

利多卡因复合罗哌卡因组方麻醉有效性与安全性的系统评价

陈吉生^{1,2*}, 柯少冰³(1.广东药科大学附属第一医院, 广州 510080; 2.广东药科大学临床药学与药事管理系, 广州 510080; 3.广东药科大学药学院, 广州 510080)

中图分类号 R982 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)24-3389-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.24.24

摘要 目的:系统评价利多卡因复合罗哌卡因组方麻醉有效性与安全性,为研发新的复方麻醉制剂提供循证参考。方法:从中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、PubMed、EBSCO中检索利多卡因复合罗哌卡因对比单用利多卡因或单用罗哌卡因进行手术麻醉的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入30项RCT,合计2 442例患者。Meta分析结果显示,利多卡因+罗哌卡因 vs. 利多卡因:起效时间6.77 min vs. 7.11 min [MD=-0.29, 95% CI(-0.43, -0.16), $P<0.001$], 维持时间5.11 h vs. 2.11 h [MD=3.13, 95% CI(3.02, 3.25), $P<0.001$], 不良反应发生率28.6% vs. 44.6% [MD=0.43, 95% CI(0.31, 0.62), $P<0.001$]; 利多卡因+罗哌卡因 vs. 罗哌卡因:起效时间9.49 min vs. 15.85 min [MD=-4.43, 95% CI(-4.63, -4.22), $P<0.001$], 维持时间4.84 h vs. 6.79 h [MD=-0.61, 95% CI(-0.71, -0.51), $P<0.001$], 不良反应发生率44.8% vs. 48.1% [MD=0.82, 95% CI(0.56, 1.19), $P=0.30$]。敏感性分析显示结果均呈稳定性。结论:利多卡因复合罗哌卡因进行手术麻醉具有起效快、维持时间长的特点,可减少两者单用的不良反应,发挥各自的优点。

关键词 利多卡因;罗哌卡因;循证药学;Meta分析

Effectiveness and Safety of Combination Prescription of Lidocaine with Ropivacaine for Anesthesia: A Systematic Review

CHEN Jisheng^{1,2}, KE Shaobing³(1.The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China; 2.Dept. of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China; 3.College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effectiveness and safety of combination prescription of lidocaine with ropivacaine for anesthesia, and provide evidence-based reference for developing new compound preparation. METHODS: Retrieved from CJFD, Wanfang Database, VIP, PubMed and EBSCO, randomized controlled trials (RCT) about lidocaine combined with ropivacaine versus lidocaine alone or ropivacaine alone for anesthesia were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 software provided by the Cochrane Collaboration after data extracting and quality evaluating. RESULTS: Totally 30 RCT were included, involving 2 442 patients. Results of Meta-analysis showed, lidocaine+ropivacaine vs. lidocaine: onset time was 6.77 min vs. 7.11 min [MD=-0.29, 95% CI(-0.43, -0.16), $P<0.001$], maintenance time was 5.11 h vs. 2.11 h [MD=3.13, 95% CI(3.02, 3.25), $P<0.001$] and the incidence of adverse reactions was 28.6% vs. 44.6% [MD=0.43, 95% CI(0.31, 0.62), $P<0.001$]; lidocaine+ropivacaine vs. ropivacaine: onset time was 9.49 min vs. 15.85 min [MD=-4.43, 95% CI(-4.63, -4.22), $P<0.001$]; maintenance time was 4.84 h vs. 6.79 h [MD=-0.61, 95% CI(-0.71, -0.51), $P<0.001$]; the incidence of adverse reactions was 44.8% vs. 48.1% [MD=0.82, 95% CI(0.56, 1.19), $P=0.30$]. Sensitivity analysis showed that the results were in stability. CONCLUSIONS: Lidocaine combined with ropivacaine shows rapid onset and long duration in anesthesia, and it can reduce adverse reactions play their respective advantages.

KEYWORDS Lidocaine; Ropivacaine; Systematic review; Meta-analysis

我国国家食品药品监督管理总局已批准利多卡因和布比卡因的复方制剂上市,但目前国内外却未见罗哌卡因和利多

卡因的复方制剂上市。结合利多卡因和罗哌卡因两种药物的特点,如果联合应用于麻醉,能否发挥利多卡因起效快、弥散

safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor X_a inhibitor, following a switch from warfarin[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(4): 966.

