

右美托咪定经鼻给药在胸腔镜肺叶切除术中的疗效观察

孙素花^{1,2}, 宋建防¹, 褚海辰¹, 王世端¹, 梁永新¹

(1. 青岛大学附属医院麻醉科, 山东 青岛 266000;

2. 成武县人民医院麻醉科, 山东 成武 274000)

摘要:目的 探讨不同剂量右美托咪定术前经鼻喷雾给药在胸腔镜下肺叶切除术患者中应用的安全性及有效性。方法 本研究为前瞻性随机双盲安慰剂对照临床研究, 选择 2017 年 6 月~12 月本院收治的 90 例 ASA I~II 级择期全麻下行胸腔镜下肺叶切除术患者, 随机分为三组: 麻醉诱导前 45 min 分别经鼻喷雾使用右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (D1 组)、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (D2 组) 和生理盐水 0.01 ml/kg (C 组)。观察患者用药后 15 min、30 min 及 45 min 的改良警觉镇静评分(MOAA/S), 记录麻醉诱导和气管插管前后血流动力学变化, 同时记录术后 PACU 停留时间以及躁动、恶心呕吐的发生情况。结果 D1、D2 组右美托咪定经鼻喷雾给药后 30 min 和 45 min 的 MOAA/S 评分及用药后 45 min 的 BIS 值显著低于 C 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); D1 与 D2 组间比较, D2 组给药后 30 min 的 MOAA/S 评分显著低于 D1 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 给药后 45 min D2 组的 BIS 值显著低于 D1 组, 但是两组 MOAA/S 评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。D1、D2 组患者诱导及气管插管前后心率、血压波动显著低于 C 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 术后躁动和恶心呕吐的发生率均低于 C 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。术后 PACU 停留时间比较三组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 右美托咪定经鼻喷雾术前给药可以安全有效地用于胸腔镜下肺叶切除术患者, 提供良好的术前镇静, 稳定围术期血流动力学, 降低术后躁动和恶心呕吐的发生率。与 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组比较, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定经鼻给药可以显著缩短镇静起效时间。

关键词: 右美托咪定; 经鼻给药; 胸腔镜肺叶切除术

中图分类号: R614

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.07.025

文章编号: 1006-1959(2018)07-0078-04

Efficacy of Dexmetomidine in Thoracoscopic Lobectomy by Nasal Administration

SUN Su-hua^{1,2}, SONG Jian-fang¹, CHU Hai-chen¹, WANG Shi-duan¹, LIANG Yong-xin¹

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China;

2. Department of Anesthesiology, Chengwu People's Hospital, Chengwu 274000, Shandong, China)

Abstract: Objective To evaluate the safety and efficacy of different doses of dexmetomidine in patients undergoing thoracoscopic lobectomy. Methods A prospective randomized double-blind placebo-controlled clinical study was conducted in 90 cases of ASA I~II undergoing thoracoscopic lobectomy under thoracoscopic anesthesia from June to December 2017. They were randomly divided into three groups: 45 minutes before anesthesia induction, dexmedetomidine 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (D1 group), 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (D2 group) and normal saline 0.01 ml/kg (group C) were administered by nasal spray. Observe the modified alert sedation score (MOAA/S) at 15 min, 30 min, and 45 min after medication, record the anesthesia induction and hemodynamic changes before and after tracheal intubation, and record the postoperative PACU retention time, as well as restlessness, nausea and vomiting. Results The MOAA/S scores of 30 min and 45 min after nasal spray and the BIS value of 45 min after administration in D1, D2 group were significantly lower than those in C group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); D1 and D2 group comparison, D2 group after 30 min of MOAA/S score was significantly lower than D1 group, the difference was statistically significant ($P<0.05$), the BIS value of 45 min D2 group was significantly lower than that of D1 group, but there was no significant difference in MOAA/S score between the two groups ($P>0.05$). The heart rate and blood pressure fluctuation of patients in group D1 and D2 before and after tracheal intubation were significantly lower than those in group C, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of restlessness and nausea and vomiting in group C was lower than that in group C, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in PACU residence time between the three groups ($P>0.05$). Conclusion The preoperative administration of dexmetomidine by nasal spray can be used safely and effectively in patients undergoing thoracoscopic lobectomy, providing good preoperative sedation, stabilizing perioperative hemodynamics, and reducing the incidence of restlessness and nausea and vomiting after operation. Compared with 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ group, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmetomidine could significantly shorten the onset time of sedation.

