

罗哌卡因药理特性及临床应用

张晓敏, 罗志锴*

延安大学附属医院麻醉与围术期医学科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年12月12日; 录用日期: 2023年1月5日; 发布日期: 2023年1月12日

摘要

罗哌卡因是一种相对较新的长效局麻药, 毒性潜力低于其他长效麻醉剂溶液, 具有感觉和运动分离的特点, 所以已经展开了广泛的应用, 本文就其药理学特点及临床应用的进展做一综述。

关键词

罗哌卡因, 局麻药, 临床应用, 综述

Pharmacological Characteristics and Clinical Application of Ropivacaine

Xiaomin Zhang, Zhikai Luo*

Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 12th, 2022; accepted: Jan. 5th, 2023; published: Jan. 12th, 2023

Abstract

Ropivacaine is a relatively new long-term local anesthetic with lower toxicity potential than other long-term anesthetic solutions. It has the characteristics of sensory and motor separation, and has been widely used. This article reviews its pharmacological characteristics and progress in clinical application

Keywords

Ropivacaine, Local Anesthetic, Clinical Application, Overview

*通讯作者。



1. 引言

罗哌卡因(Ropivacaine)是一种相对较新的长效局麻药。它是一种纯 S(k)异构体, 而且具有高 pKa 和低脂溶性。由于其物理和化学性质, 罗哌卡因在感觉和运动阻滞方面产生显著差异, 其毒性潜力低于其他长效麻醉剂溶液[1]。1979年 Albrigt 报道布比卡因可诱发心脏骤停后, 罗哌卡因成为更为安全的替代品。与布比卡因(多年来的首选药物)相比, 罗哌卡因对皮下浸润、硬膜外、鞘内和周围神经阻滞手术以及产科和术后镇痛同样有效, 且具有感觉和运动分离的特点, 所以已经展开了广泛的应用。本文将就罗哌卡因的药理特性及临床应用做一综述。

2. 药理学特点

2.1. 药代动力学

与布比卡因相比, 相关的药代动力学差异包括更低的脂质溶解度、略高的血浆清除率和更短的消除半衰期($t_{1/2p}$), 血浆蛋白结合程度相似[2]。罗哌卡因的药代动力学随不同的给药方式而异, Albert J. Rutten [3] 等人在 5 只清醒的未受约束的绵羊中测定罗哌卡因在持续静脉输注至亚毒性水平期间的心血管效应以及全身和局部清除率, 这些绵羊之前已准备好适当的血管内插管。盐酸罗哌卡因静脉输注 1 mg/min, 产生恒定的动脉血浓度, 范围为 0.70~1.84 mg/L。这没有引起明显的心脏损害。罗哌卡因的平均全身清除率为 1.0 ± 0.27 L/min。肝脏(0.85 ± 0.32 L/min)、肠道(0.09 ± 0.07 L/min)和肾脏(0.04 ± 0.03 L/min)对罗哌卡因的清除率显著。肺部、大脑、心脏或后肢没有明显清除罗哌卡因。结论是肝脏占罗哌卡因清除率的大部分。

Arthur GR [4]等在犬体内研究罗哌卡因和布比卡因的药代动力学。静脉输注 3.0 mg/kg 罗哌卡因和 3.4 mg/kg 布比卡因 15 分钟后, 罗哌卡因的最大动脉浓度(C_{max})平均为 2.41 ± 0.52 mg/ml, 而布比卡因的平均动脉浓度为 3.35 ± 0.16 微克/毫升。静脉输注后, 罗哌卡因(25.9 ± 1.7 分钟)的消除半衰期($t_{1/2p}$)明显短于布比卡因(39.1 ± 13.3 分钟)。罗哌卡因的平均清除值(CI)为 41.1 ± 8.2 ml·min⁻¹·kg⁻¹, 而布比卡因为 32.3 ± 4.8 ml·min⁻¹·kg⁻¹, 这反映了这一点, 尽管差异无统计学意义。

