

· 临床研究 ·

罗哌卡因、左旋布比卡因复合芬太尼用于剖宫产术后镇痛半数有效浓度的研究*

苗 茜¹, 闵 苏^{2△}, 魏 珂², 戴 丽¹, 陈 澜¹, 阮颜梅¹, 高向利¹, 邵 青¹, 刘跃民¹, 崔东风¹, 徐维凤¹, 何建国¹

(1. 重庆市红十字会医院麻醉科 400020; 2. 重庆医科大学附属第一医院麻醉科 400016)

摘要:目的 探讨罗哌卡因、左旋布比卡因复合芬太尼用于剖宫产术后镇痛半数有效浓度。方法 选择要求剖宫产术后镇痛的初产妇 80 例, ASA I~II, 随机分为罗哌卡因(R)组和左旋布比卡因(L)组。每组第 1 例产妇分别使用 0.125% 罗哌卡因、左旋布比卡因复合芬太尼(2 μg/mL)100 mL 混合液镇痛, 应用序贯法以 0.025% 的浓度梯度升降调整局麻药浓度, 记录硬膜外自控镇痛(PCEA)开启时(0 h)、开启后 4、24、48 h 的血压(BP)、脉搏氧饱和度(SpO₂)、心率(HR)、VAS 评分、下肢运动阻滞程度、不良反应发生率及总体满意度, 计算罗哌卡因、左旋布比卡因术后镇痛的半数有效浓度(EC₅₀)及其 95% 可信区间。结果 两组产妇镇痛效果、感觉阻滞平面、Bromage 评分、不良反应发生率及总体满意度比较差异无统计学意义(P>0.05); 4 h R 组的 EC₅₀ 及 95% CI 为 0.151% (0.109%~0.183%), L 组的 EC₅₀ 及 95% CI 为 0.126% (0.098%~0.154%), 相对效价比 R:L 为 0.83。结论 R、L 与芬太尼混合用于剖宫产术后硬膜外镇痛的 EC₅₀ 及 95% CI 分别为 0.151% (0.109%~0.183%)、0.126% (0.098%~0.154%), R 的效能小于左旋布比卡因。

关键词:芬太尼; 镇痛; 罗哌卡因; 左旋布比卡因

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.30.024

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)30-3073-03

EC₅₀ of ropivacaine, levobupivacain combined with fentanyl on efficacy of cesarean section postoperative analgesia*

Miao Qian¹, Min Su^{2△}, Wei Ke², Dai Li¹, Chen Lan¹, Ruan Yanmei¹, Gao Xiangli¹,Shao Qing¹, Liu Yuemin¹, Cui Dongfeng¹, Xu Weifeng¹, He Jianguo¹

(1. Department of Anesthesiology, Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing 400020, China; 2. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the EC₅₀ of ropivacaine and levobupivacaine combined with fentanyl on efficacy of cesarean section postoperative analgesia. **Methods** 80 primiparas with ASA I- II, who requested postoperative analgesia, were randomly allocated to either ropivacaine (group R) or levobupivacaine (group L) both with fentanyl 0.2 μg/ml respectively. The first primipara in each group were accepted 0.125% ropivacaine and levobupivacaine 100ml solutions with epidural analgesia. Concentration of local anaesthetics was adjusted with up-down sequential allocation by concentration gradient 0.025% according to total analgesia effect. The scales of blood pressure, pulse oxygen saturation, heart rates, VAS, lower limb motor block, the incidence of side-effect and total satisfaction degree were recorded when patient controlled epidural analgesia (PECA) opened (0 h), after being opened 4, 24 and 48 h. EC₅₀ and 95% confidence interval (CI) of ropivacaine and levobupivacaine were calculated according to formula. **Results** Analgesic effect, upper sensory level, scores for VAS and Bromage, the incidence of side-effect and total satisfaction degree were significant differences in both groups (P>0.05). EC₅₀ and 95% confidence interval (CI) of ropivacaine were 0.151% (0.109%~0.183%) and for levobupivacaine 0.126% (0.098%~0.154%). The potency ratio at EC₅₀ for ropivacaine:bupivacaine was 0.83. **Conclusion** Ropivacaine and levobupivacaine combined with 2mg/ml of fentanyl are used for postoperative epidural analgesia of cesarean section. EC₅₀ and 95% CI of both are 0.151% (0.109%~0.183%) and 0.126% (0.098%~0.154%) respectively. The relative potency in ropivacaine is less than that in levobupivacaine.

