

## 临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001806

## 小儿自主呼吸时对芬太尼最大耐受剂量的研究

黄振华, 徐晓燕, 张 成

(成都市妇女儿童中心医院麻醉科, 成都 610091)

**【摘要】目的:**用持续重复评估方案(continual reassessment method, CRM)确定芬太尼复合咪达唑仑用于患儿骶管阻滞静脉注射镇静时, 患儿在保留自主呼吸情况下对芬太尼的最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)。**方法:**本研究为前瞻性队列研究, 选择骶管阻滞的择期手术患儿: 2~6 岁、ASA I 级或 II 级。根据临床经验, 在 1.0~2.0 mg/kg 设定 6 个芬太尼剂量, 并预先估计各剂量可能引起患儿呼吸抑制的发生率(先验概率)分别为 1.0  $\mu\text{g/kg}$  (10%)、1.2  $\mu\text{g/kg}$  (20%)、1.4  $\mu\text{g/kg}$  (30%)、1.6  $\mu\text{g/kg}$  (40%)、1.8  $\mu\text{g/kg}$  (50%) 和 2.0  $\mu\text{g/kg}$  (60%)。以最接近 10% 呼吸抑制发生率剂量作为患儿的试验剂量。每 3 例患儿为一组, 组内患儿给予相同剂量的芬太尼, 观察 3 例中发生呼吸抑制的情况。根据观察结果, 结合先验概率, 对各剂量的芬太尼可能引起患儿发生呼吸抑制的概率进行重新评估, 得到后验概率。重复该过程, 直至满足试验停止的标准时结束试验。当出现呼吸频率  $\leq 10$  次/min、呼吸停止的时间  $> 5$  s、 $\text{SpO}_2 < 94\%$  或  $\text{PETCO}_2 > 70$  mmHg 中任何一种情况时, 即认为发生呼吸抑制。**结果:**当满足试验终止条件, 即达到规定样本量 ( $> 24$  例), 下一组患儿分配的试验剂量保持不变的预测概率  $> 0.95$ , 以及下一组患儿 MTD 的呼吸抑制发生率及其 95%CI 宽度的平均预测增益  $< 0.05$  时, 共纳入研究对象 27 例。最终结果 1.8  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼所引起的患儿呼吸抑制发生率为 8.7% (95%CI=1.5%~26.2%), 最接近靶概率 10%。**结论:**CRM 用有限的样本量即可确定芬太尼的 MTD, 芬太尼复合咪达唑仑用于患儿骶管阻滞静脉注射镇静时, 1.8  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼引起呼吸抑制的发生率为 8.7%。

**【关键词】**芬太尼; 最大耐受剂量; 呼吸抑制**【中图分类号】**R720.597**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2017-12-05

## Maximum tolerated dose of fentanyl in children with spontaneous ventilation

Huang Zhenhua, Xu Xiaoyan, Zhang Cheng

(Department of Anesthesia, Chengdu Women's and Children's Central Hospital)

**【Abstract】Objective:** To estimate the maximum tolerated dose (MTD) of fentanyl for sedations in pediatric caudal block anesthesia using the continual reassessment method (CRM). **Methods:** This is a double-blind and prospective study. Six dose levels of fentanyl were chosen before the study started, with the probability of respiratory depression associated with each: 1.0  $\mu\text{g/kg}$  (10%), 1.2  $\mu\text{g/kg}$  (20%), 1.4  $\mu\text{g/kg}$  (30%), 1.6  $\mu\text{g/kg}$  (40%), 1.8  $\mu\text{g/kg}$  (50%) and 2.0  $\mu\text{g/kg}$  (60%). Recruited children were allocated to the same dose of fentanyl by a cohort, each containing 3 individuals. The dose of fentanyl received in each cohort was determined by the responses of all previous patients. MTD was defined as 10% incidence of respiratory depression. Respiratory depression was determined as the respiratory rate  $\leq 10$  b/min, the duration of apnea  $> 5$  s,  $\text{SpO}_2 < 94\%$  and  $\text{PETCO}_2 > 70$  mmHg. **Results:** Twenty-seven children were enrolled when it reached to the stopping point according to the principal of CRM. The first decision was to stop the trial when the predetermined fixed sample size was reached. The second stopping decision was due to no change in administered dose level among the next patients (rule 3 above 0.95). The third decision of stopping based on a sufficient level of reliability in the predictive mean and maximum gain from further patients inclusions on the probability of respiratory depression and width of the associated credibility interval (rule 4 and 6 below 0.05). The estimated MTD of fentanyl was 1.8  $\mu\text{g/kg}$  with a final estimated probability of respiratory depression of 8.7% (95%CI=1.5% to 26.2%). **Conclusion:** CRM can be used to ensure the MTD of fentanyl with limited sample size. The estimated MTD of fentanyl is 1.8  $\mu\text{g/kg}$ .

