

RAFAŁ WIENCH<sup>1</sup>, ŁUKASZ GIŁOWSKI<sup>2</sup>, AGNIESZKA KĘDZIA<sup>2</sup>, IGOR KALAMARZ<sup>2</sup>,  
ANNA D. DRZYŻGA<sup>2</sup>, TADEUSZ F. KRZEMIŃSKI<sup>2</sup>

## Ropiwakaina – przyszłość w stomatologii?

### Ropivacaine – Dentistry Future?

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej z Endodencją Śl. AM w Katowicach

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmakologii w Zabrzu Śl. AM w Katowicach

#### Streszczenie

Ropiwakaina jest amidową pochodną ksylidyny o profilu działania podobnym do innego, powszechnie stosowanego, środka znieczulającego miejscowo – bupiwakainy. Wykazuje jednak dużo mniejszą kardio- i neurotoksyczność przy podobnej skuteczności klinicznej. Chlorowodorek ropiwakainy po raz pierwszy został wprowadzony do użytku klinicznego w 1996 r. W Polsce lek został zarejestrowany w 2001 r. jako środek znieczulający miejscowo do stosowania w zabiegach chirurgicznych i operacjach ginekologicznych oraz do zwalczania bólu pooperacyjnego. Ze względu na właściwość znoszenia czucia bólu przy znacznie zmniejszonym wpływie na włókna ruchowe ropiwakaina jest opisywana jako „idealny” anestetyk do zwalczania bólu porodowego. Właściwości fizykochemiczne ropiwakainy pozwalają postawić pytanie, czy chlorowodorek ropiwakainy znajdzie również zastosowanie w stomatologii? Autorzy artykułu przedstawili aktualny stan wiedzy oraz przeanalizowali dotychczasowe badania nad lekiem w odniesieniu do stomatologii. Mała liczba prac oraz dyskusyjne wyniki ukazują konieczność dalszych badań nad ewentualnym zastosowaniem anestetyku (**Dent. Med. Probl. 2005, 42, 1, 143–147**).

**Słowa kluczowe:** chlorowodorek ropiwakainy, znieczulenia miejscowe, znieczulenia w stomatologii.

#### Abstract

Ropivacaine is an amide derivative of xylylidine and has the same profile of action like another common local anesthetic – bupivacaine. Nevertheless, it has much lower cardio- and neurotoxicity and similar clinical effectiveness. Ropivacaine hydrochloride has been brought into clinical application in 1996. It has been registered in Poland in 2001 as a local anesthetic in surgery, gynaecology and to release the postoperative pain. Because of its uniqueness of avoiding pain and much lower influence on motoric nerves, ropivacaine is described as an „ideal” anesthetic to prevent the puerperal pain. The physicochemical characteristic properties of ropivacaine permit to put a question – could ropivacaine be used in dental medicine? Authors of this article summarized current knowledge of the ropivacaine. Moreover, they analyzed hitherto investigations into ropivacaine in dentistry. Small number of papers as well as some doubtful results show the necessity for further investigations to clarify the eventually use of ropivacaine in dental medicine (**Dent. Med. Probl. 2005, 42, 1, 143–147**).

**Key words:** ropivacaine hydrochloride, local anesthesia, anesthesia in dentistry.

Obecnie powszechnie stosowanym długo działającym środkiem miejscowo znieczulającym do znoszenia bólu okołoperacyjnego jest bupiwakaina. Jest to anestetyk amidowy, pochodna ksylidyny, będący racematem zawierającym formy lewo- i prawoskrętne w stosunku 50:50. Podobnie jak inne związki zawierające R-enancjomery, może oddziaływać toksycznie na ośrodkowy układ nerwowy, udokumentowano również działanie kardiotoksyczne. Te niepożądane działania spowodowały konieczność poszukiwania

