

·论 著·

瑞芬太尼靶控输注用于日间妇科手术清醒镇静的半数有效浓度

汪利凤 谢郭豪 方向明

[摘要] 目的 测定日间妇科手术患者复合丙泊酚靶控输注达到满意清醒镇静状态时的瑞芬太尼半数有效浓度(EC_{50})。方法 择期选择行日间妇科手术患者36例,丙泊酚靶控浓度恒定在 $2.0 \mu\text{g/ml}$,瑞芬太尼初始靶控浓度为 6 ng/ml 。根据双盲、序贯方法,下一例患者瑞芬太尼靶控浓度根据上一患者清醒镇静满意或不满意进行增减,相邻浓度变化区间为 0.2 ng/ml 。通过probit analysis概率单位回归分析得出瑞芬太尼用于日间妇科手术患者清醒镇静的 EC_{50} 和95%有效浓度(EC_{95})。同时,记录患者手术期间呼吸、循环抑制,不良记忆等事件的发生情况。结果 复合 $2.0 \mu\text{g/ml}$ 丙泊酚效应室靶控输注,瑞芬太尼用于日间妇科手术患者清醒镇静 EC_{50} 为 5.43 ng/ml (95% CI $4.90 \sim 6.79 \text{ ng/ml}$), EC_{95} 为 6.42 ng/ml (95% CI $5.88 \sim 27.33 \text{ ng/ml}$)。其中有2例患者出现呼吸遗忘和体动反应并存的情况。结论 复合丙泊酚效应室靶控输注 $2.0 \mu\text{g/ml}$ 时,瑞芬太尼靶控输注用于日间妇科手术患者清醒镇静推荐初始剂量为 5.43 ng/ml 。

[关键词] 快速康复外科; 瑞芬太尼; 丙泊酚; 清醒镇静; 体动; 靶控输注

EC_{50} of remifentanyl target-controlled infusion for conscious sedation in daytime gynecological surgery WANG Lifeng, XIE Guohao, FANG Xiangming. Department of Anesthesiology, Hangzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou 310003, China.

[Abstract] **Objective** To determine the effect-site concentration of remifentanyl combined with propofol target-controlled infusion in patients undergoing daytime gynecological surgery to keep conscious sedated in 50 percent of patients (EC_{50}). **Methods** Thirty-six female patients undergoing daytime gynecological surgery were enrolled in this study. The propofol effect-site concentration was fixed at $2.0 \mu\text{g/ml}$ in all patients. The initial remifentanyl effect-site concentration was 6 ng/ml . According to the double blind and Dixon's up and down method, the target-controlled concentration of remifentanyl in the next patient was increased or decreased according to the satisfaction or dissatisfaction of the previous patient's conscious sedation. The EC_{50} and EC_{95} of remifentanyl for conscious sedation were determined using probit analysis. Adverse events in circulatory, respiratory systems and memory impairment was recorded. **Results** The EC_{50} of remifentanyl that provides conscious sedation combined with $2.0 \mu\text{g/ml}$ propofol was 5.43 ng/ml (95% CI $4.90 \sim 6.79 \text{ ng/ml}$), while the EC_{95} was 6.42 ng/ml (95% CI $5.88 \sim 27.33 \text{ ng/ml}$). During the study, 2 patients occurred breath forgetting combined with body movement. **Conclusions** We suggest the target-controlled infusion concentration of remifentanyl begins from 5.43 ng/ml to execute the sedation protocol with $2.0 \mu\text{g/ml}$ propofol.