**【Key words】**fentanyl; maximum tolerate dose; respiratory depression

作者介绍: 黄振华, Email: 380024512@qq.com;

研究方向: 小儿麻醉。

通信作者: 张 成, Email: 26791055@qq.com。

基金项目: 成都市卫生局课题基金资助项目 (编号: 201106)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180704.1015.008.html>

(2018-07-04)

小儿神经心理发育不成熟, 医从性差, 在椎管麻醉时需要一定程度的镇静, 以保持安静的状态。芬太尼与镇静剂复合使用, 具有协同效应, 可减少镇静剂用量, 并且在椎管麻醉镇痛不完善时加强镇痛效果。芬太尼的主要副作用是剂量依赖性呼吸抑制, 表现为随剂量增加, 呼吸频率和分钟通气量减低。芬太尼最早与氟哌啶联合用于神经安定麻醉, 推荐剂量为 1~2 mg/kg。Kanowitz 等<sup>[1]</sup>回顾了 2002 至 2003 年 2 129 名院外接受小剂量芬太尼缓解疼痛的患者, 只有 0.6% 的患者出现了呼吸循环异常, 且只需给氧处理即可。Aydin 等<sup>[2]</sup>通过给予芬太尼用于 70 名行白内障手术的老年患者术中镇痛, 发现给予 0.7 mg/kg 的芬太尼可以有效镇痛且不良反应发生率低。目前, 仍未有关于不引起小儿呼吸抑制的芬太尼最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)的相关报道。因此, 麻醉医师在小儿局麻镇静时使用芬太尼大都依靠各自经验控制剂量, 还没有用科学有效的方法确定芬太尼不抑制自主呼吸的 MTD 的依据。所以, 在临床麻醉用药中仍存在一定安全隐患。本研究中, 采用一种新的确定药物剂量的研究方法, 即持续重复评估方案(continual reassessment method, CRM)来确定小儿在保留自主呼吸情况下对芬太尼的 MTD, 从而为小儿麻醉使用芬太尼的剂量提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

采用双盲、前瞻性的研究方法。研究通过医院伦理委员会审批, 并获取患儿家属知情同意书。纳入标准: ASA I 级或 II 级; 年龄 2~6 岁; 择期行尿道下裂的男性患儿; 手术持续时间 >30 min。排除标准: 对相关药物过敏者; 骶管阻滞麻醉禁忌者; 合并呼吸系统疾病者, 如呼吸道感染、高气道反应性疾病、鼾症、腺样体肥大、双侧扁桃腺 II 度及 II 度以上肿大者; 肥胖儿[体质指数(body mass index, BMI) >28]。计划纳入样本量为 24~30 例, 具体样本量取决于 CRM 试验的终止原则<sup>[3]</sup>。

### 1.2 麻醉方法

患儿进入手术室后行心电监护, 不合作者则在七氟醚吸入意识消失后立即行心电监护。所有患儿均不给抗胆碱药物。先用 8.0% 七氟醚预充呼吸回路, 然后患儿面罩吸入 8.0% 七氟醚, 氧流量为 6 L/min。待患儿睫毛反射消失, 即将七氟醚浓度减至 3.0%, 氧流量调整为 3 L/min。将气体采样管放入患儿鼻腔, 保持呼吸通畅情况下, 监护仪上显示出 PETCO<sub>2</sub> 波形, 固定气体采样管。面罩持续吸入 3.0% 七氟醚, 静脉予咪达唑仑 0.1 mg/kg (配制浓度: 1 mg/mL)。左侧卧位

行骶管穿刺, 骶管腔内给予局麻药 1.0% 利多卡因 0.5 mL/kg 加 0.25% 罗哌卡因 0.5 mL/kg。局麻药推注完毕后, 停止吸入七氟醚, 并将氧流量调整至患儿每分通气量的 1.5 倍面罩吸氧。患儿放置平卧位。在骶管腔内局麻药推注完成后 3 min, 无局麻药毒性反应, 则静脉给予试验剂量芬太尼 (配制浓度: 10 μg/mL), 芬太尼推注时间为 30 s。观察并记录呼吸频率(respiratory rate, RR)、氧饱和度(oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>)和呼末二氧化碳分压(carbon dioxide partial pressure, PET-CO<sub>2</sub>)变化。骶管给药后至少 10 min 开始手术, 以保证骶管阻滞充分起效。手术开始前钳夹阴茎背侧皮肤, 如果患儿体动, 说明其镇痛或镇静不充分, 需要额外追加药物, 或者改变麻醉方案, 如改为插喉罩、气管插管全麻, 则该例患儿退出试验。呼吸抑制标准为: 呼吸频率 ≤ 10 次/min; 呼吸停止的时间 >5 s; SpO<sub>2</sub> < 94%; PETCO<sub>2</sub> > 70 mmHg (9.3 kPa)。当出现以上 4 条中任意 1 条时, 即可认为发生呼吸抑制<sup>[4-6]</sup>。一旦发生呼吸抑制, 则按如下措施顺序予以处理, 直至保证足够通气, 避免缺氧<sup>[6]</sup>: 改变头位: 后仰或侧偏; 托下颌、提下颏; 面罩加压辅助通气; 插喉罩; 气管插管。芬太尼 MTD 的定义为引起 10% 的患儿发生呼吸抑制的芬太尼剂量。