Key words: fentanyl; analgesias; ropivacaine; levobupivacaine

罗哌卡因、左旋布比卡因为产妇提供有效的硬膜外镇痛, 其镇痛强度已经以最低镇痛浓度(MLAC)方法报道^[1-2], 但以半数有效浓度的方法用于剖宫产术后镇痛的报道还较少见。本研究拟从此角度探讨罗哌卡因、左旋布比卡因复合芬太尼用于剖宫产术后硬膜外自控镇痛(PCEA)的半数有效浓度, 并比较两药的效价比, 为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理委员会的同意后, 本研究组选择要求剖宫产术后镇痛的初产妇 80 例, 年龄 21~35 岁, 孕周为 37~41 周, ASA I 或 II 级, 随机分为罗哌卡因(R)组和左旋布

比因(L)组。排除标准: 术前使用镇静药史、神经精神类疾病史、出凝血检查异常、多胎妊娠、先兆子痫、穿刺部位感染及剖宫产术禁忌证等。两组产妇年龄、体质量、身高、孕周、手术时间比较差异无统计学意义(P>0.05), 见表 1。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 产妇入室后建立上肢静脉通道, 输注复方氯化钠注射液, 连续监测 BP、HR、ECG、SpO₂ 及 RR, 给氧 2~3 L/min。选择 L₁₋₂ 行硬膜外穿刺, 头向置管 5 cm, 经回抽无血及脑脊液后, 注入 2% 利多卡因 5 mL, 5 min 后测定麻醉平面, 确认导管未误入蛛网膜下腔或血管内。注入 2% 利多卡因

6~7 mL,注射速率 5 mL/min,关闭腹膜前硬膜外追加利多卡因 6 mL 后接镇痛泵。

1.2.2 镇痛方法 术毕 R 组及 L 组所有产妇均接硬膜外一次性镇痛泵(批号:090915,河南新乡市驼人医疗器械有限公司),入室时开启镇痛泵,记录 SBP、HR、SpO₂ 及 RR 为基础值。专人负责药物配制方法:抽取 0.2 mg 的芬太尼注射液(批号:090802,湖北宜昌人福药业公司)分别与注射用罗哌卡因(75 mg/支,批号:H20050325,广东顺峰药业有限公司)混合,用 0.9% NaCl 稀释至 100 mL。参考 Lacassie 等^[3]的序贯方法,每组第 1 例患者接受的浓度定为 0.125%,镇痛效果在注入 4 h 后用 VAS 刻度评价,若 VAS 评分小于或等于 3 分,即认为该浓度镇痛有效,下一例患者用药量降低一个浓度梯度;若降低后的浓度有效,则后一例患者使用再低一个梯度的浓度。若第 1 例镇痛效果不满意,下一例患者用药量提高一个浓度梯度;应用序贯法升降调整 R 组和 L 组浓度为 0.1%、0.15%、0.175%、0.2%、0.225%,浓度梯度为 0.025%^[4]。每小时维持剂量 2 mL,单次按压剂量为 1.5 mL,锁定时间为 15 min。

表 1 两组患者一般情况、孕周及手术时间的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别		P
	L 组(n=40)	R 组(n=40)	
年龄(y)	27.8±2.7	28.0±3.5	0.088
体质量(kg)	74.4±7.3	73.0±7.1	0.059
身高(cm)	159.8±4.4	160.3±5.1	0.082
孕周	39.8±1.2	39.9±1.0	0.064
手术时间(min)	37.2±6.1	37.0±5.6	0.076

