

文章编号 1006-8147(2020)04-0383-03

论著

布托啡诺对依托咪酯致患者意识消失作用的影响

王莹, 辛曙辉

(天津医科大学第二医院麻醉科, 天津 300211)

摘要 目的:探讨 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 布托啡诺对依托咪酯致患者意识消失 95%有效剂量(ED_{95})的影响。方法:择期行无痛肠镜检查患者 80 例,性别不限,年龄 42~60 岁,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I 或 II 级。将患者随机分为两组:依托咪酯组(E 组)、依托咪酯复合布托啡诺 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(EB 组)。EB 组患者予静脉注射重酒石酸布托啡诺 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3 min 后按偏性掷币序贯法给予依托咪酯,首剂量为 0.04 mg/kg,相邻剂量差 0.04 mg/kg, E 组采用相同容量生理盐水代替,依托咪酯的给予方式与 EB 组相同。应用保序回归和合并相邻者算法计算依托咪酯致患者意识消失的 ED_{95} ,通过 Bootstrap 重复抽样法计算 95%CI。结果:E 组依托咪酯致患者意识消失的 ED_{95} 及其 95%CI 为 0.220(0.190~0.262) mg/kg, EB 组中依托咪酯致患者意识消失的 ED_{95} 为 0.159(0.125~0.179) mg/kg。EB 组依托咪酯致患者意识消失的 ED_{95} 明显低于 E 组($P<0.05$)。EB 组肌阵挛的发生率明显低于 E 组($P<0.05$)。结论:预注布托啡诺 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可明显降低依托咪酯致患者意识消失的 ED_{95} ,同时可降低依托咪酯所致肌阵挛的发生率。

关键词 布托啡诺;依托咪酯;意识消失;药效学

中图分类号 R614

文献标志码 A

Effects of butorphanol on ED_{95} of etomidate for loss of consciousness

WANG Ying, XIN Shu-hui

(Department of Anesthesiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract **Objective:** To determine the effects of butorphanol of 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ on 95% effective dose (ED_{95}) of etomidate for loss of consciousness. **Methods:** A total of 80 patients undergoing painless colonoscopy were studied, male or female, aged 42 to 60 years old, and American association of anesthesiologists (ASA) grade I or II. These patients were allocated to two groups in accordance with the random number table: etomidate alone (Group E), or etomidate combined with butorphanol of 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for intravenous premedication (Group EB). For Group EB, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of butorphanol were intravenously injected, and after 3 minutes the etomidate dosage was determined using the biased coin design up-and-down sequential method. The first dose of etomidate was 0.04 mg/kg, and the adjacent dose gradient was 0.04 mg/kg. For Group E, butorphanol was replaced by normal saline of the same volume, and the etomidate dosage was determined in the same way as Group EB. ED_{95} of etomidate for loss of consciousness of every group was determined by the isotonic regression with pooled adjacent violators algorithm separately. The bootstrap was used to estimate the confidence interval (95%CI) of ED_{95} . **Results:** ED_{95} and the 95% CI of etomidate for loss of consciousness was 0.220(0.190~0.262)mg/kg in Group E, 0.159(0.125~0.179) mg/kg in Group EB. The ED_{95} of etomidate for loss of consciousness in Group EB was significantly lower than that in Group E ($P<0.05$). Compared with Groups E, the incidence of myoclonus was lower in Group EB ($P<0.05$). **Conclusion:** Butorphanol of 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for intravenous premedication can significantly reduce the ED_{95} of etomidate for loss of consciousness and the incidence of myoclonus.

Key words butorphanol; etomidate; loss of consciousness; pharmacodynamic

依托咪酯是一种超短效静脉全麻药物,对呼吸循环影响小,但镇痛作用较弱,并且可出现肌阵挛、注射痛等不良反应^[1-2]。布托啡诺属于阿片类药物,具有很好的镇痛作用,同时对呼吸的抑制作用较弱,可明显降低依托咪酯所致肌阵挛的发生^[3]。有关依托咪酯与布托啡诺联合应用的药效学研究甚少,本研究通过观察布托啡诺静脉注射对依托咪酯致患者意识消失 95%有效剂量(ED_{95})的影响,为临床麻醉的合理配伍用药提供参考。