### 1.3 统计分析

**1.3.1 CRM 方案** CRM 是一种基于单参数 logistic 模型而对药物各剂量水平所引起的效应发生率反复进行评估的贝叶斯原理的方法<sup>[7-9]</sup>。CRM 所需样本量少, 一般少于 25 例; 可最大限度减少健康受试者发生严重毒副反应的例数; 可实施双盲; 不需要对照<sup>[7-8]</sup>; 试验中, 每组患者所给予的试验剂量都是根据之前患者的观察结果结合毒副效应发生的先验概率而计算出的后验概率中更为接近靶概率的剂量。试验开始之前, 根据临床经验和相关文献报道, 在 1.0~2.0 mg/kg (本课题组预测引起 10% 患儿发生呼吸抑制的芬太尼剂量, 即芬太尼的 MTD 在该范围内) 预先设定 6 个剂量, 各剂量从小到大以 0.2 mg/kg 依次递增; 并预先估计各剂量芬太尼引起患儿呼吸抑制的发生率 (即先验概率) 分别为 1.0 μg/kg (10%)、1.2 μg/kg (20%)、1.4 μg/kg (30%)、1.6 μg/kg (40%)、1.8 μg/kg (50%) 和 2.0 μg/kg (60%)。先验概率是根据临床经验或相关文献资料报道的信息进行设定, 是不准确的, 具有一定的主观性、经验性、随意性, 甚至是武断性。但根据观察结果, 可以对其逐步进行修正, 使其越来越接近真实值<sup>[8, 10]</sup>。纳入研究的患儿, 按照进入试验的先后顺序, 每 3 例为 1 个小组, 小组内的各患儿给予相同剂量的芬太尼, 观察 3 例中发生呼吸抑制的例数。每个小组试验完成后, 结合观察到的呼吸抑制发生情况以及各剂量引起呼吸抑制的先验概率, 利用 BPCT 软件 (Bayesian Phase I or II Clinical Trials)<sup>[10]</sup>, 对各剂量水平发生呼吸抑制的概率进行重新评估和修正 (即后验概率)。根据始终以效应概率最接近靶概率 (10%) 的剂量水平作为下一组患儿的试验剂量的分配原则, 决定下一组患儿的芬太尼剂量。重复这个过程, 直至完成计划纳入的最小样本量和满足试验的终止标准时结束试验。

**1.3.2 试验终止标准** 包括 3 个方面。①观察例数达到预先设定的样本量, 无论观察了几个水平的剂量及每个水平总共

观察了几例患儿。②剂量设置不当,即很可能在所设置的各剂量水平中,没有任何一个剂量符合能达到试验目的的要求。③已经找到符合满足试验目的要求的剂量<sup>[10-11]</sup>。以上第二和第三方面的终止标准由 BPCT 软件提供的 7 条试验终止原则进行判断。7 条终止原则如下:①最低剂量水平效应发生的后验概率高于靶概率,即 1.0  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼引起呼吸抑制的后验概率高于 10%。②最高剂量水平效应发生的后验概率低于靶概率,即 2.0  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼引起呼吸抑制的后验概率低于 10%。③分配给下一组患者的试验剂量保持不变的预测概率,即连续几个小组的患者所分配的剂量都维持于同一个水平的概率。④下一组患者 MTD 的效应发生概率的平均预测增益,即下一组患者试验结束后所得出的最接近 10%的呼吸抑制发生率的平均变化幅度。⑤下一组患者 MTD 的效应发生概率的最大预测增益,即下一组患者试验结束后所得出的最接近 10%的呼吸抑制发生率的最大变化幅度。⑥下一组患者 MTD 的效应发生概率的可信区间宽度的平均预测增益,即下一组患者试验结束后得出的最接近 10%的呼吸抑制发生率的可信区间宽度的平均变化幅度。⑦下一组患者 MTD 的效应发生概率的可信区间宽度的最大预测增益,即下一组患者试验结束后得出的最接近 10%的呼吸抑制发生率的可信区间宽度的最大变化幅度。当①和②出现的概率高于 0.95 时,可以认为剂量设置是不合理的,即在 1.0~2.0  $\mu\text{g/kg}$  剂量范围内找不出引起 10%患儿呼吸抑制的剂量(引起 10%患儿呼吸抑制的剂量不在该范围内)就应该终止试验;如果①和②的出现概率均小于 0.95,在完成规定样本量的情况下,当③出现概率高于 0.95,而④和⑥均低于 0.05 时,则表示在选定的剂量水平,已经观察了足够充分的例数以估计其呼吸抑制发生率,其结果有一定程度的可靠性,可以结束试验<sup>[10,12]</sup>。

#### 1.4 统计方法

本试验对研究对象一般资料(年龄、体质量和手术时间)的统计采用软件 SPSS 11.0 完成,计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。各试验组芬太尼所引起呼吸抑制发生的后验概率、可信区间及终止条件发生概率均使用 BPCT 软件计算完成。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本研究共纳入患儿 27 例,均为尿道下裂行尿道成形术男性患儿。患儿平均年龄( $4.1 \pm 1.6$ )岁,体质量( $14.3 \pm 3.8$ ) kg,手术时间( $78.4 \pm 25.7$ ) min。

