

DERLEME**BUPIVAKAİN KARDİYOTOKSİSİTESİ NE DERECE ÖNEMLİDİR?****Feyhan ÖKTEN, Menekşe HASDOĞAN, Ayşegül TARHAN****Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ANKARA****ÖZET**

Bupivacain uzun etki süresi ve kaliteli anestezi ve analjezi yaratması nedeniyle anestezi pratiğinde yaygın olarak kabul görmüştür ve günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak ilk kez 1979 yılında olmak üzere geçmişten bugüne kadar çok sayıda bupivacaine bağlı toksisite olguları bildirilmiştir. Anestezinin her alanında olduğu gibi rejyonal anestezideki gelişmelere paralel olarak lokal anestezikler için de ideal ajanı bulma çabaları devam etmektedir. Biliyoruz ki ideal lokal anestezik ajanın özellikleri arasında yanlış uygulamalar sonucu ortaya çıkan yan etkilerin en aza indirilmiş olması şarttır. Bu derlemede halen kullanmakta olduğumuz lokal anesteziklerin toksisite açısından artılarının ve eksilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Toksisite; Anestezi, Lokal; Bupivacain; Levobupivacain; Ropivacain.

SUMMARY**WHAT IS THE IMPORTANCE OF BUPIVACAINE CARDIOTOXICITY**

Bupivacaine is a well known and widely used local anesthetic due to its long acting effect, and high quality of anesthesia and analgesia. However, since 1979 a great number of bupivacaine toxicity cases have been reported. The efforts to find the ideal local anesthetics are ongoing to progres paralel with developments in the regional anesthesia likewise in all fields of anesthesia. It is well known that a low side effect incidence during incorrect administrations of local anesthetics is mandatory for a ideal local anesthetic. The aim of this review was to evaluate the positive and negative aspects of local anesthetics regarding to the toxicity.

KEYWORDS: Toxicity; Anesthesia, Local; Bupivacaine; Levobupivacaine; Ropivacaine.

GİRİŞ

Son 20 yılda rejyonal anestezi teknikleri anestezi pratiğinin önemli bir parçası haline gelmiş, erişkin ve pediatrik yaş grubunda hem anestezi hem de postoperatif analjezide yaygın şekilde tercih edilir olmuştur. Rejyonal anestezi tekniklerindeki gelişmeler ve daha uzun etki süreli lokal anesteziklerin sentezlenmesi, periferik sinir stimülatörlerinin kullanıma girmesi, ayrıca ultrasonografinin ve böylece sinir dokusunun görüntülenmesinin anestezi pratiğine girmesi rejyonal anestezi tekniklerinin daha yaygın bir biçimde kullanılmasına ve sonuç olarak lokal anestezik toksisitesine bağlı istenmeyen olayların daha sık görülmesine neden olmuştur.

Rejyonal anestezi pratiğinde tercih edilen lokal anestezikler genellikle amid tipi olup bu ajanlar potent sodyum kanal blokajı ile etkin aksonal impuls iletim bloğu yapmaktadırlar. Bu ajanlardan ilk sentezleneni, uzun etki süresi ve yüksek potensi ile geniş kullanım alanı bulmuş olan bupivacaindir. Daha sonra sırası ile ropivacain ile levobupivacain kullanıma girmiştir. Bu ajanların tümü özellikle periferik sinir bloklarında ve epidural anestezi ve analjezide yüksek dozda kullanılmakta ve sonuçta lokal ve sistemik toksisite gelişebilmektedir.

Gerçekten de lokal anesteziklerin lokal ve rejyonal anestezide yüksek dozda kullanılmasının ya da yanlışlıkla damar içine veya intratekal verilmesinin toksik reaksiyonlar için risk oluşturduğu bilinmektedir. Kazara lokal anestezinin dolaşıma yüksek dozda verilmesi ile lokal anestezik toksisitesi gelişir ve hedef organ genellikle santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistemdir (KVS). Genellikle kardiyovasküler sistemden ziyade primer olarak santral sinir sistemi lokal anestezik etkisine karşı daha hassastır ve bu nedenle baş dönmesi ve tinnitus gibi SSS bulguları KVS bulgularından önce ortaya çıkar. Kardiyovasküler toksisitenin ilk belirtileri SSS eksitasyon fazı ile ilintilidir ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Daha sonra plazma lokal anestezik konsantrasyonu artışı ile birlikte aritmi ve derin kardiyovasküler kollapsa kadar ilerleyen döneme girilir. Aslında her üç uzun etkili ajan da intravenöz yüksek dozda verildiğinde doz bağımlı uzamış kardiyak depresyona neden olur. Ancak lokal anesteziklerin kazara yüksek dozda verilmesi son yıllarda çok azalmıştır ve % 0,2-0,01 oranında görüldüğü bildirilmektedir (1).