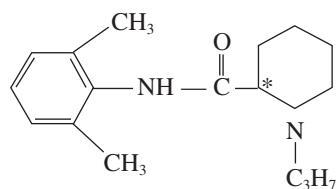
bardziej bezpiecznego, długo działającego środka znieczulenia miejscowego. Wynikiem badań jest chlorowodorek ropiwakainy – S-enancjomer, podobnie skuteczny klinicznie, charakteryzujący się jednak zdecydowanie większym marginesem bezpieczeństwa [1, 2]. Ropiwakaina po raz pierwszy została zastosowana w 1992 r. w Royal Hospital for Women w Sydney, co było częścią międzynarodowych badań nad ropiwakainą. Do użytku klinicznego środek został wprowadzony w 1996 r., a w Polsce w 2001 r. (Świadectwa Re-

jestrycyjne MZ: 8497, 8498, 8499) w następujących wskazaniach:

- do chirurgicznych i ginekologicznych zabiegów operacyjnych – blokady nerwów obwodowych i znieczulenie zewnątrzoponowe w pojedynczych podaniach lub wlewie ciągłym, w tym do wykonania cięcia cesarskiego [1, 3, 4],
- do zwalczania ostrego bólu pooperacyjnego i porodowego [5–7].

## Właściwości fizykochemiczne

Chemicznie ropiwakaina jest N-n-propyl 2',6'-pipekoloksyliidyną. Wzór strukturalny przedstawiono na rycinie 1.



**Ryc. 1.** Wzór strukturalny chlorowodoru ropiwakainy

**Fig. 1.** The structural formula of ropivacaine hydrochloride

W swojej budowie zawiera pierścień benzoesowy, który determinuje jej metabolizm w wątrobie z udziałem cytochromu P450. Biotransformacja odbywa się drogą oksydacji, dealkilacji i hydroksylacji, prowadząc w rezultacie do powstania 3-hydroksy-ropiwakainy (dominujący metabolit) oraz 4-hydroksy-ropiwakainy, 2-hydroksy-metyl-ropiwakainy, 2',6'-pipekoloksyliidyny i 3-hydroksy-pipekoloksyliidyny. Główne metabolity są mniej aktywne niż ropiwakaina i w 86% (po podaniu dożylnym) są wydalone przez nerki, tylko 1% leku zostaje natomiast wydany w postaci niezmienionej z moczem [2, 8].

Z metabolizmem wątrobowym wiąże się długi okres półtrwania ropiwakainy w osoczu (po podaniu zewnątrzoponowym okres półtrwania wynosi 5–7 godz.), co powoduje większe ryzyko kumulacji i wolniejszą eliminację z ustroju (klirens nerkowy wynosi 1 ml/min). Stwarza to konieczność stosowania w niewielkich stężeniach 0,2, 0,5, 0,75 i 1% [9].

Czas indukcji znieczulenia po podaniu zewnątrzoponowym wynosi 10–20 min a w znieczuleniu nerwów obwodowych 1–15 min [8].

## Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

Stężenie ropiwakainy w osoczu zależy od dawki, drogi podania i unaczynienia w miejscu podania. Farmakokinetyka ropiwakainy przebiega

liniowo. Lek dyfunduje zgodnie z gradientem stężeń, a jego maksymalne stężenie jest proporcjonalne do dawki. Po podaniu zewnątrzoponowym 150 mg (20 ml, 0,75%) ropiwakainy całkowite maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 1,1–1,47 mg/l. U dzieci stężenie waha się w granicach 0,41–1,1 mg/l po podaniu 0,2% ropiwakainy w dawce 0,4 mg/kg/h zewnątrzoponowo [8, 10].

Ropiwakaina łatwo przenika przez łożysko, a stopień wiązania z białkami osocza u płodu jest mniejszy niż u matki, co powoduje również mniejsze całkowite stężenie we krwi płodu (stężenie w żyłę pępowinowej wynosi 0,06 mg/l) [11].

Cederholm et al. [12] porównując ropiwakainę z bupiwakainą, podawali podskórnie ww. leki ochotnikom i wykazali, że ropiwakaina powodowała dłużej trwające znieczulenie niż bupiwakaina.