### 2.2 剂量分配情况

按照始终以效应发生概率最接近靶概率  $\pi(10\%)$  的剂量作为患儿的试验剂量的原则,在事先设定的 6 个剂量水平中,1.0  $\mu\text{g/kg}$  的呼吸抑制发生的先验概率  $\pi_{i0}$  为 10%,所以第一组 3 例患儿分配 1.0  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼,没有出现呼吸抑制。结合 1.0  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼的 3 例患儿出现 0 例呼吸抑制这个观察结果,和各剂量水平的相应呼吸抑制发生的先验概率  $\pi_{i0}, i=1, 2, \dots, 6$  分别为 1.0  $\mu\text{g/kg}(10\%)$ 、1.2  $\mu\text{g/kg}(20\%)$ 、1.4  $\mu\text{g/kg}(30\%)$ 、1.6  $\mu\text{g/kg}(40\%)$ 、1.8  $\mu\text{g/kg}(50\%)$  和 2.0  $\mu\text{g/kg}(60\%)$  的信息,利用 BPCT 软件计算,对各剂量水平可能引起的呼吸抑制发生概率进行重新评估,得到后验概率  $\pi_{i1}, i=1, 2, \dots, 6$  分别为 1.0  $\mu\text{g/kg}(1.5\%)$ 、1.2  $\mu\text{g/kg}(5.4\%)$ 、1.4  $\mu\text{g/kg}(12\%)$ 、1.6  $\mu\text{g/kg}(21.8\%)$ 、1.8  $\mu\text{g/kg}(35.0\%)$  和 2.0  $\mu\text{g/kg}(50.9\%)$ 。从  $\pi_{i1}$  中找到呼吸抑制发生率最接近靶概率  $\pi(10\%)$  的剂量为 1.4  $\mu\text{g/kg}$ ,作为第 2 组 3 例患儿的试验剂量。3 例患儿在静脉推注 1.4  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼后,出现 0 例呼吸抑制,再次根据观察结果,结合  $\pi_{i1}$ ,利用软件更新各剂量水平引起呼吸抑制的概率,得到  $\pi_{i2}, i=1, 2, \dots, 6$  分别为 1.0  $\mu\text{g/kg}(0.3\%)$ 、1.2  $\mu\text{g/kg}(1.6\%)$ 、1.4  $\mu\text{g/kg}(5.0\%)$ 、1.6  $\mu\text{g/kg}(11.9\%)$ 、1.8  $\mu\text{g/kg}(24.3\%)$  和 2.0  $\mu\text{g/kg}(43.3\%)$ 。重复这一过程,直至第 9 组 3 例患儿观察完成后结束试验。最终计算的各剂量水平芬太尼所引起呼吸抑制的后验概率  $\pi_{i8}, i=1, 2, \dots, 6$  分别为 1.0  $\mu\text{g/kg}(0.0\%)$ 、1.2  $\mu\text{g/kg}(0.1\%)$ 、1.4  $\mu\text{g/kg}(0.6\%)$ 、1.6  $\mu\text{g/kg}(2.4\%)$ 、1.8  $\mu\text{g/kg}(8.7\%)$  和 2.0  $\mu\text{g/kg}(27.1\%)$ 。1.8  $\mu\text{g/kg}$  芬太尼引起患儿呼吸抑制的发生率为 8.7% (95% CI=1.5%~26.2%),是最接近靶概率  $\pi(10\%)$  的剂量水平(表 1,图 1)。

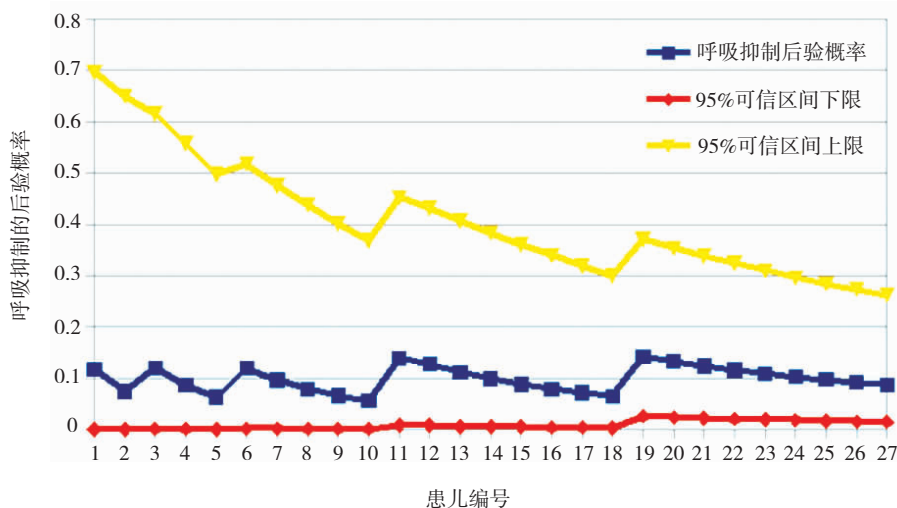


图 1 最接近靶概率 10%的呼吸抑制后验概率及其 95%可信区间

## 2.3 呼吸抑制发生情况

27 例患儿中仅有 1 例出现呼吸抑制,为第 19 例患儿。表现为呼吸频率减慢。该患儿在静脉推注芬太尼 1.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  后 7 min,呼吸频率由给药前 21 次/min 减慢至 8 次/min,此时  $\text{PETCO}_2$  为 56 mmHg,  $\text{SpO}_2$  为 96%。给予面罩加压辅助通气,直至自主呼吸恢复至 10 次/min 以上。