Key words: Dexmetomidine; Transnasal administration; Thoracoscopic lobectomy

作者简介: 孙素花 (1980.3-), 女, 山东成武县人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 麻醉药理与镇痛机制研究

通讯作者: 梁永新 (1973.3-), 男, 山东武城县人, 博士, 副教授, 科主任, 研究方向: 麻醉药理与镇痛机制研究

胸腔镜肺叶切除术患者术前均会产生不同程度的焦虑, 处于焦虑状态的患者交感神经兴奋, 血浆肾上腺素和去甲肾上腺素浓度增高, 常表现为心率增快, 血压升高, 消化器官运动减弱、免疫力及痛阈降

低等。为了减缓患者心理压力 and 焦虑情绪,术前除心理干预外常给予药物治疗,而传统的术前用药苯巴比妥类复合抗胆碱能药物需肌肉注射,增加了患者的疼痛及口干等不适,甚至加重患者的焦虑与恐惧。右美托咪定为选择性的 α_2 受体激动剂,有很好的镇静、镇痛和抗焦虑的作用。有研究^[1-3]表明高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂右美托咪定经鼻给药是一种安全、有效、无创的给药途径,但研究对象多为小儿手术患者,成人右美托咪定经鼻使用的相关研究较少。本研究拟探讨胸腔镜下肺叶切除术患者术前右美托咪定滴鼻用药的可行性和安全性,为临床使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 6 月~12 月本院收治的拟行胸腔镜下肺叶切除术的患者 90 例,患者年龄 50~70 岁,ASA I~II 级。研究已经过医院伦理委员会批准。排除:①合并鼻内疾病病史者及鼻毛过于丰富者;②患有房室传导阻滞及心动过缓者;③患有精神疾病及认知功能障碍者;④困难气道者;⑤体重指数(BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$;⑥拒绝签订知情同意书者。

1.2 方法 术前 1 d 访视患者,充分与患者及其家属沟通,介绍术前用药及麻醉情况,征得患者同意并签署知情同意书。采用前瞻性、双盲、随机、安慰剂对照研究,将手术患者随机均分为三组,术前 45 min 患者在诱导间取半卧位,肩下垫枕,头尽量后仰,采用双侧鼻孔交替喷雾给药的方法分别给予盐酸右美托咪定未稀释原液(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,国药准字 170729BC)1 $\mu\text{g/kg}$ (D1 组)、1.5 $\mu\text{g/kg}$ (D2 组)和生理盐水 0.01 ml/kg(C 组)。麻醉医生在滴鼻给药后 15 min、30 min 及 45 min 记录患者的 OAAS 评分。之后患者转入手术室,静滴乳酸钠林格注射液,常规监测心电图(ECG),心率(HR),平均动脉压(MAP),血氧饱和度(SpO_2),同时监测脑电双频指数(BIS)。麻醉诱导:依次静脉注射丙泊酚 2.0 mg/kg,顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg,舒芬太尼 0.3 $\mu\text{g/kg}$ 进行麻醉诱导,3 min 后进行双腔支气管插管,纤维支气管镜定位,胶带固定。机械呼吸,调节通气使 $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 维持在 35~40 mmHg。麻醉维持:间断静注舒芬太尼及顺式阿曲库铵。HR <45 次/min,每次给予阿托品 0.5 mg 提升心率,MAP 低于 60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或下降超过基础血压的 20%,每次给予麻黄素 10 mg,MAP 高于基础血压的 20%每次给予硝酸异山梨酯 0.2 mg,直至平稳。术毕

