

瑞芬太尼在产科麻醉与镇痛中应用的研究进展

应志强¹, 吕卫国², 谢幸² (1. 浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009; 2. 浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310006)

摘要:目的 介绍新合成的阿片类药物瑞芬太尼在产科麻醉与镇痛中应用的研究进展。方法 查阅相关文献, 总结归纳瑞芬太尼在产科麻醉与镇痛中的应用。结果 瑞芬太尼能安全有效的用于产科麻醉与镇痛。结论 瑞芬太尼是产科麻醉与镇痛中非常有前途的阿片类药物。

关键词: 瑞芬太尼; 产科; 麻醉; 镇痛

中图分类号: R971.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)02-0115-03

Progress of Remifentanyl Used in Obstetric Anesthesia and Analgesia

YING Zhi-qiang¹, Lü Wei-guo², XIE Xing² (1. Second Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; 2. Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the progress of remifentanyl which is a newly synthesized opioid used in obstetric anesthesia and analgesia. **METHODS** Consulting relative references, summarizing and generalizing something about the use of remifentanyl in obstetric analgesia and anesthesia. **RESULTS** Remifentanyl used in obstetric anesthesia and analgesia is safe and effective. **CONCLUSION** Remifentanyl, one of the opioids, has a vast prospect in obstetric anesthesia and analgesia.

KEY WORDS: remifentanyl; obstetric; anesthesia; analgesia

瑞芬太尼是新合成的超短效阿片类药物, 具有镇痛确切, 起效快, 清除快, 长期持续输注无蓄积等特点, 而围产期麻醉有一定的特殊性, 故在产科麻醉与镇痛中瑞芬太尼可能有较好的应用前景。

1 瑞芬太尼的结构与代谢特点

瑞芬太尼属合成的阿片类药, 结构类似于其他六氢吡啶衍生物, 其化学名 3-[4-甲氧羰基-4-[L-氧丙基]-苄氨基]-L-六氢吡啶; 丙酸甲基酯。因其结构中含有独特的酯键, 容易被血和组织中的非特异酯酶代谢, 代谢产物为瑞芬太尼酸。其代谢特点为三室模型, $t_{1/2\alpha}$ (0.5~1.5) min, $t_{1/2\beta}$ (5~8) min, $t_{1/2\gamma}$ (0.7~1.2) h, Vd_{ss} (0.2~0.3) L·kg⁻¹, Vd_c (0.06~0.08) L·kg⁻¹, CL (30~40) mL·min⁻¹·kg⁻¹, 血浆蛋白结合率为 70%~90%, $t_{1/2ke0}$ 1.3 min, 负荷量后的药效峰值时间为 1.6 min, 持续输注半衰期 $t_{1/2c-s}$ (3~5) min。静脉注射后起效快, 分布容积小, 能够快速再分布和清除, 清除率是肝脏血流的数倍。以肝外代谢为主, 主要被红细胞和组织中的非特异酯酶代谢降解。主要代谢途径是脱酯, 形成羧酸代谢物, 即瑞芬太尼酸, 主要经肾脏清除; 另一代谢途径为 N 端去烷基化, 这仅占很小部分。代谢产物无生物活性, 90% 经肾脏排泄。所以肝肾功能的好坏并不影响其药物代谢过程, 但是由于肝功能衰竭的患者对阿片类药的敏感性增加, 因此剂量应酌减; 因代谢产物主要经肾脏排泄, 肾功能衰竭时可有蓄积^[1]。

2 瑞芬太尼的麻醉效能与不良反应

瑞芬太尼与阿片类 μ 受体结合力强, 与 κ , δ 受体结合力

弱, 该作用能被纳洛酮完全拮抗。其麻醉作用确切: 一项对志愿者的研究表明, 瑞芬太尼的麻醉效能是阿芬太尼的 20~30 倍; 以意识消失为比较, 瑞芬太尼的效价是阿芬太尼的 10 倍; 以降低异氟醚 50% 为指标, 瑞芬太尼的效能大致等同于芬太尼, 是阿芬太尼的 60 倍, 舒芬太尼的 1/10。其代谢产物瑞芬太尼酸也能与 μ , κ 和 δ 受体结合, 但结合力较弱, 其麻醉效能为母体的 1/800~1/2000^[2]。

