

纳美芬用于患儿程序镇静的选择性逆转

Nalmefene for Elective Reversal of Procedural Sedation in Children

ATIMA CHUMPA, MD, RON L. KAPLAN, MD, MICHELE M. BURNS, MD, AND MICHAEL W. SHANNON, MD, MPH

纳美芬是一种新型的长效阿片拮抗剂。还没有研究它在儿童急诊程序选择性逆转方面的用途。本研究的目的是为了评估儿童使用纳美芬的安全情况。进行了一次开放标记的儿童临床试验。本研究是在一个市区大学的附属儿童医院里的急诊室里进行,研究对象为需要程序镇静的年龄6个月至12岁的儿童,并在急诊室里注射了阿片类制剂。有精神病、头部外伤史,阿片类药物过敏史,或手术后预期需要阿片制剂缓解疼痛的患者除外。一完成手术,就按 $0.25\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量增量注射(最多 $10\mu\text{g}$),直到消除镇静时为止,或者按照最大 $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量(最多 $40\mu\text{g}$)注射。记录系列的心电图、生命体征和血氧饱和度。在基线处及注射初始剂量纳美芬后的2、4、6、8和10分钟后利用临床总体评定量表(CGIS)评价镇静情况。在基线处及注射初始剂量纳美芬后的10、30、60、90和120分钟测量警觉/镇静评估值(OAA/S)。记录重新镇静的情况。在注射初始剂量纳美芬后的4和24小时,所有患者都接受电话跟踪调查,确认任何潜在的副作用。在研究期间登记了15个患者。平均年龄为 59.1 ± 41.5 月。手术涉及到骨折复位($n=8$),创伤修复($n=4$),脓肿引流($n=2$)和关节穿刺($n=1$)。所有患者接受芬太尼和咪唑安定。芬太尼和咪唑安定平均剂量分别为 $3.21\pm 1.03\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 $0.07\pm 0.03\text{mg}/\text{kg}$ 。完全响应时(CGIS = 1或2)纳美芬的平均剂量为 $0.55\pm 0.29\mu\text{g}/\text{kg}$ 。纳美芬剂量的中位数为2。在注射初始剂量纳美芬10分钟后,除一个患者外,所有患者(93%)具有基于CGIS的完全响应。在注射初始剂量纳美芬10分钟后,与基线相比,纳美芬可使CGIS大大改善(1.60 ± 0.82 v 3.26 ± 0.88 , $P = 0.001$)和OAA/S大大提高(平均分5 v 4)。注射120分钟后,与基线比较,纳美芬可升高心脏舒张血压(62.6 ± 10.5 v 55.8 ± 10.7 , $P = 0.04$),并提高血氧饱和度($99.5\pm 0.74\%$ v $98.5\pm 0.4\%$, $P = 0.03$)。在脉搏、收缩压、呼吸速率和心电图方面没有显著变化。在注射纳美芬后,没有患者再次发生镇静。在注射纳美芬后的前2小时有个患者产生恶心和呕吐;在出院之前没有进行干预便消失了。在注射后的4和24小时没有产生其它副作用。本研究结果表明, 纳美芬用于逆转阿片类制剂引起儿童的程序镇静作用是安全有效的。

阿片类药物常用在儿科急诊室(EDs)用于程序镇静和疼痛控制。¹⁻³由于阿片类药物可引起呼吸困难和低血压,采用阿片拮抗剂逆转这些副作用是非常必要的。⁴⁻⁵此外,在手术后也需快速安全地逆转程序镇静的作用。纳洛酮是唯一确定的常规阿片类药物的拮抗剂。虽然纳洛酮有着较长的安全记录,但它的持续时间通常短于所注射的阿片类药物⁶,使患者很可能再次发生麻醉。⁷

1975年,报道合成了一种新型的纳洛酮的衍生物。⁸纳美芬盐酸盐是一种纯阿片受体拮抗剂,结构上与纳洛酮相似,但具有更长的半衰期。与纳洛酮64分钟的半衰期相比,纳美芬的半衰期为8至9小时⁹。¹⁰临床研究表明:纳美芬的作用时间明显长于纳洛酮。¹¹⁻¹⁴而且,对ED患者的研究已经证实了纳美芬在逆转阿片诱导的镇静¹³和麻醉药物过量方面的效果。^{15, 16}然而,还从未研究过在儿童方面的应用。本研究的目的是:(1)评价纳美芬用于选择逆转阿片制剂诱导儿童镇静的有效性和安全性;(2)探究纳美芬用于儿童的具体剂量范围。

方法

这项研究为1998年6月至1999年7月在一个市区三级保健儿童医院的儿科急诊室进行的开放标记试验。研究人群包括中午8点至下午6点出现在儿科急诊室里6个月至12岁的儿童。需要阿片制剂程序镇静与有家庭电话的患者列入研究。有精神病、头部外伤史,阿片类药物过敏史,或手术后预期需要阿片制剂缓解疼痛的患者除外。在登记之前,需要父母或监护人签订书面知情同意书。本研究得到伦理委员会的批准。

