

环泊酚诱导老年患者意识消失的半数有效剂量

张珈硕^{1,2} 黄瑾^{2,3} 姜卜维^{2,3} 马凤丹^{1,2} 杨明玉^{1,2} 杨洋^{1,2} 王春光²

¹承德医学院研究生学院,承德 067000;²保定市第一中心医院麻醉科,保定

071000;³河北医科大学研究生学院,石家庄 050000

通信作者:王春光,Email:13831253611@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20230606.00921

Median effective dose of cyclopophenol inducing loss of consciousness in elderly patients

Zhang Jiashuo^{1,2}, Huang Jin^{2,3}, Jiang Bowei^{2,3}, Ma Fengdan^{1,2}, Yang Mingyu^{1,2}, Yang Yang^{1,2}, Wang Chunguang

¹Graduate School of Chengde Medical College, Chengde 067000, China; ²Department of Anesthesiology, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, China; ³Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Wang Chunguang, Email: 13831253611@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20230606.00921

环泊酚为中国自主研发的新型静脉麻醉药物,是在丙泊酚的侧链上加入环丙基,降低其亲脂性,增强其与 γ -氨基丁酸 A 型受体的亲和力^[1]。临床Ⅱ期及Ⅲ期研究显示,环泊酚用于短小全麻手术的效果并不劣于丙泊酚^[2-3]。虽然环泊酚已被批准用于成年患者全身麻醉诱导,但Ⅳ期临床数据有限,尤其针对老年患者,因老年患者血管顺应性减低,且对麻醉药物的敏感性增加,合理选择麻醉药物对保证老年患者麻醉诱导期安全极为重要。因此,本研究拟采用序贯法测定环泊酚诱导老年患者意识消失的半数有效剂量(ED₅₀),为全身麻醉诱导用药提供参考。

资料与方法

本研究已获本院医学伦理委员会批准[伦理号(2022)106],并与患者签署知情同意书。选取择期全身麻醉手术患者,性别不限,年龄 65~78 岁,BMI<30 kg/m²,ASA 分级Ⅰ或Ⅱ级,无严重代谢性疾病,无神经系统疾病病史及药物过敏史,术前评估无困难气道。

患者术前常规禁食水。入室后建立上肢静脉血管通路,监测无创血压、心电图、脉搏血氧饱和度、呼吸频率和 BIS。吸氧去氮,氧流量 2 L/min。采用 Dixon 序贯法^[4]确定环泊酚麻醉诱导给药剂量,相邻剂量比为 1.0:1.2。初始剂量为 0.4 mg/kg,经 30 s 静脉注射给药。患者给药结束后每 30 s 进行 1 次警觉/镇静观察评分(OAA/S 评分)^[5]。给药结束后 3 min 内,如果患者出现阳性反应则下一例患者递减 1 个剂量级,出现阴性反应则下一例患者递增 1 个剂量级。以首次出现阳性反应患者的前 1 例为正式试验开始的第 1 例,重复此过程,直至出现 8 个阴性和阳性反应交替波形成的拐点后终止试验。阳性反应评判标准:3 min 内 OAA/S 评分≤1 分并且 BIS 值<60。出现阴性反应的患者酌量追加环泊酚 0.1~

0.2 mg/kg 致患者意识消失。记录环泊酚给药期间不良反应如呃逆、语言增多、体动以及注射痛等不良反应的发生情况。

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,采用 GraphPad Prism 8.0 软件制图。正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。采用 probit 法计算环泊酚诱导老年患者意识消失的 ED₅₀及其 95%可信区间(CI)。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 23 例患者,男性 13 例,女性 10 例,年龄(71±5)岁,体质量(70±10) kg,BMI(24.3±2.6) kg/m²。首次出现阳性反应的剂量为 0.23 mg/kg。阳性反应 13 例,阴性反应 10 例。环泊酚诱导老年患者意识消失的概率回归方程: $P(\text{probit}) = -6.93 + 30.406 \times \text{环泊酚剂量}$ 。对该方程的拟合度进行检验,P=0.066。环泊酚诱导老年患者意识消失的 ED₅₀为 0.228 mg/kg,95% CI 为 0.193~0.259 mg/kg,见图 1 和 2。