与其他阿片类药物类似, 瑞芬太尼也有呼吸抑制等不良反应, 且随着使用剂量的增加, 呼吸、心血管的抑制作用增强。持续输注 4 h 0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的瑞芬太尼与 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的阿芬太尼呼吸抑制作用相仿。当剂量不超过 2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 瑞芬太尼对血压和心率影响较少。

3 瑞芬太尼经子宫胎盘的转运代谢特点

Kan 等^[3]对 19 例在硬膜外麻醉下行择期剖宫产的产妇予瑞芬太尼 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉持续输注直至皮肤缝合, 定期监测产妇的生命体征、对新生儿行 Apgar 评分及测量脐动、静脉和母体血中瑞芬太尼浓度的变化后发现, 瑞芬太尼能通过胎盘, 但能被快速代谢和 (或) 再分布, 故虽对母体有一定的镇静作用和呼吸变化, 但对母儿无不良影响。

4 瑞芬太尼在分娩镇痛中的应用

目前国内外多采用椎管内给局麻药和 (或) 阿片类药物实施分娩镇痛。然而, 对那些有椎管内麻醉禁忌症的产妇如何有效地减轻分娩疼痛一直是难题。由于瑞芬太尼具有上述特点, 故其对分娩镇痛的早期研究多集中于有椎管内麻醉禁忌

的产妇。Jones等^[4]最早报道用瑞芬太尼对3例血小板减少症产妇进行分娩镇痛,PCA设置为每Bolus 35~75 μg (0.5~1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),锁定时间为2 min,宫口开全时停泵。镇痛效果满意。除一产妇在75 μg (1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)时发生嗜睡和胎心早期减速,当剂量减少至0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时消失,余未见明显不良反应。但Olufolabi等^[5]将单次剂量设置为0.125~0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,锁定时间为2 min,结果出现恶心、呕吐、低氧血症、搔痒和呼吸抑制等不良反应,而镇痛效果欠佳。这可能与子宫收缩时给药,用药时间较晚,结果血药浓度高峰和宫缩高峰不同步,以及瑞芬太尼每小时用量相对偏少有关。

有学者对瑞芬太尼用于分娩镇痛的不同给药模式进行了比较。Blair等^[6]对21例产妇进行研究,瑞芬太尼剂量逐渐增加(0.25~1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),锁定时间为2 min,比较有无背景剂量(0.025~0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)的镇痛效果和不良反应情况后发现:90%产妇镇痛效果满意,经产妇效果尤其好;没有背景剂量时也能达到良好的镇痛效果,而呼吸抑制、呕吐等不良反应在有背景剂量时更易发生。而Roelants等^[7]通过对6例有区域麻醉禁忌症的产妇予背景剂量0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,Bolus 25 μg ,锁定时间5 min进行镇痛,认为效果良好而不良反应不明显。另外,Vivian等^[8]用瑞芬太尼和丙泊酚(异丙酚)靶控输注对21例引产孕妇进行镇痛,初始靶浓度瑞芬太尼为1 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,异丙酚为0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,瑞芬太尼靶浓度随VAS评分调节,使VAS评分小于50。结果发现其中12例效果非常满意,7例良好,2例中等。所有产妇均无恶心、呕吐、呼吸抑制和搔痒等不良反应发生。Evron等^[9]对88例健康产妇进行双盲、随机和可控制的临床研究后认为瑞芬太尼小剂量间断反复PCIA使用能有效缓解分娩疼痛。因此,瑞芬太尼究竟哪种模式更适用于分娩镇痛还有待于进一步研究。

