

· 综述 ·

顺式阿曲库铵在心血管手术中的应用

李晓涛 贾爰 于钦军

顺式阿曲库铵(cisatracurium)是阿曲库铵 10 个异构物中的 1 个(1R-顺式-1'R-顺式旋光异构体),其肌松强度是阿曲库铵的 3~5 倍。与阿曲库铵一样,顺式阿曲库铵也是中时效肌松药。顺式阿曲库铵的药代和药效动力学与阿曲库铵相似,肌松效应的恢复不受给药总量和给药方式的影响,主要通过霍夫曼消除,不受肝肾功能和年龄影响,起效比阿曲库铵稍慢。临床应用剂量无组胺释放,对心血管系统影响轻微。因此,顺式阿曲库铵已经成为目前用于心血管麻醉尤其是加速康复外科^[1](enhanced recovery after surgery, ERAS)麻醉的主要和理想的肌松药。

顺式阿曲库铵的药代动力学

药代动力学 根据正常成年患者单次静注药物(0.1~0.4 mg/kg,即 2~8 倍 ED₉₅)得到的血药浓度-时间曲线发现顺式阿曲库铵符合两室模型(两室均有消除),其血浆清除率(CL)为 4.5~5.7 ml·min⁻¹·kg⁻¹,稳态分布容积(V_{dss})为 145 mg/kg,消除半衰期(T_{1/2})为 22~29 min。由于主要经霍夫曼消除,在 2~8 倍 ED₉₅ 范围内,其 CL 无明显变化。但在接受吸入麻醉的相似患者其 V_{dss} 增加 21%。老年患者中,顺式阿曲库铵的起效时间延长,V_{dss} 增大,持续时间、CL 与成年患者无差异。患儿予 0.1 mg/kg 单剂量顺式阿曲库铵,CL 6.1~7.5 ml·min⁻¹·kg⁻¹,V_{dss} 176~238 mg/kg,比成年患者明显增大,T_{1/2} 18.4~27.4 min。顺式阿曲库铵的恢复指数不受给药总量和给药方式的影响,约 80%顺式阿曲库铵经霍夫曼消除,这是依赖于 pH 和温度的化学过程。与阿曲库铵不同,顺式阿曲库铵酯酶水解仅占很小部分,约 15%以原型经肾排泄。

心肺转流对顺式阿曲库铵代谢的影响 低温心肺转流期间多种因素影响药物的分布、代谢和清除,这主要与心肺转流血液稀释和低温的影响相关。心肺转流时持续的低温是其中重要的因素之一,低温延长药物的血浆半衰期,影响药物在体内消除的过程^[2]。对顺式阿曲库铵而言,低温会使霍夫曼消除减低。其主要代谢产物 N-甲四氢罂粟碱为霍夫曼降解产物,主要经肾脏排泄。低温使肾血流量下降,致使肌酐清除率降低,也会干扰顺式阿曲库铵的肾代谢。由于顺式阿曲库铵作用较阿曲库铵强,在等效剂量时,产生的 N-

甲四氢罂粟碱仅为阿曲库铵的 1/5~1/10,因此因代谢产物所致的不良反应相应减少,这是顺式阿曲库铵优于阿曲库铵的重要一面。在心脏手术对肌肉松弛剂的需求中,要考虑到所使用的松弛剂类型对不同心脏病患者的血流动力学效应。研究证实顺式阿曲库铵和阿曲库铵用于左心功能不全的心脏手术患者,其血流动力学的稳定性,顺式阿曲库铵更优^[3]。不仅如此,在没有麻醉和呼吸相关并发症的重症肌无力患者行心脏手术时,肌松药顺式阿曲库铵是安全 and 有效的^[4]。

顺式阿曲库铵的药效动力学

药效动力学 顺式阿曲库铵的 ED₉₅(刺激尺神经使拇指肌颤搐反应抑制 95% 时所需的剂量)为 0.05 mg/kg(0.047~0.053 mg/kg),其效价约为阿曲库铵的 3~5 倍。同其他非去极化肌松药物一样,七氟醚等吸入麻醉药物均可增强顺式阿曲库铵的作用,延长其作用时间。同丙泊酚比较,地氟醚、异氟醚和七氟醚分别使顺式阿曲库铵用量减少 60%、42%和 41%。因此,联合使用吸入麻醉药时,顺式阿曲库铵的用量可以相应减少。静脉输注利多卡因不延长顺式阿曲库铵的作用时间^[5],而硫酸镁可明显延长顺式阿曲库铵的作用时间。