硬膜外腔注射罗哌卡因后半衰期呈双吸收相, 血药浓度一时间曲线符合二室模型, 消除按一级速率过程进行[5]。

2.2. 药效动力学

A_δ 纤维为有髓神经纤维, 与痛觉传导有关, 传导速度快, 脂溶性高且离解常数 pKa 低的局部麻醉药对其比较敏感, C 纤维为无髓神经纤维, 也与痛觉传导有关, 但速度相对较慢。

Rosenberg 和 Heinonen [6]在 1983 年使用分离的大鼠迷走神经和膈神经, 发现低浓度的罗哌卡因 ($25\sim 50$ μmol/L)对 A_δ 和 C 纤维产生深刻而迅速的阻断作用, 并且在阻断这些纤维方面比类似的低浓度布比卡因更有效。在较高浓度下, 罗哌卡因和布比卡因具有类似的阻断活性。一项研究比较了高剂量药物对离体带鞘兔迷走神经的影响发现, 布比卡因的 A 纤维阻滞类似浓度(100、150 和 200 μmol/L)比罗哌卡因高 16%。在这些浓度下, 两种药物的 C 纤维阻滞程度相似。

Wildsmith 及其同事[7]使用兔离体去髓鞘迷走神经发现, 罗哌卡因阻断 C 纤维的速度比阻断 A 纤维

的速度快, 并且是频率依赖性阻滞的有效产生者, 即只有当纤维受到刺激时才会发生阻滞。频率依赖性阻滞被认为与脂溶性和局部麻醉药物的分子量有关。与布比卡因相比, 罗哌卡因的脂溶性较低, 这可能会延缓髓鞘的穿透。

低浓度罗哌卡因在这种较大程度的差异阻滞和产生频率依赖性阻滞的特性被认为在提供最小运动阻滞的镇痛方面具有相当大的临床优势[8]。

2.3. 毒性作用

2.3.1. 心脏毒性

局部麻醉药阻断钠钙通道, 包括心脏钠钙通道; 因此它们都有可能产生心脏毒性。罗哌卡对心肌的抑制作用是“快进, 快出”, 而布比卡因的机制为“快进-慢出”动力学。所有较布比卡因对心脏毒性较低[9]; 在实验室中, 已经证明 S 构型比 R 构型的心脏毒性更小。

Yoshimoto [10]等人研究发现脂质乳剂治疗左布比卡因引起的心脏骤停比罗哌卡因引起的心脏停搏更有效。虽然脂质疗法对罗哌卡因引起的心脏骤停也有效, 但它比左旋布比卡因引起的心脏停搏需要更多的时间。有研究表明[11]大剂量的脂质可以逆转对心肌线粒体脂肪酸代谢的抑制, 因为脂质是心脏的能量基质。这些代谢或其他直接的心脏效应可能比脂质吸收更为重要, 因为在最近的研究中, 非常高剂量的脂质乳剂可能通过肌力和肌力机制导致大鼠动脉血压、心率和心脏血流升高[12]。

Yao-min ZHU [13]等人研究将罗哌卡因注射到兔子的脑室, 导致心律失常, 而中枢神经系统给药咪唑安定可增强 GABA 能活性, 从而终止心律失常。这表明罗哌卡因通过中枢神经系统机制产生部分心脏毒性。

2.3.2. 中枢神经毒性

麻醉的各种技术在世界范围内广泛使用。这些方法主要依赖于注射局部麻醉剂以可逆地阻断神经元电压门控钠通道, 从而可逆地阻断神经冲动传播。局麻诱导的直接神经损伤可能已经出现在临床浓度水平[14]。Chen Yan [15]等人研究中发现罗哌卡因的神经毒性作用可以通过其对线粒体止血和细胞活力的影响来反映, 其可促进线粒体断裂, 诱导分裂调节因子 DRP1, 并导致线粒体功能障碍。这些数据表明, 罗哌卡因导致线粒体稳态失衡, 并损害神经元细胞功能。

