

[文章编号] 1000-2200(2009)09-0785-03

· 临床医学 ·

序贯法测定第一产程分娩镇痛中罗哌卡因最小运动阻滞浓度

刘 松,赵汝有,周胜岐,赵继英

[摘要] 目的:测定国人第一产程硬膜外分娩镇痛中罗哌卡因最小运动阻滞浓度(motor block minimal local analgesic concentration, MMLAC)。**方法:**选择 30 例单胎足月初产妇,在进入第一产程活跃期时行硬膜外给予罗哌卡因 10 ml,第 1 例罗哌卡因的浓度为 0.5%,下一产妇的药物浓度根据前一产妇有无运动阻滞情况来上调或下调 1 个浓度级。注药 30 min 后 Bromage 评分 <4 分定为运动阻滞有效。**结果:**用序贯法测得在国人第一产程分娩镇痛中罗哌卡因的最小运动阻滞浓度为 0.673 7%,95% 的可信区间为 0.651 2% ~ 0.697 0%。**结论:**罗哌卡因最小运动阻滞浓度对罗哌卡因在分娩镇痛中的应用有一定的理论指导意义。

[关键词] 产程,第一;麻醉,硬膜外;酰胺类;罗哌卡因;剂量效应关系

[中国图书资料分类法分类号] R 714.3;R 614.42 [文献标识码] A

Determination of the minimal motor block local analgesic concentration of ropivacaine for analgesia in the first stage of labor by sequential procedure

LIU Song, ZHAO Ru-you, ZHOU Sheng-qi, ZHAO ji-ying

(Department of Anesthesia, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233040, China)

[Abstract] Objective: To determine the minimal motor block local analgesic concentration (MMLAC) of ropivacaine for epidural analgesia in the first stage of labor. **Methods:** Thirty ASA I nulliparous women were administered 10 ml bolus of epidural ropivacaine in the first stage of labor. A concentration of 0.5% ropivacaine was applied to the first woman, and the dosage to the next one was up-regulated or down-regulated one level in accordance to the previous woman's response to the concentration. The Brownlee method was used to quantify the MMLAC. **Results:** The minimal motor blocking concentration of epidural ropivacaine determined by sequential method was 0.673 7% in the first stage of labor, and 95% confidence interval was between 0.651 2% to 0.697 0%. **Conclusions:** Determination of the MMLAC of ropivacaine may guide the use of ropivacaine in the first stage of labor.

[Key words] labor stage, first; anesthesia, epidural; amides; ropivacaine; dose-response relationship

罗哌卡因是一种长效酰胺类局麻药,因其神经毒性和心血管毒性都较布比卡因低,麻醉效能与布比卡因相似,在临床上已经广泛应用,并有替代布比卡因的趋势^[1]。罗哌卡因在一定浓度范围时具有明显的感觉和运动阻滞分离的特点,尤其适用于分娩镇痛^[2]。因为在分娩镇痛中既要保证镇痛质量,又要使产妇保持一定的运动能力,使其可以积极参

与分娩过程。国外关于罗哌卡因在第一产程分娩镇痛中的最小镇痛浓度(即 50% 观察对象出现痛觉阻滞的局麻药浓度, minimal local anesthetic concentration, MLAC)和运动阻滞浓度(即 50% 应用对象出现运动阻滞的局麻药浓度, motor block minimal local anaesthetic concentration, MMLAC)已有研究报道^[3,4],但是国内还没有关于在第一产程中罗哌卡因 MMLAC 的报道。本研究应用上下序贯法观察测定国人第一产程分娩镇痛罗哌卡因的 MMLAC,为临床麻醉工作者提供一个药效动力学参