9 组共 27 例患儿进入试验,其中 4 组患儿分别分配 1.0、1.4 和 1.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,其余 5 组患儿均分配 1.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,而没有患儿接受 1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  和 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量的芬太尼。27 例中仅出现 1 例呼吸抑制,发生在第 7 组(第 19 例患儿)1.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量水平。

该后验概率以 10% 为基线上下波动,并逐渐向基线靠拢,即其波动幅度逐渐变小,自 24 例患儿之后,基本贴近基线。95% 可信区间宽度呈现明显变窄的趋势,自 24 例患儿后,其可信区间宽度保持相对固定。

## 2.4 本研究试验终止条件

根据每例患儿的观察结果,BPCT 软件在运算过程中,对试验的 7 条终止原则所描述的情况的发生概率进行分析,并提供各种情况出现的概率值,以帮助决定适时终止试验。对每例患儿的结果进行分析后所得出的各条试验终止原则的发生概率值见表 2。

表 1 各小组芬太尼剂量分配、观察结果及每小组观察完成后各剂量水平呼吸抑制的后验概率

| 组别 | 患儿<br>例数 | 试验<br>剂量<br>( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) | 呼吸抑制发<br>生例数 | 芬太尼各剂量水平( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) |     |     |      |      |      |
|----|----------|-----------------------------------------|--------------|-------------------------------------|-----|-----|------|------|------|
|    |          |                                         |              | 1.0                                 | 1.2 | 1.4 | 1.6  | 1.8  | 2.0  |
|    |          |                                         |              | 各剂量水平引起呼吸抑制的先验概率( % )               |     |     |      |      |      |
|    |          |                                         |              | 10                                  | 20  | 30  | 40   | 50   | 60   |
|    |          |                                         |              | 各剂量水平引起呼吸抑制的后验概率( % )               |     |     |      |      |      |
| 1  | 3        | 1.0                                     | 0            | 1.5                                 | 5.4 | 12  | 21.8 | 35.0 | 50.9 |
| 2  | 3        | 1.4                                     | 0            | 0.3                                 | 1.6 | 5.0 | 11.9 | 24.3 | 43.3 |
| 3  | 3        | 1.6                                     | 0            | 0.1                                 | 0.6 | 2.2 | 6.6  | 16.9 | 36.7 |
| 4  | 3        | 1.6                                     | 0            | 0.0                                 | 0.3 | 1.2 | 4.3  | 12.8 | 32.4 |
| 5  | 3        | 1.8                                     | 0            | 0.0                                 | 0.1 | 0.6 | 2.4  | 8.8  | 27.2 |
| 6  | 3        | 1.8                                     | 0            | 0.0                                 | 0.0 | 0.3 | 1.5  | 6.5  | 23.5 |
| 7  | 3        | 1.8                                     | 1            | 0.0                                 | 0.2 | 1.1 | 4.1  | 12.4 | 31.9 |
| 8  | 3        | 1.8                                     | 0            | 0.0                                 | 0.1 | 0.8 | 3.1  | 10.3 | 29.3 |
| 9  | 3        | 1.8                                     | 0            | 0.0                                 | 0.1 | 0.6 | 2.4  | 8.7  | 27.1 |

