

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2009)17-06-0470-03

瑞芬太尼对高血压患者地氟醚交感兴奋作用的半数有效浓度

曾静贤, 苗利萍, 李 杰, 夏淑轩

(中山大学附属第二医院麻醉科, 广东省广州市 510120)

[关键词] 地氟醚; 交感神经; 高血压

[摘要] 目的 测定瑞芬太尼抑制高血压患者快速吸入地氟醚后交感兴奋的半数有效浓度。方法 选择30例高血压患者,在麻醉诱导下行气管插管,气管插管成功后开启地氟醚使呼气末浓度达到0.5 MAC并持续20 min。根据序贯试验的方法,血浆靶控输注瑞芬太尼,初始浓度为4 $\mu\text{g/L}$,再快速提高地氟醚的吸入浓度达1.5 MAC。在快速吸入地氟醚前后3 min,每30 s测量一次血压和心率,分别取平均值。当吸入前后的血压和心率变化率同时大于15%为交感兴奋,下一患者瑞芬太尼的量下降一阶梯,反之升高一阶梯。结果 共5例高血压患者因结果可疑而被排除,余25例呈有效或无效而进入分析。瑞芬太尼抑制高血压患者地氟醚交感兴奋作用的半数有效浓度为2.09 $\mu\text{g/L}$,其95%可信区间是2.08 $\mu\text{g/L}$ ~ 2.10 $\mu\text{g/L}$ 。结论 利用序贯试验方法测定血浆靶控瑞芬太尼抑制高血压患者快速吸入地氟醚后引起交感兴奋的半数有效浓度为2.09 $\mu\text{g/L}$ 。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Determination of the EC_{50} for Remifentanyl Blocking the Sympathetic Activation Induced by Desflurane in Essential Hypertensive Patients

ZENG Jing-Xian, MIAO Li-Ping, LI Jie, and XIA Shu-Xuan

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China)

[KEY WORDS] Desflurane; Sympathetic Nerves; Essential Hypertension

[ABSTRACT] Aim To determine the effective concentration of remifentanyl in 50% essential hypertensive patients (EC_{50}) for blocking the sympathetic activation induced by desflurane. Methods Thirty essential hypertensive patients scheduled for elective surgery were enrolled in the study. The patients were inspired with desflurane 0.5 MAC after endotracheal intubation. Twenty minutes later, the first dose of remifentanyl 4 $\mu\text{g/L}$ which was determined by up and down sequential experiment was given by target plasma concentration (TCI). Both the blood pressure (BP) and heart rate (HR) were recorded and averaged every 30 seconds of 3 minutes before or after fast inducing desflurane 1.5 MAC. If both the rate of average BP and average HR were increase 15% the next patient received remifentanyl of a lower concentration; if both the rate of average BP and average HR were decrease 15% the concentration of remifentanyl was increased in the next patients. Result Among the 30 essential hypertensive patients, five were excluded from the study because of uncertain efficacy. The results showed that the EC_{50} of remifentanyl blocking the sympathetic activation induced by desflurane was 2.09 $\mu\text{g/L}$ (95% CI was 2.08 $\mu\text{g/L}$ ~ 2.10 $\mu\text{g/L}$). Conclusions The EC_{50} of remifentanyl given by TCI which blocked the sympathetic activation induced by desflurane in essential hypertensive was 2.09 $\mu\text{g/L}$ determined by sequential experiment method.

地氟醚具有麻醉诱导和苏醒迅速等优点,然而在快速加深麻醉时,往往会引起机体交感兴奋^[1]:心跳加快,血压升高,对高血压患者造成不良影响。研究表明预先血浆靶控2 $\mu\text{g/L}$ 瑞芬太尼,能抑制地氟醚在加深麻醉中所引起的交感兴奋^[2],然而瑞芬太尼对抑制高血压患者地氟醚交感兴奋作用尚未有研究。本研究拟用序贯试验的方法测定瑞芬太尼抑

制高血压患者地氟醚交感兴奋作用的半数有效浓度 (effective concentration in 50% essential hypertensive patients, EC_{50})。

1 对象和方法

1.1 病例选择

经患者知情同意,选择择期行全麻手术的高血压患者30例,ASA II~III级,男17例,女13例,年龄45~68岁,体重40~75 kg,术前收缩压>140 mmHg或(和)舒张压>90 mmHg。排除继发性高血压、术前收缩压 ≥ 180 mmHg或(和)舒张压 ≥ 100 mmHg、心功能III级以上、心律失常、糖尿病、中枢神经系统疾

[收稿日期] 2009-02-19

[修回日期] 2009-05-05

[作者简介] 曾静贤,硕士,主治医师,研究方向为临床麻醉, E-mail为 rabbitjx@21cn.com。苗利萍,硕士,主治医师,研究方向为临床麻醉。李杰,博士,副主任医师,研究方向为麻醉及镇痛药物药理学。