3. 临床应用

3.1. 局部浸润

局部浸润罗哌卡因已经用于各种术后镇痛。Patricia O'Neill [16]等人将患者分为两组, 一组在筋膜下方连接导管接受镇痛, 5 mL/h 罗哌卡因 2 mg/mL 输注另外一组每 12 小时硬膜外注射 2 mg 吗啡。研究发现与硬膜外吗啡镇痛相比, 剖宫产术后 48 小时连续伤口输注罗哌卡因可获得更好的镇痛效果、较低的副作用发生率、较少的护理需求和较短的住院时间。

Vedat Eljezi [17]等人试验入选接受心脏直视手术, 一般情况: 年龄超过 75 岁, 慢性阻塞性肺病, 有积极吸烟习惯。双侧胸骨注入 0.2% 罗哌卡因(3 ml·h⁻¹ 每根导管), 发现这种镇痛方式对重要的术后结果有显著影响, 如改善疼痛缓解和患者满意度、减少阿片类药物消耗、更好地参与呼吸理疗和减少肺部并发症。

Hanmei Li [18]等人研究发现由磷脂、中链甘油三酯(MCT)和乙醇添加剂配制的磷脂基相变凝胶(PPTG)可用于持续释放罗哌卡因(RO)。RO-PPTG 显示出良好的体外和体内控制罗哌卡因释放的能力, 导致比罗哌卡因溶液小得多的初始突发释放, 并且在大鼠中注射 RO-PPTG 不会在注射部位引起显著的病理学或局部炎症。RO-PPTG 在体内持续神经阻滞 72 小时, 比罗哌卡因溶液长 3 倍以上。基于 PPTG 的贮

库技术可能是一种有前途的局部药物递送策略, 用于持续释放局部麻醉剂, 以提供长期镇痛而无全身毒性。

3.2. 周围神经阻滞

近几年超声引导下的周围神经阻滞被越来越多的应用, 使得神经阻滞用药的安全和最低有效剂量一直是大家关注的热点。Taha AM [19]等人研究接受膝盖手术的患者接受了 15 ml 罗哌卡因的超声引导股神经阻滞。采取上下顺序法发现, 最小有效浓度估计为 0.167% w/v (95% CI 0.14%~0.184%)。即超声引导下神经周注射 15 ml 罗哌卡因 0.167% w/v 可在 90% 的患者中提供成功的股神经阻滞。G. Fang [20]等人研究接受手臂手术的患者接受了 40 ml 罗哌卡因的双针超声引导锁骨上阻滞。采取上下顺序法发现, 90% 受试者的最低有效罗哌卡因浓度为 0.257% w/v (95% CI 0.241%~0.280%)。

Claus B. Christiansen [21]等人健康志愿者随机分为 5、10、15、20 或 30 mL 五种剂量的 0.2% 罗哌卡因。用超声引导、基于导管的技术, 靶向臀下区域的坐骨神经。得出结果发现当 0.2% 罗哌卡因的体积从 5 ml 增加到 30 ml 时, 坐骨神经感觉阻滞并没有延长。D. Marhofer [22]等人在志愿者进行超声引导尺神经阻滞, 分别使用 0.75% 罗哌卡因 3 ml、0.75% 罗帕卡因 3 ml + 20 mg 右美托咪定或 0.75% 罗哌卡因 3 ml + 20 mg 右美托咪定全身。发现将右美托咪定加入 0.75% 罗哌卡因中, 尺神经周围检测到作用时间延长约 60%; 20 mg 右美托咪定的全身给药导致 0.75% 罗哌卡因在尺神经作用时长延长约 10%。Ni Sun [23]等人荟萃分析含有 0.375% 和 0.5% 罗哌卡因的腹横肌阻滞能够减少术后 24 小时阿片类药物的消耗。0.375% 和 0.5% 的罗哌卡因浓度降低了术后 2 小时的疼痛评分, 降低了恶心和呕吐的发生率, 这种镇痛效果在 12 小时和 24 小时消失。