表 2 每例患儿的分配剂量、停止原则发生概率、最接近 10% 呼吸抑制的后验概率及其 95% 可信区间

| 患儿编号 | 原则①   | 原则②   | 原则③   | 原则④   | 原则⑤   | 原则⑥   | 原则⑦   | 分配剂量 | 后验概率  | 可信区间(下限) | 可信区间(上限) |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|----------|----------|
| 1    | 0.500 | 0.006 | 0.000 | 0.181 | 0.490 | 0.169 | 0.309 | 1    | 0.117 | 0.000    | 0.697    |
| 2    | 0.393 | 0.008 | 0.000 | 0.129 | 0.498 | 0.173 | 0.236 | 1    | 0.075 | 0.000    | 0.650    |
| 3    | 0.313 | 0.009 | 0.000 | 0.141 | 0.453 | 0.133 | 0.233 | 1    | 0.120 | 0.001    | 0.616    |
| 4    | 0.221 | 0.012 | 0.000 | 0.109 | 0.462 | 0.120 | 0.166 | 3    | 0.086 | 0.001    | 0.558    |
| 5    | 0.154 | 0.014 | 0.000 | 0.078 | 0.456 | 0.109 | 0.154 | 3    | 0.064 | 0.000    | 0.498    |
| 6    | 0.106 | 0.017 | 0.586 | 0.101 | 0.404 | 0.084 | 0.135 | 3    | 0.119 | 0.002    | 0.518    |
| 7    | 0.068 | 0.021 | 0.634 | 0.081 | 0.406 | 0.073 | 0.107 | 4    | 0.096 | 0.002    | 0.476    |
| 8    | 0.043 | 0.025 | 0.000 | 0.065 | 0.349 | 0.069 | 0.099 | 4    | 0.079 | 0.001    | 0.438    |
| 9    | 0.026 | 0.029 | 0.000 | 0.053 | 0.339 | 0.073 | 0.095 | 4    | 0.066 | 0.001    | 0.402    |
| 10   | 0.016 | 0.032 | 0.000 | 0.042 | 0.327 | 0.074 | 0.093 | 4    | 0.056 | 0.001    | 0.368    |
| 11   | 0.010 | 0.036 | 0.578 | 0.071 | 0.279 | 0.053 | 0.074 | 4    | 0.139 | 0.008    | 0.453    |
| 12   | 0.006 | 0.040 | 0.600 | 0.065 | 0.275 | 0.049 | 0.069 | 4    | 0.128 | 0.008    | 0.432    |
| 13   | 0.003 | 0.048 | 0.632 | 0.058 | 0.274 | 0.045 | 0.065 | 5    | 0.112 | 0.006    | 0.407    |
| 14   | 0.002 | 0.057 | 0.661 | 0.051 | 0.272 | 0.043 | 0.063 | 5    | 0.099 | 0.005    | 0.383    |
| 15   | 0.001 | 0.066 | 0.686 | 0.045 | 0.268 | 0.043 | 0.058 | 5    | 0.088 | 0.005    | 0.360    |
| 16   | 0.001 | 0.075 | 0.788 | 0.040 | 0.239 | 0.043 | 0.054 | 5    | 0.079 | 0.004    | 0.340    |
| 17   | 0.000 | 0.084 | 0.878 | 0.034 | 0.233 | 0.042 | 0.050 | 5    | 0.071 | 0.004    | 0.319    |
| 18   | 0.000 | 0.094 | 0.958 | 0.029 | 0.204 | 0.041 | 0.060 | 5    | 0.065 | 0.003    | 0.300    |
| 19   | 0.001 | 0.006 | 0.600 | 0.039 | 0.200 | 0.028 | 0.041 | 5    | 0.142 | 0.026    | 0.371    |
| 20   | 0.000 | 0.007 | 0.620 | 0.036 | 0.177 | 0.027 | 0.039 | 5    | 0.133 | 0.024    | 0.354    |
| 21   | 0.000 | 0.008 | 0.638 | 0.033 | 0.174 | 0.026 | 0.038 | 5    | 0.124 | 0.022    | 0.338    |
| 22   | 0.000 | 0.009 | 0.655 | 0.031 | 0.170 | 0.026 | 0.036 | 5    | 0.116 | 0.020    | 0.324    |
| 23   | 0.000 | 0.011 | 0.761 | 0.029 | 0.166 | 0.025 | 0.035 | 5    | 0.109 | 0.019    | 0.310    |
| 24   | 0.000 | 0.012 | 0.859 | 0.026 | 0.163 | 0.024 | 0.041 | 5    | 0.103 | 0.018    | 0.296    |
| 25   | 0.000 | 0.014 | 0.951 | 0.023 | 0.140 | 0.024 | 0.045 | 5    | 0.097 | 0.017    | 0.284    |
| 26   | 0.000 | 0.016 | 0.955 | 0.021 | 0.137 | 0.023 | 0.047 | 5    | 0.092 | 0.016    | 0.273    |
| 27   | 0.000 | 0.018 | 0.958 | 0.020 | 0.133 | 0.023 | 0.051 | 5    | 0.087 | 0.015    | 0.262    |

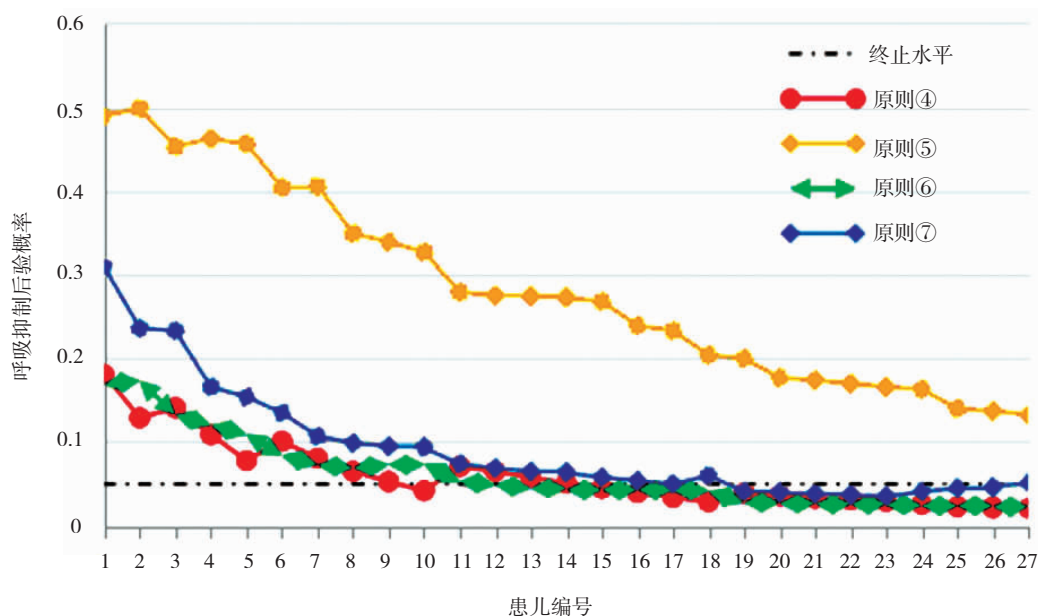


图2 最接近靶概率(10%)的呼吸抑制后验概率及其 95%可信区间宽度的平均和最大预测增益  
(试验终止原则④⑤⑥⑦的概率值)