Czynnikami, które wpływają na skuteczność znieczulenia są: pKa, czyli współczynnik dysocjacji, współczynnik repartycji, tj. rozpuszczalność w tłuszczach oraz zdolność do tworzenia wiązań z białkami osocza. Im bardziej wartość pKa anestetyku zbliża się do fizjologicznego pH środowiska tkankowego (7,35–7,45), tym skuteczność działania jest lepsza. Im większa rozpuszczalność w lipidach i im większa zdolność do tworzenia wiązań z białkami, tym lepsza przenikalność przez błonę komórkową włókna nerwowego, tworzenie stabilnego wiązania z białkami otoczki nerwu, a zatem silniejsze i dłuższe znieczulenie. Ropiwakaina ma pKa 8,1 (dla porównania bupiwakaina 8,0, artykaina 7,8), współczynnik repartycji wynosi 115 (bupiwakaina 346, artykaina 17) i wiąże się z białkami osocza w 94%. Duża zdolność do wiązania się z białkami osocza zapewnia jednocześnie małe stężenie wolnej frakcji leku w osoczu krwi. Tylko ok. 6% leku pozostaje we frakcji niezwiązanej, a jej maksymalne stężenie w osoczu wynosi 0,02–0,03 mg/l i jest mniejsze od progu neurotoksyczności (0,6 mg/l). Wahania stężenia tej niezwiązanej, tzw. farmakologicznie czynnej, frakcji leku są o wiele mniejsze niż wahania całkowitego stężenia leku we krwi. Trzykrotnie mniejszy współczynnik repartycji w porównaniu z bupiwakainą powoduje mniejszą przenikalność przez barierę krew–mózg, a w konsekwencji mniejszą toksyczność. Stosunkowo wysokie pKa i rozpuszczalność w tłuszczach w porównaniu z innymi anestetykami amidowymi sprawia natomiast, że ropiwakaina silniej blokuje włókna czuciowe Aδ i C niż włókna ruchowe Aβ. Ta właściwość znoszenia uczucia bólu przy znacznie zmniejszonym wpływie na włókna ruchowe znalazła szczególne zastosowanie w zwalczaniu bólu porodowego [8].

Ropiwakaina w stężeniu 0,2% ma właściwości kurczące naczynia, może być więc z powodzeniem stosowana u pacjentów, u których jest przeciwwskazane podawanie leków zawierających

środki obkurczające naczynia (np. epinefryny, norpinefryny). Podawana natomiast w większych stężeniach nie wykazuje tego działania [12].

## Mechanizm działania

Wnętrze komórki nerwowej jest elektrycznie względem jej powierzchni i otaczających ją płynów. Jest to tzw. spoczynkowy potencjał błonowy. Jego istnienie jest uwarunkowane następującymi zjawiskami:

- działaniem ATP-zależnej pompy sodowo-potasowej, której zadaniem jest stałe usuwanie, wbrew gradientowi stężeń, jonów  $\text{Na}^+$  na zewnątrz, a jonów  $\text{K}^+$  do komórki,
- nieprzepuszczalnością błony komórkowej dla ujemnie naładowanych białek i fosforanów,
- niewielką przepuszczalnością błony komórkowej w spoczynku dla jonów  $\text{Na}^+$ , a stosunkowo dużą przepuszczalnością dla jonów  $\text{K}^+$ .

W odpowiedzi na bodziec błona komórkowa zmienia przewodnictwo jonowe i powstaje potencjał czynnościowy. Polega on na depolaryzacji błony komórkowej prowadzącej do aktywacji kanałów sodowych, a tym samym gwałtownego napływu jonów  $\text{Na}^+$  do wnętrza komórki nerwowej.