Lokal anesteziyelere bağlı kardiyak toksisite, diastolde kalıcı ve uzamış sodyum kanallarının blokajı ile ortaya çıkar ve genişlemiş QRS kompleksi, uzamış iletim zamanı, uzamış PR aralığı, AV blok ve reenter mekanizmasıyla gelişmiş tehlikeli aritmilere yatkınlık ile beraberdir. Ayrıca bu ajanlar kardiyak hücrelerdeki mitokondriyal metabolizmayı ve böylece inotropik etkiyi değiştirme ile kardiyak toksisite oluşturmaktadırlar. Böylece kardiyak indekste, ortalama arter basıncında, kalp hızında ve sol ventrikül atım işi indeksinde azalma ile sonuçta kardiyak arrest gelişmesi ile hastalar kaybedilebilmektedir (2). Ayrıca lokal anesteziyelere potasyum kanallarının iletimi üzerine de etkilidir ki, QTc intervalini arttırır ve sonuçta inaktive durumdaki sodyum kanal bloğunu arttırırlar. Bupivakainin levorotator izomeri, dekstrorotatorundan 7 kat daha az potasyum kanal blokajı yapar. Ayrıca bupivakain hem levobupivakainden hem de ropivakainden kardiyak K_{ATP} (adenozin trifosfat sensitif potasyum) kanalları üzerine daha fazla etkilidir (1).

Kardiyak kontraktilite üzerindeki inhibisyon, lipitte eriyebilirlik ve lokal anesteziğin sinir bloğu etki gücü ile de ilgilidir. Üç lokal anesteziğin kardiyotoksik etki güçleri açısından sıralandığında ropivakain < S ropivakain < rasemik bupivakain < R+bupivakain olarak belirlenmiştir (1).

Lokal anesteziyelerin toksisite yapan dozları birçok faktörden etkilenir ve ilacın verilmiş yolu ve hızı çok önemlidir. Gerçekte aynı dozu yavaş vermek toksisite oluşumunu zorlaştırmaktadır. Lokal anestezi toksisite çalışmaları genellikle hayvanlar üzerinde yapılmakta ve koyunlar, fareler ve tavşanlarda yapılan hayvan çalışmalarını insana uyarlamak çok zor gibi görünmektedir. Toksisite çalışmalarını insanda yapmak ise etik değildir. Bu nedenle lokal anesteziyelerin toksik etkileri ile ilgili insan çalışmaları gönüllüler üzerinde ve toksisite sınırına kadar doz verilerek yapılabilmektedir (3).

Bupivakain amino-amid yapılı bir lokal anesteziyektir ve ilk olarak 1957 yılında Ekenstam (4) tarafından sentez edilmiş olup, yüksek lipit çözünürlüğe sahip rasemik bir solüsyondur.

Bupivakain uzun etki süresi ve anestezi kalitesinin iyi olması nedeniyle anestezi pratiğinde yaygın olarak kabul görmüştür ve günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bupivakaine bağlı kardiyotoksisite ve buna bağlı ağır intoksikasyon bulguları ilk kez 1979 yılında bildirilmiştir (5). Bu araştırmacı intravenöz yoldan yanlışlıkla bupivakain ve etidokain verilmesiyle gelişen 6 toksisite vakası bildirmiştir. Bu bildirilerden sonra FDA % 0,75'lik konsantrasyonda bupivakainin özellikle obstetrik hastalarda kullanımını yasaklamıştır.