本研究中原则①和②的出现概率始终远远低于 0.95,说明试验的芬太尼剂量水平设置是恰当的,即引起 10%患儿呼吸抑制发生的芬太尼剂量确定在 1.0~2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。原则③的发生概率在第 18 例患儿观察完成后大于 0.95,而原则④和⑥在第 15 例患儿观察完成后同时满足小于 0.05,所以根据 BPCT 提供的试验终止标准,可以在第 6 组患儿观察完成后终止试验,但此时纳入研究的患儿不足 20 例,未达到事先规定的样本量,因此继续进行第 7 组患儿的观察。第 7 组的 3 例患儿分配芬太尼 1.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,其中 1 例(第 19 例)患儿出现呼吸抑制,由此原则③的发生概率出现变化,又低于 0.95,直至完成第 9 组患儿观察后,再次满足大于 0.95。总共 27 例患儿观察完成后,满足所有试验终止条件,结束试验。

这 4 个增益值均呈现出明显的下降趋势(见图 2),说明最接近靶概率的呼吸抑制后验概率及其 95%可信区间宽度的变化幅度越来越小,试验预测的结果越来越稳定。自从 15 例患儿观察完成后,2 个平均增益值都降至 0.05 以下,直至试验结束。

### 3 讨论

芬太尼是目前小儿麻醉中最常用的镇痛药物之一,除用于全麻外,还常与镇静剂复合用于椎管麻醉。当椎管麻醉镇痛不完善时,可通过芬太尼达到满意的镇痛效果。芬太尼的主要副作用是剂量依赖性呼吸抑制,所以对保留自主呼吸情况下的患儿,如果使用芬太尼辅助镇痛和镇静,需要将芬太尼的

剂量控制在安全范围以内。本研究采用 CRM 来确定小儿骶管阻滞芬太尼辅助咪唑安定镇静时的 MTD,最终结果 1.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼所引起的患儿呼吸抑制发生率为 8.7%(95%CI=1.5%~26.2%),最接近靶概率 10%。

CRM 最初是用于肿瘤化疗药物第一阶段临床试验(健康受试者药物安全性评价),确定患者对其毒性反应的 MTD 的方案<sup>[13-14]</sup>。近年来,CRM 也被用于一般临床研究中,以确定药物的最低有效剂量(minimum effective dose, MED)和 MTD<sup>[15-17]</sup>。本研究中,低剂量水平的芬太尼 1.0、1.2 和 1.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  分别只观察了 3 例、0 例和 3 例患儿,说明 CRM 能尽量减少不能发挥满意疗效的低剂量水平的观察例数,从而节约样本量。而最大剂量的芬太尼 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  则未观察,说明 CRM 也能尽量减少呼吸抑制发生率超过 10%的大剂量水平的观察例数,从而尽可能地避免更多的患儿接受不安全剂量,更符合医学伦理的原则。有作者提出,CRM 最明显的局限性在于不能得到完整、精确的剂量效应曲线。因为太少的样本量不足以提供全部的剂量与效应之间的关系的信息。另外有文献指出,一个后期的数据分析表明,在 CRM 失败的临床试验中,剂量和效应之间并未显示出明确的关系。但在麻醉领域中,无论是肌松剂还是镇痛药物,其剂量与效应之间通常是明确相

关的,采用 CRM 研究方法,用很少量的患者就能准确反映出剂量和效应的关系<sup>[7-8]</sup>。

在本研究中,为了保持镇静过程的连续性,在七氟醚吸入诱导后立即静脉给予咪达唑仑 0.1 mg/kg,以保证在骶管阻滞完成后停止吸入七氟醚时,咪达唑仑能充分起效,患儿不会因为肺内气体中七氟醚浓度的降低而清醒。为了尽量避免其他麻醉措施对芬太尼呼吸抑制作用的干扰,在骶管阻滞完成后 3 min 给予芬太尼。此时七氟醚的作用已基本上消退,而且有充足的时间判断骶管腔内局麻药是否进入蛛网膜下腔,以排除全脊椎麻醉对呼吸的影响。所以,咪达唑仑和芬太尼的给药时机之间有一个间隔,即 8~15 min。如果咪唑安定和芬太尼相继静脉推注,应该考虑该 2 种药物对呼吸的减弱是否有协同或相加作用。