Voliksa等^[10]对瑞芬太尼(0.5 μg /Bolus,锁定时间2 min)和哌替啶(杜冷丁)(10 mg/Bolus,锁定时间5 min)PCIA的分娩镇痛的情况进行研究,发现瑞芬太尼组的镇痛效果和新生儿Apgar评分明显优于杜冷丁,且无呼吸抑制发生,从而认为瑞芬太尼较其他传统阿片类药物更适合静脉分娩镇痛,尤其是那些有椎管内麻醉禁忌者。而Thurlow等^[11]却发现瑞芬太尼组一过性呼吸抑制更易发生,故认为将瑞芬太尼分娩镇痛时呼吸监测是必须的。Volmanen等^[12]对瑞芬太尼(0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,Bolus)和50%笑气间断吸入的镇痛效果进行了比较,发现瑞芬太尼镇痛效果明显优于笑气。

5 瑞芬太尼在剖宫产麻醉中的应用

为避免和减少麻醉药物对新生儿的影响,剖宫产全麻多以硫喷妥钠、琥珀胆碱诱导,在胎儿娩出前用笑气或低浓度吸入麻醉气体维持。这种麻醉深度往往偏浅,从而可能导致术中知晓、镇痛不全,插管或手术时应激过大致使血压升高,尤其是对有严重妊娠合并症的产妇,不良反应会更明显。传统的阿片类药物有利于加深麻醉,减少应激,然而这往往会引起新生儿呼吸抑制,Apgar和神经行为评分过低。许多学者尝试着用瑞芬太尼来对有妊娠合并症如心脏病^[13-14]、血小板减少症^[15]、脑部肿瘤^[16]等的产妇进行全麻,具体方法有所

差异:Wadsworth等^[13]分别对两例合并有先天性主动脉瓣狭窄和肥厚性梗阻性心脏病,妊娠期病情不断加重,最后并发严重心衰的孕妇采用瑞芬太尼0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 输注5 min后静注依托咪酯15 mg和琥珀胆碱100 mg插管,继以瑞芬太尼0.25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 连续输注辅以1%七氟醚或0.3%氟烷维持麻醉;Omme等^[14]对四例合并有严重主动脉瓣狭窄的孕妇采用依托咪酯0.1~0.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,瑞芬太尼2~4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和琥珀胆碱1.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 诱导后插管,术中采用异氟烷(异氟醚)、笑气和瑞芬太尼0.05~0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 维持麻醉。结果患者术中血流动力学均平稳,新生儿情况良好。Van等^[17]对10例行择期剖宫产孕妇予瑞芬太尼复合异丙酚全麻也发现插管和手术期间母体血流动力学平稳,虽然新生儿有一过性短暂呼吸抑制,但总的来讲对新生儿还是比较安全的。

6 瑞芬太尼在胎儿宫内手术麻醉中的应用

随着超声等其他产前诊断技术的提高,胎儿镜等宫内手术逐渐开展,对这类手术的麻醉既要考虑到药物对母体和胎儿的影响,又要兼顾手术能安全顺利的进行。良好的手术条件不但可以避免对胎儿的误伤,也可缩短手术时间,从而减少早产等其他并发症的发生。Van等^[18]对54例腰硬联合麻醉下行胎儿镜手术的孕妇进行了研究,比较瑞芬太尼和地西洋对胎儿固定和母体的影响。发现瑞芬太尼不仅能产生良好的母体镇静作用,而且胎儿固定更快更明显(手术期间胎体和胎肢运动减少)。认为瑞芬太尼麻醉后的手术条件明显优于地西洋,从而可以减少手术时程。Missant等^[19]将瑞芬太尼0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 应用于腰硬联合麻醉下行胎儿镜手术,发现母体呼吸频率虽然减少,但血氧饱和度正常,胎儿固定条件良好。因此,也认为在胎儿宫内手术中瑞芬太尼是一种良好的麻醉镇痛药物。

7 结语与展望

瑞芬太尼作为一种新型的超短效阿片类药物,用于分娩镇痛效果理想,用于剖宫产全麻血流动力学稳定,对母体和新生儿影响较少,是产科麻醉和镇痛中非常有前途的一类阿片类药物。但由于对呼吸有一定的抑制作用,用于分娩镇痛需要有呼吸和血氧饱和度的监测。另外,因瑞芬太尼半衰期极短,清除迅速,用于剖宫产全麻时须提前加其他镇痛药。总之,瑞芬太尼在围产期手术的麻醉与镇痛中有着非常广阔的应用前景。