[21] Parasrampur DA, Weilert D, Maa JF, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the nonvitamin K antagonist oral anticoagulant edoxaban when administered alone or after switching from rivaroxaban or dabigatran

etexilate in healthy subjects[J]. *Clin Drug Invest*, 2016, 36(2): 127.

[22] Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving p-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor X_a inhibitor[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013, 13(5): 331.

* 主任药师。研究方向:临床药学与药事管理。电话:020-87622305。E-mail: cjslym@163.com

(收稿日期:2016-02-29 修回日期:2016-06-22)

(编辑:申琳琳)

广、穿透能力强的优点以及罗哌卡因麻醉维持时间长、不良反应小的优点,从而期望将利多卡因的心血管毒性作用减到最低,减少两者单独用药的剂量,进而获得麻醉起效快、维持时间长、不良反应少的麻醉效果。基于以上设想,本研究采用Meta分析的方法系统评价了利多卡因复合罗哌卡因组方麻醉的有效性与安全性,为研发新的复方麻醉制剂提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、中文科技期刊数据库(均为1997年1月-2013年12月)、PubMed(1970年1月-2013年12月)、EBSCO(1986年1月-2013年12月)。语种限制为中文和英文。同时,追溯已获文献中的参考文献,手工检索学术会议论文集。中文检索词包括“利多卡因”“罗哌卡因”“复合”“联合”;英文检索词包括“Lidocaine”“Ropivacaine”“Combination”“Anesthesia”。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 1)研究类型:随机对照试验(RCT),包括采用盲法(双盲、单盲)和非盲法的研究。2)研究对象:需要进行手术局部麻醉的符合美国麻醉师协会(ASA)分级 I~II 级的患者,年龄、性别不限。3)干预措施:试验组患者给予利多卡因+罗哌卡因;对照组患者仅单用罗哌卡因或者利多卡因。两组患者可同时接受相同剂量、疗程的其他药物治疗,如术前使用镇痛、镇静、解痉药物等。4)结局指标:①起效时间。从局部麻醉药注射完毕至患者神经支配区皮肤针刺痛觉消失的时间为该神经阻滞的起效时间。②维持时间。感觉神经阻滞支配的区域感觉完全消失至患者首次感觉切口疼痛的时间为麻醉的维持时间。③不良反应。麻醉不良反应(并发症)是指在实施麻醉技术操作和管理过程中,完全按操作规范工作,因患者自身的病理因素、麻醉方法和药物的直接作用而产生某些疾病症状和综合征。本次研究观察的主要不良反应有恶心、呕吐、低血压、心动过速、尿潴留、霍纳综合征等常见的麻醉不良反应。

1.2.2 排除标准 1)半随机或非RCT。2)两组患者接受不同的辅助干预措施。3)原始数据记录不完整。4)重复发表的文献。

1.3 资料提取和质量评价

首先,提取纳入研究的相关信息,包括第一作者、发表年份、用药剂量、给药途径等,然后采用Jadad评分标准^[1]对其方法学质量进行评价,然后再严格按照纳入标准筛选文献,并获取全文,进一步评估各项研究,最终确定是否纳入此次Meta分析。Jadad评分标准包括描述随机方法、随机分配方案隐藏、盲法、盲法方案、意向分析5个方面。针对每个项目进行评分,总得分≥3分为高质量文献,<3分为低质量文献。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.0统计软件对数据进行Meta分析,并绘制森林图和倒漏斗图^[2]。计数资料采用相对危险度(RR)或比值比(OR),计量资料采用加权均数差(WMD)或标准差(MD),两者均以95%置信区间(CI)表示。采用 q 检验和 I^2 统计量对各临床研究结果进行异质性评价,若 $P>0.05$ 或 $I^2<25%$,则差异无统计学意义,选用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型分析。此外,采用敏感性分析检测Meta分析结果的稳定性,并用Begg秩相关法进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息和质量评价

