for brachial plexus block. *Anesthesiology* 1991; 74: 639-642.
30. Hickey R, Rowley CL, Candido KD, Hoffman J, Ramamurthy S, Winnie AP. A comparative study of 0.25 % ropivacaine and 0.25 % bupivacaine for brachial plexus block. *Anesth Analg* 1992; 75: 602-606.
31. Vainionpää VA, Haavisto ET, Huha TM, Korpi KI, Nuutinen IS, Hollmén AI, Jozwiak HM, Magnusson AA. A clinical and pharmacokinetic comparison of ropivacaine and bupivacaine in axillary block. *Anesth Analg* 1995; 81: 534-538.
32. McGlade DP, Kalpokas MV, Mooney PH, Chamley D, Mark AH, Torda TA. A comparison of 0.5 % ropivacaine and 0.5 % bupivacaine for axillary brachial plexus anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1998; 26: 515-520.
33. Klein SM, Greengrass RA, Steele SM, Dercole FI, Sper KP, Gleason DH, DeLong ER, Warner DS. A comparison of 0.5 % bupivacaine , 0.5 % ropivacaine and 0.75 % ropivacaine for interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 1998; 87: 131 -1319.
34. Muldoon T, Milligan K, Quinn P, Connolly DC, Nilsson K. Comparison between extradural infusion of ropivacaine or bupivacaine for prevention of postoperative pain after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1998; 80: 680-681.
35. Gautier PhE, De Kock M, Van Steenberge A, Poth N, Lahaey-Goffart B, Fanard L, Hody JL. Intrathecal ropivacaine for ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 1239-1245.
36. Ivani G, Lambugnani E, Torre M, Calevo MG, DeNegri P, Borrrometi E, Messeri A, Calamandrei M, Lonnqvist PA, Morton NS. Comparison of ropivacaine with bupivacaine for paediatric caudal block. *Br J Anaesth* 1998; 81: 247-248.
37. Ivani G, Lambugnani E, DeNegri P, Lonnqvist PA, Broadman L. Ropivacaine vs bupivacaine in major surgery in infants. *Can J Anaesth* 1999; 46: 46 -469.
38. Capogna G, Celleno D, Fusco P, Lyons G, Columb M. Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1999; 82: 371-373.
39. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, Van de Ven CJM. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labour. *Anesthesiology* 1999; 90: 944-950.
40. D'Angelo R. Is ropivacaine less potent than bupivacaine ? *Anesthesiology* 1999; 90: 941-943.
41. Owen MD, D'Angelo R, Gerancher JC, Thompson JM, Foss ML, Babb JD, Eisenach JC. 0.125 % ropivacaine is similar to 0.125 % bupivacaine for labour analgesia using patient -controlled epidural infusion. *Anesth Analg* 1998; 86: 527-531.
42. Meister G, Owen M, D'Angelo R, Gaver R. Comparison of 0.125 % ropivacaine + fentanyl 2 µg/ ml and 0.125 % bupivacaine + fentanyl 2 µg/ ml in laboring patients (abstract). *Anesthesiology* 1998; 89 (3A): A 1023.
43. Stienstra R, Jonker TA, Bourdrez P, Kuijpers JC, Van Kleef JW, Lundberg U. Ropivacaine 0.25 % versus bupivacaine 0.25 % for continuous epidural analgesia in labor: A double blind comparison. *Anesth Analg* 1995; 80: 285-289.
44. Eddleston JM, Holland JJ, Griffin RP, Corbett A, Horsman EL, Reynolds F. A double blind comparison of 0.25 % ropivacaine and 0.25 % bupivacaine for extradural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1996; 76: 66-71.
45. Muir HA, Writer D, Douglas J, Weeks S, Gambling D, Macarthur A. Double blind comparison of epidural ropivacaine 0.25 % and bupivacaine 0.25 % for the relief of childbirth pain. *Can J Anaesth* 1997; 44: 599- 604.
46. Gaiser RR, Venkateswaren P, Cheek TG, Persiley E, Buxbaum J, Hedge J, Joyce TH, Gutsche RR. Comparison of 0.25 % ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia for labor and vaginal delivery. *J Clin Anaesth* 1997; 9: 564-568.
47. Gatt S, Crooke S, Lockley S, Anderson A, Armstrong P, Alley L. A double blind, randomized parallel investigation into the neurobehavioural status and outcome of infants born to mothers receiving epidural ropivacaine 0.25 % and bupivacaine 0.25 % for analgesia in labour. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24: 108-109.
48. Niemi G. Postoperative pain management with optimal thoracic epidural analgesia. Abstract SASP, XXIII Annual Meeting , May 2000 Bergen, Norway.

Lauri Kostamoinen, erikoislääkäri
KS SHP / Anestesiayksikkö
Jyväskylä