心肺转流对顺式阿曲库铵的药效学影响 低温心肺转流期间可使顺式阿曲库铵输注速率降低约 60%,但亚低温期间可维持在基线水平^[6],说明药物的恢复时间有所延长,但由于低温心肺转流对成人有促进神经肌肉阻滞作用,且顺式阿曲库铵温度依赖性的霍夫曼降解特性,可允许低温期间降低输注速率。Cammu 等^[7]研究表明,亚低温心肺转流影响顺式阿曲库铵的连续输注剂量,在心肺转流前、期间和之后,顺式阿曲库铵的输注速率都有统计学上的差异,在心肺转流期间顺式阿曲库铵的输注率可以减半,在心肺转流之后的需求也有所减少。

顺式阿曲库铵的心血管效应 同其它肌松药如阿曲库铵、米库氯铵等不同,前者易导致组胺释放,引起血流动力学的变化,对心血管患者不利,而不论是基础实验或临床研究,顺式阿曲库铵对血流动力学影响轻微。少量研究表明,给予大剂量顺式阿曲库铵,可以使血浆组胺浓度升高(>1 ng/ml),但除了皮肤潮红以外无其他临床表现。

由于顺式阿曲库铵不引起临床意义的组胺释放,具有良好的血流动力学稳定效应,其独特的药代和药效学特点,决定了其在心血管麻醉中使用的优越性,尤其是随着现在微创、加速康复心脏外科的广泛开展,以及在危重或肾功能

DOI:10.12089/jca.2019.07.020

作者单位:650102 昆明市,云南省阜外心血管病医院麻醉科(李晓涛);中国医学科学院北京协和医学院 国家心血管病中心阜外心血管病医院麻醉中心(贾爰、于钦军)

通信作者:于钦军,Email:yuqinjun@fw.cams.cn

不全患者中使用,已在心脏外科具有不可替代的地位。

顺式阿曲库铵在心血管手术中的应用

麻醉诱导 随着剂量增加,顺式阿曲库铵起效时间缩短,单剂量 0.1 mg/kg (2 倍 ED_{95})、0.2 mg/kg (4 倍 ED_{95})、0.4 mg/kg (8 倍 ED_{95}) 顺式阿曲库铵的起效时间分别为 5.2 min、2.7 min、1.9 min。低剂量的顺式阿曲库铵要达到满意的插管条件需要更长的时间。在诱导前 3 min 预注小剂量罗库溴铵和顺式阿曲库铵可明显减少顺式阿曲库铵的插管时间,而用罗库溴铵起效更快^[8]。小剂量麻黄碱和顺式阿曲库铵预注,可明显改善 3 倍 ED_{95} 顺式阿曲库铵的插管条件,并缩短起效时间至 60 s^[9]。预注肌松药临床应用很多,王喻平等^[10]研究发现麻醉诱导前 1 min 预注顺式阿曲库铵 50 μ g/kg,并在 1 min 后给予剩余的插管剂量,可缩短顺式阿曲库铵的起效时间,且不对患者产生肌松效应的不适感,完成快速安全的麻醉诱导。与正常成年患者比较,相同剂量的顺式阿曲库铵在老年患者中起效较慢,而在患儿中起效更快。重症二尖瓣反流 (MR) 患者麻醉诱导期顺式阿曲库铵的药代动力学和药效学有明显改变,重度 MR 降低顺式阿曲库铵从中央到外周的分布率,研究表明顺式阿曲库铵的最大神经肌肉阻滞作用时间在 MR 组中延迟 (对照组:2.08 min; MR 组:4.12 min)^[11]。

麻醉维持 顺式阿曲库铵用于心脏外科的麻醉维持,其剂量范围 1.1~3.2 μ g · kg⁻¹ · min⁻¹^[12],由于低温心肺转流的影响,在整个围术期可以适当调整。低温心肺转流对肌松药的药代动力学和药效学的影响很复杂,研究表明很多非去极化肌松药的代谢时间都有延长^[2],相对于其他肌松药,低温对顺式阿曲库铵的药代动力学影响更大。因此,低温心肺转流期间顺式阿曲库铵的用量可以相应减少。在临床实践中,肌松药的血浆浓度无法实时监测,仅能通过神经肌肉传递来监测肌松程度,加上低温影响神经传导、神经肌肉传递以及肌肉活力,造成低温时肌松监测也更困难,故心肺转流期间对顺式阿曲库铵的药理研究不多。Cammu 等^[7]研究发现,心肺转流前持续泵入 1.5 μ g · kg⁻¹ · min⁻¹,若在心肺转流期间停用,则术中体动发生率较高。为防止体动反应,心肺转流期间应继续持续输注。对心肺转流下行冠状动脉旁路移植术的研究发现,在温度 33 °C 时顺式阿曲库铵持续泵注剂量 0.75 μ g · kg⁻¹ · min⁻¹即可满足临床需求。心肺转流后由于温度的进一步下降,用量较转流前略有下降。为防止心肺转流中的体动反应,有利于减少机体的耗氧量,建议转流期间保持顺式阿曲库铵持续输注的剂量不变。