作者简介 王莹(1987-),男,医师,硕士,研究方向:麻醉药物临床与基础;通信作者:辛曙辉, E-mail: xshys2012@163.com。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择天津医科大学第二医院择期行无痛肠镜检查患者,年龄 42~60 岁,性别不限,体重 56~84 kg,美国麻醉师协会分级标准 I 或 II 级,术前患者各项常规检查及心、肺、肝功能和生化检查均无明显异常。排除标准:既往有呼吸循环系统疾病或肝肾功能异常;术前长期服用镇静药物;有长期酒精滥用史;有吸毒史。本研究经本院伦理委员会批准(KY2020K076),并与患者或家属签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 所有患者均未给予术前用药。入室

后开放右上肢静脉通路,输注乳酸钠林格液 10 mL/kg,持续面罩吸氧。常规监测心电图、心率、血压、血氧饱和度(SpO_2)和脑电双频指数。将患者按随机数字表法分为两组:依托咪酯组(E组)、依托咪酯复合布托啡诺组(EB组)。EB组患者予静脉注射重酒石酸布托啡诺 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$,3 min 后给予依托咪酯^[3]。按照BCD序贯法确定依托咪酯的剂量,首例患者剂量设定为 0.04 mg/kg,剂量梯度差设定为 0.04 mg/kg。根据上 1 例患者是否意识消失,相应的改变下 1 例患者的依托咪酯用量。若患者意识消失,下 1 例患者有 95%的概率应用同一剂量,有 5%的概率降低 1 个梯度剂量,概率的确定参照文献^[4]。若患者意识未消失,则下 1 例患者增加 1 个梯度剂量。E组采用相同容量生理盐水代替,依托咪酯的给予方式与EB组相同。两组患者依托咪酯给药时间保持在 1 min。

采用改良镇静/警觉评分(OAA/S评分)^[5-6]:5分,对正常声音呼叫反应迅速;4分,对正常声音呼叫反应迟钝;3分,仅在高声或反复呼唤后才有反应;2分,仅对轻推或轻拍有反应;1分,仅对挤压三角肌有反应;0分,对挤压三角肌无反应;OAA/S评分 ≤ 2 分判定为意识消失,OAA/S评分于给药 3 min 后开始。给予依托咪酯 5 min 内,若收缩压 <90 mmHg,静脉注射麻黄碱 6~12 mg;若心率 <45 次/min,静脉注射阿托品 0.5 mg;若患者 $\text{SpO}_2<95\%$,则给予适当的呼吸支持并剔除该患者。

1.3 观察指标 计算两组患者意识消失时依托咪酯的 ED_{95} 及其 95% CI 。记录患者麻醉诱导过程中肌阵挛、低血压等不良反应发生情况。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 20.0 进行数据分析。计数资料比较采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率检验,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。应用 R3.5.1 统计软件,通过保序回归的相邻者算法(pooled adjacent violators algorithm, PA-VA)计算 ED_{95} ,通过 2 000 样本的自助法(Bootstrap 重复抽样法)计算 95% CI ,若 95% CI 没有重叠,则组间差异有统计学意义^[7]。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 本研究共纳入 80 例患者,每组 40 例。两组患者的性别、年龄、身高、体重和 ASA 分级差异无统计学意义(表 1)。

2.2 BCD 序贯法测定两组依托咪酯的 ED_{95} 及 95% CI 随着依托咪酯剂量的增加,依托咪酯致患者意识消失的有效率大致呈递增的状态。两组中每位患者所用的依托咪酯剂量的序贯顺序见图 1、2。E组患者依托咪酯致患者意识消失的 ED_{95} 及其 95%

CI 为 0.220 mg/kg 和 0.190~0.262 mg/kg;EB组患者依托咪酯致患者意识消失的 ED_{95} 及其 95% CI 为 0.159 mg/kg 和 0.125~0.179 mg/kg。EB组患者的依托咪酯用量明显低于 E 组($P<0.05$,图 3)。

表 1 两组患者一般资料的比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of basic data between the two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男/女/例	年龄/岁	身高/cm	体重/kg	ASA 分级 I/II 级/例
E 组	40	23/17	50 \pm 5.5	169.5 \pm 5.9	73.1 \pm 7.0	29/11
EB 组	40	26/14	51 \pm 5.9	170.7 \pm 6.1	74.2 \pm 7.2	32/8
统计值		0.474	0.324	0.900	0.542	0.621
P		0.647	0.571	0.346	0.464	0.600