1.2.3 观察指标 分别在 PCEA 开启时 0 h、开启后 4、24、48 h 记录 SBP、HR 值及不良反应的发生情况,测量阻滞平面范围。

1.3 统计学处理 采用 SAS 9.1 统计软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用单因素方差分析及两两比较的 SNK 法,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者镇痛有效的参数变化、不良反应发生情况及总体满意度 R、L 组镇痛有效率为 55%、59%;感觉阻滞平面上界为 T₉、T₁₀;Bromage 评分均为 0 分;不良反应发生率(恶心、呕吐或瘙痒等)为 7.5%、10%;总体满意度分别为 81.8%、82.6%;组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

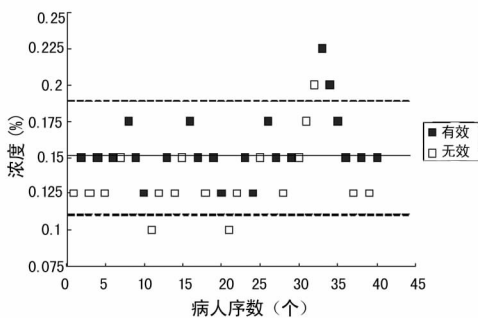


图 1 R 组的镇痛效果序列比较

2.2 镇痛效果序列比较 两组镇痛有效与无效的先后顺序如图 1、2,测试的范围为 0.1%~0.225%。R 组的 EC₅₀ 及 95% CI 为 0.151%(0.109%~0.183%),L 组的 EC₅₀ 及 95% CI 为

0.126%(0.098%~0.154%);两药的相对效价比 R:L 为 0.83。

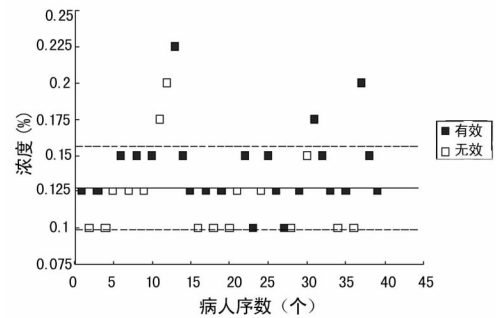


图 2 L 组的镇痛效果序列比较

3 讨论

罗哌卡因、左旋布比卡因是一种长效酰胺类局部麻醉药,具有作用时间长、毒性小、用药量少等优点,其作用机制与布比卡因相同^[5],复合阿片类药物不仅减少两药的麻醉剂量,提高麻醉效果,而且对两者的效价比无明显影响^[6]。罗卓鹏等^[7]运用心脏超声心动图测量评价相同剂量(15 mg)罗哌卡因和左旋布比卡因对血流动力学及心功能的影响较小,取得麻醉效果时,左旋布比卡因比罗哌卡因更为恰当。而 Boulier 等^[8]认为 0.2%罗哌卡因与 0.25%左旋布比卡因复合 0.5 μg/mL 舒芬太尼用于分娩镇痛,效能没有差异。比较而言,左旋布比卡因用于不同的群体尽管存在着麻醉及镇痛效果的变化,但临床效果与布比卡因、罗哌卡因比较并无明显差异,因此可提供给临床病例较宽范围有效的麻醉与镇痛作用^[9]。

计算半数有效量(如 LD₅₀, ED₅₀ 等)的方法很多,其中 Probit 分析法(又称 Bliss-Finney 法)在数理上最为严谨精密,已成为标准的半数有效量计算方法。本研究采用罗哌卡因、左旋布比卡因复合芬太尼用于剖宫产术后硬膜外镇痛,镇痛后两药 4 h 的 EC₅₀ 及其 95% CI 分别为 0.151%(0.109%~0.183%)、0.126%(0.098%~0.154%),相对效价比 R:L 为 0.83;在 95%CI 内取得满意效果。Camorcia 等^[10]用序贯法对 104 例选择性剖宫产术施行腰硬联合麻醉,罗哌卡因与左旋布比卡因 EC₅₀ 及其 95%CI 分别为 5.79 mg(4.62~6.96 mg)、4.83 mg(4.35~5.32 mg),对运动阻滞的效价比为 0.83,尽管本研究与其施行用药的途径不同,但结果证实两药的效价比是一致的;而且效能研究可以用来解释鞘内注射罗哌卡因、左旋布比卡因后运动阻滞作用较弱的原因。