Neden olarak da bupivakainin kardiyak toksisitesinin geri dönüşünün diğer lokal anesteziyelere göre uzun olmasını göstermiştir. Önlem olarak ise epidural bupivakaini yavaş ve fraksiyone dozlar halinde uygulanmasını, test dozu verilmesini ve daha düşük konsantrasyonda uygulanmasını önermiştir. Davis ve De Jong (6) tarafından bupivakainin kardiyak reseptörlerden ayrılmasının lidokaine göre on kez daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bupivakainin uzun süreli ve geriye dönüşü zor kardiyotoksitesitesi görüldükten sonra uzun etkili lokal anesteziyelerin kardiyotoksitesiteleri üzerinde araştırmalar yoğunlaşmış ve daha az kardiyotoksik ajanlar sentez edilmeye çalışılmış ve bu bağlamda ropivakain ve levobupivakain piyasaya çıkarılmıştır. Royse Colin ve ark. (7) 2005 yılında ropivakainin kardiyak kontraktilite üzerine etkisini araştıran çalışmalarında bu ajanın düşük kardiyotoksik etkili olduğunu göstermişlerdir.

Bupivakain, levobupivakain ve ropivakainden sonra gelişen kardiyak toksisite yapan kümülatif dozlar ölçüldüğünde levobupivakain ve ropivakainde toksisite yapan dozlar, bupivakaine göre belirgin derecede yüksek ölçülmüş ve ropivakain uygulananlarda resüsitasyon sırasında daha az adrenalin kullanıldığı gözlenmiştir (8). Sağlıklı gönüllülerde yapılan diğer bir çalışmada ropivakain ve levobupivakainin intravenöz uygulamasından sonra kardiyak etkileri karşılaştırıldığında temel kardiyak göstergeler üzerine etki açısından fazla bir fark görülmemiştir (3).

Feldman ve ark. (9) bupivakain ve ropivakainin nöbet oluşturan dozlarının birbirinden çok farklı olmadığını ortaya koymuş olmalarına rağmen diğer araştırmacılar hayvan modellerinde konvülsiyon için gereken dozun ropivakainde bupivakaine göre 1,5 ile 2,5 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (10,11).

Bupivakain dekstro R(+) ve levo L(-) rotator olmak üzere iki izomerden oluşmuştur. Son zamanlara kadar bu rasemik karışım her enantiyomerin her birinden % 50 olmak üzere olarak piyasaya sürülmüştür. 1972'den önceki deliller levo izomerin daha az toksik olduğunu göstermekteydi. Levobupivakain ve farmakolojik özellikleri son yıllarda daha fazla çalışmaya konu olmuştur. Bazı hayvan modellerinde levobupivakainin letal dozunun rasemik karışımdan 1,6 kez daha fazla olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda levobupivakainin klasik rasemik karışım intoksikasyonundan, negatif inotrop etki ve uzamış PR ve QT intervali oluşturmada daha az potent olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bu yeni ajanın rasemik bupivakainle eşit potensde analjezi oluşturmaya rağmen daha az motor blok yaptığıda gösterilmiştir. Yeni sentezlenen lokal anesteziyeler bupivakaine benzer analjezik potense sahip olmalarına rağmen, daha az motor blok yapmakta

ve bunun yanı sıra periferik sinir bloklarında epidural yüksek doz uygulamada daha az kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesi oluşturmaktadır (2).

Valenzuela ve ark.'nın (12) Gine domuzlarının ventriküler miyozitlerinde yaptıkları çalışmada bupivakainin S(-) izomerinin R(+) izomerine göre kardiyak sodyum kanallarına daha az afinitesi olması nedeniyle daha az kardiyotoksik etkisi olduğu gösterilmiştir.

Lokal anestezikler plazmada esas olarak alfa-1 asit glikoproteine (A1AGP) bağlanmaktadır. Proteine bağlanma lidokainde % 65 iken uzun etkili ajanlarda (bupivakain, levobupivakain, ropivakain) bu oran % 95'lere çıkmaktadır. Alfa-1 asit glikoprotein akut faz proteinidir ve inflamatuvar reaksiyon gelişiminde miktarının arttığı bilinmektedir. Yenidoğan ve infantlarda erişkine oranla bu proteinlerin düzeyi düşük olduğundan serbest fraksiyon az olmakta ve toksisite şansı erişkine göre daha fazla olmaktadır (13). Ayrıca çocuklarda lokal ve rejyonal teknikler genel anestezi ya da derin sedasyon altında yapıldığından lokal anestezi ajanının intravenöz olarak enjekte edildiğini ve dolayısıyla toksik etkinin bulgularını saptamak zordur ve bu nedenle EKG monitorizasyonunun erişkin hastadan daha dikkatli ve detaylı bir biçimde yapılması gerekir.

