

硬膜外罗哌卡因和左旋布比卡因运动阻滞效能的比较

孙来保¹, 刘松¹, 王卓青², 魏明¹, 汪卫兵¹, 黄文起¹
(中山大学附属第一医院 1. 麻醉科; 2. 科研科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】在分娩第一产程时测定左旋布比卡因和罗哌卡因的最小运动阻滞浓度(EC₅₀)并对其运动阻滞效能进行比较。【方法】60例产妇随机分为两组, 每组30例, 在宫口开至2~5 cm时行硬膜外穿刺置管注入左旋布比卡因或罗哌卡因溶液10 mL。注药前和注药后30 min进行Bromage运动评分, 运动阻滞的标准为注药后30 min任何一侧下肢出现Bromage评分<4分。各组产妇硬膜外起始用药浓度均设定0.5%, 按照序贯法来调整每组下一例产妇用药的浓度。记录临床效果及不良反应。【结果】所有产妇均顺利产婴, 母婴安全, 无明显不良反应。硬膜外罗哌卡因运动阻滞EC₅₀为0.674%;左旋布比卡因运动阻滞EC₅₀为0.562%。罗哌卡因运动阻滞的效能为左旋布比卡因的0.83, 95%的置信区间为0.80~0.87。【结论】硬膜外罗哌卡因的运动阻滞效能小于左旋布比卡因, 仅为左旋布比卡因运动阻滞效能的83%。

关键词:分娩镇痛; 硬膜外; 酰胺类; 药效动力学; 运动阻滞

中图分类号: R614

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2008)04-0477-05

Relative Motor Blocking Potencies of Epidural Ropivacaine and Levobupivacaine

SUN Lai-bao¹, LIU Song¹, WANG Zhou-qing², WEI Ming¹, WANG Wei-bing¹, HUANG Wen-qi¹
(1. Department of Anesthesia, 2. Department of Scientific Research, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To determine the motor block minimum local analgesic concentrations (EC₅₀) of levobupivacaine and ropivacaine, and compare the relative potency of these drugs used in epidural space. 【Methods】 Sixty parturients with 2~5 cm cervical dilatation were randomized to receive either ropivacaine or levobupivacaine. Drugs were administered as a 10 mL epidural bolus (5 mL/min). The first woman received 0.5%. Up-down sequential allocation was used to determine subsequent concentration; to increase the concentration one level if the previous woman did not respond and to reduce the concentration one level if the previous woman did respond. Effective motor block was defined as a Bromage score < 4 within 30 min. Efficacy was assessed using visual analog pain scores, and safety was assessed by recording maternal and fetal/neonate vital signs and adverse events. 【Results】 The motor block minimum local analgesic concentrations (EC₅₀) of ropivacaine was 0.674% and for levobupivacaine (EC₅₀) was 0.562% with a ropivacaine/levobupivacaine potency ratio of 0.83 (95% CI, 0.80~0.87). 【Conclusion】 Ropivacaine was significantly less potent for motor block, at 83% that of levobupivacaine.

Key words: obstetric analgesia; epidural; amides; pharmacodynamic; motor block

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2008, 29(4):477-481]

理想的分娩镇痛过程中要求在充分镇痛的同时保持产妇具有一定的运动能力, 使其能够积极参与分娩的过程^[1]。布比卡因, 左旋布比卡因和罗

哌卡因等局部麻醉药在一定浓度范围内具有感觉和运动阻滞分离的特性而特别适用于分娩镇痛^[2,3], 后两者由于毒性低大有替代布比卡因的趋

收稿日期: 2007-09-28

基金项目: 广东省医学科研基金(A2002154)

作者简介: 孙来保(1964-), 男, 江西波阳人, 硕士, 副主任医师, E-mail: sunlaibao88@hotmail.com

势^[4]。国外关于局部麻醉药在椎管内分娩镇痛中应用的运动阻滞相对效能的研究已有报道^[5-8],但未有关于硬膜外罗哌卡因和左旋布比卡因的运动阻滞相对效能的研究报道。本研究首次在自然分娩第一产程时测定硬膜外左旋布比卡因和罗哌卡因的最小运动阻滞浓度(EC₅₀),并比较两种药物运动阻滞的相对效能。

