

病态肥胖患者丙泊酚的药代动力学及麻醉应用研究进展

潘阳阳¹ 乔南南¹ 赵芳玉¹ 徐桂萍²

¹新疆医科大学, 乌鲁木齐 830000; ²新疆维吾尔自治区人民医院麻醉科, 乌鲁木齐 830001

通信作者: 徐桂萍, Email: xgpsyl@126.com

【摘要】 由于病态肥胖(morbidly obese, MO)患者药代动力学发生了改变,常用的静脉麻醉药物丙泊酚在麻醉诱导和麻醉维持阶段的药物用量计算方式与正常体重患者也有很大差异。根据近年国内外发表的有关文献对 MO 患者丙泊酚药代动力学的改变及其在 MO 人群中合适的用药剂量计算方式进行分析探讨,为今后的相关研究及合理安全用药提供参考。

【关键词】 丙泊酚; 病态肥胖; 药代动力学; 用药方法

基金项目: 新疆维吾尔自治区人民医院内科研基金(20160106)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.03.020

Recent progress in the pharmacokinetic and anesthetic application of propofol in morbidly obese patients

Pan Yangyang¹, Qiao Nannan¹, Zhao Fangyu¹, Xu Guiping²

¹Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; ²Department of Anesthesiology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China

Corresponding author: Xu Guiping, Email: xgpsyl@126.com

【Abstract】 Due to pharmacokinetic changes, morbidly obese (MO) patients often require a method to calculate propofol doses in anesthesia induction and maintenance, which is very different from normal weight patients. Based on the literature published in recent years at home and abroad, this paper analyzes the pharmacokinetics of propofol and appropriate dosage calculation methods in MO patients, so as to provide evidence for relevant research and rational use in the future.

【Key words】 Propofol; Morbidly obesity; Pharmacokinetics; Medication method

Fund program: Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital Internal Medicine Research Foundation(20160106)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.03.020

病态肥胖(morbidly obese, MO)指 BMI \geq 35 kg/m²。近年来进行的全球人群体重调查发现,在世界范围内 MO 患者人口数量日益增长,而中国成为了全球 MO 人口最多的国家之一^[1]。丙泊酚作为一种短效静脉麻醉药,由于其具有起效快、苏醒迅速、持续输注后无蓄积等优点,常作为麻醉诱导和维持的首选药,广泛用于临床麻醉。目前临床上丙泊酚多采用单次给药进行麻醉诱导或靶控输注(target controlled infusion, TCI)给药进行麻醉术中维持。由于 MO 患者的丙泊酚药代动力学发生了改变,同时以药代动力学为基础的临床用药方式也有了很大改变^[2]。因此,有必要对近年来国内外有关 MO 患者丙泊酚药代动力学特点及临床应用的研究进行分析,以便于指导临床更精准地使用。

1 MO 患者的丙泊酚药代动力学

现有文献中的丙泊酚药代动力学模型大多是从特定的人群或麻醉技术发展而来,常被用来预测药物浓度,计算靶控给药时的输注速度,不同人群和不同临床情况下药代动力学模型的准确性存在显著差异。多中心研究表明在正常体型人群中有关丙泊酚药代动力学模型为三室模型:一个中央室,两个外周室。然而有关 MO 人群的药代动力学研究指出,在 MO 患者中丙泊酚药代动力学模型更符合两室模型:一个中央室,一个外周室^[3]。由于 MO 患者通过增加表观分布容积和清除率(clearance, CL)来改变丙泊酚的药代动力学,从而对麻醉诱导剂量和麻醉维持阶段血药浓度预测的准确性造成影响,因此本

文着重对表观分布容积和 CL 两个参数进行阐述。

在人体中,内脏、瘦组织和脂肪组织的血流量分别占心排血量的 73%、22%和 5%^[4],且在 MO 患者增加的总体重 (total body weight, TBW) 中瘦体重 (lean body weight, LBW) 增加量占较大比例,因此 MO 患者心排血量的增加主要与 LBW 密切相关^[5]。另外,有研究表明 MO 患者心排血量及绝对循环容量的显著增加使表观分布容积增大^[6]。Dong 等^[3]和 Albertin 等^[7]指出 MO 患者与正常体重患者的丙泊酚中央室分布容积(V1)虽然相同,但外周室分布容积(V2)较正常体重患者增加 156%~180%,达 73.2~84.2 L。