[收稿日期] 2008-11-08

[作者单位] 蚌埠医学院第二附属医院 麻醉科,安徽 蚌埠 233040

[作者简介] 刘 松(1973-),男,硕士,主治医师。

- [2] 李朝争,张晓春,白杰,等.小体积前列腺增生的手术治疗[J].临床泌尿外科杂志,2006,21(7):489-490.
- [3] 王德娟,邱剑光,张晓阳,等.盐酸坦索罗辛对 TURP 术后效果的影响[J].临床泌尿外科杂志,2009,24(2):157.
- [4] 蒋雷鸣,杨燕伟,葛波.小体积前列腺增生引起膀胱出口梗阻三种术式疗效的比较[J].中国医师杂志,2005,7(10):1343-1344.
- [5] 程齐胜.经尿道前列腺切除术并发症 14 例分析[J].中国微创外科杂志,2006,6(3):462-464.
- [6] 李义,叶敏,王加强,等.经尿道前列腺汽化电切术后尿道狭窄的防治[J].中华泌尿外科杂志,2005,26(2):121-122.
- [7] Varkakis J, Bartsch G, Horninger W. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up[J]. Prostate, 2004, 58(3):248-251.
- [8] 周文生,李庆文,关超.经尿道前列腺汽化电切术结合经尿道前列腺电切术治疗前列腺增生症[J].临床泌尿外科杂志,2004,19(1):23-24.
- [9] 耿进成,冯连成,宋国宏,等.小前列腺增生引起膀胱出口梗阻两种术式疗效分析[J].中华泌尿外科杂志,2004,25(7):462-464.
- [10] 董自强,李克军,张平,等.经尿道手术治疗小体积前列腺增生术式比较[J].中国医师杂志,2007,13(2):150-151.

考指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择单胎足月初产妇 30 例, ASA 均为 I 级, 无自然分娩禁忌证, 无硬膜外麻醉禁忌证, 无长期服用镇静、镇痛药史, 无硬膜外麻醉史。

1.2 方法 在产妇有规律宫缩, 宫口开大 2~3 cm 时, 产妇进入分娩室。静脉开放输注林格液 250~300 ml 后行硬膜外穿刺, 产妇取侧卧位, 于 L₂₋₃ 间隙穿刺, 用阻力消失法确认穿刺针进入硬膜外腔后, 置入硬膜外导管并妥善固定, 置入深度为 3 cm。穿刺成功后产妇改仰卧位。硬膜外导管反复回抽确认无血和脑脊液后, 连接微量泵 (IVAC P6000 型微量泵, ALARIS) 注入罗哌卡因稀释溶液 10 ml, 注药时间均为 2 min (5 ml/min)。注药后观察产妇心率、血压、呼吸频率及幅度, 同时行胎心监护, 记录不良反应。注药前和注药后 30 min, 用 Bromage 运动功能评分: 完全运动阻滞, 评分 1 分; 不能屈曲膝关节, 但可以屈曲踝关节, 评分 2 分; 不能伸直腿并抬高床面, 但可以屈曲膝关节, 评分 3 分; 无运动阻滞, 应用对象可以单腿伸直并抬高床面, 评分 4 分。测定产妇下肢运动阻滞情况, 并在宫缩时记录疼痛的视觉模拟疼痛评分 (VAPS 不痛为 0 分, 可能的最痛为 100 分)。本研究运动阻滞的判定标准为: 有双侧下肢 Bromage 评分均 ≥ 4 分, 无运动阻滞记为无效 (阴性); 任何一侧下肢出现 Bromage 评分 < 4 即认为有运动阻滞, 均记为有效 (阳性)。注药后 5 min 和 30 min 用针刺法测定感觉阻滞最高平面。实验观察结束后用我院常规分娩镇痛配方行患者自控硬膜外镇痛维持分娩镇痛直至分娩结束, 并记录一般产科指标。分娩全程行胎儿心电图监护, 由有经验的产科医生观察分析。根据国外文献^[4]报道的结论, 我们第 1 例用药浓度设定为 0.5%, 然后根据结果 (注药后 30 min 有无运动阻滞现象) 进行调整下 1 例用药的浓度。每次剂量调整的浓度间隔为等比级的增减剂量 (即所用浓度转化为对数后是等距的), 如上 1 例浓度有效, 则本例浓度减少 1 个等比级浓度间隔; 如上 1 例浓度无效, 则本次浓度增加 1 个等比级浓度间隔。本组采用双盲法, 运动感觉阻滞的测定, 分娩镇痛全程的麻醉管理均由固定一名熟练的麻醉医生实施, 且该麻醉医生对所用药物的浓度不知情。为了最大限度的减小对观察结果的干扰, 省略了 1% 利多卡因 3 ml 的剂量。