Goyaqi 等^[11]报道两药用于妇科腹部手术后硬膜外镇痛,镇痛强度无明显差异;按压次数及使用止吐药处理恶心呕吐的情况,左旋布比卡因组比罗哌卡因组较为少见。其镇痛强度、首剂量起效时间、按压次数及使用止吐药处理恶心呕吐的情况,左旋布比卡因组比罗哌卡因组较少发生。本研究观察两组在 PECA 开启后各时间点无呼吸抑制发生,主要因为感觉阻滞平面都在 T₈ 以下(R 组 T₉,L 组 T₁₀),呼吸功能基本不受影响,且随着时间的推移,阻滞平面逐渐降低;其次采用序贯法递增或递减使用局麻药浓度,而接受浓度在 0.225% 的单一患者无呼吸抑制并发症,因此本研究认为没有呼吸抑制发生。Lirk 等^[12]报道罗哌卡因与左旋布比卡因用于剖宫产麻醉使产妇肺功能降低作用是相似的,用力肺活量(FVC)在 R 组显著降低,而 L 组不降低;两组第 1 秒用力呼气量(FEV1)都不降低,但呼气流量率峰值均明显下降[(5.5±1.5)~(5.0±1.1)L/s, $P <$

0.05, (6.0 ± 1.1) ~ (5.2 ± 0.9) L/s, $P < 0.01$], 但这些变化对产妇及新生儿的影响轻微。分析原因可能包括以下几点: (1) 用药途径不同。Lirk 等^[12]实施腰麻, 局麻药直接作用于脊神经根, 随脑脊液流动迅速扩散; 而硬膜外局麻药扩散途径较复杂。(2) 用药目的不同。剖宫产术要求达到镇痛、肌松的效果; 剖宫产术后只要求达到镇痛的目的。(3) 单位时间药物剂量不同。Lirk 等^[12]30 s 内腰麻单次注入 1% 罗哌卡因 20 mg、0.5% 左旋布比卡因 10 mg; 而硬膜外镇痛维持剂量 2 mL/h, 是持续、缓慢渐进的过程, 以 0.225% 浓度为例, 4 h 的注入剂量只有 18 mg, 单位时间药物剂量远低于腰麻单次剂量。(4) 有无配伍麻醉性镇痛药。腰麻未配伍阿片类药物, 局麻药剂量相对较多; 而硬膜外镇痛药复合芬太尼, 既达到了镇痛效果, 又减少了局麻药剂量。

本研究没有发现两药的序贯浓度对母乳喂养的新生儿产生不良影响。Manaa 和 Romeih^[13]用多普勒指数表明左旋布比卡因用于分娩镇痛, 胎儿的脐动脉搏动及大脑中动脉搏动指数在子宫收缩期明显优于布比卡因与罗哌卡因组, 胎盘血流灌注较好。另外, 左旋布比卡因在体内消除慢, 游离血药浓度低, 能维持血流动力学稳定, 对肝肾功能无不良影响^[14]; 即使是 0.25% 左旋布比卡因与罗哌卡因在小儿骶管麻醉产生相同的药效性而无不良反应发生^[15], 因此本研究中两种药物的序贯浓度对新生儿无不良影响的结果是合理的。

当然对于两种药物对母体不良反应的观察方法比较简单, 只是从临床表现粗略结论, 而没有从其量化的参数统计, 而且以序贯法使用的药物某一浓度仅对某个产妇镇痛有效或无效, 使得该浓度下的产妇样本量过少, 本研究认为这也是序贯法的不足之处。