表1. OAA/S

反应性	语言	面部表情	眼睛	综合评分
5-对正常语调喊名的响应	5-正常	5-正常	5-清澈,眼睑不下垂	5-警觉
4-对正常语调喊名麻痹响应	4-稍微慢点	4-适度松弛	4-盯着或眼睑适度下垂(小于半个眼)	4
3-仅在大声与(或)重复喊名时才响应	3-迟钝或特别慢	3-特别放松(呆滞下巴)	3-盯着或眼睑明显下垂(半个眼或更多)	3
2-仅在适度刺激或摇晃下响应	2-几乎没有可听懂的话			2
1-对适度刺激或摇晃不响应				1-深度睡眠

根据用在儿科急诊室里的镇静方法对患者进行程序镇静,¹⁷并连续监控脉搏、呼吸、血氧饱和度和心电图(ECG)。当手术完成时,静脉注射纳美芬的剂量浓度为0.1 mg/mL。纳美芬初始剂量为0.25 μ g/kg(最多10 μ g),注入超过15秒,接着是1分45秒观察期。如果没有反应,需要附加注射0.25 μ g/kg(最多10 μ g)。每2分钟注射一次附加剂量的纳美芬,直到达到预定的反应或最高剂量1 μ g/kg(最多40 μ g)为止。再次镇静的患者将要接受1 μ g/kg(最多40 μ g)的纳美芬。在注射初始剂量的纳美芬后,病人在急诊室观察2小时,观察纳美芬的疗效和安全性。

疗效评价

采用两个指标进行疗效评定:临床总体评定量表(CGIS)和警觉与镇静评估(OAA/S)。CGIS是评价患者与基线相关的全身状况变化的相对总体评定量表(霍夫曼拉罗什公司, Nutley, NJ, 文件上的数据)。给予患者的评分为1至7,1为大大改善,7为非常糟。对于这项研究,CGIS为1或2的(改进非常大和改进较大)被列为“完全响应者”。CGIS为3的(改进很少)被列为“部分响应者”,CGIS \geq 4的(没有变化,有点糟的,比较糟的和非常糟的)被列为“无响应者”。在基线及注射初始剂量纳美芬后的2、4、6、8、10分钟记录CGIS。

此OAA/S表是一个有效的镇静状态评定表(表1),¹⁸提供了一种评价在给予纳美芬后警觉患者的镇静状态的方法。与CGIS不同,OAA/S是个绝对值,而不是与基线的比较值。在基线及注射初始剂量纳美芬后的10、30、60、90、120分钟得到OAA/S。

对于初始对纳美芬产生应答的患者,重新镇静定义为综合OAA/S评分比以前的最高分降低1点或更多。通过立即给药后与给药后的10分钟之间的OAA/S综合评分的比较,确定重新镇静病人对纳美芬的反应。

安全性评价

在登记之前,了解患者的整个病史,并对患者进行身体检查。在基线及注射初始剂量纳美芬后的10、30、60、90、120分钟记录呼吸率、心率、血氧饱和度。另外,在给药期间,对每个患者进行连续心脏监控。记录不良事件,并根据“适度”、“中等”、“严重”来区别不良反应的程度。研究人员将不良反应的相关性分为“不相关”、“极少相关”、“可能相关”或“很可能相关”。如果满足了镇静后所有的出院标准,患者在给予纳美芬2小时后可以出院。在给予初始剂量纳美芬后4小时和24小时,对所有患者进行电话跟踪,了解潜在的不良反应。

利用社会科学统计程序(SPSS 6.1; SPSS, 芝加哥, IL)进行统计分析。统计分析由t检验或方差分析组成。如果没有其它说明,数据表示为平均值±SD。p<0.05时为差异显著。

结果

在研究期间有15个患者登记了,平均年龄为59.1±41.5个月,年龄范围为6.5个月至123.1个月。9个患者(60%)是男孩。5个患者在研究时正在吃药;这些药品包括对乙酰氨基酚与可待因、沙丁胺醇、头孢氨苄, 胍法辛, 硝苯地平, 右旋安非他命/安非他明和氨氯地平。手术包括骨折复位 (8), 创伤修复(4), 脓肿引流(2)和关节穿刺(1)。所有患者静脉注射芬太尼和咪唑安定(表2)。芬太尼和咪唑安定平均剂量分别为3.21±1.03μg/kg和0.07±0.03 mg/kg。手术的平均持续时间为29.2±21分钟。5名患者在手术期间变成血氧不饱和;所有患者对吹氧气立即反应并且头部重新定位。有一位患者出现呼吸抑制需要呼吸袋和通风面罩。在手术结束后,在正常室内空气下,所有患者血氧饱和度恢复正常。