按照前述方法进行检索,共检索出1704篇中、英文文献,阅读题目、摘要,初步筛选出91篇中文文献,16篇英文文献,再进一步阅读全文,按照纳入与排除标准进行筛选,并依照Cochrane提供的质量评价标准进行评分,最后纳入30篇(项)RCT,合计2442例患者,其中试验组(利多卡因+罗哌卡因)1226例,利多卡因对照组612例,罗哌卡因对照组604例。各项纳入研究的例数为15~160例,年龄16~70岁;利多卡因剂量为100~300 mg,罗哌卡因剂量为25~150 mg,麻醉方式包括硬膜外麻醉、骶管麻醉、腰丛-坐骨神经联合阻滞、臂丛肌间沟神经阻滞、颈丛阻滞等^[3-32]。按照Jadad评分标准,纳入的30项研究的质量评分均为3分以上,其中3篇为5分^[10,12,19],12篇为4分^[3,6,8-9,14,16-17,21,25,28,31-32],其余为3分。

2.2 Meta分析结果

根据干预措施不同,各指标均分为两个亚组讨论。亚组1,试验组利多卡因+罗哌卡因 vs. 对照组利多卡因;亚组2,试验组利多卡因+罗哌卡因 vs. 对照组罗哌卡因。

2.2.1 起效时间 亚组1,10项RCT^[3,7-8,12-13,16,18-20,31]报道了起效时间,其中试验组421例,对照组416例。各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=90%$),采用随机效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组平均起效时间为6.77 min,对照组为7.11 min,差异有统计学意义[MD=-0.29,95% CI(-0.43,-0.16), $P<0.001$]。亚组2,18项RCT^[3,5,9-12,14-16,19-21,23-26,28,30]报道了起效时间,两组例数均为612例。各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=96%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组平均起效时间为9.49 min,对照组为15.85 min,差异有统计学意义[MD=-4.43,95% CI(-4.63,-4.22), $P<0.001$]。

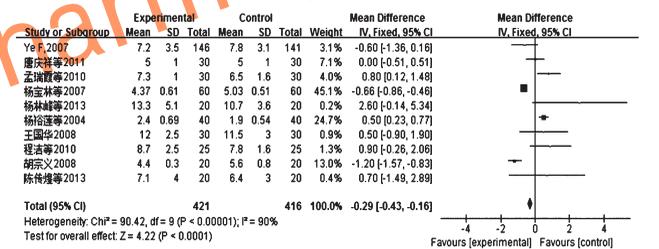


图1 利多卡因复合罗哌卡因 vs. 利多卡因起效时间的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the onset time of lidocaine combined with ropivacaine vs. lidocaine

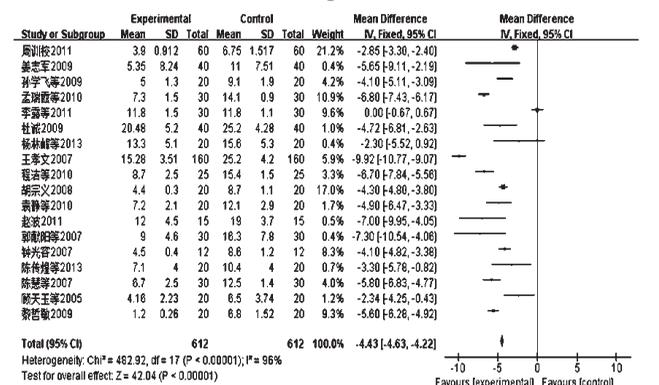


图2 利多卡因复合罗哌卡因 vs. 罗哌卡因起效时间的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the onset time of lidocaine combined with ropivacaine vs. ropivacaine

2.2.2 维持时间 亚组1,7项研究^[3,12-13,17,19-20,27]报道了维持时

间,两组例数均为203例。各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=83%$),采用随机效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组平均维持时间为5.11 h,对照组为2.11 h,差异有统计学意义[MD=3.13, 95% CI (3.02, 3.25), $P<0.001$]。亚组2, 12项研究^[3,10-12,15,19-20,24,26,28,30,32]报道了维持时间,两组例数均为429例。各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=92%$),采用随机效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组平均维持时间为4.84 h,对照组为6.79 h,差异有统计学意义[MD=-0.61, 95% CI (-0.71, -0.51), $P<0.001$]。