MO 患者心排血量的增加同样可造成体内 CL 增加^[3],但 van Kralingen 等^[8]对 MO 患者进行药代动力学研究证明, TBW 才是中央室 CL 的最主要影响因素,另外丙泊酚的代谢和清除也受到 MO 患者肝肾功能改变的影响^[9],因此对肝肾功能正常的 MO 患者来说,药物 CL 与 TBW 呈正相关性的非线性增加^[10-11]。有研究证明 MO 患者丙泊酚的中央室 CL 比正常患者高 223%~243%,达 9.15~10.00 L/min,并且相关文献得出中央室 CL 与正常患者 TBW 的相关方程式 $CL=2.33 \text{ L/min} \times (TBW/70)^{0.72}$ ^[3,8]。

2 MO 患者丙泊酚用量计算方式

考虑到 MO 患者的病理和生理改变(身体组成成分和比例的改变、心排血量的改变等),除了 TBW 及 BMI 外,常用的用药剂量计算方式还有以下几种:

LBW: $LBW_{男} = 9.720 \times TBW / (6.680 + 216 \times BMI)$;
 $LBW_{女} = 9.720 \times TBW / (8.780 + 244 \times BMI)$ 。

理想体重(ideal body weight, IBW): $IBW_{男} = 50 + 2.3 \times (H/2.54 - 60)$; $IBW_{女} = 45.5 + 2.3 \times (H/2.54 - 60)$ 。其中 H 为臀围。

调整体重(corrected body weight, CBW): $CBW = IBW + [0.4 \times (TBW - IBW)]$ 。

无脂肪体重(fat free weight, FFM): $FFM_{男} = (9.27 \times 10^3 \times TBW) / (6.68 \times 103 + 216 \times BMI)$; $FFM_{女} = (9.27 \times 10^3 \times TBW) / (8.78 \times 103 + 244 \times BMI)$ 。

3 MO 患者的麻醉诱导

3.1 麻醉诱导期间丙泊酚药代动力学特点

丙泊酚静脉注射进血液后可在体内迅速再分布,使丙泊酚血药浓度很快下降。由于丙泊酚属于脂溶性药物,具有很强的亲脂性,因此在其进入体

内后能首先从血液迅速分布到血管、脂肪含量较高的组织(包括脑、心、肺等),而向血流灌注缺乏区(如骨骼、肌肉等)的分布较为缓慢。因此丙泊酚作为麻醉诱导药,单次用药后起效速度较快。

MO 患者由于较正常体重人群心排血量绝对增加,造成了影响丙泊酚早期分布的药代动力学改变^[5-6,12]。Albertin 等^[7]研究证明丙泊酚初始分布容积是相同的。但由于 MO 患者的绝对血流量更大,在 MO 患者的麻醉诱导中需要更高剂量的丙泊酚。然而,基于 TBW 的诱导剂量会导致危险的并发症,丙泊酚对心血管有着消极的抑制反应^[13]。

3.2 麻醉诱导期间推荐用药方式

MO 患者的丙泊酚最佳诱导剂量标准仍未解决。麻醉诱导可以按 FFM、IBW、CBW、LBW、TBW 或 TBW 的 60%等方法计算 MO 患者的丙泊酚(2 mg/kg)剂量^[5]。van Kralingen 等^[14]通过观察在 MO 患者中分别使用 TBW 与 LBW 两种给药方式进行麻醉诱导造成的 BIS 和血流动力学参数变化发现,采用 TBW 计算丙泊酚诱导用量时,血压下降过低^[15],采用 LBW 计算丙泊酚诱导用量时心血管稳定性更优。因此目前临床更多推荐以 LBW 作为计算 MO 患者丙泊酚麻醉诱导剂量方式^[16]。