病、自主神经系统疾病。

1.2 方法

麻醉前 30 min 肌肉注射苯巴比妥钠 0.1 g 和长托宁 1 mg。入室后开放右足大隐静脉,行心率、血压和氧饱和度监测(HPM1205A 多功能监护仪,Agilent 公司),静脉注射咪唑安定 2 mg,芬太尼 3 μg/kg,同时静脉注射异丙酚(根据血压调节),患者入睡后予以罗库溴胺 1 mg/kg 行气管插管。气管插管成功后开启地氟醚(批号 H091G702, Baxter Healthcare Corporation)吸入浓度至 10%,氧流量为 0.8 L/min,当呼气末地氟醚浓度达到 0.5 MAC 时调节吸入浓度维持 20 min 后,血浆靶控输注(SLG 注射泵,北京思路高科技发展有限公司)瑞芬太尼(批号 061210,宜昌人福业有限公司),再快速提高地氟醚的吸入浓度和氧流量,使 1 min 内呼吸末地氟醚浓度达到 1.5 MAC。瑞芬太尼剂量按序贯试验方法确定,其基本原则是从高剂量开始,若用药后能有效地抑制地氟醚的交感兴奋,则下一高血压患者瑞芬太尼的剂量减低,若用药后不能抑制地氟醚的交感兴奋,则提高下一患者瑞芬太尼的剂量。瑞芬太尼的剂量变化相邻之比是 1.2,第一高血压患者开始的剂量按没有高血压患者有效剂量的两倍即 4 μg/L。

交感兴奋由心率和血压来衡量。在快速提高地氟醚吸入浓度前 3 min (T₁)、前 2.5 min (T₂)、前 2 min (T₃)、前 1.5 min (T₄)、前 1 min (T₅)、前 0.5 min (T₆)、快速吸入地氟醚前即刻(T₇)以及当地氟醚最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)达 1.5 即刻(T₈)、后 0.5 min (T₉)、后 1 min (T₁₀)、后 1.5 min (T₁₁)、后 2 min (T₁₂)、后 2.5 min (T₁₃)、后 3 min (T₁₄)分别测量并记录心率(HR)和平均动脉压(MAP),共十四组数据。并计算每个患

者快速吸入地氟醚前(T_{1,7})和快速吸入地氟醚后(T₈₋₁₄)平均心率和平均动脉压。

快速吸入前 $HR_{前} = (HR_1 + HR_2 + HR_3 + HR_4 + HR_5 + HR_6 + HR_7) \div 7$, $MAP_{前} = (MAP_1 + MAP_2 + MAP_3 + MAP_4 + MAP_5 + MAP_6 + MAP_7) \div 7$;快速吸入后 $HR_{后} = (HR_8 + HR_9 + HR_{10} + HR_{11} + HR_{12} + HR_{13} + HR_{14}) \div 7$, $MAP_{后} = (MAP_8 + MAP_9 + MAP_{10} + MAP_{11} + MAP_{12} + MAP_{13} + MAP_{14}) \div 7$ 。比较快速吸入地氟醚前后心率和 MAP 的变化来判断交感兴奋性。交感兴奋:① $(HR_{后} - HR_{前})/HR_{前} > 15\%$,且② $(MAP_{后} - MAP_{前})/MAP_{前} > 15\%$,下一高血压患者瑞芬太尼的剂量升高一阶梯;没有交感兴奋是指①②均 $< 15\%$,下一高血压患者瑞芬太尼的剂量减少一阶梯;可疑是指①②其中之一 $> 15\%$,下一患者则用相同剂量的瑞芬太尼。

1.3 资料处理

EC₅₀值及其 95% 可信区间(CI)通过 Dixon 和 Brownlee^[3]的序贯试验方法计算得出。

2 结果

进入本试验的 30 例高血压患者中,有 5 例结果呈现可疑而被排除,余 25 例结果呈现阳性或阴性进入分析。瑞芬太尼的血浆靶控剂量从 4 μg/L 开始,直到 2.8 μg/L,结果均呈现有效;2.3 μg/L ~ 1.9 μg/L 呈部分有效,部分无效;1.6 μg/L 时均呈现无效。根据 Dixon 和 Brownlee^[3]方法,2.8 μg/L 以上无需列入分析,而 2.8 μg/L ~ 1.6 μg/L 四组数据则列为计算对象,由此计算出瑞芬太尼的 EC₅₀ 为 2.09 g/L,其 95% 可信区间是 2.08 g/L ~ 2.10 g/L(表 1)。

表 1. 瑞芬太尼的 EC₅₀和 95% 可信区间

靶控剂量 X	LogX	有效数	无效数	合计 n	有效率 P	nLogX	P(1-P)/(n-1)
2.8	0.45	3	0	3	1.00	1.35	0.000
2.3	0.36	7	2	9	0.78	3.24	0.021
1.9	0.28	3	7	10	0.3	2.8	0.023
1.6	0.20	0	3	3	0.00	0.60	0.000
合计	1.29	13	12	25	2.08	7.99	0.044