[Key words] enhanced recovery after surgery; remifentanyl; propofol; conscious sedation; body movement; target-controlled infusion

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.01.008

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2015KYA088)

作者单位:310003 浙江杭州,杭州市中医院麻醉科(汪利凤);浙江大学医学院附属第一医院城站院区麻醉科(谢郭豪、方向明)

通讯作者:方向明,Email:xiangming_fang@163.com

日间妇科手术女性常由于特殊的生理变化,药物代谢动力学和药效学发生改变,使用普通成人剂量麻醉药物可表现为不足或过量。而瑞芬太尼在此类患者中应用是否需要调整剂量鲜有报道。本次研究拟通过序贯法,探讨靶控输注丙泊酚 $2.0 \mu\text{g/ml}$

时,瑞芬太尼用于日间妇科手术患者清醒镇静的有效浓度(effective concentration, EC),包括 EC_{50} 和 EC_{95} ,为临床用药提供指导。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年12月至2015年2月杭州市中医院日间妇科手术患者36例,年龄18~46岁,平均年龄(30.06 ± 6.43)岁,平均体重指数(20.71 ± 2.52) kg/m^2 。所有患者按照美国麻醉医师协会(American society of anesthesiology, ASA)评分标准为I~II级,所纳入患者均无恶性肥胖、心血管疾病、反应性气道疾病、严重肝肾病史。术前未使用镇静、镇痛药物。

1.2 方法 术前常规禁食6 h,禁饮2 h。入室后常规无创监测血压、心电图、血氧饱和度,并给予面罩预吸氧(5 L/min,并嘱2 min内做16次深呼吸)。所有患者丙泊酚效应室靶浓度均设置为2 $\mu g/ml$ (Mash模式),瑞芬太尼效应室靶浓度从6 ng/ml (Minto模式)开始,采用序贯法进行试验。术中患者清醒镇静不满意,下一患者的瑞芬太尼效应室浓度增加0.2 ng/ml;清醒镇静满意,下一患者的瑞芬太尼浓度降低0.2 ng/ml。根据序贯法,以出现第一个波折前的患者作为第1例患者计入试验,至少需要6对转折波可完成数据收集并可进行统计分析^[1],而此试验从第一个波折处浓度为5.2 ng/ml的患者开始,一共统计7对波折,累计纳入36例患者。术中低血压(平均动脉压 <60 mmHg或降低30%以上),予麻黄碱6 mg静注;心动过缓(心率 <40 次/分或与降

低30%以上),予阿托品0.5 mg静注;脉搏氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO_2) $<90\%$ 时呼叫病人并给予指令呼吸,若 SpO_2 仍不能逆转,则予面罩加压辅助通气处理。

1.3 观察指标 术中镇静程度采用警觉/镇静评分(observer's assessment of alertness / sedation scale, OAA/S)评分, OAA/S ≥ 3 分被认为清醒镇静^[2]。而清醒镇静状态满意或不满意的归类则根据OAA/S评分、疼痛反应、 SpO_2 综合判断。出现以下情况之一,即被认为清醒镇静满意,否则认为不满意:①患者无疼痛、皱眉,无影响手术的肢体运动;② $SpO_2 < 90\%$ 且予言语指令刺激不能恢复至90%以上;③OAA/S评分 < 3 分。记录术中体动反应和呼吸抑制情况、苏醒时间(停药到能唤醒睁眼时间)和术后不良记忆(疼痛、恐惧或其他不能耐受的情况)。

1.4 统计学方法 所有数据采用SPSS 16.0软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。瑞芬太尼 EC_{50} 、 EC_{95} 及其95% CI采用probit analysis概率单位回归分析。

2 结果

2.1 一般结果 在面罩预给氧处理下,未出现需加压面罩辅助通气患者;其中有2例患者出现苏醒延迟,苏醒时间为20 s。其中有2例患者(第11例和第33例)术中同时出现呼吸遗忘和体动反应。