然而 Ingrande 等^[5]和 Friesen^[17]研究发现,以 LBW 作为标准计算用量低估了麻醉诱导所需的丙泊酚量,虽能减轻麻醉诱导期间的心血管抑制,但麻醉深度的不足增加了麻醉风险^[18-19]。2015 年,爱尔兰医师协会在围手术期管理指南中同样指出,MO 患者应该使用 LBW 作为估计药物剂量的标准,但同时指出为了避免诱导剂量的不足,应在 LBW 的基础上上调一定比例。Janmahasatian 等^[20]和 Friesen 等^[21]的研究发现,以 LBW 为基础上调比例 1.233(男性)或 1.526(女性)后得到一个介于 LBW 与 TBW 之间的 CBW,可以较好地平衡诱导时麻醉药剂量不足与心血管稳定性的问题。因此 MO 患者进行麻醉诱导时应以 LBW 为标准并在这标准上进行上调。另外,虽然目前已有的研究暂不支持使用 BIS 估算及指导麻醉药的剂量^[22],但 BIS 达到 50 时可大大减少麻醉诱导期间心血管不良反应的发生^[23-25]。因此如有条件可考虑在麻醉深度监测下对 MO 患者进行麻醉诱导。

4 MO 患者麻醉维持

4.1 TCI 系统主要影响因素及模型

TCI 系统是否稳定和准确的关键取决于药代动

力学模型的选择是否适用于当前的人群。丙泊酚 TCI 系统的药代动力学模型主要有:Tackley、Marsh、Shuttler、Dyck and Shafer 和 Schnider 5 种。其中 Tackley、Marsh 及 Dyck and Shafer 经过多次不同的临床试验评估发现,这 3 种模型的绝对运作中位误差(MDAPE,表示系统精确度,是实测浓度与预计浓度的误差)相似,但 Marsh 模型在麻醉诱导早期(输注开始后 20 min)和麻醉结束的清除阶段(输注结束后 20 min)有更高的精确度,其早期和麻醉结束时的运作中位误差(MDPE,表示系统的偏离性,是偏离预期浓度的误差)分别为 5.7%和-6.0%^[26],因此 Marsh 模型是商业化便携式丙泊酚 TCI 系统最常用的模型之一。然而 Marsh 模型在最初建立时,研究人群并不包括 MO 人群,因此其在 MO 人群中应用的可行性是未知的。

4.2 麻醉维持期间丙泊酚药代动力学特点

目前为止,所有研究都证明在 MO 人群中不论以何种体重指标应用于现有的 TCI 模型,均不能提高其预测性能^[7,27]。MO 患者心排血量的增加强烈影响丙泊酚的早期分布,因此对于 MO 患者麻醉维持初期阶段 TCI 系统更难预测真实的血药浓度。

既往有研究认为,MO 患者在麻醉维持阶段的药物 CL 与 LBW 相关^[5,12]。van Kralingen 等^[8]在 MO 患者丙泊酚的药代动力学研究中证明,麻醉维持阶段 TBW 才是药物 CL 的主要决定因素。持续静脉输注丙泊酚状态下,MO 人群随着体重的增加,表观分布容积和 CL 亦增加,并且与 TBW 呈正相关^[8]。

4.3 麻醉维持期间推荐用药方式

Albertin 等^[7,28]对 20 例平均 BMI 49.1 kg/m² 的 MO 患者分别采用 CBW 与 TBW 作为 Marsh 模型 TCI 系统的体重输入项,通过对比两组的运作中位误差、绝对运作中位误差、摆动度(Wobble,表示运作误差的易变性)后发现,CBW 组的 MDPE、MDAPE、Wobble 分别为-32.6%、33.1%、5.9%,而 TBW 组分别为-6.21%、23.60%、7.96%。证明了 CBW 用于 Marsh 模型的 TCI 系统可以长时间保持血药浓度的稳定。但其准确性较差,系统预测浓度明显低于血浆实测浓度。而当以 TBW 作为体重输入项运用于丙泊酚 TCI 系统时,系统的准确性较高并且在临床可接受范围(MDPE 为 10%~20%、MDAPE 为 20%~40%)。de la Fuente 等^[15]在对一 MO 患者进行试验时同样验证了这一点。Cortínez 等^[11]和 Diepstraten 等^[29]发现按 TBW 维持给药丙泊酚清除与正常成年人相似,优于按 LBW、IBM 和 FFM 给药。