注:ASA 分级:美国麻醉医师协会分级;E 组:依托咪酯组;EB 组:依托咪酯复合布托啡诺组

2.3 依托咪酯给药后的不良反应发生情况 E组有 5 例(12.5%)肌阵挛,EB组中未见肌阵挛发生,E组的肌阵挛发生率显著增加($P<0.05$)。本研究未见患者出现低血压及低氧血症等不良反应(表 2)。

表 2 两组不良反应发生情况的比较[n(%)]

Tab 2 Comparison of adverse reactions in two Groups [n(%)]

组别	例数	肌阵挛	低血压	低血氧
E 组	40	5(12.5)	0	0
EB 组	40	0	0	0
P		0.027	1.000	1.000

注:E 组:依托咪酯组;EB 组:依托咪酯复合布托啡诺组

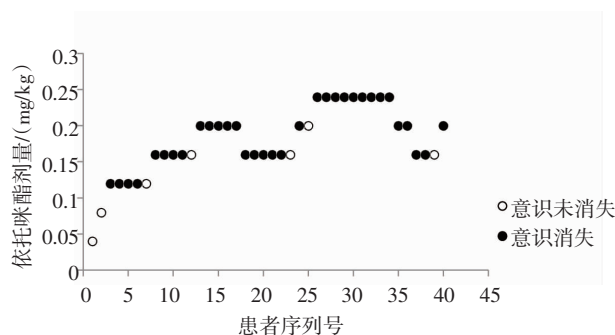


图 1 E 组患者依托咪酯剂量与意识消失反应的关系

Fig 1 Sequence of etomidate for loss of consciousness with different doses in Group E

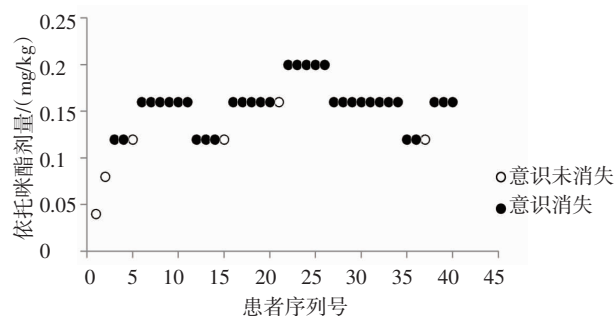


图 2 EB 组患者依托咪酯剂量与意识消失反应的关系

Fig 2 Sequence of etomidate for loss of consciousness with different doses in Group EB

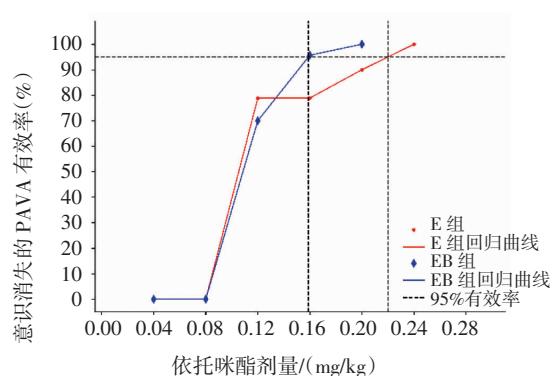


图3 两组患者依托咪酯致意识消失反应的剂量-效应曲线

Tab 3 Dose effect curve of etomidate for loss of consciousness in two groups

3 讨论

依托咪酯为临床常用静脉麻醉药物,它对压力感受器和交感神经系统的功能无明显影响,能够维持良好的血流动力学稳定,适合老年、休克等患者的麻醉^[8]。静脉全麻药复合阿片类药物为常用的麻醉诱导组合。布托啡诺是一种混合型阿片受体激动拮抗药,主要激动 κ 受体,可部分激动 μ 受体,可协同增加依托咪酯的镇静作用,并达到良好镇痛效果,在不抑制呼吸的同时可降低依托咪酯不良反应的发生^[2,9-11]。张婧等^[3]研究发现,布托啡诺 $15\text{ }\mu\text{g/kg}$ 可有效的抑制依托咪酯所致的肌阵挛,提高麻醉满意度,同时不增加不良反应的发生。因此,本研究选用 $15\text{ }\mu\text{g/kg}$ 作为研究剂量。根据参考文献^[12]及依托咪酯的药代动力学特点,选取依托咪酯 0.04 mg/kg 作为初始研究剂量。单次静脉注射依托咪酯后,其最大效应发生在注射药物 3 min 时,因此本研究选择在给予依托咪酯 3 min 后进行OAA/S评分,可获得良好的研究精确性。本研究显示,依托咪酯致患者意识消失的 ED_{95} 为 0.220 mg/kg ,而预注布托啡诺 $15\text{ }\mu\text{g/kg}$ 后,依托咪酯致患者意识消失的 ED_{95} 为 0.159 mg/kg ,依托咪酯的用量明显降低,同时肌阵挛、注射痛等不良反应的发生明显降低。