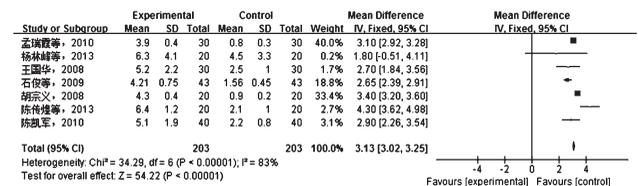


图3 利多卡因复合罗哌卡因 vs. 利多卡因维持时间的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the maintenance time of lidocaine combined with ropivacaine vs. lidocaine

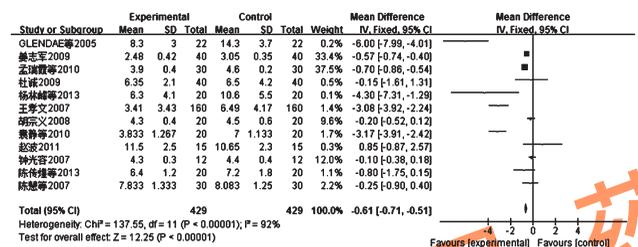


图4 利多卡因复合罗哌卡因 vs. 罗哌卡因维持时间的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the maintenance time of lidocaine combined with ropivacaine vs. ropivacaine

2.2.3 不良反应发生率 亚组1, 8项研究^[3-4, 8, 16-18, 20, 29]报道了不良反应发生率,其中试验组382例,对照组377例。各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=80%$),采用随机效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组不良反应发生率为28.6%,对照组为44.6%,差异有统计学意义[MD=0.43, 95% CI (0.31, 0.62), $P<0.001$]。亚组2, 12项研究^[3-6, 9, 11-12, 14, 16, 20, 22-23]报道了不良反应发生率,两组均377例。各研究间有统计学异质性($P=0.04, I^2=46%$),采用随机效应模型分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组不良反应发生率为44.8%,对照组为48.1%,差异无统计学意义[MD=0.82, 95% CI (0.56, 1.19), $P=0.30$]。

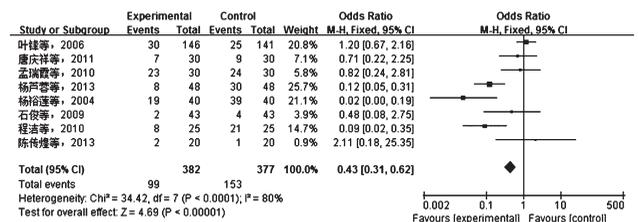


图5 利多卡因复合罗哌卡因 vs. 利多卡因不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of adverse reactions of lidocaine combined with ropivacaine vs. lidocaine

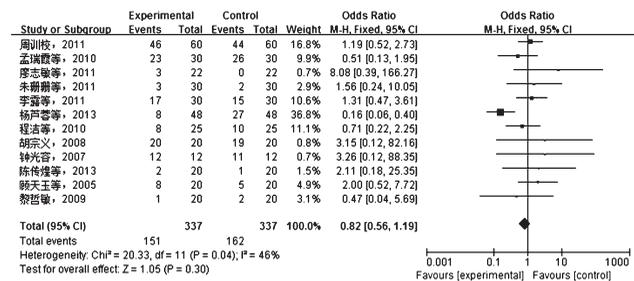


图6 利多卡因复合罗哌卡因 vs. 罗哌卡因不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of adverse reactions of lidocaine combined with ropivacaine vs. ropivacaine

2.3 敏感性分析

对起效时间和维持时间,剔除未描述是否使用双盲及未描述退出和失访理由的文献后,纳入相关文献进行Meta分析,详见表1。由表1可知,排除文献前后得出的结论一致,提示本研究结果稳定。

表1 敏感性分析结果

Tab 1 Sensitivity analysis results

指标	组别	纳入研究数	例数	异质性评价	数值	P	结果验证
起效时间	亚组1	3 ^[2,19,31]	186	$P=0.01, I^2=77%$	7.55 min	<0.001	一致
			181		7.88 min	<0.001	一致
	亚组2	3 ^[10,12,19]	200	$P<0.001, I^2=98%$	13.99 min	<0.001	一致
			200		22.59 min	<0.001	一致
维持时间	亚组1	2 ^[2,19]	40	$P=0.18, I^2=46%$	5.30 h	<0.001	一致
			40		2.35 h	<0.001	一致
	亚组2	3 ^[10,12,19]	200	$P<0.001, I^2=96%$	3.79 h	<0.001	一致
			200		6.70 h	<0.001	一致