Ropiwakaina, podobnie jak inne środki stosowane do znieczulenia miejscowego, ma zdolność odwracalnego blokowania przepływu jonów sodowych, co znosi przewodzenie impulsów. Kanały sodowe są zbudowane z heterocyklicznych białek (ok. 300 kDa), które warunkują przepływ jonów  $\text{Na}^+$  do wnętrza komórki podczas przewodzenia bodźca, co zmienia jej potencjał błonowy. Ropiwakaina, łącząc się z częścią wewnątrzkomórkową tych kanałów, stopniowo podnosi próg pobudliwości, a po osiągnięciu odpowiedniego stężenia, odwracalnie znosi przewodzenie bodźców. Miejsce wiązania w kanale sodowym ma charakter hydrofobowy, środki znieczulające o takiej budowie zatem silniej wiążą się z receptorem, powodując większy efekt znieczulający, ale tym samym stają się bardziej toksyczne [13, 14].

## Przeciwwskazania i interakcje międzylekowe

Oprócz ogólnych przeciwwskazań do znieczulenia zewnątrzoponowego (m.in. nadwrażliwość na leki miejscowo znieczulające z grupy amidów, głęboka hipotensja), nie powinno się stosować ropiwakainy ze względu na potencjalne działanie kardiotoksyczne w odcinkowym znieczuleniu dożylnym i w znieczuleniu okołoszyjowym w położnictwie. Ostrożnie należy stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby, nie ma natomiast konieczności

zmiany dawkowania w niewydolności nerek. Sugeruje się ostrożne stosowanie leku w okolicy objętej stanem zapalnym ze względu na możliwość zwiększonego przenikania do krwiobiegu [8].

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, nie zaleca się go u dzieci poniżej 12. roku życia oraz w okresie ciąży i laktacji (dotychczasowe badania na zwierzętach nie potwierdziły jednak występowania bezpośrednich lub pośrednich działań toksycznych) [10, 11].

W związku z metabolizowaniem ropiwakainy przez podjednostki cytochromu P450 równoczesne stosowanie z inhibitorami tego izoenzymu, np. fluwoksaminą (Fevarin, Floksyfral, Luvox), werapamillem (Isoptin®, Lekoptin®, Staveran®, Tarka®, Verasal®), może spowodować niekontrolowane zwiększenie stężenia ropiwakainy we krwi [12].

Działania niepożądane występują bardzo rzadko, jeżeli nie dojdzie do przedawkowania lub niezamierzonego podania donaczyniowego. Objawy miejscowe obejmują różnego rodzaju zmiany skórne (np. pokrzywka, świąd). Mogą jednakże wystąpić poważniejsze w skutkach reakcje alergiczne, takie jak: skurcz oskrzeli, obrzęk krtani, aż do pełnych objawów wstrząsu anafilaktycznego [15–17].

Objawy ostrej toksyczności dotyczą:

- ośrodkowego układu nerwowego – początkowo obserwuje się takie objawy, jak: pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia widzenia i słuchu, drętwienie wokół ust, mrowienia i parestezje, a następnie pojawia się apatia, zaburzenia mowy oraz sztywność i skurcze mięśni, które mogą poprzedzać wystąpienie uogólnionych drgawek,
- układu sercowo-naczyniowego – nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, bradykardia, zaburzenia rytmu, a nawet zatrzymanie krążenia.

## Perspektywy zastosowania chlorowodorku ropiwakainy w stomatologii

Mając na uwadze przede wszystkim udowodnioną stosunkowo małą toksyczność ropiwakainy przy dużej sile działania, unikalną właściwość zmniejszonego blokowania przewodnictwa we włóknach ruchowych, a także jej działanie kurczące naczynia *per se* w małych stężeniach, podjęto nieliczne próby zastosowania tego środka w stomatologii [18–20].