2.2 瑞芬太尼不同效应室靶控浓度序贯情况见图1

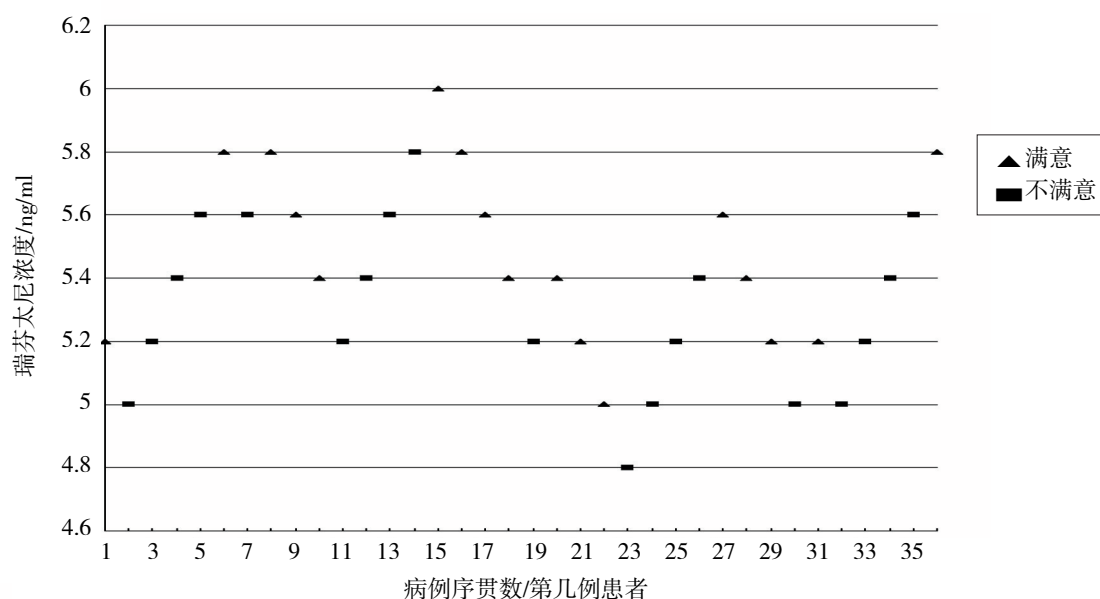


图1 不同瑞芬太尼效应室靶控浓度的反应曲线

由图1可见,从第一个波折处浓度为5.2 ng/ml的患者开始列入计数,一共统计7对波折,累计纳入36例患者。根据清醒镇静满意与不满意的划分标准,清醒镇静满意17例,清醒镇静不满意19例。

2.3 瑞芬太尼 EC_{50} 复合丙泊酚2.0 $\mu\text{g/ml}$ 效应室靶控输注时,瑞芬太尼用于日间妇科手术患者清醒镇静 EC_{50} 为5.43 ng/ml (95% CI 4.90~6.79 ng/ml), EC_{95} 为6.42 ng/ml (95% CI 5.88~27.33 ng/ml)。

3 讨论

日间妇科手术是快速康复外科开展的重要领域之一,其中扩宫颈、负压吸引、膨宫等操作刺激剧烈,可引起患者强烈的主观不适感。既往类似手术通常在深度麻醉下进行,术中无意识状态的恶心呕吐及体动反应等发生率较高,使手术难度和风险增加^[3,4]。本次研究将 $OAA/S \geq 3$ 分作为观察指标,病人处于一种可被言语唤醒的睡眠状态,即唤醒后可以配合指令、无言语刺激时能再度安静入睡。通常情况下,高浓度瑞芬太尼可抑制呼吸,而本次研究中并未出现需要面罩辅助通气的明显呼吸抑制,主要原因有:①呼吸抑制的风险与镇静程度相关,降低镇静程度可降低呼吸抑制风险^[5];②术前预吸氧明显减少术中呼吸不良事件的发生。本次研究结果显示,瑞芬太尼靶控输注用于日间妇科手术清醒镇静的 EC_{50} 为5.43 ng/ml。而一项针对普通成人的研究则报道,瑞芬太尼清醒镇静的 EC_{50} 为4.0 ng/ml^[6]。此研究结果的数值明显较高,考虑可能与本次研究所纳入女性患者特殊的药物代谢动力学及药效学改变有关。瑞芬太尼在其体内分布容积、清除率增加,所需的药物浓度也相应增加^[7]。