待自主呼吸恢复后给予新斯的明加阿托品拮抗肌松,待患者苏醒、潮气量、分钟通气量、咽喉反射符合拔管指征后拔除气管导管入恢复室。继续观察至 Steward 评分 ≥ 4 分,护送患者回病房。改良警觉镇静评分(MOAA/S)标准:警觉和清醒,对正常语调的呼名反应迅速为 5 分;对正常语调的呼名反应迟钝为 4 分;仅对大声呼名或反复呼叫有反应为 3 分;对轻微的推动或摇晃有反应为 2 分;仅对疼痛刺激有反应(斜方肌部位挤压)为 1 分;对疼痛刺激无反应为 0 分^[2]。

1.3 观察指标 记录给药前(T_0),给药 15min(T_1),给药 30min(T_2),给药 45min 即诱导前(T_3),诱导后(T_4)及气管插管后即刻(T_5)6 个时间点的 MAP、HR、 SpO_2 。记录 PACU 停留时间,苏醒期躁动、术后恶心呕吐的发生情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验,组内比较采用重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 三组患者性别、年龄、体重指数及手术时间等差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 三组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 男/女 | 年龄(岁) | 体重指数(kg/m^2) | 手术时间(min) |
|----|----|-------|------------------|-------------------------|--------------------|
| C | 30 | 16/14 | 60.91 \pm 8.62 | 24.01 \pm 2.05 | 118.43 \pm 13.72 |
| D1 | 30 | 16/14 | 59.72 \pm 8.43 | 25.24 \pm 2.11 | 121.23 \pm 14.94 |
| D2 | 30 | 15/15 | 59.62 \pm 8.94 | 24.53 \pm 2.41 | 119.82 \pm 12.28 |

2.2 镇静情况比较 与 C 组比较,D1、D2 组患者用药后 30min、45 min 的 MOAA/S 评分及诱导前的 BIS 值均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);D1 与 D2 组比较,用药后 30min MOAA/S 评分 D2 组显著低于 D1 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);用药后 45 min MOAA/S 评分两组差别无统计学意义($P > 0.05$),但是 BIS 值 D2 组显著低于 D1 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。另外,两组患者右美托咪定经鼻给药后均无呼吸抑制的发生。

表 2 MOAA/S 评分及 BIS 值($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | MOAA/S 评分(分) | | | BIS |
|------|----|-----------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | | 15 min | 30 min | 45 min | |
| C 组 | 30 | 5.01 \pm 0.03 | 5.01 \pm 0.01 | 5.01 \pm 0.02 | 95.21 \pm 3.42 |
| D1 组 | 30 | 4.82 \pm 0.22 | 4.25 \pm 0.41 ^a | 3.46 \pm 0.42 ^a | 86.13 \pm 3.43 ^a |
| D2 组 | 30 | 4.65 \pm 0.31 | 3.72 \pm 0.21 ^{ab} | 3.24 \pm 0.32 ^a | 78.45 \pm 3.21 ^{ab} |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 D1 组比较,^b $P < 0.05$

2.3 血流动力学比较 在血流动力学稳定方面,D1

组和 D2 组优于 C 组。C 组诱导后 HR、MAP 显著降低 ($P<0.05$), 而插管后 HR、MAP 显著升高 ($P<0.05$); D1、D2 组患者相对保持平稳 ($P>0.05$)。D1、D2 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.4 围术期不良事件发生率的比较 诱导前 D1、D2 组心动过缓的发生率高于 C 组, 但差异无统计学差

异 ($P>0.05$), 因患者 BP 正常且没有不适未进行处理。三组 PACU 停留时间差异无显著性 ($P>0.05$)。D1 和 D2 组苏醒期躁动及术后恶心、呕吐发生率显著低于 C 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 组间比较两组差异无显著性 ($P>0.05$), 见表 4。