Jedną z pierwszych prac dotyczących zastosowania ropiwakainy w stomatologii opublikowano w 2001 r. [18]. Autorzy przeprowadzili randomizowane badanie w podwójnie ślepej próbie na grupie 40 pacjentów (20 kobiet, 20 mężczyzn), porównując podawane w objętości 1,8 ml trzy środki znieczulające: 0,5% ropiwakainę, 0,5% ropiwakainę

z epinefryną (1:200 000) oraz 0,5% bupiwakainę z epinefryną (1:200 000). Celem badania była ocena skuteczności znieczulenia nasiękowego bocznego zęba siecznego szczęki za pomocą stymulatora elektrycznego (*electrical pulp tester*). W pierwszej części badania porównywano działanie 0,5% ropiwakainy z preparatem złożonym 0,5% ropiwakainy z epinefryną. Stwierdzono, że preparat złożony ma dwukrotnie dłuższy czas indukcji ( $1,73 \pm 2,54$  vs.  $3,15 \pm 3,54$  min; test Wilcozona,  $p < 0,05$ ) oraz istotnie dłuższy czas trwania znieczulenia ( $12,43 \pm 11,12$  vs.  $33,30 \pm 28,70$  min; test Wilcozona,  $p < 0,05$ ). W przytaczanych wyżej danych zwraca uwagę duży rozrzut pojedynczych wyników, o czym świadczy wielkość odchylenia standardowego. W tym badaniu ponadto nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w wystąpieniu efektu znieczulającego między ww. środkami (68% vs. 75%). Podobnie nie odnotowano wyraźnych różnic w działaniu niepożądanym określonym przez odczucie bólu w ciągu trzech kolejnych dni po iniekcji. Porównując preparaty złożone ropiwakainy oraz bupiwakainy, autorzy nie stwierdzili różnic w czasie indukcji oraz trwania znieczulenia, a także w ocenie skuteczności analgezji (75% vs. 80%). Sugerowali, że działanie ropiwakainy z epinefryną jest porównywalne z działaniem bupiwakainy z epinefryną. Preparat „czysty” 0,5% ropiwakainy nie zapewniał natomiast wystarczającej skuteczności i czasu trwania znieczulenia [18].

Rok później podjęto próbę ustalenia dawki ropiwakainy w znieczuleniu nasiękowym i przewodowym w stomatologii. Ernberg et al. [19] w randomizowanym badaniu, którym objęto 30 osób (8 kobiet, 22 mężczyzn), oceniali skuteczność ropiwakainy w stężeniach 0,2, 0,5, 0,75%. Stwierdzili, że ww. stężenia podawane w objętościach 0,5 ml lub 1 ml były niewystarczające dla uzyskania znieczulenia miazgi zębowej. W znieczuleniu nasiękowym średni czas indukcji znieczulenia dla wszystkich stosowanych stężeń wahał się 2–5 min w zależności od stężenia, a średni czas trwania znieczulenia mieścił się w granicach 4–58 min. W tym badaniu zwraca uwagę mała skuteczność znieczuleń nasiękowych (5/30) dla wszystkich zastosowanych stężeń ropiwakainy. W ocenie znieczulenia przewodowego nerwu zębodołowego dolnego skuteczność badanych preparatów była natomiast dwukrotnie większa (10/30). Średni czas indukcji oscylował między 2–10 minut, a średni czas trwania znieczulenia wynosił 2–6 godzin. Nie stwierdzono znaczących działań niepożądanych po podaniu ropiwakainy w obu typach znieczuleń. Najczęściej zgłaszanym przez pacjentów

działaniem niepożądanym był ból podczas otwierania ust po ustąpieniu znieczulenia (4/60), ból głowy (2/60), nudności (1/60) oraz zawroty głowy (1/60).

Autorzy [19] konkludują, że podanie ropiwakainy nawet w największym badanym stężeniu nie zapewnia zadowalającego znieczulenia. Należy jednak zwrócić uwagę, że badany lek podawano w objętości najwyżej 1 ml, a rutynowo stosowane w stomatologii środki znieczulające miejscowo są podawane w objętości 1,7–2,0 ml. Otwarte pozostaje pytanie, dlaczego nie zastosowano takiej objętości ropiwakainy.