本次研究中有2例患者被归入不满意组的情况较特殊:两者均出现体动反应和呼吸遗忘同时存在的情况。据一项针对小儿的研究提示:瑞芬太尼抑制体动反应 EC_{50} 为0.41 $\mu\text{g/ml}$,抑制呼吸 EC_{50} 为0.67 $\mu\text{g/ml}$ ^[8];吴新民团队研究发现瑞芬太尼呼吸抑制的 EC_{50} 为1.8 ng/ml^[9]。现有资料虽未能直接证明呼吸抑制与体动反应抑制之间的关系,但存在抑制体动反应在先、抑制呼吸在后的趋势。而本次研究中出现的呼吸抑制的同时仍存在体动反应的情况与这个趋势并不一致,提示抑制呼吸与抑制体动反应的瑞芬太尼浓度窗之间可能存在小区间交集。

本次研究采用序贯法对瑞芬太尼清醒镇静的浓度进行研究,结果显示瑞芬太尼用于日间妇科手术患者清醒镇静 EC_{50} 和 EC_{95} 分别为5.43 ng/ml和

6.42 ng/ml,提示多数患者满意镇静镇痛的浓度在5.43 ng/ml和6.42 ng/ml区间内。考虑增加浓度会使呼吸抑制的机率增加,推荐初始使用剂量为5.43 ng/ml。而清醒镇静相关成本效益分析、术中循环稳定情况、瑞芬太尼应用相关的副作用等,则需要进一步随机对照分析研究。

综上所述,瑞芬太尼复合丙泊酚靶控输注可用于日间妇科手术患者清醒镇静;复合丙泊酚靶控输注2.0 $\mu\text{g/ml}$ 时,瑞芬太尼靶控输注用于日间妇科手术患者清醒镇静的推荐初始剂量为5.43 ng/ml,术中根据患者反应情况作进一步精细调整。术中还应加强监测,即使患者存在体动反应,仍应对呼吸状况进行严密观察。

参考文献

- 1 Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1991, 15(1): 47-50.
- 2 Winton AL, Eastwood J, Powell MC, et al. An evaluation of conscious sedation using propofol and remifentanyl for tension-free vaginal tape insertion [J]. *Anaesthesia*, 2008, 63(9): 932-937.
- 3 吴悦, 钱彦, 金彩娥, 等. 氟比洛芬酯提高无痛人流的术后舒适度的观察[J]. *全科医学临床与教育*, 2018, 16(1): 94-96.
- 4 胡伟洋, 蒋东. 两种药物与丙泊酚复合静脉麻醉用于纤维结肠镜检查麻醉效果及安全性比较[J]. *全科医学临床与教育*, 2015, 13(1): 79-81.
- 5 Goettel N, Bharadwaj S, Venkatraghavan L, et al. Dexmedetomidine vs propofol-remifentanyl conscious sedation for awake craniotomy: a prospective randomized controlled trial [J]. *BJA*, 2016, 116(6): 811-821.
- 6 Yang YG, Hu LH, Chen H, et al. Target-controlled infusion of remifentanyl with or without flurbiprofen axetil in sedation for extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic stones: a prospective, open-label, randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiology*, 2015, 15(1): 1-7.
- 7 Bonnet MP. Sedation and anaesthesia for non-obstetric surgery [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016, 35(1): S35-S41.
- 8 孙春梅, 杨庆. 瑞芬太尼小儿麻醉对体动反应和呼吸抑制的半数有效剂量[J]. *海南医学*, 2010, 21(14): 13-15.
- 9 张熙哲, 吴新民. 雷米芬太尼呼吸抑制的半数有效血浆浓度的临床研究[J]. *临床麻醉学杂志*, 2006, 23(11): 807-809.

(收稿日期 2018-09-26)

(本文编辑 蔡华波)