TCI 系统在 MO 患者中按 TBW 作为体重输入项设置效应室浓度后,其所预测的血药浓度明显低于实际测量的真实血药浓度,可导致 MO 患者丙泊酚过量的可能^[3,30]。由于在完善的麻醉深度和血流动力学监测下,MO 患者不会出现明显的术中知晓和血压、心率大幅波动的表现^[31-32],因此 MO 患者在麻醉维持时应推荐使用基于 Marsh 模型的 TCI 泵,以 TBW 作为体重输入项进行设置,适当下调所设置的效应室浓度,并在完善的 BIS 监测和血流动力学监测下进行。

5 总 结

MO 对药代动力学造成了改变,根据正常人群制定的丙泊酚使用方法已不适用于 MO 人群。在选择丙泊酚用药方案时必须把肥胖造成的影响考虑进去。目前临床上在 MO 患者使用丙泊酚进行麻醉时,诱导期间药物用量计算依靠改变药物计算方式,采用 LBW 并且上调一定比例达到合适的用药量。麻醉维持期间使用 Marsh 药代动力学模型的 TCI 泵予以 TBW 作为体重输入项进行丙泊酚 TCI,依靠适当下调设置的 TCI 浓度达到合适的血药浓度。然而仍然存在着麻醉深度过深和丙泊酚使用过量等问题,必须在完善的 BIS 监测和血流动力学监测下才能保障患者的安全。因此为了更好地满足临床需要,有必要进一步对 MO 人群的丙泊酚药代动力学进行研究,以便指导临床用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gaszyński T, Czarnik K, Łaziński Ł, et al. Dexmedetomidine for attenuating haemodynamic response to intubation stimuli in morbidly obese patients anaesthetised using low -opioid technique: comparison with fentanyl-based general anaesthesia[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2016, 48 (5): 275-279. DOI:10.5603/AIT.a2016.0058.
- [2] Cortínez LI, De la Fuente N, Eleveid DJ, et al. Performance of propofol target-controlled infusion models in the obese: pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis[J]. *Anesth Analg*, 2014, 119(2): 302-310. DOI:10.1213/ane.0000000000000317.
- [3] Dong D, Peng X, Liu J, et al. Morbid obesity alters both pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol: dosing recommendation for anesthesia induction [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44 (10): 1579-1583. DOI:10.1124/dmd.116.071605.
- [4] Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity [J]. *Int J Obes*, 1983, 7(2): 99-107.
- [5] Ingrande J, Brodsky JB, Lemmens HJ. Lean body weight scalar