1 材料和方法

1.1 一般资料

60 例单胎足月健康初产妇,ASA I 级,无自然分娩的禁忌症,无硬膜外麻醉的禁忌症,无严重心肺疾病,无肾功能不良,无长期服用镇静镇痛药史及进入研究前 6 h 内没有应用阿片类镇痛药,无其他妊娠合并症,无双下肢活动障碍或肌力减退,无腰段硬膜外麻醉史。要求实行分娩镇痛并签署知情同意书,且经医院伦理委员会批准。按照完全随机化的原则分为两组,每组 30 例。

1.2 研究方法

在产妇有规律宫缩,宫口开大至 2 ~ 5 cm,要求实行分娩镇痛并签署知情同意书后产妇进入分娩室,选取手背浅静脉开放输注乳酸林格氏液 250 ~ 300 mL 后,产妇取侧卧位,常规消毒铺巾,用 10 mg/mL 利多卡因 3 ~ 5 mL 于 L₂-L₃ 间隙穿刺,应用阻力消失法确认穿刺针进入硬膜外腔后(推注 2 mL 生理盐水无阻力),观察无血及脑脊液流出,向头侧置入硬膜外导管 3 cm 并妥善固定。置管成功后产妇改仰卧位,用压力延长管连接微量泵(IVAC P6000 型微量泵,ALARIS,英国)注入预先配置好的局部麻醉药溶液 10 mL(根据分组情况推注罗哌卡因或左旋布比卡因,注药前先将压力延长管预充排气),注药时间均为 2 min,注药速度 5 mL/min。该研究仅进行 30 min,结束后按常规低浓度的局麻药分娩镇痛,方法为 0.1% 的罗哌卡因或左旋布比卡因加入芬太尼 2.0 μg/mL,背景剂量:4 ~ 6 mL/h;追加 PCA:3 ~ 6 mL;锁定时间:10 min。

1.3 观察指标

注药前、后 30 min 在有子宫收缩时进行 VAPS 评分(visual analog pain score,视觉模拟疼痛评分)并由研究者记录(不痛为 0 mm,可能的最痛为 100 mm)。

在注药前、后 30 min 应用 Bromage 运动评分(Bromage score,表 1)测定产妇双侧下肢运动情况,以评分低的一侧的值为标准并记录。

表 1 Bromage 运动评分

Table 1 Bromage score

Score	Description
4	No motor block. The patient is able to perform a full straight leg raise over the bed.
3	Unable to perform the leg raise but can flex the leg on the knee articulation
2	Unable to flex the knee but can flex the ankle articulation
1	Complete motor blockade

在注药后 5 ~ 30 min 分别用针刺法测定痛觉阻滞最高平面,并记录产妇自述第一次感觉宫缩时疼痛减轻的时间(即镇痛起效时间)。

运动阻滞的标准为:双侧下肢 Bromage 评分均 ≥ 4 分,记为无运动阻滞(阴性),任何一侧下肢出现 Bromage 评分 < 4 分,记为有运动阻滞(阳性)。

研究结束后即用我院硬膜外分娩镇痛常规配方维持分娩镇痛直至分娩结束。本研究全程持续监测产妇心电图、无创血压,脉搏、脉搏血氧饱和度并观察呼吸频率及呼吸幅度,观察记录有无不良反应等。并由产科医护人员监测胎儿宫内情况和产程进展等各项产科指标。

1.4 序贯法应用

根据文献报道^[5,6],各组起始用药浓度均设定为 0.5%,以后依据本组前一例产妇注药 30 min 后有无运动阻滞现象来调整本组下一例产妇用药的浓度。每次剂量调整浓度梯度的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,本研究中药物浓度转化为对数浓度后的对数浓度差 $d=0.02$),若上一次浓度有效,则本次用药浓度减少一个等比级浓度间隔;若上一次浓度无效,则本次浓度增加一个等比级浓度间隔。