2.4 发表偏倚评价

采用Stata软件的Begg秩相关法对所有亚组进行发表偏倚评价,详见表2。

表2 发表偏倚评价结果

Tab 2 Publication bias evaluation results

指标	组别	文献数	偏倚评价结果
起效时间	亚组1	10	存在一定的发表性偏倚
	亚组2	18	没有发表性偏倚
维持时间	亚组1	7	存在一定的发表性偏倚
	亚组2	12	存在一定的发表性偏倚
不良反应发生率	亚组1	8	没有发表性偏倚
	亚组2	12	存在一定的发表性偏倚

3 讨论

利多卡因和罗哌卡因均为酰胺类局部麻醉药。利多卡因是临床使用量最大、疗效肯定、较为安全的一种局麻药。其麻醉强度大,起效快,弥散广,组织穿透力强,较适合做表面麻醉和神经阻滞麻醉,但由于它能直接抑制房室传导阻滞和心肌收缩,当用药过量时,对心血管毒性反应较重。同时,利多卡因的变态反应一旦发生,极易导致心血管功能紊乱,进而诱发心脏停搏。罗哌卡因适用于局部浸润、神经阻滞和硬膜外麻醉等,与布比卡因有类似的化学结构和药理特性,具有作用时间长、麻醉效果确切的特点;同时,其对中枢神经系统和心脏的毒性明显低于布比卡因。

从两种药物的药理学特点分析,将两药联合应用于麻醉,可发挥利多卡因起效快、弥散广、穿透能力强的优点以及罗哌卡因麻醉维持时间长、不良反应小的优点,减少两者单独用药

的剂量,将利多卡因的心血管毒性作用降到最低,从而获得起效快、麻醉维持时间长、不良反应少的麻醉效果。本次研究结果显示,利多卡因复合罗哌卡因与单独使用利多卡因或者罗哌卡因的起效时间、维持时间、不良反应发生率(除外利多卡因+罗哌卡因组 vs. 罗哌卡因组)的差异均有统计学意义。这也进一步验证了上述理论依据,即利多卡因和罗哌卡因的组方在提高疗效、降低不良反应方面比单方具有优势,具备组方的前提条件,为开发该类复方制剂提供了循证药理学依据。

本次研究的局限性包括:(1)纳入的研究多数为国内文献,仅有2篇为外文文献,且语种限制为中文和英文,样本量较小,存在一定的发表性偏倚等缺陷;(2)部分文献缺少对盲法、退出、失访的具体描述,使得结论的论证强度受到一定程度的影响。