- for the anesthetic induction dose of propofol in morbidly obese subjects [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113 (1): 57-62. DOI:10.1213/ANE.0b013e3181f6d9c0.
- [6] Avram MJ, Krejcie TC. Using front-end kinetics to optimize target-controlled drug infusions [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(5): 1078-1086.
- [7] Albertin A, Poli D, La Colla L, et al. Predictive performance of 'Servin's formula' during BIS-guided propofol-remifentanyl target-controlled infusion in morbidly obese patients [J]. *Br J Anaesth*, 2007, 98(1): 66-75. DOI:10.1093/bja/ael321.
- [8] van Kralingen S, Diepstraten J, Peeters MY, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50 (11): 739-750. DOI:10.2165/11592890-000000000-00000.
- [9] Aubert J, Begriche K, Knockaert L, et al. Increased expression of cytochrome P450 2E1 in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and pathophysiological role[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(10): 630-637. DOI:10.1016/j.clinre.2011.04.015.
- [10] McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, et al. Encouraging the move towards predictive population models for the obese using propofol as a motivating example[J]. *Pharm Res*, 2009, 26 (7): 1626-1634. DOI:10.1007/s11095-009-9873-7.
- [11] Cortínez LI, Anderson BJ, Penna A, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105 (4): 448-456. DOI:10.1093/bja/aeq195.
- [12] Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM, et al. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 82(5): 505-508. DOI:10.1038/sj.clpt.6100381.
- [13] Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations[J]. *J Clin Anesth*, 2005, 17(2): 134-145. DOI:10.1016/j.jclinane.2004.01.009.
- [14] van Kralingen S, Diepstraten J, van de Garde EM, et al. Comparative evaluation of propofol 350 and 200 mg for induction of anaesthesia in morbidly obese patients: a randomized double-blind pilot study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(6): 572-574. DOI:10.1097/EJA.0b013e328335468a.
- [15] de la Fuente NF, Puga VA, Cortínez LI, et al. The effective effect-site propofol concentration for induction in morbidly obese patients using total body weight with a new pharmacokinetic model [J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(1): 283-284. DOI:10.1213/ANE.0b013e318290c7d8.
- [16] Friesen JH. Propofol induction: normalizing the dose in morbidly obese patients[J]. *Can J Anaesth*, 2017, 64(5): 456-460. DOI:10.1007/s12630-017-0854-8.
- [17] Friesen JH. Lean body weight is not a weight scalar for estimating drug doses in morbid obesity [J]. *Obes Surg*, 2015, 25(8): 1496-1497. DOI:10.1007/s11695-015-1758-8.
- [18] Pandit JJ, Cook TM. Appropriate dosing of lipid-soluble anaesthetics in obese patients: NAP5 recommendations [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(1): 141-142. DOI:10.1093/bja/aev176.
- [19] Friesen JH. Lean-scaled weight: a proposed weight scalar to calculate drug doses for obese patients[J]. *Can J Anaesth*, 2013, 60(2): 214-215. DOI:10.1007/s12630-012-9835-0.
- [20] Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, et al. Quantification of lean bodyweight [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44 (10): 1051-1065. DOI:10.2165/00003088-200544100-00004.
- [21] Friesen JH. Estimating the induction dose of propofol in morbid obesity: striking a happy medium[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 116(5): 730-731. DOI:10.1093/bja/aew075.
- [22] Chiravuri D, Owusu-Bediako K, Nafiu OO. Optimal propofol induction dose in morbidly obese patients: bispectral index guidance is not the answer[J]. *Can J Anaesth*, 2018, 65(8): 961-962. DOI:10.1007/s12630-018-1134-y.
- [23] Subramani Y, Riad W, Chung F, et al. Optimal propofol induction dose in morbidly obese patients: A randomized controlled trial comparing the bispectral index and lean body weight scalar [J]. *Can J Anaesth*, 2017, 64(5): 471-419. DOI:10.1007/s12630-017-0852-x.
- [24] Gürses E, Sungurtekin H, Tomatir E, et al. Assessing propofol induction of anesthesia dose using bispectral index analysis[J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(1): 128-131.
- [25] Arya S, Asthana V, Sharma JP. Clinical vs. bispectral index-guided propofol induction of anesthesia: A comparative study[J]. *Saudi J Anaesth*, 2013, 7(1): 75-79. DOI:10.4103/1658-354X.109819.
- [26] Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol[J]. *Anaesthesia*, 1998, 53(Suppl 1): 13-21.
- [27] La Colla L, Albertin A, La Colla G, et al. Predictive performance of the 'Minto' remifentanyl pharmacokinetic parameter set in morbidly obese patients ensuing from a new method for calculating lean body mass [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(2): 131-139. DOI:10.2165/11317690-000000000-00000.
- [28] Albertin A, La Colla G, La Colla L, et al. Effect site concentrations of remifentanyl maintaining cardiovascular homeostasis in response to surgical stimuli during bispectral index guided propofol anesthesia in seriously obese patients [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2006, 72(11): 915-924.
- [29] Diepstraten J, Chidambaram V, Sadhasivam S, et al. Propofol clearance in morbidly obese children and adolescents: influence of age and body size[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(8): 543-551. DOI: 10.1007/BF03261930.
- [30] Tachibana N, Niiyama Y, Yamakage M. Evaluation of bias in predicted and measured propofol concentrations during target-controlled infusions in obese Japanese patients: an open-label comparative study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2014, 31 (12): 701-707. DOI:10.1097/eja.0000000000000154.
- [31] Bergland A, Gislason H, Raeder J. Fast-track surgery for bariatric laparoscopic gastric bypass with focus on anaesthesia and peri-operative care. Experience with 500 cases [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52 (10): 1394-1399. DOI:10.1111/j.1399-6576.2008.01782.x.
- [32] van Kralingen S, van de Garde EM, van Dongen EP, et al. Maintenance of anesthesia in morbidly obese patients using propofol with continuous BIS-monitoring: a comparison of propofol-remifentanyl and propofol-epidural anesthesia [J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2011, 62(2): 73-82.