

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00569

· 短篇论著 ·

0.5%左旋布比卡因用于产科麻醉的安全性研究

高成杰^{1*}, 李波¹, 曹桂茂¹, 徐鲁峰¹, 吕晓明¹, 王惠霞¹, 李娟², 刘科卫³, 牛爱军⁴, 武广函¹

1. 济南军区总医院麻醉科, 济南 250031

2. 济南军区总医院产科, 济南 250031

3. 济南军区总医院心内科, 济南 250031

4. 济南军区总医院实验诊断科, 济南 250031

[摘要] **目的** 评价0.5%左旋布比卡因用于硬膜外麻醉剖宫产手术的临床效果,及其在母体中血药浓度的变化与胎盘转运的情况,并以0.5%布比卡因作为对照。**方法** 选择择期剖宫产手术足月单胎孕妇40例,硬膜外麻醉时随机分别接受0.5%左旋布比卡因(L组, $n=20$)或0.5%布比卡因(B组, $n=20$) 15 mL,观察感觉阻滞(针刺法)、运动阻滞(改良 Bromage 评分)、镇痛和腹壁肌松质量、心电图变化、新生儿 Apgar、适应能力和脐静脉血气及不良反应。并用高效液相色谱法测定母体和胎儿的血浆药物浓度。**结果** 两组孕妇感觉和运动阻滞的起效时间和持续时间、最高阻滞平面、心电图变化、新生儿 Apgar、适应能力评分和血气差异均无统计学意义,低血压的发生率在L组为75.0%,B组为90.0% ($P=0.051$),观察中无严重不良反应。L组和B组母体血浆药物浓度在30 min左右达高峰,分别为(896±86) ng/mL和(901±79) ng/mL,浓度时间曲线下面积分别为(3 167±132)和(2 935±96) h·ng·mL⁻¹,脐静脉/母体静脉血药浓度比分别为0.300±0.091和0.279±0.116。**结论** 0.5%左旋布比卡因适用于产科硬膜外麻醉,麻醉效能与同等浓度和剂量的布比卡因相同,其镇痛和麻醉效果可以满足临床手术需要;对母体副作用少,对新生儿无不良反应;同时药代动力学参数及经胎盘的转运比率两组是相似的。

[关键词] 左旋布比卡因;布比卡因;产科麻醉;药代动力学**[中图分类号]** R 713.144.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2014)05-0569-05

Safety of 0.5% epidural levobupivacaine for cesarean section

GAO Cheng-jie^{1*}, LI Bo¹, CAO Gui-mao¹, XU Lu-feng¹, LÜ Xiao-ming¹, WANG Hui-xia¹, LI Juan², LIU Ke-wei³, NIU Ai-jun⁴, WU Guang-han¹

1. Department of Anesthesiology, Jinan General Hospital, PLA Jinan Military Area Command, Jinan 250031, Shandong, China

2. Department of Obstetrics, Jinan General Hospital, PLA Jinan Military Area Command, Jinan 250031, Shandong, China

3. Department of Cardiology, Jinan General Hospital, PLA Jinan Military Area Command, Jinan 250031, Shandong, China

4. Department of Clinical Laboratory, Jinan General Hospital, PLA Jinan Military Area Command, Jinan 250031, Shandong, China

[Abstract] **Objective** To study the efficacy of 0.5% epidural levobupivacaine for cesarean section and its serum level in the parturients and transportation via the placenta by comparing with 0.5% bupivacaine. **Methods** Forty healthy parturients undergoing elective cesarean section with epidural anesthesia were randomized to receive 15 ml of either 0.5% levobupivacaine (group L) or 0.5% bupivacaine (group B) in a double-blind fashion. The efficacy endpoint measures included onset, offset, adverse effect, and quality of anesthesia. Neonatal blood gas analyses, Apgar score determinations, and neurobehavioral examinations were performed. The drug concentrations were determined by high performance liquid chromatography in the parturients and neonates; and the serial electrocardiograms were obtained. **Results** The onset and persistence of sensory block and motor block, maximal block level, electrocardiogram changes, Apgar score determinations, neurobehavioral examinations, and blood gas findings were similar between the two groups. The frequency of hypotension was 75.0% in the levobupivacaine group and 90.0% in the bupivacaine group ($P=0.051$), and there was no severe adverse reactions. The maximum drug