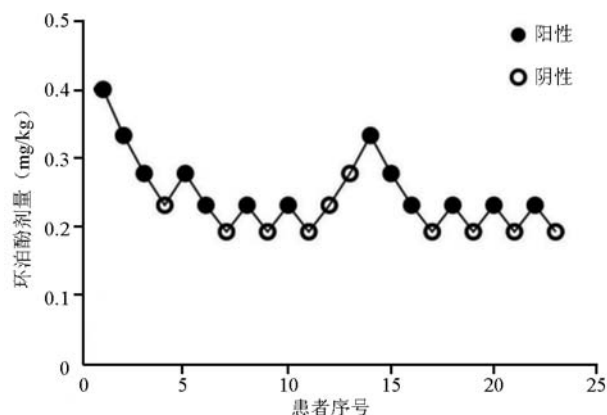


图 1 环泊酚诱导老年患者意识消失的序贯图

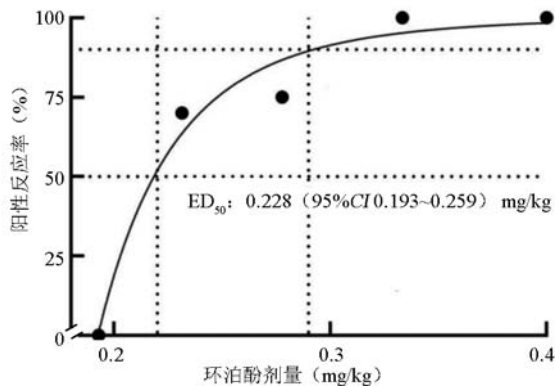


图2 环泊酚致患者意识消失的量-效关系图

注:ED₅₀为半数有效剂量

患者均未见低血压、咳嗽、呃逆、注射痛等不良反应发生,有2例发生体动反应。

讨 论

序贯法是测定药物 ED₅₀的经典方法,可节约样本量,过程简便、结果准确^[4]。BIS 与成人临床镇静量表存在中等至强相关性,同时可以反映镇静深度的变化,通常 BIS 值<60 时意识消失。Kasuya 等^[5]研究表明,OAA/S评分和 BIS 可用于评估不同等级的镇静深度。因此本研究采用 BIS 与 OAA/S 评分评估患者镇静程度。

目前已证实环泊酚可用于消化道内镜检查镇静^[3]、ICU 患者镇静^[6]以及全身麻醉诱导^[7],且效果并不劣于丙泊酚^[8]。I期临床试验表明,健康志愿者单次静脉注射环泊酚 0.15~0.9 mg/kg 具有良好的耐受性^[9-10],0.4~0.6 mg/kg 可以产生与丙泊酚 1.5~2.5 mg/kg 相当的镇静效果^[11]。环泊酚临床应用指导意见推荐 0.4 mg/kg 作为首次负荷剂量,之后根据诊疗操作或手术及复合用药情况追加用量,每次追加剂量不超过 0.2 mg/kg^[12],故本研究的初始剂量为 0.4 mg/kg。本研究结果表明,环泊酚诱导患者意识消失的 ED₅₀为 0.228 mg/kg。

本研究中患者均未见注射痛发生。注射痛是丙泊酚常见的药物相关不良反应。丙泊酚不溶于水,故将其制备成水包油乳液。与丙泊酚相比,环泊酚具有更高的脂溶性和效价^[13],可以低浓度制备,减少注射痛发生。在内镜检查中,环泊酚注射痛及呼吸抑制发生率均低于丙泊酚^[10]。本研究中患者均未见低血压等血流动力学异常发生。环泊酚本身对于血流动力学的影响较弱,心血管不良事件发生风险明显低于丙泊酚^[13]。

综上所述,环泊酚诱导老年患者意识消失的 ED₅₀为 0.228 mg/kg。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张珈硕:试验操作、数据采集、统计学分析、论文撰写和修改;黄瑾、姜卜维、马凤丹、杨明玉、杨洋:数据采集、统计学分析;王春光:试验设计和指导、试验操作、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] Qin L, Ren L, Wan S, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel 2,6-disubstituted phenol derivatives as general anesthetics[J]. J Med Chem, 2017, 60(9):3606-3617. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00254.

[2] Li J, Wang X, Liu J, et al. Comparison of ciprofol (HSK3486) versus propofol for the induction of deep sedation during gastroscopy and colonoscopy procedures: a multi-centre, non-inferiority, randomized, controlled phase 3 clinical trial[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2022, 131(2):138-148. DOI: 10.1111/bcpt.13761.

[3] Teng Y, Ou M, Wang X, et al. Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: phase II a and II b multi-center clinical trials[J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 164:105904. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105904.

[4] Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method[J]. Neurosci Biobehav Rev, 1991, 15(1):47-50. DOI: 10.1016/s0149-7634(05)80090-9.

[5] Kasuya Y, Govinda R, Rauch S, et al. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol[J]. Anesth Analg, 2009, 109(6):1811-1815. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c04e58.

[6] Liu Y, Chen C, Liu N, et al. Efficacy and safety of ciprofol sedation in ICU patients with mechanical ventilation: a clinical trial study protocol[J]. Adv Ther, 2021, 38(10):5412-5423. DOI: 10.1007/s12325-021-01877-6.

[7] Chen BZ, Yin XY, Jiang LH, et al. The efficacy and safety of ciprofol use for the induction of general anesthesia in patients undergoing gynecological surgery: a prospective randomized controlled study[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1):245. DOI: 10.1186/s12871-022-01782-7.

[8] Chen X, Guo P, Yang L, et al. Comparison and clinical value of ciprofol and propofol in intraoperative adverse reactions, operation, resuscitation, and satisfaction of patients under painless gastroenteroscopy anesthesia[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022:9541060. DOI: 10.1155/2022/9541060.

[9] Ludbrook G, Li FQ, Sleight J, et al. Assessments of onset and duration of drug effects and pharmacokinetics by dose level of HSK3486, a new sedative-hypnotic agent, in healthy female/male subjects: a phase I multiarm randomized controlled clinical trial: retraction[J]. Anesth Analg, 2021, 133(1):e16. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005343.

[10] Hu C, Ou X, Teng Y, et al. Sedation effects produced by a ciprofol initial infusion or bolus dose followed by continuous maintenance infusion in healthy subjects: a phase 1 trial[J]. Adv Ther, 2021, 38(11):5484-5500. DOI: 10.1007/s12325-021-01914-4.

[11] Teng Y, Ou MC, Wang X, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of ciprofol emulsion in Chinese subjects: a single center, open-label, single-arm dose-escalation phase 1 study[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(12):13791-13802.

[12] “环泊酚临床应用指导意见”专家小组. 环泊酚临床应用指导意见[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(2):129-132. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20201011.00201.

[13] 李玲瑶, 李术榕, 李响, 等. 环泊酚临床应用现状及研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2023, 42(1):97-99. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2023.01.020.

(收稿日期:2023-06-06)

(本文编辑:周晓云)