3.3. 硬膜外麻醉

3.3.1. 成人硬膜外麻醉及小儿骶管麻醉和镇痛

0.5%、0.75% 和 1% 的罗哌卡因已被证实用于腰段硬膜外麻醉都可以提供满意的手术条件和术后较长时间的镇痛作用。Higuchi Hideyuk [24]等人在研究影响罗哌卡因硬膜外麻醉范围和持续时间的因素发现, 硬膜表面积是硬膜外麻醉峰值感觉阻滞的主要决定因素, 也是影响峰值阻滞水平开始时间的主要因素。其研究还表明, 后硬膜外脂肪体积与运动阻滞的程度和感觉阻滞的持续时间有关。还表明, L3-L4 水平的硬膜外静脉丛会影响峰值尾侧阻滞水平的开始时间以及 L3 和 L4 的回归。Stefan A Girsberger [25]接受开放性肾手术的患者平均分配接受 0.125% 的硬膜外布比卡因或 0.2% 的罗哌卡因。主要观察术前和术后胸段硬膜外镇痛期间的术后残余量差异。与布比卡因相比, 罗哌卡因用于胸段硬膜外镇痛的术后残余明显降低, 反映罗哌卡因对逼尿肌功能的损害较小。

Periklis Panousis [26]等人将接受上腹部大手术的患者被随机分为三个治疗组(1、2、3 组)分别接受 10 mL 0.5% 或 0.2% 罗哌卡因(均补充 0.5% $\mu\text{g/ml}$ 舒芬太尼), 或 10 毫升生理盐水每 60 分钟一次。以适应年龄的 1 个最低肺泡浓度(MAC)开始使用含一氧化二氮的地氟醚(60%)维持麻醉。然后滴定地氟醚给药, 以维持麻醉水平在 50 至 55 之间。术中均根据情况给予瑞芬太尼。得出结论, 组 3 使用瑞芬太尼最多, 组 1 在任何时候都未使用瑞芬太尼, 而组 2 的使用量较组 3 少, 比组 1 多。发现 0.5% 罗哌卡因与 0.2% 罗哌卡因浓度相比, 在相同水平的静脉输液量和血管加压剂支持下, 吸入麻醉效果更好。

Fu-Chao Liu [27]等人研究, 根据罗哌卡因的温度(室温或体温)和浓度(0.5%、0.75% 或 1.0%)将患者随机分为 6 组。通过在 T10、T12、L3 和肛周区域(S4、S5)皮肤处进行针刺来评估感觉阻滞。每种体温的 T12 和 L3 感觉阻滞的平均发作时间明显快于室温罗哌卡因浓度。且 0.75% BT 组肛周区(S4、S5)感觉阻滞明显快于 0.75% 罗哌卡因组。我们报道了硬膜外麻醉中温热的罗哌卡因缩短了感觉阻滞的发作, 并且

与不良反应的频率增加无关

骶管麻醉是小儿外科术后镇痛最常用的区域阻滞之一。Jeong-Yeon Hong [28]等人的研究中, 将 1~5 岁儿童接受恒定剂量 2.25 mg/kg 的罗哌卡因, 其制备方法为 1.0 mL/kg 0.225% (低体积/高浓度)或 1.5 mL/kg 0.15%溶液(高体积/低浓度)。0.225%罗哌卡因的扩散水平为 T11 (T8-L2), 0.15%罗哌卡因为 T6 (T3-11)。如果总剂量是固定的, 高体积/低浓度罗哌卡因的尾部阻滞比低体积/高浓度罗哌卡因在接受日间睾丸切除术的儿童出院后提供更长的镇痛时间。镇痛持续时间取决于罗哌卡因在小儿尾部阻滞中的扩散水平。Jang Eun Cho [29]等人在年龄 1~6 岁患儿进行睾丸固定术的患者中使用 1 μ g/kg 右美托咪定联合罗哌卡因和单独使用高容量/低浓度罗哌卡因进行尾侧阻滞, 然后进行全麻。结果表明, 与单独使用高容量/低浓度罗哌卡因相比, 与 1 μ g/kg 右美托咪定联用可有效延长 1.4 倍的镇痛时间(11.8 小时对 8.5 小时)。