表 3 三组 HR、MAP 比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

| 指标 | 组别 | T ₀ | T ₁ | T ₂ | T ₃ | T ₄ | T ₅ |
|------------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------------------|
| HR(次/min) | C 组 | 79.12±7.31 | 79.21±6.76 | 78.24±7.43 | 80.51±16.36 | 66.04±13.23 [#] | 96.72±13.23 [#] |
| | D1 组 | 80.13±6.52 | 73.45±7.03 | 72.72±6.31 | 70.32±6.83 | 63.96±13.02 | 72.87±14.95 ^a |
| | D2 组 | 79.34±6.85 | 72.76±6.42 | 69.53±5.48 | 68.81±7.22 | 62.94±9.76 | 70.77±9.15 ^a |
| MAP(mm Hg) | C 组 | 95.57±9.33 | 94.28±7.43 | 93.21±7.13 | 92.34±7.16 | 70.77±6.45 [#] | 112.37±10.76 [#] |
| | D1 组 | 94.01±9.12 | 91.66±6.54 | 87.34±7.56 | 86.37±8.19 | 82.87±7.36 ^a | 85.65±8.33 ^a |
| | D2 组 | 94.45±8.64 | 90.19±7.21 | 86.22±7.04 | 85.95±8.56 | 83.38±6.74 ^a | 86.57±7.13 ^a |

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与 T₃ 比较, [#] $P<0.05$

表 4 围术期不良事件发生率的比较 ($\bar{x}\pm s, n(\%)$)

| 组别 | n | 心动过缓 | PACU 停留时间(min) | 术后躁动 | 恶心、呕吐 |
|------|----|----------|----------------|-----------------------|-----------------------|
| C 组 | 30 | 3(10.00) | 49.92±11.2 | 5(16.67) ^a | 4(13.33) ^a |
| D1 组 | 30 | 5(16.67) | 42.95±9.41 | 1(3.33) ^a | 1(3.33) ^a |
| D2 组 | 30 | 6(20.00) | 43.73±10.61 | 0 | 1(3.33) |

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$

3 讨论

鼻粘膜血管丰富, 单位组织血流量与肝脑等重要器官的血流量相当^[4], 药物可通过鼻黏膜上皮及嗅神经吸收避免血脑屏障直接到达中枢神经系统, 亦可经鼻粘膜血管吸收入血产生全身效应, 避免肝脏的首过消除, 提高生物利用度。但药物的吸收程度受多种因素影响, 最重要的因素是药物在鼻腔的位置和黏膜纤毛清除率。雾化器的优点是喷出的雾滴较细, 在鼻腔内分布均匀, 增加药物与粘膜的接触面积, 降低纤毛清除率, 吸收快, 从而能有效提高生物利用度。

右美托咪定是高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 具有较强的镇静、镇痛、抗焦虑、抗交感作用, 无明显呼吸抑制。其镇静作用类似于自然睡眠的非快速动眼相, 具有“清醒镇静”的特点。有研究证明^[2-3]右美托咪定术前经鼻给药方便, 无异味, 无粘膜刺激, 有较好的耐受性, 避免了静脉穿刺和肌肉注射的有创操作, 是除口服外的另一种安全、有效、无创的给药途径。右美托咪定经鼻给药被快速吸收, 血浆浓度达峰值时间为 38 min(15~60 min), 生物利用度约为 65%。Yuen^[5]等的一项双盲交叉研究表明 1~1.5 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定经鼻给药 45~60 min 后表现出明显的镇静作用, 90~105 min 后镇静作用达峰值。本研究证实术前 45 min 右美托咪定经

鼻喷雾给药患者耐受性良好, 表现出良好的镇静状态, 对循环影响轻微, 无心血管事件发生, 无呼吸抑制表现。

术前焦虑明显增加患者心脑血管意外风险, 增加术中麻醉药用量及术后苏醒期躁动发生率。本研究发现, 在麻醉诱导前 45 min 经鼻喷雾给予 1~1.5 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定能明显降低焦虑患者的镇静评分, 缓解焦虑状态。经鼻给药约 45 min BIS 值降至 85, 部分患者虽然表现出睡意但对询问, 指令等反应敏捷, 且 BIS 值在正常语言刺激下迅速提高, 这充分体现了右美托咪定清醒镇静的特点。本研究发现右美托咪定 1.5 $\mu\text{g/kg}$ 经鼻给药后 30 min M0AA/S 评分显著低于 1.0 $\mu\text{g/kg}$ 给药组患者, 45 min 后两组 M0AA/S 评分及 BIS 值无统计学差异。可见 1.5 $\mu\text{g/kg}$ 的右美托咪定能显著缩短镇静的起效时间。本研究与王殊秀^[6]等研究结果不同, 考虑与用药方式、观察时间及研究对象不同有关。