参考文献

- [1] GLASS P S, GAN T J, HOWELL S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl [J]. *Anesth Analg*, 1999, 89(4 Suppl): S7.
- [2] GENG Z Y, XU X. Clinical pharmacology of remifentanyl. *Anaesthesia and Resuscitation Foreign Medical Sciences*, 2004, 25(4): 203.
- [3] KAN R E, HUGHES S C, ROSEN M A, *et al*. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects [J]. *Anesthesiology*, 1998, 88(6): 1467.
- [4] JONES R, PEGRUM A, STACEY R G. Patient-controlled anal-

- gesia using remifentanyl in the parturient with thrombocytopenia [J]. *Anaesthesia*, 1999, 54(5): 461.
- [5] OLUFOLABI A J, BOOTH J V, WAKELING H G, *et al*. A preliminary investigation of remifentanyl as a labor analgesic [J]. *Anesth Analg*, 2000, 91(3): 606.
 - [6] BLAIR J M, HILL D A, FEE J P. Patient-controlled analgesia for labour using remifentanyl: a feasibility study [J]. *Br J Anaesth*, 2001, 87(3): 415.
 - [7] ROELANTS F, De FRANCESCHI E, VEYCKEMANS F, *et al*. Patient-controlled intravenous analgesia using remifentanyl in the parturient [J]. *Can J Anaesth*, 2001, 48(2): 175.
 - [8] VIVIAND X, FABRE G, ORTEGA D, *et al*. Target-controlled sedation-analgesia using propofol and remifentanyl in women undergoing late termination of pregnancy [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2003, 12(2): 83.
 - [9] EVRON S, GLEZERMAN M, SADAN O, *et al*. Remifentanyl: a novel systemic analgesic for labor pain [J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(1): 233.
 - [10] VOLIKAS I, MALE D. A comparison of pethidine and remifentanyl patient-controlled analgesia in labour [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2001, 10(2): 86.
 - [11] THURLOW J A, LAXTON C H, DICK A, *et al*. Remifentanyl by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour [J]. *Br. J Anaesth*, 2002, 88(3): 374.
 - [12] VOLMANEN P, AKURAL E, RAUDASKOSKI T, *et al*. Comparison of remifentanyl and nitrous oxide in labour analgesia [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49(4): 453.
 - [13] WADSWORTH R, GREER R, MacDONALD J J, *et al*. The use of remifentanyl during general anaesthesia for caesarean delivery in two patients with severe heart dysfunction [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2002, 11(1): 38.
 - [14] ORME R M, GRANGE C S, AINSWORTH O P, *et al*. General anaesthesia using remifentanyl for caesarean section in parturients with critical aortic stenosis: a series of four cases [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2004, 13(3): 183.
 - [15] RICH A F, YAZIGI A, NASSER E, *et al*. General anaesthesia with remifentanyl for Caesarean section in a patient with HELLP syndrome [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49(3): 418.
 - [16] CHANG L, LOOF-LYONS L, BARTOSIK L, *et al*. Anaesthesia for caesarean section in two patients with brain tumours [J]. *Can J Anaesth*, 1999, 46(1): 61.
 - [17] VAN de VELDE M, TEUNKENS A, KUYPERS M, *et al*. General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section: maternal and neonatal effects of a remifentanyl-based technique [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2004, 13(3): 153.
 - [18] VAN de VELDE M, VAN SCHOUBROECK D, LEWIS L E, *et al*. Remifentanyl for fetal immobilization and maternal sedation during fetoscopic surgery: a randomized, double-blind comparison with diazepam [J]. *Anesth Analg*, 2005, 101(1): 251.
 - [19] MISSANT C, VAN SCHOUBROECK D, DEPREST J, *et al*. Remifentanyl for foetal immobilisation and maternal sedation during endoscopic treatment of twin-to-twin transfusion syndrome: a preliminary dose-finding study [J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2004, 55(3): 239.