W kolejnej pracy [20] podjęto próbę porównania w znieczuleniu śródwładłowym dwóch stężeń ropiwakainy (0,75 i 1%) z preparatem złożonym lidokainy. W podsumowaniu autor stwierdza, że skuteczność znieczulenia ropiwakainą była mniejsza niż po podaniu lidokainy. Zdziwienie budzi oczekiwanie autora porównującego preparat „czysty” ropiwakainy z lidokainą w stężeniu 2% z epinefryną w stosunku aż 1:80 000. Ponadto skomplikowany protokół i mała liczba pacjentów poddanych badaniu ( $n = 24$ ) nie upoważnia do wyciągnięcia przytoczonych wniosków.

W najnowszych badaniach, przeprowadzonych przez szwedzkich lekarzy [21], porównywano skuteczność działania dwóch objętości (1 ml i 2 ml) 0,75% ropiwakainy bez środka kurczącego naczynia w znieczuleniu nasiękowym zębów szczęki i przewodowym zębów żuchwy. Było to badanie randomizowane, oparte na określeniu pobudliwości miazgi zębowej testem elektrycznym. Czas trwania znieczulenia miazgi zębowej w znieczuleniu nasiękowym wynosił odpowiednio 0,4 i 1,3 godziny dla 1 i 2 ml środka znieczulającego. W znieczuleniu przewodowym czas ten wynosił odpowiednio 3,7 i 4,3 godziny. Autorzy [21] wnioskują, że 0,75% ropiwakaina w obu objętościach może znaleźć zastosowanie w długotrwałych zabiegach stomatologicznych oraz w zwalczaniu bólu pozabiegowego.

Wartość pracy zmniejsza brak porównania skuteczności działania ropiwakainy z innymi powszechnie stosowanymi w stomatologii środkami znieczulającymi miejscowo.

Ze względu na małą liczbę przekonujących badań zarówno nad samą ropiwakainą, jak i jej preparatami złożonymi, trudno wyciągać jakiegokolwiek wnioski dotyczące ewentualnego zastosowania w stomatologii. Z drugiej strony właściwości tego leku oraz wyniki badań z innych dziedzin medycyny wskazują na możliwość jej potencjalnego zastosowania. Potwierdzenie tego faktu wymaga kolejnych badań.