1.5 样本剔除及补救措施

在本研究中出现下列情况之一即予以剔除并给予相应的补救镇痛措施:对于怀疑硬膜外导管置入血管者、30 min 后 VAPS 评分 ≥ 30 mm 的产妇或出现单侧阻滞或区域阻滞不全的产妇,给予硬膜外重新穿刺置管。

1.6 统计学分析

本实验中观察记录的数据符合正态分布的计

量资料用均数和标准差($\bar{x}\pm s$)、不符合正态分布的计量资料或等级资料用中位数和四分位数间距(median [interquartile range])、计数资料用阳性计数(count)和比率(proportion)来表示;组间比较用两组完全随机化设计资料均数的 t 检验(the unpaired Student's t -test or Welch's t -test);秩和检验(the Mann-Whitney U -test)和卡方检验(the Chi-square test)。EC₅₀ 和相对效力及其 95% 置信区间(95%CI)用计算半数有效量的序贯法计算公式(sequential method)^[9,10]分析计算,其他的统计分析用 SPSS11.0 统计软件包(SPSS Inc., Chicago, IL)分析计算。取双侧 P 值, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

所有参与研究的产妇均安全产婴,新生儿 5 min Apgar 评分均为 10 分,因胎儿宫内窘迫进行剖腹产率为 20% ~ 30%。共计 60 例产妇进入本实验,观察记录作为有效数据纳入分析。两组实验对象的一般人口学指标和进入本研究时的产科指标差异无统计学意义(表 2)。两组不良反应发生率的差异没有统计学意义($P > 0.05$);两组镇痛效果差异没有统计学意义(表 3)。罗哌卡因和左旋布比卡因两种药物序贯应用的顺序分别见图 1 和图 2。根据序贯法^[9,10]得到国人分娩第一产程硬膜外罗哌卡因运动阻滞 EC₅₀ 为 0.674%,95% 的可信区间(95% confidence interval, 95% CI)为(0.651% ~ 0.697%);左旋布比卡因运动阻滞 EC₅₀ 为 0.562%,95% 的可信区间为(0.542% ~ 0.584%)。罗哌卡因的运动阻滞效能是左旋布比卡因的 83%,95% 置信区间为 80%~87%。

表 2 一般情况和研究时产科指标结果

	Ropivacaine (n=30)	Levobupivacaine (n=30)	P value
Age(year)	28.1 ± 2.6	28.2 ± 2.3	0.916
Height(cm)	160.2 ± 4.6	161.2 ± 4.3	0.388
Weight(kg)	66.0 ± 6.2	64.2 ± 6.3	0.295
Gestation(d)	276.4 ± 8.5	277.6 ± 7.0	0.543
Cervical dilatation(cm)	3[2,5]	3[2,4]	0.311

Results are expressed ($\bar{x}\pm s$) and median [interquartile range]

表 3 两组镇痛效果、药物扩散和下肢运动阻滞的比较

Items	Ropivacaine (n=30)	Levobupivacaine (n=30)	P value
VAPS initial(mm)	95 [87.5, 97.5]	97.5 [90, 100]	0.207
VAPS 30 min(mm)	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0.297
VAPS change(mm)	90 [85, 95]	92.5 [90, 100]	0.090
Analgesia onset time(min)	12.5 ± 3.2	13.3 ± 4.7	0.212
Level 5 min	T ₁₂ [L ₁ , T ₁₂]	L ₁ [L ₁ , T ₁₂]	0.319
Level 30 min	T ₉ [T ₁₀ , T ₈]	T ₉ [T ₉ , T ₇]	0.126
Level change	4 [3, 5]	3 [3, 4]	0.070
Bromage score initial	4 [4, 4]	4 [4, 4]	1.000
Bromage score 30 min	4 [3, 4]	4 [3, 4]	0.801

Data are presented as median [interquartile range] and mean ($\bar{x}\pm s$) VAPS = visual analog pain score.