1.3 病例剔除标准 注入药物 30 min 后出现 VAS 评分 > 30 分且对追加剂量无效的产妇, 出现单侧硬膜外阻滞或区域阻滞不全的产妇予以剔除。

1.4 统计学方法 根据 Brownlee 上下序贯法计算公式^[5,6] 计算罗哌卡因的 MMLAC, 并计算其 95% 的可信区间。

2 结果

应用对象的年龄为 (28.1 ± 2.6) 岁, 身高 (160.17 ± 4.59) cm, 体重 (65.95 ± 6.24) kg, 妊娠天数为 (276.37 ± 8.54) 天, 注药前宫口开放 3 [2, 6] cm。所有观察对象均成功实施硬膜外穿刺及置管, 无一例出现单侧或区域性阻滞。注药前 VAPS 评分为 100 [80, 100], 注药后评分为 0 [0, 10]。注药后 5 min 最高痛觉阻滞平面为 L₁ [L₂, T₇], 注药后 30 min 最高痛觉阻滞平面为 T₉ [T₁₁, T₆]。

运动阻滞的观察结果见图 1。根据 Brownlee 上下序贯法^[5,6], 将浓度 < 0.603% 的结果去除 (因为这些结果不具有分布意义), 将余下的结果 (见表 1) 统计如下:

$$\lg EC_{50} = \sum (r \times \lg C) / \sum r = -4.46/26 = -0.1715384$$

取反对数后得 $EC_{50} = 0.6737(\%)$

$$\lg EC_{50} \text{ 的标准误为: } s_{\lg EC_{50}} = d \times [\Sigma p(1-p) / (r-1)]^{1/2} = 0.02 \times 0.376829 = 0.00753658$$

d 为相邻两个对数浓度之差, 本试验定为 $d = 0.02$

按正态近似求出 $\lg EC_{50}$ 的 95% 可信区间:

$$\lg EC_{50} \pm 1.96 \times s_{\lg EC_{50}} = -0.1715384 \pm 1.96 \times 0.00753658$$

$$= (-0.186310968 \sim -0.1567667032)$$

取反对数即为 EC_{50} 的 95% 可信区间 (0.6512% ~ 0.6970%)。

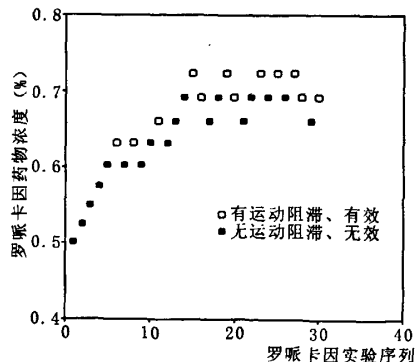


图 1 罗哌卡因运动阻滞实验结果

3 讨论

英国学者 Lacassie 等^[7] 将 MMLAC 定义为在第一产程分娩镇痛中硬膜外给予一定容量的局麻药,

表 1 序贯法求罗哌卡因 EC₅₀ 及标准误计算用表

浓度 (%)	对数浓度 (lgC)	阳性数 (x)	阴性数 (f)	合计 (r)	阳性率 (p)	(r × lgC)	p(1-p)/(r-1)
0.724	-0.14	5	0	5	1.000 0	-0.70	0.000 0
0.692	-0.16	4	5	9	0.444 4	-1.44	0.030 9
0.661	-0.18	1	5	6	0.166 7	-1.08	0.027 8
0.631	-0.20	2	2	4	0.500 0	-0.80	0.083 3
0.603	-0.22	0	2	2	0.000 0	-0.44	0.000 0
合计	—	—	—	26	—	-4.46	0.142 0

有 50% 的应用对象出现运动阻滞的局麻药浓度,即为 MMLAC。本研究是国内第一次使用上下序贯法对第一产程硬膜外分娩镇痛罗哌卡因的 MMLAC 进行研究。EC₉₅ 和 EC₁₀₀ 固然与临床应用的关系更为密切,但是由于浓度反应曲线为对称的“S”形,EC₉₅ 位于曲线平缓的上段,药物浓度的变化对反应率的影响不大,所以 EC₉₅ 难以精确测定,精确测定 EC₁₀₀ 几乎是不可能的;而 EC₅₀ 位于曲线陡直的中段,药物浓度稍有增减即可引起反应率剧烈变化,所以可以较精确的计算出 EC₅₀ 值^[8,9]。半数有效量或半数有效浓度是衡量药物效力的指标,当需要对两种性质相同而强度不同的药物进行比较时,往往就需要利用两者的 ED₅₀ 或 EC₅₀ 的对比来进行^[10]。EC₅₀ 能很好地反映不同局部麻醉药在硬膜外镇痛中的镇痛和运动阻滞强度。