[收稿日期] 2013-10-27 **[接受日期]** 2013-12-23**[作者简介]** 高成杰, 硕士, 主任医师, 硕士生导师。

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0531-51666232, E-mail: gaochj@hotmail.com

concentrations were seen 30 min later in the parturients, being (896 ± 86) and (901 ± 79) ng/mL in group L and B, respectively, with the areas under the concentration-time curve being $(3\ 167 \pm 132)$ and $(2\ 935 \pm 96)$ h/(ng · mL⁻¹), and the umbilical vein-to-maternal vein ratios being 0.300 ± 0.091 and 0.279 ± 0.116 , respectively. **Conclusion** Epidural 0.5% levobupivacaine for cesarean section has similar efficacy with 0.5% bupivacaine, and can meet the demand of operation, with less adverse effect to the parturients and no effect to the neonates. The pharmacokinetic parameters and trans-placenta transportation rates are also similar to between levobupivacaine and bupivacaine.

[Key words] levobupivacaine; bupivacaine; obstetrical anesthesia; pharmacokinetics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(5): 569-573]

左旋布比卡因作为一种新型长效局麻药,硬膜外麻醉用于剖宫产手术的实验和临床研究在国外报道较多^[1-4],均获得较为满意的结果。本研究拟通过与0.5%布比卡因的比较,评价0.5%左旋布比卡因用于产科麻醉的安全性、阻滞效应及胎盘转运的情况。

1 资料和方法

1.1 病例选择和分组 本研究已获得济南军区总医院伦理委员会批准,患者本人或其家属均签署知情同意书。选择无严重孕妇和胎儿疾患、年龄23~38岁、单胎孕妇40例,美国麻醉医师协会(ASA)分级I~II级,孕期为38~41周,体质量小于100 kg,择期行硬膜外麻醉下剖宫产手术。术前不用任何药物,随机分为左旋布比卡因组(L组)和布比卡因组(B组),每组20例。两组孕妇年龄、体质量、ASA分级、孕期等一般情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 试验方法 孕妇入室常规监测心电图(ECG)、无创动脉压和脉搏血氧饱和度(SpO₂)并建立静脉通路。麻醉前急性扩容静脉输入乳酸林格氏液500 mL。在L₂₋₃或L₁₋₂间隙行硬膜外穿刺落空感和气泡无压缩后,尾向置入硬膜外导管3 cm。平卧位右臀垫高10 cm注入1.5%利多卡因3 mL作为试验剂量,确认导管位于硬膜外腔。药液由专人应用SAS软件由计算机产生随机排列表的方法进行编码配给,进入试验的病例按先后次序发给标有相应编码的药品,不得任意选择药品编码,以随机、双盲的方式硬膜外分次注入0.5%左旋布比卡因(批号:09050833,江苏恒瑞医药股份有限公司,L组)或0.5%布比卡因(批号:1007032,上海禾丰制药有限公司,B组),以15 mL作为总剂量,注射时间不少于10 min。术后不进行硬膜外患者自控镇痛(PCEA)或静脉患者自控镇痛(PCVA)。参与临床效果评估

的人员和孕妇均不知道所用的是哪一种药物。

1.3 观察指标

1.3.1 感觉阻滞平面 所有孕妇均以针刺双侧腋中线皮肤来测定感觉平面,以总剂量注入结束时的时间为0(下同),分别在0.5、10、15、20、25、30、45和60 min,而后每30 min直到平面退至T₁₀,然后每1 h直至感觉阻滞完全恢复,测定1次平面上界。

1.3.2 运动阻滞情况 分别在0.5、15、30和60 min,而后每30 min测定运动阻滞的程度1次,直至无运动阻滞。运动阻滞程度的评定采用Bromage改良法:0=踝、膝、髋关节都能活动,伸直下肢能抬高床面;1=伸直下肢不能抬高床面,但能屈曲膝关节;2=不能屈曲膝关节,但能屈曲踝关节;3=踝、膝、髋关节都不能活动。

1.3.3 肌肉松弛的评价 腹壁肌松程度由麻醉医师和手术医师在手术结束后评价。极满意(无干扰手术的肌张力)、满意(有干扰,但能接受)、不满意(严重影响手术进行)。

1.3.4 术中疼痛的评价 由麻醉医师评价,极满意(无痛,无须任何辅助性镇痛药)、满意(疼痛可忍,无须任何辅助性镇痛药)、不满意(疼痛不可忍,须加麻醉药或镇痛药才能完成手术)。还有孕妇自己评价,分别在切皮时、胎儿取出时、子宫缝合时、最后缝皮时以口头模拟视觉分级方法(VAS标尺0~100:0,无痛;100,剧痛)进行疼痛的自我评价。