本研究采用的偏性掷币序贯法(Biased-coin design up-and-down sequential method, BCD序贯法)为改良的序贯法,具备传统序贯法节约研究对象的特点,在满足统计学要求的同时,充分利用有限的的数据获得剂量效应关系中任意 ED_{γ} 。BCD序贯法试验中,20~40例的试验对象可获得良好的研究结果,因此本研究确定的每组研究对象为40例^[4]。传统序贯法的研究过程中,上1例的试验结果会对下1例的试验结果产生影响,使试验研究个体之间缺乏独立性,影响研究结果^[13-14]。而BCD序贯法中,在得到

上1例的研究结果后,通过抛偏性硬币的方法确定下1例的试验用药剂量,能够获得很好的试验独立性。在抛掷偏性硬币时,获得一面的概率为 $P[(100-\gamma)/\gamma]$,这一过程由计算机编程实现。保序回归的原理是假定随着药物剂量的增加其效应变化是非递减的,通过BCD序贯法并结合PAVA算法得出任意百分位的有效剂量^[15]。

综上所述,预注 $15\text{ }\mu\text{g/kg}$ 的布托啡诺可有效降低依托咪酯致患者意识消失的95%有效剂量,并降低依托咪酯不良反应的发生。

参考文献:

- [1] 邓小明,姚尚龙,于布为,等.现代麻醉学[M].第四版.人民卫生出版社,2014:509-509
- [2] Hua J, Miao S, Shi M, et al. Effect of butorphanol on etomidate-induced myoclonus: a systematic review and meta-analysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13:1213
- [3] 张婧,刘玲,吕国义.预先静注布托啡诺与地佐辛抑制依托咪酯所致肌阵挛效应的比较[J].天津医药,2015,43(12):1450
- [4] Pace N L, Stylianou M P. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a precis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research[J]. Anesthesiology, 2007, 107(1):144
- [5] 王彬,程庆好,李蕾,等.靶控输注依托咪酯意识消失的半数有效量的测定[J].中华全科医学,2015,13(2):202
- [6] 李旭,董有静,吴迪.近日节律对依托咪酯致老年患者意识消失作用的影响[J].实用药物与临床,2016,19(1):38
- [7] Macgregor-Fors I, Payton M E. Contrasting diversity values: statistical inferences based on overlapping confidence intervals[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56794
- [8] Devlin R J, Kalil D. Etomidate as an induction agent in sepsis[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2018,30(3):e1
- [9] He L, Ding Y, Chen H, et al. Butorphanol pre-treatment prevents myoclonus induced by etomidate: a randomised, double-blind, controlled clinical trial[J]. Swiss Med Wkly, 2014, 144:w14042
- [10] 任杰,兰萍,袁瑞梅.布托啡诺预处理对依托咪酯全麻诱导时诱发肌阵挛的影响[J].山东医药,2013,53(48):58
- [11] 徐鹏,蔡雪峰,陈星,等.预注布托啡诺对无痛胃镜依托咪酯所致肌阵挛的影响[J].临床麻醉学杂志,2013,29(5):510
- [12] 王莹,辛曙辉.不同剂量右美托咪定对依托咪酯致患者意识消失 ED_{95} 的影响[J].临床麻醉学杂志,2019,35(12):1157
- [13] George R B, McKeen D, Columb M O, et al. Up-down determination of the 90% effective dose of phenylephrine for the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean delivery[J]. Anesth Analg, 2010, 110(1):154
- [14] Fang G, Wan L, Mei W, et al. The minimum effective concentration (MEC_{90}) of ropivacaine for ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block[J]. Anaesthesia, 2016, 71(6):700
- [15] Saranteas T, Finlayson R J, Tran D Q. Dose-finding methodology for peripheral nerve blocks[J]. Reg Anesth Pain Med, 2014,39(6):550

(2020-02-10收稿)