注:logEC₅₀ = $\sum \log X / \sum n = (1.35 + 3.24 + 2.8 + 0.6) / 25 = 0.32$, EC₅₀ = 2.09;标准误 Sm = $i\sum(1-P)/(n-1) = 0.08 \times 0.044 = 0.0035$ (i 为相邻两剂量对数差);EC₅₀ 的 95% 可信区间为:Log⁻¹(logEC₅₀ - 1.96 × SmlogEC₅₀, logEC₅₀ + 1.96 × SmlogEC₅₀) = (2.08, 2.10)。

3 讨论

序贯试验方法是一种应用于药物能很快发生效

应(药物对机体的作用是有效还是无效),依据一定的条件得出每一例试验的结论,再对下一受试对象进行上一阶梯或下一阶梯的剂量调整,是测定药物

半数有效量简便、快速的统计方法。其方法是从有效剂量开始试验,受试对象顺序进行,从而使剂量进程集中在最有效反应率 50% 附近,因此达到 EC_{50} 所需要的病例数较小。

在临床上,尽管大多使用 95% 有效浓度 (EC_{95}) 来指导有效的药物浓度,但根据药量-效关系曲线呈对称“S”型。在低浓度或高浓度时,浓度改变引起反应率的变化很小,在曲线中段浓度稍有变动,即可引起反应率的急剧变化。因此 EC_{50} 在研究药量效关系比 EC_{95} 更为敏感和精确。

快速吸入地氟醚会引起交感兴奋,临床上表现为血压增高,心率增快,因此,本研究利用心率、血压的变化作为交感兴奋判断标准。参照国内外文献[4,5],当心率、血压升高的幅度必须达到 15% 以上,才能确定为交感兴奋。有研究表明,在快速吸入地氟醚后会引引起交感兴奋,并持续 3 min^[6]。结合上述两个方面,本研究在快速吸入地氟醚后 3 min 内,每 30 s 测压一次,行连续测压,取其平均值与吸入前 3 min 平均值比较。这与只取单一时间点相比,避免了测量的随机性。

本研究表明靶控瑞芬太尼能有效抑制高血压患者快速吸入地氟醚引起的交感兴奋,其 EC_{50} 为 2.09 $\mu\text{g/L}$,其 95% 可信区间是 2.08 $\mu\text{g/L}$ ~ 2.10 $\mu\text{g/L}$,略高于血压正常的患者 2.0 $\mu\text{g/L}$ ^[2]。其可能的原因:地氟醚有交感神经兴奋的作用,瑞芬太尼有迷走神经兴奋的作用,当两者合用时,交感和副交感趋于平衡,表现为血流动力学平稳。而高血压患者长期处于交感兴奋中,当快速吸入地氟醚后引起的交感兴奋性可能比没有高血压的患者要高,因此所需

瑞芬太尼的量要相对大一些来维持交感和副交感平衡。地氟醚诱导迅速,苏醒快,特别适用于快速通道麻醉,临床上使用越来越广。但其快速诱导后会出现心率加快,血压升高等交感兴奋性,尤其不利于高血压患者的血流动力学平稳。瑞芬太尼作为短效的阿片类药物,能抑制高血压患者快速吸入地氟醚后引起的交感兴奋,且半衰期为 9 min,使用血浆靶控输注,使血药浓度更平稳,操作方便,易于控制,持续输注后半衰期不受输注时间长短的影响。因此瑞芬太尼优于芬太尼抑制地氟醚的交感兴奋^[6],因为后者易蓄积致迟发性呼吸抑制和作用时效长难控制剂量。

总之,血浆靶控瑞芬太尼能有效的抑制高血压患者快速吸入地氟醚引起的交感兴奋,其 EC_{50} 为 2.09 $\mu\text{g/L}$ 。

[参考文献]

- [1] 邵建林,黄青青. 地氟醚不良反应的再认识[J]. 国外医学·麻醉学与复苏分册, 2004, 25: 51-52.
- [2] 曾静贤,何波,李钰,等. 瑞芬太尼对患者地氟醚交感神经兴奋作用的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2008, 28: 584-586.
- [3] Belin Y, Galea M, Zahu J, et al. Epidural ropivacaine for the initiation of labor epidural analgesia: a dose finding study [J]. *Anesth Analg*, 1999, 88: 1340-345.
- [4] Daniel M, Weiskopf RB, Noorani M, et al. Fentanyl augment the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by desflurane and isoflurane [J]. *Anesthesiology*, 1998, 88: 43-49.
- [5] 王炫,张学峰. 安氟醚阻断小儿交感神经反应的最低肺泡有效浓度[J]. 临床麻醉学杂志, 2003, 19(8): 454-456.
- [6] Pacentine GG, Muzi M, Ebert TJ. Effects of fentanyl on sympathetic activation associated with the administration of desflurane[J]. *Anesthesiology* 1995, 82 (4): 823-831.

(此文编辑 文玉珊)