Anestezi pratiğinde uzun etkili lokal anesteziklerin kısa etkili olanlar ile karışımının kullanılması çoğunlukla tercih edilen bir yöntemdir. Böylece etkinin başlama süresinin daha hızlı olması sağlanırken uzun süreli bir blok oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bupivakainin, özellikle periferik sinir bloklarında lidokain ile birlikte kullanımı tercih edilmektedir. Bupivakain, lidokainin tersine kardiyak sodyum kanallarına hızlı girmekte ancak diastolde ve yavaş şekilde sodyum kanallarından ayrılmaktadır. Son zamanlarda bazı yayınlarda lidokainin reseptör düzeyinde bupivakainle yer değiştirdiği bildirilmiştir. Bu bilgiden yola çıkarak bazı araştırmacılar bupivakain toksisitesinin tedavisinde lidokainin kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Ancak bu çalışmalar izole hayvan kalbinde gerçekleştirilmiş olup bunun insan kalbinde ne derece doğrulanabileceği bilinmemektedir. Bu bağlamda Krikava ve ark. (14) izole rat kalbinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında yüksek doz bupivakain verilen rat kalbinde beraberinde lidokain bulunmasının etkilerini araştırmışlar ve karışım uygulamanın tek başına bupivakain uygulamasına kıyasla bir dereceye kadar QRS intervali uzaması ile saptanan ventriküler ileti parametrelerini bozduğu sonucuna varmışlardır.

Udelmann ve ark.'nın (2) domuzlarda yaptıkları çalışmanın sonucu olarak yüksek doz levobupivakainin intravenöz enjekte edildiğinde rasemik bupivakainden daha çok toksik olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç, lokal ve

rejyonal anestezi sırasında istenmeyen intravenöz enjeksiyon oluştuğunda bupivakaine benzer biçimde levobupivakain kullanımı sırasında da çok dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Gerçekte ropivakain, bupivakaine göre daha az kardiyotoksik kabul edildiği halde Satsumae ve ark. (15) brakial pleksus uygulamasında 300 mg ropivakain uyguladıktan sonra konvülsiyon geçiren bir olgu bildirmişlerdir. Hasta, naviküler kemikte kırık nedeniyle elektif cerrahi planlanan, öz geçmişinde 3 yaşında febril ateş hikayesi olan ve düzenli olarak alkol alan 18 yaşında bir erkek olarak tanımlanmış. Blok sırasında iki kez 20 mL % 0,75'lik ropivakain kullanılmış ve 20 dakika sonra grand mal nöbetle birlikte hastanın solunumu durmuş ve bilinci kapanmış. Ancak yukarıda sayılan tüm bulgular başarıyla tedavi edilmiş. Ropivakainin sistemik toksisite eşliğinin bupivakainden daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak bu vakada gerekenden çok yüksek dozda lokal anestezi uygulandığı düşünülmüştür. Raeder ve ark.'nın (16) yaptıkları geniş klinik araştırmada ise bu dozda ropivakainin brakial pleksusta başarıyla uygulandığı ortaya koyulmuştur. Yazarlar, Satsumae ve ark.'nın (15) grand mal konvülsiyon tanımladıkları hastanın yüksek doz lokal anesteziye bu oranda hassas olmasını çocukluk çağında geçirdiği febril konvülsiyon hikayesine bağlamışlardır. Gerçekte bugüne kadar ropivakainin erişkinde yanlılıkla damar içine verilmesiyle sayısız SSS toksisitesi bildirilirken sadece 2 vakada kardiyak toksisite bildirildiği görülmektedir (13).