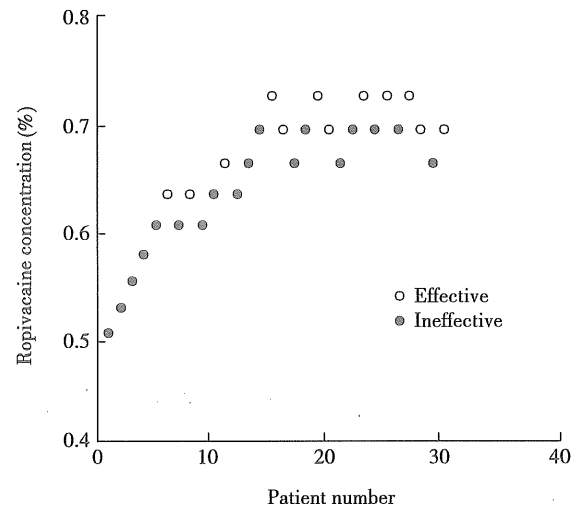


图 1 罗哌卡因组的研究序列

Fig.1 The result of the up-down sequences for ropivacaine

本研究中产程及分娩方式的结果:剔除研究对象中剖宫产的产妇,罗哌卡因组和左旋布比卡因组的第一产程,第二产程和第三产程进展用两组独立样本 t 检验分析比较差异没有统计学意义($P > 0.05$)。两组产妇宫缩素的使用率分析比较差异没有统计学意义($P > 0.05$,表 4)。两组产妇的分娩方式分析比较差异没有统计学意义($P > 0.05$,表 5)。

本研究对胎儿无不良影响:两组胎儿宫内窘迫的发生率用卡方检验分析差异没有统计学意义($P > 0.05$)。两组脐静脉血 pH 值以及 1 min 和 5 min Apgar 评分用两组独立样本 t 检验比较,差异没有统计学意义($P > 0.05$,表 6)

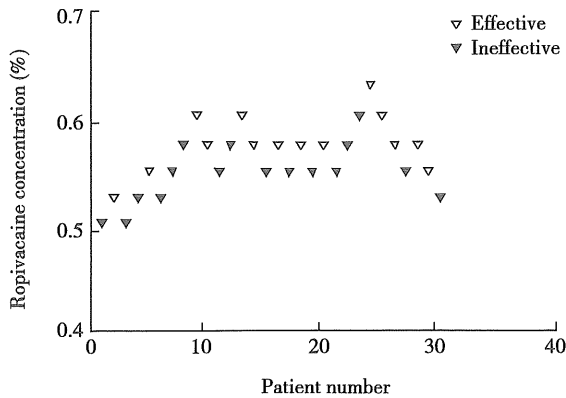


图 2 左旋布比卡因组的研究序列

Fig.2 The result of the up-down sequences for levobupivacaine

表 4 两组产妇各产程, 缩宫素使用情况及胎位不正的比较

	Ropivacaine (n=30)	Levobupivacaine (n=30)	P value
First stage of labor(min)	630 ± 212	569 ± 233	0.307
Second stage of labor(min)	79 ± 30	65 ± 24	0.091
Third stage of labor(min)	8 ± 4	11 ± 6	0.110
Oxytocin	7	11	0.399
Arrested labor	5	7	0.519
Malposition	6	5	0.739

Results are expressed as $\bar{x} \pm s$ and count

表 5 两组产妇分娩方式的比较

Table 5 Comparison of obstetric outcome in the two groups

	Ropivacaine	Levobupivacaine
Spontaneous VD	15(50.0)	16(53.3)
Forceps delivery	5(16.7)	6(20.0)
Cesarean delivery	10(33.3)	8(26.7)