## Piśmiennictwo

- [1] ALAHUHTA S., RASANEN J., JOUPPIA P., KANGAS-SAARELA T., JOUPPIA R., WESTERLING P., HOLLMEN A. I.: The effects of epidural ropivacaine and bupivacaine for cesarean section on uteroplacental and fetal circulation. *Anesthesio.* 1995, 83, 23–32.
- [2] EKSTRÖM G., GUNNARSSON U. B.: Ropivacaine, a new amide – type local anesthetic agent, is metabolized by cytochromes P – 450 1A and 3A in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 1996, 24, 955–961.
- [3] CROSBY E., SANDLER A., FINUCANE B., WRITER D., REID D., MCKENNA J., FRIEDLANDER M., MILLER A., O'CALLAGHAN-ENRIGHT S., MUIR H., SHUKLA R.: Comparison of epidural anaesthesia with ropivacaine 0,5% and bupivacaine 0,5% for caesarean section. *Can. J. Anaesth.* 1998, 45, 1066–1071.
- [4] BERTINI L., TAGARIELLO V., MANCINI S., CIASCHI A., POSTERARO C. M., DI BENEDETTO P., MARTINI O.: 0,75% and 0,5% ropivacaine for axillary brachial plexus block: a clinical comparison with 0,5% bupivacaine. *Region. Anesth. Pain Med.* 1999, 24, 514–518.
- [5] EDDLESTON J. M., HOLLAND J. J., GRIFFIN R. P., CORBETT A., HORSMAN E. L., REYNOLDS F.: A double blind comparison of 0,25% ropivacaine and 0,25% bupivacaine for extradural comparison in labour. *Br. J. Anaesth.* 1996, 76, 66–71.
- [6] SANTOS A. C., ARTHUR G. R., ROBERTS D. J., WLODY D., PEDERSEN H., MORISHIMA H.O., FINSTER M., COVINO B. G.: Effects of ropivacaine and bupivacaine on uterine bloodflow in pregnant ewes. *Anesth. Analg.* 1992, 74, 62–67.
- [7] GRIFFIN R.P., REYNOLDS F.: Extradural anaesthesia for Caesarean section: a double blind comparison of 0,5% ropivacaine with 0,5% bupivacaine. *Br. J. Anaesth.* 1995, 74, 512–516.
- [8] MCCLELLAN K. J., FAULDS D.: Ropivacaine – an update of its use in regional anesthesia. *Drugs* 2000, 11, 60, 1065–1093.
- [9] PODLEWSKI J. K., CHWALIBOGOWSKA-PODLEWSKA A.: *Leki współczesnej terapii*, Split Trading Sp. z.o.o Wydawnictwa Fundacji Büchnera, wyd. XVI, Warszawa 2003, 654–655.
- [10] MCCANN M. E., SETHNA N. F., MAZOIT J. X., SAKAMOTO M., RIFAI N., HOPE T., SULLIVAN L., AUBLE S. G., BERDE C. B.: The pharmacokinetics of epidural ropivacaine in infants and young children. *Anesth. Analg.* 2001, 93, 893–897.
- [11] MORTON C. P. J., BLOOMFIELD S., MAGNUSSON A., JOZWIAK H., MCCLURE J. H.: Ropivacaine 0,75% for extradural anaesthesia in elective Caesarean section: an open clinical and pharmacokinetic study in mother and neonate. *Br. J. Anaesth.* 1997, 79, 3–8.
- [12] CEDERHOLM I., AKERMAN B., EVERS H.: Local analgesic and vascular effects of intradermal ropivacaine and bupivacaine in various concentrations with and without addition of adrenaline in man. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1994, 38, 322–327.
- [13] GODLEWSKI A.: Czynność komórki nerwowej. W: *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Red.: Traczyk Z. W., Trzebski A. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001, 49–70.
- [14] MURDOCH-RITCHIE J.: Local anesthetics. In: *The pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds: Goodman-Gilman A., Rall T. W., Nies A. S., Taylor P. Pergamon Press, New York 1996, 311–331.
- [15] ARLANDER E., EKSTRÖM G., ALM C., CARRILLO J. A., BIELENSTEIN M., BOTTIGER Y., BERTILSSON L., GUSTAFSSON L. L.: Metabolism of ropivacaine in humans is mediated by CYP 1A2 and to a minor extent by CYP3 A4: an interaction study with fluvaxamine and ketoconazole as *in vivo* inhibitors. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998, 64, 484–491.
- [16] REIZ S., HÄGGMARK S., JOHANSSON G., NATH S.: Cardiotoxicity of ropivacaine – a new amide local anaesthetic agent. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1989, 33, 93–98.
- [17] SCOTT D. B., LEE A., FAGAN D., BOWLER G. M. R., BLOOMFIELD P., LUNDH R.: Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth. Analg.* 1989, 69, 563–569.
- [18] KENNEDY M., BECK M., WEAVER J.: Anesthetic efficacy of ropivacaine in maxillary anterior infiltration. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 2001, 91, 406–412.
- [19] ERNBERG M., KOOP S.: Ropivacaine for dental anesthesia – a dose finding study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2002, 60, 1004–1010.
- [20] MEECHAN J. G.: A comparison of ropivacaine and lidocaine with epinephrine for intraligamentary anesthesia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 2002, 93, 469–473.
- [21] AXELSSON S., ICSACSSON G.: The efficacy of ropivacaine as a dental local anaesthetic. *Swed. Dent. J.* 2004, 28, 85–91.

## Adres do korespondencji:

Łukasz Gilowski  
Katedra i Zakład Farmakologii Śl. AM  
ul. Jordana 38  
41-808 Zabrze-Rokitnica  
tel./fax: +48 32 272 46 57  
e-mail: tadkrzem@ka.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.07.2004 r.  
Po recenzji: 2.09.2004 r.  
Zaakceptowano do druku: 25.10.2004 r.

Received: 15.07.2004  
Revised: 2.09.2004  
Accepted: 25.10.2004