芬太尼对呼吸的抑制作用呈剂量依赖性,主要表现为呼吸频率减慢,其抑制呼吸的时间较镇痛作用持续时间短,大多为一过性,能够被纳洛酮迅速有效拮抗。本研究中纳入的第 19 例患儿在静脉注射芬太尼 1.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  后 7 min 出现呼吸频率减慢至 8 次/min,此时 PETCO<sub>2</sub> 为 56 mmHg, SpO<sub>2</sub> 为 96%,如果不进行辅助呼吸,可能导致呼吸频率进一步减慢,甚至呼吸暂停而引起缺氧。因此在使用小剂量芬太尼镇静时,需要密切观察呼吸的变化,如果出现呼吸抑制,可面罩加压通气辅助呼吸,一般自主呼吸可以很快恢复正常。

考虑到个体对药物反应存在的差异性,希望得出的芬太尼 MTD 是不会引起绝大多数小儿呼吸抑制的剂量,即小儿临床麻醉中在保留自主呼吸状态下,又需要使用芬太尼加强镇痛效果时,给予不超过 MTD 的剂量,以保证不至于因芬太尼剂量过大而导致呼吸抑制。因此本研究中对 MTD 的界定为仅引起 10%的患儿发生呼吸抑制的芬太尼剂量。如果只是给予芬太尼辅助镇痛或者镇静,那么静脉注射低于 MTD 的芬太尼引起呼吸抑制的风险会更低。如果需要尽可能增强镇痛效果以减轻疼痛刺激,例如不打断自主呼吸情况下支气管异物取出术,则推荐芬太尼使用剂量不超过 MTD 会更安全。

通过本研究观察得出结论,芬太尼复合咪达唑仑用于患儿骶管阻滞静脉注射镇静时,1.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼引起不到 10%的患儿呼吸抑制,是安全的剂量范围。

## 参 考 文 献

- [1] Kanowitz A, Dunn TM, Kanowitz EM, et al. Safety and effectiveness of fentanyl administration for prehospital pain management[J]. Prehosp Emerg Care, 2006, 10(1): 1-7.
- [2] Aydin ON, Ugur B, Kir E, et al. Effect of single-dose fentanyl on the cardiorespiratory system in elderly patients undergoing cataract surgery[J]. J Clin Anesth, 2004, 16(3): 98-103.
- [3] Cheung YK. Sample size formulae for the Bayesian continual re-assessment method[J]. Clin Trials, 2013, 10(6): 852-861.
- [4] Ansermino JM, Brooks P, Rosen D, et al. Spontaneous ventilation with remifentanyl in children[J]. Pediatr Anesth, 2005, 15(2): 115-121.
- [5] Barker N, Lim J, Amari E, et al. Relationship between age and spontaneous ventilation during intravenous anesthesia in children[J]. Pediatr Anesth, 2007, 17(10): 948-955.
- [6] Bauman LA, Cannon ML, McCloskey J, et al. Unconscious sedation in children: a prospective multi-arm clinical trial[J]. Pediatr Anesth, 2002, 12(8): 674-679.
- [7] Treluyer JM, Zohar S, Rey E, et al. Minimum effective dose of midazolam for sedation of mechanically ventilated neonates [J]. J Clin Pharm Ther, 2005, 30(5): 479-485.
- [8] Thévenin A, Beloeil H, Blanie A, et al. The limited efficacy of tramadol in postoperative patients: a study of ED80 using the continual reassessment method[J]. Anesth Analg, 2008, 106(2): 622-627.
- [9] Houle TT, Turner DP. Bayesian statistical inference in anesthesiology[J]. Anesthesiology, 2013, 119(1): 4-6.
- [10] Zohar S, Latouche A, Taconnet M, et al. Software to compute and conduct sequential Bayesian phase I or II dose-ranging clinical trials with stopping rules[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2003, 72(2): 117-125.
- [11] Gupta PK, Chevret S, Zohar S, et al. What is the ED95 of prilocaine for femoral nerve block using ultrasound?[J]. Br J Anaesth, 2013, 110(5): 831-836.
- [12] 陈晓彬, 张 卉, 孙曙光, 等. 采用不同终止规则的连续重新评估方法的比较[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(9): 698-700.
- [13] Gasparini M, Eisele J. A curve-free method for phase I clinical trials[J]. Biometrics, 2000, 56(2): 609-615.
- [14] Zhou Y. Choice of designs and doses for early phase trials[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2004, 18(3): 373-378.
- [15] Zohar S, Resche-Rigon M, Chevret S. Using the continual reassessment method to estimate the minimum effective dose in phase II dose finding studies: a case study[J]. Clin Trials, 2013, 10(3): 414-421.
- [16] Jager P, Jenstrup MT, Lund J, et al. Optimal volume of local anaesthetic for adductor canal block: using the continual reassessment method to estimate ED95[J]. Br J Anaesth, 2015, 115(6): 920-926.
- [17] Kant A, Gupta PK, Zohar S, et al. Application of the continual reassessment method to dose-finding studies in regional anesthesia: an estimate of the ED95 dose for 0.5% bupivacaine for ultrasound-guided supraclavicular block[J]. Anesthesiology, 2013, 119(1): 29-35.

(责任编辑: 冉明会)