全身麻醉诱导后因麻醉药的心血管抑制作用表现出血压的明显下降, 但是喉镜置入和双腔支气管导管插入这种强烈的伤害性刺激往往导致机体交感神经兴奋, 表现出心率和血压的急剧升高, 以往研究^[7]表示有 10%~18% 的患者气管插管时发生缺血性 ST 改变, 这种循环的剧烈波动增加了患者心脑血管意外事件发生的风险。本研究发现术前右美托咪定经

鼻喷雾给药能够很好地起到稳定血流动力学的作用,既能避免诱导后低血压的发生,又能有效地抑制气管插管引起的血压和心率的升高。这与以往右美托咪定静脉应用的研究结果一致^[6,8]。

胸科手术全麻苏醒期躁动及恶心呕吐是较为常见的并发症之一。术后躁动及恶心呕吐发作严重时,可引起心脑血管并发症或意外伤害等不良后果。本研究显示,右美托咪定术前经鼻给药能够显著减少胸腔镜肺叶切除术患者术后躁动及恶心呕吐的发生,这与术毕右美托咪定仍保持一定的血药浓度,继续发挥其镇静、镇痛作用有关。另外,麻醉诱导前 45min 经鼻喷雾给予 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定观察期间未引起明显的心动过缓,低血压,高血压,呼吸抑制等不良反应。

综上所述,术前右美托咪定经鼻给药不仅可以减轻胸腔镜肺叶切除术患者的焦虑情绪,提供良好的术前镇静,而且可以稳定围术期血流动力学,有效避免诱导后麻醉药物所致的心血管抑制及插管后导致的强烈应激反应。同时,降低了患者术后躁动和恶心呕吐的发生率,是一种安全便捷的用药途径,值得临床推广使用。

参考文献:

[1]Iirola T,Vilo S,Manner T,et al.Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration [J].European Journal of Clinical Pharmacology,2011,67(8):825-831.

[2]MekitarianFilho E,Robinson F,deCarvalho WB,et al.Intranasaldexmedetomidine for sedation for pediatric computed tomography imaging [J].The Journal of Pediatrics,2015,166 (5): 1313-1315.

[3]Nooh N,Sheta SA,Abdullah WA.Intranasal atomized dexmedetomidine for sedation during third molar extraction[J]. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,2013,42 (7):857-862.

[4]Bailey AM,Baum RA,Horn K,et al.Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department[J].J Emerg Med,2017,53(1):38-48.

[5]Yuen VM,Irwin MG,Hui TW,et al.A double-blind, crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine[J].Anesth Analg,2007,105(2):374-380.

[6]王殊秀,孙焱荒,王异,等.右美托咪定经鼻滴注对脊柱手术患者围术期血流动力学变化及镇静作用的临床研究[J].现代生物医学进展,2017,17(23):4462-4465.

[7]Matot I,Sichel JY,Yofe V,et al.The effect of clonidine pre-medication on hemodynamic responses to microlaryngoscopy and rigid bronchoscopy[J].Anesth Analg,2000,91(4):828-833.

[8]Wang SS,Zhang MZ,Sun Y,et al.The sedative effects and the attenuation of cardiovascular and arousal responses during anesthesia induction and intubation in pediatric patients:a randomized comparison between two different doses of preoperative intranasal dexmedetomidine[J].Paediatr Anaesth,2014,24(3):275-281.

收稿日期:2018-1-23;修回日期:2018-2-28

编辑/成森