3.3.2. 硬膜外分娩镇痛

对于剖宫产, 区域麻醉被认为比全身麻醉更安全, 不仅对母亲, 对胎儿也是如此。充分控制术后疼痛在产科具有重要意义, 因为它可以减少神经激素对压力的反应, 有助于患者的快速动员, 并有助于母乳喂养的开始。Matsota [30]等人研究剖宫产术后患者控制硬膜外镇痛期间母乳中罗哌卡因的排泄量, 硬膜外镇痛泵(PCEA)方案制备为 0.15%罗哌卡因和芬太尼 2 Kg/mL (基础速率, 6 mL/h; 需求剂量, 4 mL/20 分钟)。发现与布比卡因和利多卡因相比, 罗哌卡因在牛奶中的排泄量相对较低。得出结论 PCEA 联合罗哌卡因和芬太尼导致罗哌卡因的血浆/母乳浓度较低, 且母亲和新生儿均未发现局部麻醉药的副作用。Yang Zhao [31]等人研究发现自控硬膜外分娩镇痛低浓度的硬膜外罗哌卡因(0.125%)与右美托咪定(0.5 mg/kg)联合使用可减轻疼痛感, 不会出现运动障碍、血流动力学不稳定、生产过程延长以及恶心和呕吐等并发症。

D C Campbell [32]等人研究比较 20 mL 0.08%布比卡因加 2 mg/mL 芬太尼或 0.08%罗哌卡因加 2 mg/mL 芬太尼用于启动可下床活动分娩硬膜外镇痛的效果。发现 0.08%罗哌卡因加 2 mg/mL 芬太尼组不会造成临床上显著的不良母体或胎儿影响, 同时保持产妇的排尿和行走能力。

3.4. 蛛网膜下腔阻滞麻醉

有研究证明, 在动物模型鞘内注射普鲁卡因、布比卡因、左旋布比卡因和罗哌卡因的神经毒性, 布比卡因似乎是这四种药物中最具神经毒性的, 普鲁卡因 > 左旋布比卡因 > 罗哌卡因在较高剂量下的神经毒性随体积增加而增加[33]。Yu Wang [34]等人利用上下顺序设计老年选择性髋部骨折患者罗哌卡因 50%有效剂量(ED50)和 95%有效剂量(ED95)。结果发现 ED50 和 ED95 分别为 7.036 mg (95% CI 6.549~7.585 mg)和 8.709 mg (95% CI 7.902~14.275 mg)。Ting Zheng [35]等人患者分为两组, 罗哌卡因高剂量组和罗哌卡因低剂量组分别接受 0.75%和 0.5%罗哌卡因, 在超声引导下下肢手术, 采取椎管内麻醉。采用上下顺序法, 高剂量组和低剂量组的最小局部麻醉剂量和 95%置信区间分别为 17.176 (16.276 至 18.124)和 20.192 (19.256 至 21.174) mg。此外, 与 0.75%罗哌卡因组相比, 0.5%罗哌卡因的运动阻滞维持率显著降低。

Weibing Wang [36]等人在接受髋关节置换手术的老年患者中, 采取单侧脊髓麻醉(USpA)。在老年患者中, 两组患者的腰麻液配比为: 用无菌蒸馏水稀释 2.0 ml 0.75%布比卡因至总体积 3 ml; 2.0 ml 0.75%罗哌卡因用无菌蒸馏水稀释至总体积 3 ml。0.5%等比重布比卡因 USpA 的 ED50 为 4.66 mg (95%可信区间: 4.69~4.63 mg), 0.5%等比重罗哌卡因 USpA 的 ED50 为 6.43 mg (95%置信区间: 6.47~6.39 mg)。