1.3.5 生命体征 所有孕妇从硬膜外注药前至手术结束,每5 min记录1次心率、收缩压和舒张压;当收缩压比基础血压降低30%或低于90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)时认为是低血压,麻醉医师可酌情静注麻黄碱5~10 mg。

1.3.6 胎儿情况 胎心监护仪(深圳,TCD-99)监测胎心,测定新生儿娩出时的脐静脉血气,出生后1、5 min进行Apgar评分,出生后2、24 h进行神经和

适应能力评分(NACS),皆有专业人员单盲方式完成。

1.3.7 ECG 检查 所有孕妇在硬膜外注药前、麻醉程度最深时(感觉阻滞 T_{4-6})行 12-导联 ECG 检查,区分为正常、异常无临床意义(不需要临床处理)、异常有临床意义(需要临床处理);血药浓度测定组的 20 例孕妇分别在抽取静脉血的时间点,行体表信号平均 ECG 检查,由专业人员单盲方式分析。

1.3.8 不良反应 孕妇术中及术后住院期间,观察并记录发生的不良反应,如低血压、恶心、呕吐等。

1.4 血药浓度测定 随机每组选取 10 例孕妇,局麻行颈内静脉穿刺置管,在硬膜外注药前(基础值),总剂量后的 0、15、30、45、60 min,2、4、6、8、10 h,以及胎儿娩出时,分别从母体颈内静脉抽血 5 mL,娩出时从脐静脉抽血 5 mL,立即用肝素抗凝离心, -20°C 保存血浆。依文献[5]测定(高效液相色谱法,色谱仪:RabbitTM-HP,美国 Rainin Instrument Co.;色谱分离柱为 ODS- C_{18} 反相柱:Supelco SupelcosilTM LC-18,25 cm \times 4.6 mm,美国色谱科公司)测定左旋布比卡因或布比卡因浓度。检测线性范围 0.2~2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$,血浆中最低检测浓度为 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。本试验所得血药浓度数据用中国药理学学会数学药理专业委员会编制的 3p97 实用药代动力学程序模拟浓度时间曲线,并得到浓度时间曲线下面积(AUC_{0-t}),估计母体最高血浆浓度(C_{max})、达峰时间(T_{peak}),计算娩出时的胎儿/母体血药浓度比(UV/MV)。

1.5 统计学处理 对试验数据中的计数资料采用 Fisher 确切概率检验,新生儿 Apgar 评分(<8 和 ≥ 8)及 NACS(<35 和 ≥ 35)转化为计数资料分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析和 t 检验进行统计学处理,以 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 感觉及运动阻滞情况 感觉阻滞起效时间(平面达 T_8 所需时间)L 组短于 B 组,达最高平面时间(注药开始至出现最高阻滞平面之间的时间),L 组(21.6 ± 5.3) min 短于 B 组(23.7 ± 4.8) min,但差异无统计学意义($P>0.05$);其中 L 组最高平面有 2 例孕妇达到 T_2 ,平均达到 T_{4-5} ,而 B 组的最高平面只有 1 例孕妇达到 T_3 ,平均则达到 T_5 。运动阻滞的起效时间(从注药到 Bromage 评分 >0 的时间),各级运动阻滞程度的持续时间差异无统计学意义。其中总剂量后 10 min 时 L 组出现运动阻滞(Bromage 评分 >0)病例的百分比略低于 B 组($P>0.05$),而总剂量完成后 30 min 两组运动阻滞病例的百分比及最高 Bromage 评分值均无差异,全部孕妇运动阻滞属于 Bromage 2、3;运动阻滞完全恢复时间 L 组(236.3 ± 17.1) min,短于 B 组[(245.9 ± 21.6) min, $P>0.05$,表 1]。对应腹壁肌松质量两组差异亦无统计学意义($P>0.05$);全部 40 例孕妇腹壁肌松质量术者和麻醉医师评级无不满意者,且 L 组 80.0%、B 组 75.0%术者评级为极满意。

表 1 感觉及运动阻滞

指标	$t/\text{min}, n=20, \bar{x}\pm s$			
	感觉		运动	
	L 组	B 组	L 组	B 组
起效时间	8.7 ± 1.5	9.3 ± 1.9	12.5 ± 2.1	10.8 ± 2.9
感觉阻滞退至 T_{10}	299.1 ± 19.2	289.1 ± 16.4	—	—
阻滞完全恢复时间	406.7 ± 23.2	385.9 ± 19.1	236.3 ± 17.1	245.9 ± 21.6