Results are expressed as absolute number (%); VD: vaginal delivery

表 6 两组对胎儿影响的比较

Table 6 Comparison of fetal and neonatal outcome in the two groups

	Ropivacaine (n=30)	Levobupivacaine (n=30)	P value
Fetal distress in uterus	10	7	0.390
Umbilical artery pH	7.22 ± 0.04	7.21 ± 0.05	0.194
1 min Apgar	9[8, 10]	9[7, 10]	0.182
5 min Apgar	10[10, 10]	10[10, 10]	1.000

Results are expressed as count, mean ($\bar{x} \pm s$) and median [interquartile range]

3 讨论

英国学者 Lacassie^[5,6]倡导在分娩第一产程中硬膜外给予一定容量的局部麻醉药时,有 50% 的实验对象出现运动阻滞的局麻药浓度即为局部麻醉药的最小运动阻滞浓度(MMLAC,也即运动阻滞的 EC₅₀)。本研究是第一次在分娩第一产程中对硬膜外罗哌卡因和左旋布比卡因运动阻滞相对效能进行比较,也是第一次对国人硬膜外罗哌卡因和左旋布比卡因运动阻滞 EC₅₀ 进行测定。

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,而精确测定 EC₁₀₀ 几乎是不可能的;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的变化,所以可以较精确的计算出 EC₅₀ 的值^[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。

罗哌卡因适用于神经阻滞和硬膜外阻滞,常用浓度为 0.5% ~ 1.0%,左旋布比卡因临床应用硬膜外阻滞常用浓度为 0.5% ~ 0.75%,10 ~ 20 mL,一次最大剂量为 150 mg。本研究采用上述局麻药 0.5% 左右浓度 10 mL 来测定 EC₅₀, 无论从浓度上还是剂量上对产妇及胎儿均是非常安全。国内常用分娩镇痛的首次负荷量一般是 10 mL^[11],而 Lacassie 等^[5,6]的研究均是采用单次推注 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,本研究单次给药的容量降为 10 mL。本实验结果也证明 10 mL 负荷量可以满足分娩镇痛的要求,出现少量轻度不良反应给予对症处理后均迅速缓解,证明该负荷量设计的模型对于产妇和胎儿均安全。

为了解罗哌卡因和左旋布比卡因感觉和运动阻滞分离浓度范围,英国的 Lacassie 等^[5]应用序贯法设计了最小镇痛浓度 (minimum local analgesic concentration, MLAC), 即镇痛 EC₅₀ 模型^[12] 和最小运动阻滞浓度 (motor block minimal local analgesic concentration, MMLAC), 即运动阻滞 EC₅₀ 模型,学者们利用这两个模型开展了大量的研究,才得到各种常用局部麻醉药的镇痛 EC₅₀ 和运动阻滞 EC₅₀,

并利用不同的 EC_{50} 进行了局麻药之间相对效能的比较,指出 MLAC 与 MMLAC 的比值越大^[6],这种局麻药的感觉运动阻滞分离趋势才越明显。

Lacassie等^[5]实验结果是在分娩镇痛中硬膜外负荷量 20 mL 的条件下得出,由于东西方人种的差异,不一定适合国人的临床实际情况,因此,本研究结合国人临床情况,在分娩第一产程硬膜外负荷量 10 mL 局麻药的条件下得到罗哌卡因运动阻滞的 EC_{50} 为 0.674%,95%的置信区间为(0.651% ~ 0.697%);左旋布比卡因运动阻滞 EC_{50} 为 0.562%,95%的置信区间为(0.542% ~ 0.584%)。而 Lacassie 等人测定的结果罗哌卡因运动阻滞 EC_{50} 为 0.497%,95%置信区间为(0.431% ~ 0.563%);左旋布比卡因运动阻滞 EC_{50} 为 0.31%,95%置信区间为(0.29% ~ 0.34%)。本研究结果 EC_{50} 均比国外数据大,原因在于硬膜外阻滞的质量取决于局麻药的容量与浓度的乘积,容量减小了,浓度自然要增大。但本研究结果转化为局麻药的剂量(浓度×容积)仍小于 Lacassie 等^[5]得出的局麻药剂量(本研究中罗哌卡因和左旋布比卡因的 MMLAC 转化为剂量后分别为 67.4 mg 和 56.2 mg;而 Lacassie 等人研究结果转化为剂量后分别 99.4 mg 和 62 mg),这反映本研究充分考虑临床的安全性。