4. 小结

与等量布比卡因相比, 罗哌卡因产生的运动阻滞起效较慢, 强度较低, 持续时间较短。硬膜外麻醉

中, 随着罗哌卡因剂量的增加, 运动阻滞加剧。与布比卡因相比, 罗哌卡因的毒性较低, 安全性更高, 这使得罗哌卡因能够以高达 1% 的浓度用于外科麻醉。已被开发并作为替代的长效局部麻醉剂, 具有比布比卡因更强的感觉/运动阻滞差异的优势, 尤其是在术后使用低浓度时。当需要大容量和输注速率来产生有效的神经阻滞(如硬膜外麻醉、镇痛和周围神经阻滞)时, 应优先使用它。

参考文献

- [1] Geng, Z.-Y., Wang, D.-X. and Wu, X.-M. (2011) Minimum Effective Local Anesthetic Dose of Intrathecal Hyperbaric Ropivacaine and Bupivacaine for Cesarean Section. *Chinese Medical Journal*, **124**, 509-513.
- [2] Thomas, J.M. and Schug, S.A. (1999) Recent Advances in the Pharmacokinetics of Local Anaesthetics. Long-Acting Amide Enantiomers and Continuous Infusions. *Clinical Pharmacokinetics*, **36**, 67-83. <https://doi.org/10.2165/00003088-199936010-00005>
- [3] Rutten, A.J., Mather, L.E., Nancarrow, C., Sloan, P.A. and McLean, C.F. (1990) Cardiovascular Effects and Regional Clearances of Intravenous Ropivacaine in Sheep. *Anesthesia & Analgesia*, **70**, 577-582. <https://doi.org/10.1213/00000539-199006000-00001>
- [4] Arthur, G.R., Feldman, H.S. and Covino, B.G. (1988) Comparative Pharmacokinetics of Bupivacaine and Ropivacaine, a New Amide Local Anesthetic. *Anesthesia & Analgesia*, **67**, 1053-1058. <https://doi.org/10.1213/00000539-198867110-00006>
- [5] Hansen, T.G. (2004) Ropivacaine: A Pharmacological Review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **4**, 781-791. <https://doi.org/10.1586/14737175.4.5.781>
- [6] Rosenberg, P.H. and Heinonen, E. (1983) Differential Sensitivity of A and C Nerve Fibres to Long-Acting Amide Local Anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia*, **55**, 163-167. <https://doi.org/10.1093/bja/55.2.163>
- [7] Wildsmith, J.A.W., Brown, D.T., Paul, D. and Johnson, S. (1989) Structure-Activity Relationships in Differential Nerve Block at High and Low Frequency Stimulation. *British Journal of Anaesthesia*, **63**, 444-452. <https://doi.org/10.1093/bja/63.4.444>
- [8] Wolff, A.P., Hasselström, L., Kerckamp, H.E. and Gielen, M.J. (1995) Extradural Ropivacaine and Bupivacaine in Hip Surgery. *British Journal of Anaesthesia*, **74**, 458-460. <https://doi.org/10.1093/bja/74.4.458>
- [9] Plakhotnik, J., Zhang, L., Estrada, M., Coles, J.G., Lonnqvist, P.A. and Maynes, J.T. (2022) Local Anesthetic Cardiac Toxicity Is Mediated by Cardiomyocyte Calcium Dynamics. *Anesthesiology*, **137**, 687-703. <https://doi.org/10.1097/ALN.00000000000004389>
- [10] Yoshimoto, M., Horiguchi, T., Kimura, T. and Nishikawa, T. (2017) Recovery from Ropivacaine-Induced or Levobupivacaine-Induced Cardiac Arrest in Rats: Comparison of Lipid Emulsion Effects. *Anesthesia & Analgesia*, **125**, 1496-1502. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000002435>
- [11] Fettiplace, M.R., Akpa, B.S., Ripper, R., et al. (2014) Resuscitation with Lipid Emulsion: Dose-Dependent Recovery from Cardiac Phar-Macotoxicity Requires a Cardiotonic Effect. *Anesthesiology*, **120**, 915-925. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000142>
- [12] Fettiplace, M.R., Lis, K., Ripper, R., et al. (2015) Multi-Modal Contributions to Detoxification of Acute Pharmacotoxicity by a Triglyceride Micro-Emulsion. *Journal of Controlled Release*, **198**, 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.11.018>
- [13] Zhu, Y.-M., Yuan, Z.-Y., Wu, H., Zhou, D.-D. and Jing, G.-X. (2011). Midazolam in Rabbits Terminates Dysrhythmias Caused by Intracerebroventricular Ropivacaine. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, **12**, Article No. 668. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1000337>
- [14] Nau, C. and Wang, G.K. (2004) Interactions of Local Anesthetics with Voltage-Gated Na⁺ Channels. *Journal of Membrane Biology*, **201**, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00232-004-0702-y>
- [15] Chen, Y., Yan, L., Zhang, Y. and Yang, X. (2019) The Role of DRP1 in Ropivacaine-Induced Mitochondrial Dysfunction and Neurotoxicity. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **47**, 1788-1796. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1594858>
- [16] O'Neill, P., Duarte, F., Ribeiro, I., Centeno, M.J. and Moreira, J. (2012) Ropivacaine Continuous Wound Infusion versus Epidural Morphine for Postoperative Analgesia after Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia*, **114**, 179-185. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182368e87>
- [17] Eljezi, V., Imhoff, E., Bourdeaux, D., Pereira, B., et al. (2017). Bilateral Sternal Infusion of Ropivacaine and Length of Stay in ICU after Cardiac Surgery with Increased Respiratory Risk: A Randomised Controlled Trial. *European Journal of Anaesthesiology*, **34**, 56-65. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000564>