L 组:左旋布比卡因组;B 组:布比卡因组

2.2 心血管参数 低血压的发生率在 L 组为 75.0%,B 组为 90.0%($P=0.051$);平均麻黄碱的用量 L 组为(16 ± 9) mg,B 组为(25 ± 17) mg($P=0.052$)。ECG 检查两组差异亦无统计学意义,体表信号平均 ECG 分析表明,在各时间点两组差异无统计学意义。

2.3 孕妇术中自我评价镇痛的情况 多数时间的 VAS 数值 L 组要低于 B 组,但两组间差异无统计学意义,所有孕妇在切皮时的 VAS=0,子宫缝合时的 VAS 评分 L 组 1.5 ± 0.2 ,B 组 3.6 ± 1.0 ,但两组间差异无统计学意义。总镇痛时间(从起效到 VAS=20)L 组为(356 ± 46) min,B 组为(338 ± 39) min,两

组间差异无统计学意义。

2.4 新生儿情况 在 Apgar 和 NACS 评分方面, 两组差异无统计学意义。新生儿 1 min Apgar 评分为 8 或 9 分者超过 90%, 5 min Apgar 评分为 9 分; 全组新生儿 NACS 都在正常限度 (>35)。血气值两组差异无统计学意义, 平均脐静脉血气 pH 值 L 组为 7.35±0.06, B 组为 7.34±0.05。全部新生儿无相关药物不良反应。

2.5 不良反应 术中两组孕妇 SpO₂ 均维持在 96% 以上。低血压的发生率在 L 组为 75.0%, B 组为 90.0% (P=0.051); 恶心发生率在 L 组为 35.0%, B 组为 30.0% (P>0.05); 每组有 2 例孕妇有呕吐现象。其他不良反应发生较少且组间差异无统计学意义, 术后住院期间发生不良反应的病例数两组间差异亦无统计学意义。

2.6 血药浓度监测结果 两组母体 C_{max}、AUC_{0-t} 和胎儿娩出时 MV、UV 及 UV/MV 差异均无统计学意义 (P>0.05), 见表 2。

表 2 血药浓度的比较

指标	n=20, $\bar{x} \pm s$	
	L 组	B 组
C _{max} ρ _B (ng · mL ⁻¹)	896±86	901±79
T _{peak} t/min	28±9	31±7
AUC _{0-t} (h · ng · mL ⁻¹)	3 167±132	2 935±96
MV ρ _B (ng · mL ⁻¹)	763±79	625±92
UV ρ _B (ng · mL ⁻¹)	201±39	180±51
UV/MV	0.300±0.091	0.279±0.116

L 组: 左旋布比卡因组; B 组: 布比卡因组。C_{max}: 母体最高血药浓度; T_{peak}: 血药浓度达峰时间; AUC: 浓度时间曲线下面积; MV: 母体血药浓度; UV: 胎儿血药浓度

3 讨论

0.5% 布比卡因用于产科椎管内麻醉的安全性已得到证实^[6], 本试验选择 0.5% 布比卡因作为对照。参照文献^[7]及预试验结果, 采用 0.5% 左旋布比卡因或布比可因 15 mL 作为总剂量, 硬膜外注射时间不少于 10 min 的给药方法, 通过围术期补液, 必要时予以静脉应用心血管活性药物, 能够维持患者循环等的稳定。本试验结果证明了这一点。

本试验结果显示, 两组麻醉质量差异无统计学意义, 有关的文献结果也支持了这一观点^[2]。观察

发现, 两组比较左旋布比卡因产生的麻醉平面较广, 所用时间较短; 麻醉者评价镇痛效果达到极满意的人数比布比卡因略多, 孕妇自我评价手术主要操作时 VAS 值低于布比卡因组。左旋布比卡因麻醉效果似乎有优于布比卡因的趋势, 推测可能与其扩散平面较广有关; 另外, 因局麻药的麻醉效果一般与用药浓度成正比, 左旋布比卡因的低毒性使其提高用药浓度成为可能, 因而可增强麻醉效果, 这也从另一角度说明左旋布比卡因似乎优于布比卡因。