另外,由于研究的需要,在负荷量 10 mL 的状况下,两药的 EC_{50} 达 0.5%以上,可能使第一产程有所延长或增加剖宫产率,本研究过程母婴均安全,无明显不良反应,但仍然强调临床分娩镇痛时无需应用如此高浓度局麻药,临床推荐的常用分娩镇痛硬膜外局麻药浓度为 0.1% ~ 0.2%,且可复合少量芬太尼(1 ~ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$),起协同及降低副作用的效果^[13-15]。本研究结果也证明此浓度对运动是无任何影响。

总之,本研究测定了罗哌卡因和左旋布比卡因运动阻滞 EC_{50} ,并比较了罗哌卡因与左旋布比卡因运动阻滞的相对效能,显示罗哌卡因的运动阻滞效能相对较弱,仅为左旋布比卡因的 83%,该结果可为国人左旋布比卡因和罗哌卡因在硬膜外分娩镇痛中的临床应用提供了参考数据,同时为近年提倡的可行走式分娩镇痛提供理论依据。

(感谢中山大学公共卫生学院统计教研室骆福添教授对本研究统计处理给予的指导)

参考文献:

- [1] 刘兴会,吴连方.分娩镇痛的临床应用与管理[J].中华妇产科杂志,2005,40(6):362-364.
- [2] Berde C, Strichartz G. Local anesthetics [M]//Miller RD. Anesthesia. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:491-521.
- [3] 黄焕娟,盘卫东,詹鸿,等.罗哌卡因与布比卡因腰麻硬膜外联合阻滞行分娩镇痛的比较[J].热带医学杂志,2003,3(3):357-358,371.
- [4] 黄宇光.新型长效局麻药在麻醉与神经阻滞中的研究进展[J].广东医学,2006,27(11):1602-1603.
- [5] 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(3):204-208.
- [6] Lacassie HJ, Columb MO. The relative motor blocking potencies of bupivacaine and levobupivacaine in labor [J]. Anesth Analg, 2003,97(4):1509-1513.
- [7] Camorcia M, Capogna G, Lyons G, et al. Epidural test dose with levobupivacaine and ropivacaine: determination of ED (50) motor block after spinal administration [J]. Br J Anaesth, 2004,92(3):850-853.
- [8] Camorcia M, Capogna G, Lyons G, et al. The relative motor blocking potencies of intrathecal ropivacaine: effects of concentration [J]. Anesth Analg, 2004,98(8):1779-1782.
- [9] 金丕焕.医用统计方法[M].2版.上海:复旦大学出版社,2003:305-308.
- [10] 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.
- [11] 赵俊,李树人,宋文阁.疼痛诊断治疗学[M].郑州:河南医科大学出版社,1999:977-993.
- [12] Malachy O, Columb MO, Lyons G. Determination of the minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine and lidocaine in Labor [J]. Anesth Analg, 1995,81(8):833-837.
- [13] 黎尚荣,陈秉学,孙来保,等.硬膜外低浓度布比卡因复合芬太尼用于无痛分娩临床观察[J].临床麻醉学杂志,2000,22(11):592-594.
- [14] 彭其才,杨越波,黎尚荣.硬膜外罗哌卡因复合芬太尼用于分娩镇痛的临床研究[J].中山大学学报:医学科学版,2002,23(4):312-313.
- [15] 张颖,谭丽君,墨子清,等.罗哌卡因复合芬太尼在产妇产后自控分娩镇痛的应用评价[J].中山医科大学学报,2002,23(4):308-311.

(编辑 徐杰)