- [18] Li, H., Liu, T., Zhu, Y., Fu, Q., *et al.* (2017). An *in Situ*-Forming Phospholipid-Based Phase Transition Gel Prolongs the Duration of Local Anesthesia for Ropivacaine with Minimal Toxicity. *Acta Biomaterialia*, **58**, 136-145. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.06.013>
- [19] Taha, A.M., and Abd-Elmaksoud, A.M. (2014). Ropivacaine in Ultrasound-Guided Femoral Nerve Block: What Is the Minimal Effective Anaesthetic Concentration (EC₉₀)? *Anaesthesia*, **69**, 678-682. <https://doi.org/10.1111/anae.12607>
- [20] Fang, G., Wan, L., Mei, W., Yu, H.H. and Luo, A.L. (2016). The Minimum Effective Concentration (MEC₉₀) of Ropivacaine for Ultrasound-Guided Supraclavicular Brachial Plexus Block. *Anaesthesia*, **71**, 700-705. <https://doi.org/10.1111/anae.13445>
- [21] Christiansen, C.B., Madsen, M.H., Rothe, C., Andreassen, A.M., Lundstrøm, L.H. and Lange, K.H.W. (2019) Volume of Ropivacaine 0.2% and Sciatic Nerve Block Duration: A Randomized, Blinded Trial in Healthy Volunteers. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **64**, 238-244. <https://doi.org/10.1111/aas.13489>
- [22] Marhofer, D., Kettner, S.C., Marhofer, P., Pils, S., Weber, M. and Zeitlinger, M. (2013) Dexmedetomidine as an Adjuvant to Ropivacaine Prolongs Peripheral Nerve Block: A Volunteer Study. *British Journal of Anaesthesia*, **110**, 438-442. <https://doi.org/10.1093/bja/aes400>
- [23] Sun, N., Wang, S., Ma, P., Liu, S., Shao, A. and Xiong, L. (2017). Postoperative Analgesia by a Transversus Abdominis Plane Block Using Different Concentrations of Ropivacaine for Abdominal Surgery: A Meta-Analysis. *The Clinical Journal of Pain*, **33**, 853-863. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000468>
- [24] Higuchi, H., Adachi, Y. and Kazama, T. (2004). Factors Affecting the Spread and Duration of Epidural Anesthesia with Ropivacaine. *Anesthesiology*, **101**, 451-460. <https://doi.org/10.1097/00000542-200408000-00027>
- [25] Girsberger, S.A., Schneider, M.P., Löffel, L.M., Burkhard, F.C. and Wuethrich, P.Y. (2018) Effect of Thoracic Epidural Ropivacaine versus Bupivacaine on Lower Urinary Tract Function: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology*, **128**, 511-519. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001980>
- [26] Panousis, P., Heller, A.R., Koch, T. and Litz, R.J. (2009). Epidural Ropivacaine Concentrations for Intraoperative Analgesia during Major Upper Abdominal Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia*, **108**, 1971-1976. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a2a301>
- [27] Liu, F.-C., Liou, J.-T., Li, A.-H., Day, Y.-J. and Yu, H.-P. (2010) The Effect of Warmed Ropivacaine to Body Temperature on Epidural Sensory Block Characteristics. *Journal of Clinical Anesthesia*, **22**, 110-114. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.03.014>