参考文献

- [1] Jadad AR, Moore A, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1.
- [2] 刘鸣,王德仁.报告偏倚的概念与评价[M].北京:人民卫生出版社, 2012:124.
- [3] 陈传煌,杨涛,吴芳.盐酸罗哌卡因联合盐酸利多卡因在指屈肌腱鞘内阻滞麻醉中的疗效观察[J]. *实用手外科杂志*, 2013, 27(2): 201.
- [4] 杨芦荟,杨林,钟文旗,等.罗哌卡因联合利多卡因用于腹膜透析置管术中局部浸润麻醉观察[J]. *中国药师*, 2013, 16(4): 592.
- [5] 李露,张晓光,廖俊,等.罗哌卡因混合碳酸利多卡因与等效浓度罗哌卡因用于逆行锁骨下臂丛神经阻滞效果的比较[J]. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31(8): 955.
- [6] 廖志敏,林艳君,张兰.罗哌卡因联合利多卡因应用于腰丛-坐骨神经阻滞的临床研究[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(17): 3 625.
- [7] 杨宝林,何晓宇,马海燕.罗哌卡因与利多卡因混合液在下肢手术硬膜外麻醉中的临床观察[J]. *中国伤残医学*, 2007, 15(3): 61.
- [8] 杨裕莲,汤传新,余常金.罗哌卡因、利多卡因合剂硬膜外腔麻醉用于剖宫产[J]. *实用全科医学*, 2004, 2(6): 537.
- [9] 顾天玉,张靖.罗哌卡因加利多卡因用于高位硬膜外麻醉行乳腺癌根治术 20 例[J]. *南通大学学报*, 2005, 25(1): 62.
- [10] 王孝文.不同浓度罗哌卡因、利多卡因合剂用于骶管麻醉的对比观察[J]. *河北医科大学学报*, 2007, 28(1): 41.
- [11] 钟光容.剖宫产患者盐酸利多卡因混合甲磺酸罗哌卡因硬膜外麻醉的效果[J]. *海南医学*, 2007, 18(4): 116.
- [12] 胡宗义,田大斌.甲磺酸罗哌卡因混合盐酸利多卡因在剖宫产硬膜外麻醉中的应用[J]. *中国医学创新*, 2008, 5(30): 47.
- [13] 王国华.罗哌卡因-利多卡因合剂用于骶管麻醉的临床观察[J]. *中国医药指南*, 2008, 6(13): 120.
- [14] 黎哲敏.碳酸利多卡因联合罗哌卡因用于颈丛阻滞效果观察[J]. *医学信息*, 2009, 22(4): 263.
- [15] 杜诚.罗哌卡因、利多卡因合剂用于骶管麻醉的观察[J]. *医学信息*, 2009, 22(8): 514.
- [16] 程洁,黄德樱.甲磺酸罗哌卡因混合利多卡因骶管麻醉用于小儿尿道下裂的效果观察[J]. *医学信息*, 2010, 23(2): 180.
- [17] 石俊,马群立.0.227%浓度的罗哌卡因-利多卡因合剂在骶管麻醉中的应用研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2009, 30(23): 2 920.
- [18] 唐庆祥,王琳,赵东辉.甲磺酸罗哌卡因-利多卡因合剂用于下肢骨科手术的临床体会[J]. *中国医药导报*, 2011, 8(2): 79.
- [19] 杨林峰,宁云云.利多卡因与罗哌卡因混合液用于肌间沟神经阻滞的研究[J]. *基层医学论坛*, 2013, 17(20): 2 588.
- [20] 孟瑞霞,李岩,田珺.甲磺酸罗哌卡因复合盐酸利多卡因硬膜外麻醉在剖宫产术的应用[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(9): 15.
- [21] 孙学飞,张同军,王忠义,等.低浓度罗哌卡因复合利多卡因在妇科手术麻醉中的效果观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(24): 5 869.
- [22] 朱珊珊,王云环,王卫平.改良肌间沟顶点注射用甲磺酸罗哌卡因复合利多卡因在锁骨骨折术的观察[J]. *工企医刊*, 2011, 24(5): 6.
- [23] 周训校.罗哌卡因复合利多卡因用于颈丛阻滞麻醉的临床观察[J]. *医学信息*, 2011, 24(8): 593.
- [24] 赵波.不同浓度罗哌卡因复合利多卡因在臂丛肌间沟神经阻滞的应用[J]. *中国当代医药*, 2011, 24(5): 64.
- [25] 郭献阳,徐旭仲,陈丽梅,等.罗哌卡因单用及复合不同浓度利多卡因对坐骨神经起效时间的影响[J]. *温州医学院学报*, 2007, 37(3): 240.
- [26] 姜志军.罗哌卡因联合碳酸利多卡因在臂丛神经阻滞麻醉中的应用[J]. *临床和实验医学杂志*, 2009, 8(3): 51.
- [27] 陈凯军.低浓度罗哌卡因利多卡因合剂腰旁穴阻滞在肛肠手术中的应用[J]. *山西中医学院学报*, 2010, 11(2): 51.
- [28] 袁静,邱晓东.不同局麻药浓度配方用于腰丛-坐骨神经阻滞的临床效果[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(23): 3 466.
- [29] 叶锋,林建江.罗哌卡因联合利多卡因骶麻在混合痔手术中的应用[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(5): 595.
- [30] 陈慧,丁君,靳琼瑶.罗哌卡因用于臂丛阻滞的临床观察[J]. *遵义医学院学报*, 2007, 30(3): 318.
- [31] Ye F, Feng YX, Lin JJ. A ropivacaine-lidocaine combination for caudal blockade in haemorrhoidectomy[J]. *J Int Med Res*, 2007, 35(3): 307.
- [32] Rudkin GE, Rudkin AK, Dracopoulos GS. Bilateral ankie blocks: a prospective audit[J]. *Anz J Surg*, 2005, 75(1/2): 39.

(收稿日期:2015-09-21 修回日期:2016-05-09)

(编辑:申琳琳)