上下调序贯法的最大优势在于所应用的浓度都是围绕着 50% 有效浓度,每 1 个浓度(除第 1 个浓度外)都是根据前 1 个试验对象的反应来确定的。所以用上下序贯法来确定 EC₅₀ 可以大大减少样本量^[6,10],本组 30 例样本量是充分的。这项技术曾用于研究吸入麻醉药和静脉麻醉药反映剂量-效应关系的药效动力学参数。已有多家报道^[3,4,9] 应用该方法进行产科分娩镇痛时局麻药镇痛和运动阻滞效应强度的分析,并得出了有意义的药效动力学参数。

文献报道国内常用分娩镇痛的首次负荷量一般是 10~12 ml,而欧美分娩镇痛的负荷量为 15~20 ml,Lacassie 等^[7] 采用单次推注 20 ml 的负荷量。为了使麻醉平面控制在 T₁₀ 以下,最大限度的减少对子宫收缩的影响,笔者进行本研究之前进行了预试验,发现国人硬膜外分娩镇痛负荷量单次推注 0.2% 罗哌卡因 10 ml 后,镇痛平面可以达到 T₁₀ [T₁₁, T₉],因此本试验单次给药的容量为 10 ml,结果也证明 10 ml 的负荷量可以满足分娩镇痛的要求。

罗哌卡因是一种长效酰胺类局部麻醉药,因其在低浓度时具有感觉和运动阻滞分离的特点而广泛应用于分娩镇痛和术后镇痛,Columb 等^[9] 利用上下

序贯法设计了 MLAC 模型和 MMLAC 模型,得到罗哌卡因的最小镇痛浓度和 MMLAC(两者均为半数有效浓度,即 EC₅₀),并据此得出在 0.09%~0.497% 浓度范围内罗哌卡因具有此现象。Columb 等^[7] 的观察结果是在硬膜外分娩镇痛中负荷量 20 ml 条件下得出的,由于东西方人种的差异,不一定适合国人的临床实际情况。而本研究结合国人临床实际情况,在第一产程分娩镇痛首量给予 10 ml 局麻药的条件下得到罗哌卡因的运动阻滞 EC₅₀ 为 0.673 7%,95% 的可信区间为(0.651 2%~0.697 0%),比 Lacassie 等^[7] 的结果[0.497%,95% 置信区间为(0.431%~0.563%)]高,这是因为硬膜外阻滞的质量取决于局麻药的容量与浓度的乘积^[11],容量减小了,浓度自然要增大。但是本试验结果转化为局麻药的绝对剂量(浓度×容积)小于 Lacassie 等^[7] 试验所用的绝对剂量,这可能与东西方人种体质的差异有关。本研究结果与黎尚荣等^[12] 报道罗哌卡因感觉阻滞的 EC₅₀ 结合起来,可以为国人罗哌卡因的临床应用提供一定的参考,而且比欧美学者报道的数据更加符合国人的临床实际情况,对国内临床麻醉工作的意义更大。

[参 考 文 献]

- [1] 卢明霞. 罗哌卡因、芬太尼硬膜外麻醉(PCEA)用于分娩镇痛 150 例临床分析[J]. 实用临床医药杂志,2007,11(3):126-127.
- [2] McClellan KJ, Faulds D. Ropivacaine: an update of its use in regional anaesthesia[J]. Drugs,2000,60(5):1065-1093.
- [3] Polley LS, Columb MO, Naughten NN, et al. Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor[J]. Anesthesiology,2003,99(6):1354-1358.
- [4] Lacassie HT, 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.
- [5] 金丕焕. 医用统计方法[M]. 第 2 版. 上海:复旦大学出版社,2003:305-308.
- [6] 孙瑞元. 定量药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,1987:203-219.
- [7] Lacassie HJ, Columb MO. The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor[J]. Anesth Analg,2003,97(5):1509-1513.
- [8] 徐端正. 生物统计在实验和临床药理学中的应用[M]. 北京:科学出版社,2004:297-310.
- [9] Columb MO, Lyons G. Determination of the minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine and lidocaine in labor[J]. Anesth Analg,1995,81(4):833-837.
- [10] Polley LS, Columb MO. Potency, impotency, and importance[J]. Anesth Analg,2000,91(3):765-766.
- [11] 徐启明. 临床麻醉学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2005:125-126.
- [12] 黎尚荣,马武华,甘小亮,等. 序贯试验测定自然分娩时硬膜外罗哌卡因镇痛的 EC₅₀[J]. 中华麻醉学杂志,2003,23(2):95-97.