关于麻醉维持中的给药方式,持续输注顺式阿曲库铵优点明显,尽管在肌松监测指导下持续泵注与间断静注均可提供良好的肌松,但持续泵注更能维持恒定的肌松水平,且单位时间内用药量较间断静注要小,更能满足用药个体化的要求,用药管理上也比间断静注简便。持续泵注组肌松自主恢复过程稍快于间断静注组,但未存在统计学上的差异。对于在低温心脏手术期间维持持续的神经肌肉阻滞,高推注剂量

的顺式阿曲库铵似乎是安全的,但不能替代连续输注,因为其神经肌肉阻滞效应不能覆盖术中各个时期。在接受高推注剂量的顺式阿曲库铵的患者,再给予额外的推注剂量,可以出现术后残留的药物作用,而且顺式阿曲库铵的消耗量明显高于连续输注^[13]。但据 Mirinejad 等^[14]研究表明,在心肺转流下顺式阿曲库铵间断给药和持续输注两种方式比较,肌松恢复的时间不同,在总量相同的情况下,间断给药组的四个成串刺激恢复到 0.8 的时间 [(43.8±9.2) min] 明显短于持续给药组的时间 [(64.24±15.1) min],但两组患者在重症监护室 (ICU) 行机械通气的时间并无明显差异。

据文献报道^[12],在冠状动脉旁路移植术患者分别推注顺式阿曲库铵 0.1 mg/kg 和维库溴铵 0.1 mg/kg,两药均能产生稳定的心血管作用,对心功能各参数无明显影响;在一组快速通道心脏麻醉手术中使用顺式阿曲库铵,当停用顺式阿曲库铵后,四个成串刺激比值达到 0.9 的平均时间为 102 (74~144) min,当停止镇静时,只有 1 例患者出现肌松残余效应。大多数的临床研究结果表明,在微创、快速通道心脏手术,使用顺式阿曲库铵具有其它肌松药物不可替代的优越性。

顺式阿曲库铵在患儿心脏手术中的应用

随着医患双方对术后快速康复要求的不断提高,需要医疗团队采取遵循循证医学证据的围术期优化方案,促使患儿术后尽快康复^[15]。对于麻醉科医师,快速通道麻醉技术是促进患儿术后康复的重要一环^[16-17]。顺式阿曲库铵在患儿心脏手术中的应用研究很少,通常麻醉诱导的剂量为 0.1~0.3 μ g/kg,麻醉维持的剂量范围 0.75~1.34 μ g · kg⁻¹ · min⁻¹^[6]。在先天性心脏病 (CHD) 患儿如房、室间隔缺损,顺式阿曲库铵从中央到外周的分布明显降低,其药效学反应时间明显延迟,起效时间 (即最大神经肌肉阻滞时间) 从 2.2 min 延长到 5 min。顺式阿曲库铵在药效室浓度的降低是药效反应滞后的主要原因^[18]。由于患儿药代动力学和药效动力学与成人患者大不相同,且大多数患儿心肺转流时的温度更低,因此温度对药物代谢的影响更大。据 Davinia 等^[6]研究,比较浅低温 (>32 °C) 和轻度低温 (<32 °C) 时顺式阿曲库铵的作用,结果发现浅低温心肺转流期间,顺式阿曲库铵的持续输注剂量无需调整,药物血浆浓度和清除率的变化不明显,而在轻度低温心肺转流期间顺式阿曲库铵的持续输注剂量平均下降 89%,药物血浆浓度降低 50%,清除率降低 85%,转流后恢复至基础水平。由此得出结论,当顺式阿曲库铵用于患儿低温心肺转流手术时,轻度低温时输注速率减少即使 60%也能满足临床需求,而浅低温时用量则无需调整^[6]。

顺式阿曲库铵的不良反应

顺式阿曲库铵可能的不良反应:心动过缓 (0.4%)、低血压 (0.2%)、皮肤潮红 (0.2%)、支气管痉挛 (0.2%)、皮疹 (0.1%) 等,偶有导致过敏性休克的个案报道。据我国台湾报道 1 例,顺式阿曲库铵导致的 Kounis 综合征 (即过敏性休