样本剔除原因及镇痛补救措施: 0.1% 浓度左旋布比卡因混合液连接左旋布比卡因组第 40 例产妇硬膜外导管时, 发现镇痛液无注入征象, 经试推生理盐水仍有堵塞, 予以剔除样本, 改为静脉镇痛。对于镇痛无效产妇的处理: 分别向硬膜外及镇痛泵内注射吗啡 2、3 mg, 必要时静脉滴注盐酸曲马多注射液 50 mg, 效果明确。

总之, 罗哌卡因、左旋布比卡因复合 2 μg/mL 芬太尼用于剖宫产术后硬膜外镇痛 EC₅₀ 及其 95% CI 分别为 0.151% (0.109% ~ 0.183%)、0.126% (0.098% ~ 0.154%), 罗哌卡因的效能小于左旋布比卡因, 两药不良反应发生率低, 总体满意度较高。

参考文献:

[1] Schewe JC, Komusin A, Zinserling J, et al. Effects of spinal anaesthesia versus epidural anaesthesia for caesarean section on postoperative analgesic consumption and postoperative pain[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26(1): 52-59.

[2] Ngan Kee WD, Ng FF, Khaw KS, et al. Determination and comparison of graded dose-response curves for epidural bupivacaine and ropivacaine for analgesia in laboring nulliparous women[J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(2): 445-453.

[3] Lacassie HJ, Columb MO, Lacassie HP, et al. The relative

motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor[J]. *Anesth Analg*, 2002, 95(1): 204-208.

[4] Li Y, Zhu S, Bao F, et al. The effects of age on the median effective concentration of ropivacaine for motor blockade after epidural anesthesia with ropivacaine [J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(6): 1069.

[5] Koch T, Fichtner A, Schwemmer U, et al. Levobupivacaine for epidural anaesthesia and postoperative analgesia in hip surgery: a multi-center efficacy and safety equivalence study with bupivacaine and ropivacaine[J]. *Anesth Analg*, 2008, 57(5): 475-482.

[6] Parpaglioni R, Baldassini B, Barbati G, et al. Adding sufentanil to levobupivacaine or ropivacaine intrathecal anaesthesia affects the minimum local anaesthetic dose required[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(9): 1214-1220.

[7] 罗卓鹏, 刘玉琼, 胡志文. 超声心动图评价相同剂量左旋布比卡因与罗哌卡因对血流动力学的影响[J]. *广州医药*, 2009, 40(4): 41-43.

[8] Boulier V, Gomis P, Lautner C, et al. Minimum local analgesic concentrations of ropivacaine and levobupivacaine with sufentanil for epidural analgesia in labour[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2009, 18(3): 226-230.

[9] Sanford M, Keating GM. Levobupivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and pain management [J]. *Drugs*, 2010, 70(6): 761-791.

[10] Camorcia M, Capogna G, Berritta C, et al. The relative potencies for motor block after intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine[J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(4): 904-907.

[11] Goyaqi T, Kudo R, Nishikawa T. Comparison of levobupivacaine and ropivacaine for postoperative epidural analgesia[J]. *Masui*, 2010, 59(10): 1228-1233.

[12] Lirk P, Kleber N, Mitterschiffthaler G, et al. Pulmonary effects of bupivacaine, ropivacaine, and levobupivacaine in parturients undergoing spinal anaesthesia for elective caesarean delivery: a randomised controlled study[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2010, 19(3): 287-292.

[13] Manaa EM, Romeih MS. Fetal responses to epidural analgesia as evidenced by Doppler indices[J]. *Middle East J Anaesthesiol*, 2008, 19(6): 1321-1336.

[14] 董梅, 陈小涛, 石云峰. 罗哌卡因、左旋布比卡因和布比卡因在腋路臂丛神经阻滞麻醉的比较[J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(19): 4573-4574.

[15] 成忠平, 苑妍新, 陈卫民. 0.25% 左旋布比卡因与罗哌卡因用于小儿骶管阻滞时效性的比较[J]. *实用药物与临床*, 2010, 13(1): 18-19.

(收稿日期: 2011-04-09 修回日期: 2011-05-22)