Santos ve ark. (10) doğumda lokal anestezi toksisitesinin artmadığını göstermişlerdir. Bu bağlamda Beilin ve ark. (17) doğumda epidural analjezi amacıyla uygulanan ropivakain ve bupivakaini birbiri ile karşılaştırmış ve ropivakain ve bupivakain toksisitesi arasındaki farkın minimal olduğunu, her iki ajanın da düşük konsantrasyonlarda kullanılması durumunda oldukça güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak doğum analjezisinde zaten yüksek konsantrasyonlara gerek olmadığını ve ropivakain ve bupivakain kullanımının yeterli anne memnuniyeti ile birlikte düşük yenidoğan yan etki insidansı oluşturduğunu söylemek mümkündür. Aynı çalışmada APGAR skorları ilk 5 dakikada birbirine benzer, resüsitasyon ihtiyacı ise her iki ajanla düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışmada ropivakainin bupivakaine göre 10 kat pahalı olduğu ve bunun toplam yıllık doğum analjezisinde çok fazla maliyete neden olacağı, bu nedenle düşük dozda bupivakainin ropivakaine kıyasla daha fazla tercih edilebilecek ajan olduğu bildirilmiştir.

Bupivakain ve ropivakainin kardiyak etkilerinin karşılaştırıldığı tavşan, koyun, fareler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, ropivakainin bupivakaine göre kardi-

yak etkilerinin minimal olduğu, minimal derecede miyokard depresyonu ve iletim değişiklikleri yaptığı ve toksisite ve letal doz gelişmesi için ropivakainin çok daha yüksek dozda kullanılması gerektiği gösterilmiştir (9,10,18-21). Ayrıca gönüllüler üzerindeki toksik doz çalışmalarında bupivakain ile çok daha düşük dozda ve düşük plazma konsantrasyonlarında toksisite olduğu gösterilmiş, ancak sonuçlar çok fazla dramatik bulunmamıştır (22).

Son yıllarda lokal anesteziklerin kardiyotoksitesitesinin tedavisinde lipid solüsyonların kullanılması önerilmektedir. Marwick ve ark. (23) brakial blok sırasında bupivakainin kazara intravasküler verilmesi sonucunda ortaya çıkan konvülsiyon ve asistoli gelişmiş bir olgu sunmuşlar ve tedavide % 20 lipid solüsyonu kullandıklarını bildirmişlerdir. Bu vakada, lipid uygulamasından yaklaşık 40 dakika sonra toksisite tekrarlamış ancak ilave yeni solüsyon bulunamadığından hastanın tedavisine inotropik destek ve amiodaron ile devam edilmiştir. Araştırmacılar, lipid emülsiyonun bupivakain kardiyotoksitesitesinde hangi mekanizmayla etkili olduğunun tam olarak anlaşılamadığını ve muhtemelen multifaktöriyel olduğunu bildirmişlerdir. İntravenöz uygulanan bupivakainin yarılanma süresi diğer lokal anesteziklerden belirgin olarak daha uzundur. Kardiyak arrestten sonraki dönemde ise hepatik perfüzyonun bozulmasından sonra bu süre daha fazla uzamaktadır. Bu arada lokal anesteziğin pulmoner uptake'i de bozulmaktadır. Lokal anestezik toksisitesinde Büyük Britanya Anestezistler Birliği (AAGBI) % 20'lik lipid emülsiyonunun başlangıçta 1,5 mL kg⁻¹ dozunda kullanımını önermektedir. Dolaşımın geri dönmemesi durumunda aynı dozun 5 dakika aralıklar ile tekrarlanabileceği belirtilmektedir. AAGBI lipid emülsiyonun infüzyon hızını ise 0,25-0,5 mL kg⁻¹ dk⁻¹ şeklinde önermektedir. Ayrıca toplam dozun 8 mL kg⁻¹ dozun üzerine çıkmaması gerektiğinin altı çizilmiştir. Ancak bu tedaviden sonra serum amilazının yükselmesi pankreatik hasara işaret edebilmektedir.