克合并急性冠脉综合征),患者在诱导后很快出现过敏性休克和心电图改变,血清 IgE 明显升高^[19],使用中应引起重视。另外,由于顺式阿曲库铵的快速恢复效应,在麻醉的苏醒期患者容易出现颤抖、肌肉紧张等不良反应,应及时使用镇痛泵等术后镇静、镇痛措施。

小 结

随着现代心血管手术的进展,尤其是微创技术的开展和 ERAS 心脏外科的实施,要求麻醉科医师也要改变观念和术中管理策略,为使患者的生理功能更快更好的恢复,需要避免使用长效和恢复延迟的肌松药物。与维库溴铵、潘库溴铵等其它肌松药物比较,顺式阿曲库铵是目前最佳的选择^[12],似乎已经成为国内用于心脏外科的常规选择。

参 考 文 献

- [1] Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care. *Crit Care Clin*, 2010, 26(3): 527-547. X.
- [2] Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Acceleromyography and mechanomyography for establishing potency of neuromuscular blocking agents: a randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(4): 449-454.
- [3] Ghorbanlo M, Mohaghegh MR, Yazdani F, et al. A comparison between the hemodynamic effects of cisatracurium and atracurium in patient with low function of left ventricle who are candidate for open heart surgery. *Med Arch*, 2016, 70(4): 265-268.
- [4] Kowalczyk M, Nestorowicz A, Stachurska K, et al. Myasthenia gravis: a careful perioperative anesthetic management of coronary artery bypass grafting. *J Neurosci Nurs*, 2015, 47(3): 161-165.
- [5] Hans GA, Defresne A, Ki B, et al. Effect of an intravenous infusion of lidocaine on cisatracurium-induced neuromuscular block duration: a randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(10): 1192-1196.
- [6] Davinia W, Guillaume M, France V. Cisatracurium pharmacokinetics and pharmacodynamics during hypothermic cardiopulmonary bypass in infants and children. *Paediatr Anaesth*, 2011, 21(3): 341-346.
- [7] Cammu G, Coddens J, Hendrickx J, et al. Dose requirements of infusions of cisatracurium or rocuronium during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 2000, 84(5): 587-590.
- [8] Lin SP, Chang KY, Chen YJ, et al. Priming with rocuronium to accelerate the onset time of cisatracurium during intubation. *J Chin Med Assoc*, 2009, 72(1): 15-19.
- [9] Leykin Y, Dalsasso M, Setti T, et al. The effects of low-dose ephedrine on intubating conditions following low-dose priming with cisatracurium. *J Clin Anesth*, 2010, 22(6): 425-431.
- [10] 王喻平, 周慧轩, 钱燕宁, 等. 预注不同剂量顺式阿曲库铵对其起效时间的影响. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(1): 54-56.
- [11] Liu J, Lu C, Zou Q, et al. Altered pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in patients with severe mitral valve regurgitation during anaesthetic induction period. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(2): 363-369.
- [12] Ouattara A, Richard L, Charrière JM, et al. Use of cisatracurium during fast-track cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2001, 86(1): 130-132.
- [13] Cammu G, Boussemaere V, Foubert L, et al. Large bolus dose vs. continuous infusion of cisatracurium-during hypothermic cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(1): 25-29.
- [14] Mirinejad M, Azarfarin R, Asl AA. Cisatracurium in cardiac surgery-continuous infusion vs. bolus administration. *Middle East J Anesthesiol*, 2007, 19(3): 563-572.
- [15] 中国医师协会麻醉学医师分会. 促进术后康复的麻醉管理专家共识. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(2): 141-148.
- [16] Harris KC, Holowachuk S, Pitfield S, et al. Should early extubation be the goal for children after congenital cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(6): 2642-2647.
- [17] Akhtar MI, Hamid M, Minai F, et al. Safety profile of fast-track extubation in pediatric congenital heart disease surgery patients in a tertiary care hospital of a developing country: an observational prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2014, 30(3): 355-359.
- [18] Wu Z, Wang S, Peng X, et al. Altered Cisatracurium pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with congenital heart defects. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(1): 75-82.
- [19] Yang YL, Huang HW, Yip HK, et al. Acute coronary syndrome in cisatracurium-induced anaphylactic shock: Kounis syndrome. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2008, 46(4): 184-186.

(收稿日期:2018-10-13)