- [28] Hong, J.-Y., Han, S.W., Kim, W.O., Cho, J.S. and Kil, H.K. (2009). A Comparison of High Volume/Low Concentration and Low Volume/High Concentration Ropivacaine in Caudal Analgesia for Pediatric Orchiopexy. *Anesthesia & Analgesia*, **109**, 1073-1078. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181b20c52>
- [29] Cho, J.E., Kim, J.Y., Park, S.J. and Kil, H.K. (2015). The Effect of 1 µg/kg Dexmedetomidine Combined with High-Volume/Low-Concentration Caudal Ropivacaine in Children Undergoing Ambulatory Orchiopexy. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **38**, 1020-1025. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00086>
- [30] Matsota, P.K., Markantonis, S.L., Fousteri, M.Z.F., Pandazi, A.K., Manikis, D.E., Christodouloupoulou, T.C., *et al.* (2009) Excretion of Ropivacaine in Breast Milk during Patient-Controlled Epidural Analgesia after Cesarean Delivery. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **34**, 126-129. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e3181958f39>
- [31] Zhao, Y., Xin, Y., Liu, Y., Yi, X. and Liu, Y. (2017) Effect of Epidural Dexmedetomidine Combined with Ropivacaine in Labor Analgesia: A Randomized Double-Blinded Controlled Study. *The Clinical Journal of Pain*, **33**, 319-324. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000411>
- [32] Campbell, D.C., Zwack, R.M., Crone, L.A.L. and Yip, R.W. (2000) Ambulatory Labor Epidural Analgesia: Bupivacaine versus Ropivacaine. *Anesthesia & Analgesia*, **90**, 1384-1389. <https://doi.org/10.1097/00000539-200006000-00023>
- [33] Takenami, T., Wang, G., Nara, Y., *et al.* (2012) Intrathecally Administered Ropivacaine Is Less Neurotoxic than Procaine, Bupivacaine, and Levobupivacaine in a Rat Spinal Model. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d'Anesthésie*, **59**, 456-465. <https://doi.org/10.1007/s12630-012-9685-9>
- [34] Wang, Y., Zha, H., Fang, X., Shen, T., *et al.* (2022) Dose Selection of Ropivacaine for Spinal Anesthesia in Elderly Patients with Hip Fracture: An Up-Down Sequential Allocation Study. *Clinical Interventions in Aging*, **17**, 1217-1226. <https://doi.org/10.2147/CIA.S371219>
- [35] Zheng, T., Ye, P., Wu, W., Hu, B., *et al.* (2020) Minimum Local Anesthetic Dose of Ropivacaine in Real-Time Ultrasound-Guided Intraspinal Anesthesia for Lower Extremity Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Translational Medicine*, **8**, Article No. 861. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3805>
- [36] Wang, W.B., Wang, Li, Y.H., Sun, A.J., *et al.* (2017) Determination of the Median Effective Dose (ED₅₀) of Bupivacaine and Ropivacaine Unilateral Spinal Anesthesia: Prospective, Double Blinded, Randomized Dose-Response Trial. *Der Anaesthetist*, **66**, 936-943. <https://doi.org/10.1007/s00101-017-0370-9>