Sonuç olarak, bupivakain uzun etki süresi ve etkin klinik profili ile geniş kullanım alanı olan bir lokal anesteziktir. Ancak kardiyotoksitesitesine ait vaka bildirimleri üzerine yapılan hayvan deneyleri ve gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda kardiyotoksitesitesi açık ve net bir şekilde ortaya konmuş ve bu bağlamda yeni jenerasyon lokal anestezikler olan ropivakain ve levobupivakain sentezlenmiştir. Her iki lokal anesteziğin de yüksek dozda damar içi enjeksiyonlarının bupivakain gibi toksisiteye yol açtığı ancak bunun daha çok SSS toksisitesi şeklinde olduğu ve kardiyak toksisite için daha yüksek plazma dozlarının gerektiği gösterilmiştir. Bupivakain düşük dozda kullanıldığı için spinal anesteziye güvenilir

ve etkin bir ajandır. Ancak yüksek bolus ve infüzyon dozlarının gerektiği periferik sinir blokları, epidural anestezi ve analjezi, son yıllarda uygulanmaya başlanan ve postoperatif analjezi etkinliği kanıtlanmış "yara yerine lokal anestezik enjeksiyon ve infüzyonlarında" toksisite açısından ropivakain ve levobupivakainin tercih edilmesi akıllıca olacaktır. Ancak maliyet analizi yapıldığında, ropivakain ve levobupivakainin bupivakaine göre maliyetlerinin yüksek oluşu, bu ajanların kullanımını sınırlayan en önemli etken gibi görülmektedir.

Yazışma Adresi: Dr. Feyhan ÖKTEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
İbni Sina Hastanesi, 3. Kat D Blok
Sıhhiye/ANKARA
Tel: 0 312 5082393
e-posta: feyhanokten@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Leone S, Di Cianni, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. Acta Biomed 2008; 79: 92-105.
2. Udelsmann A, Sa Lorena SER, Girioli SU, et al. Hemodynamic effects of local anesthetics intoxication. Experimental study in swine with levobupivacaine and bupivacaine. Acta Cirurgica Brasileira 2008; 23: 55-64.
3. Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. Anesth Analg 2003; 97: 412-6.
4. Ekenstam BAF, Egner B, Petterson GN. N-alkyl pyrrolidine and N-alkyl piperidine carboxylic acid amines. Acta Chem Scand 1957; 11: 1183-90.
5. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. Anesthesiology 1979; 51: 285-7. 6.-
6. Davis NL, De Jong RH. Successful resuscitation following massive bupivacaine overdose. Anesth Analg 1982; 61: 62-4.
7. Royse Colin F, Royse Alistair G. The myocardial and vascular effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine using pressure volume loops. Anesth Analg 2005; 101: 679-87.
8. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, et al. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. Anesth Analg 2001; 93: 743-8.
9. 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.
10. Santos AC, Arthur GR, Wlody D, et al. Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. Anesthesiology 1995; 82: 734-40.
11. Dony P, Dewinde V, Vanderick B, et al. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. Anesth Analg 2000; 91: 1489-92.

12. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett Pb, Tamargo J, Hondeghem LM. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995; 92: 3014-24.
13. Ecoffey C. Local anesthetics in pediatric anesthesia: an update. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71: 357-60.
14. Krikava I, Jarkovsky J, Stourac P, Novakova M, Sevcik P. The effects of lidocaine on bupivacaine-induced cardiotoxicity in the isolated rat heart. *Physiol Res* 2010; 59: S65-9.
15. Satsumae T, Tanaka M, Saito S, Inomata S. Convulsions after ropivacaine 300 mg for brachial plexus block. *Br J Anaesth* 2008; 101: 860-2.
16. Raeder JC, Drosdahl S, Klaastad O, et al. Axillary brachial plexus block with ropivacaine 7,5 mg/ml. A comparative study with bupivacaine 5 mg/ml. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 794-8.
17. Beilin Y, Halpern S. Ropivacaine versus bupivacaine for epidural labor analgesia. *Anesth Analg* 2010; 111: 482-7.
18. Moler R, Covino BG. Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology* 1990; 72: 322-9.
19. Kindler CH, Yost CS. Two-pore domain potassium channels: new sites of local anesthetic action and toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 260-74.
20. Chang DH, Ladd LA, Copeland S, Iglesias MA, Plummer JL, Mather LE. Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 649-58.
21. Nancarrow C, Rutten AJ, Runciman WB, et al. 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: 276-83.
22. Scott DB, Lee A, Fagan D, et al. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; 69: 563-9.
23. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009; 108: 1344-6.