两组不良反应发生率最高的是低血压, 低血压的发生率在 L 组为 75.0%, B 组为 90.0% (P=0.051); 平均麻黄碱的用量在 L 组是 16 mg, B 组为 25 mg (P=0.052)。总体低血压较高的发生率, 可能与药物不同的使用方法和不同的剂量所致交感神经阻滞的速度和范围不同有关。低血压多经加速输液及分次给予麻黄碱等予以纠正, 且对新生儿无任何影响。但提示我们, 孕妇硬膜外阻滞用左旋布比卡因时应严密观察血压变化, 必要时及时处理。本试验中, 可能受例数的限制, 在减少恶心、呕吐等发生率方面, 左旋布比卡因并无明显优越性, 且两组低血压的发生率是否不同还需大样本更深入的研究。临床前期研究证明, 布比卡因可引起心肌电活动的改变, 临床表现为 ECG 的 QRS 变宽和心律失常。本试验比较了两组 ECG 的改变, 及体表信号平均 ECG 被用在血药浓度测定两组术前和术中心肌电活动不稳定信号的分析, 两组均无统计学意义的改变, 表明 0.5% 左旋布比卡因与 0.5% 布比卡因未引起心脏系统的不良反应, 临床应用是安全的。

在新生儿影响方面, 麻醉前后两组胎心率的变化相似, 新生儿的 Apgar、NACS 评分和脐静脉血气两组差异无统计学意义, 都在正常极限范围内, 表明本试验中硬膜外麻醉用于剖宫产手术的剂量对母婴均是安全的。

左旋布比卡因或布比卡因分次硬膜外注射后, 母体血浆药物浓度在 30 min 左右达高峰, 明显低于临床前期研究中可致中枢神经毒性反应的血浆药物浓度阈值^[8], 临床上也没有中毒症状出现。局部麻醉药以被动扩散的方式通过胎盘, 脐静脉血药浓度除与母体血浆蛋白有关外, 另一个主要因素是给药至胎儿取出的时间。胎儿取出越接近母体的血药峰值时间, 脐静脉血药浓度就越高。本试验中两组的

UV/MV 分别为 0.300 ± 0.091 和 0.279 ± 0.116 , 组间差异无统计学意义,这与两药物有相似的蛋白结合率(分别为 97% 和 96%)及两组的给药至胎儿取出时间相同有关。因脐静脉血药浓度低于母体血药浓度,所以也远低于可致中枢神经毒性反应的浓度,说明在硬膜外麻醉中应用浓度为 0.5% 左旋布比卡因和 0.5% 布比卡因是安全的,但胎儿对局麻药的反应是否更敏感有待于进一步研究。在本实验中,尚没有对胎儿的反应进行更深入的研究。

总之,本试验表明 0.5% 左旋布比卡因适用于产科硬膜外麻醉,麻醉效能与同等浓度和剂量的布比卡因相同,其镇痛和麻醉效果更加可以满足临床手术需要;对母体副作用少,对新生儿无不良反应;同时药代动力学参数两组是相似的。这一系列的研究将可以更好指导临床用药。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Gunusen I, Karaman S, Sargin A, Firat V. A randomized comparison of different doses of intrathecal levobupivacaine combined with fentanyl for elective cesarean section: prospective, double-blinded study[J]. *J Anesth*, 2011, 25: 205-212.
- [2] Bergamaschi F, Balle V R, Gomes M E, Machado S B,

Mendes F F. Levobupivacaine versus bupivacaine in epidural anesthesia for cesarean section. *Comparative study*[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005, 55: 606-613.

- [3] Kim K M, Kim Y W, Choi J W, Lee A R, Choi D H. The comparison of clinically relevant doses of intrathecal ropivacaine and levobupivacaine with fentanyl for labor analgesia[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 65: 525-530.
- [4] Hamurtekin E, Fitzsimmons B L, Shubayev V I, Grafe M R, Deumens R, Yaksh T L, et al. Evaluation of spinal toxicity and long-term spinal reflex function after intrathecal levobupivacaine in the neonatal rat[J]. *Anesthesiology*, 2013, 119: 142-155.
- [5] Santos A C, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine[J]. *Anesthesiology*, 1999, 90: 1698-1703.
- [6] Pradhan B. Spinal anesthesia for cesarean section: comparison of 5.0% lignocaine and 0.5% bupivacaine[J]. *Nepal Med Coll J*, 2010, 12: 30-33.
- [7] 朱波, 龚志毅, 叶铁虎, 吴新民, 孟美金, 王庚, 等. 国产 0.5% 盐酸左旋布比卡因用于硬膜外麻醉的可行性[J]. *中华麻醉学杂志*, 2004, 24: 582-584.
- [8] Chang D H, Ladd L A, Wilson K A, Gelgor L, Mather L E. Tolerability of large-dose intravenous levobupivacaine in sheep[J]. *Anesth Analg*, 2000, 91: 671-679.

[本文编辑] 尹茶