完全响应时(CGIS = 1或2)纳美芬的平均剂量为0.55±0.29μg/kg。纳美芬剂量的中位数为2。三个患者(20%)接受了最大剂量注射(1μg/kg)。在注射初始剂量后的10分钟,除一位患者外所有患者(93%)具有基于CGIS的完全响应。与基线相比,在注射初始剂量纳美芬后的10分钟,纳美芬可使CGIS大大改善(1.60±0.82 v3.26±0.88, P = 0.001),并且改进了OAA/S综合评分(平均分5 v 4)。6位患者具有基线OAA/S综合评分为3或更低,在给予纳美芬后的10分钟5位患者的OAA/S综合评分增加到4或5。

表2. 每个患者的手术、药物与剂量的总结

患者代号	手术	芬太尼(μg/kg)	咪唑安定(mg/kg)
1	创伤修复	2.00	0.05
2	骨折复位	2.19	0.11
3	脓肿引流	2.00	0.04
4	骨折复位	4.11	0.04
5	骨折复位	2.78	0.04
6	骨折复位	4.69	0.09
7	骨折复位	2.38	0.10
8	骨折复位	4.00	0.10
9	关节穿刺	3.72	0.09
10	创伤修复	1.88	0.08
11	骨折复位	3.75	0.03
12	创伤修复	3.00	0.05
13	脓肿引流	4.00	0.10
14	骨折复位	2.65	0.09
15	创伤修复	5.00	0.15

与基线的相比,注射纳美芬后的120分钟在脉搏、收缩压、呼吸速率和心电图方面没有显

著变化。然而，氧饱和度有显著提高($99.5\pm 0.74\%$ v $98.5\pm 0.4\%$, $P=0.03$), 并且心脏舒张血压也增大了(62.6 ± 10.5 v 55.8 ± 10.7 , $P=0.04$)。

在给药后没有患者再次发生镇静。在注射后2小时内有1个患者出现恶心和呕吐；这一现象在出院之前在未经处理的情况下就消失了。此不良反应可能与纳美芬有关。在给药后4和24小时没有1例患者产生任何不良反应。

讨论

纳美芬是一种新型的阿片拮抗剂，具有比纳洛酮更长的作用时间。在急诊室里它有效的用于成人逆转阿片诱导的镇静作用和阿片类药物过量。^{13, 15, 16} **本研究显示了纳美芬用于儿童的疗效和安全性。每2分钟给予纳美芬0.25 μ g/kg(达到4个剂量,或达到预期作用为止)可使阿片诱导的镇静作用迅速持续的逆转,且不会产生较大不良反应。**人们也期望纳美芬可有效用于儿童逆转阿片类药物过量。

纳美芬对患儿意外吸收、医源性过量和阿片诱导的镇静方面具有潜在逆转阿片毒性的作用。由于它具有较长的作用时间,纳美芬用于患儿的疗效优于纳洛酮。纳洛酮比大多数阿片类制剂的半衰期短,可能使中央神经系统发生逆转或产生呼吸抑制。因此,使用纳洛酮时需对患者密切监控,需反复给药或连续输注。¹⁹使用纳美芬可避免这些额外的麻烦。纳美芬在成年患者中表现出较好的耐受性。在阿片类药物过量或术后阿片镇静逆转的对照临床试验里,1127患者在给予纳美芬后都能较好的耐受,没有产生严重的毒副作用(欧美达制药,自由广场,NJ,文件上的数据)。**当给予健康自愿者推荐剂量的15倍,约24 mg,也只产生头痛、头晕等轻微不良反应。**⁹曾报道过1例纳美芬用于术后成年患者后产生了急性肺水肿,但这属于一种罕见的不良反应。²⁰虽然已经证实了纳美芬的有效性和安全性,但它在成年人急诊室用于逆转阿片类毒性作用仍存在潜在的问题。²¹阿片依赖患者会表现出严重的较长的戒断症状。而且患者出院后在纳美芬的药效还存在时,仍可使用大量的阿片类药物。而儿童阿片类药物过量是典型的单剂量注射;因此,这些担忧是不必要的。尽管如此,纳美芬在用于任何已知或可疑对阿片类药物耐受的个体时应当小心谨慎。另外,某些合成的阿片类制剂,如美沙酮具有比纳美芬更长的半衰期;当这些制剂可产生毒副作用时,仍需进行长时间监测。²¹

应当指明本研究的局限性:首先,本研究中患者的数目较少,因此一些罕见的不良反应可能发现不了。其次,研究中所有患者接受的芬太尼是一种短效的阿片制剂。使用短效阿片制剂芬太尼时,一般不会出现重新镇静的情况。而在使用长效阿片制剂后纳美芬的疗效仍是不清楚的。

总之,纳美芬可安全有效的用于儿童患者逆转阿片诱导的程序镇静作用。由于纳美芬具有较长的作用时间,在逆转儿童患者阿片类药物过量的作用优于纳洛酮。