

·药物与临床·

咪达唑仑滴鼻用于新生儿腰椎穿刺镇静的有效性和安全性

王永明,王荣,马丽

(银川市妇幼保健院新生儿科,宁夏银川 750004)

摘要:目的 观察咪达唑仑滴鼻用于新生儿腰椎穿刺前镇静的有效性和安全性。方法 选取2019年8月~2020年2月银川市妇幼保健院新生儿科收治的需行腰椎穿刺术的足月新生儿104例,随机分为实验组和对照组,各52例。实验组在行腰椎穿刺前经鼻滴入咪达唑仑,对照组经鼻腔滴入等量生理盐水。比较两组患儿N-PASS镇静、疼痛评分、腰椎穿刺成功率、损伤率、腰椎穿刺前后平均动脉压、心率及经皮血氧饱和度的变化。结果 实验组操作时镇静评分、穿刺成功率高于对照组,镇痛评分、损伤率低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);实验组穿刺后MAP及HR低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组穿刺后 SpO_2 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 咪达唑仑0.2 mg/kg滴鼻用于新生儿腰椎穿刺时镇静、镇痛效果较好,安全性较高,且对呼吸、循环无明显影响。

关键词:咪达唑仑;滴鼻;腰椎穿刺;新生儿

中图分类号:R722.1

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.06.041

文章编号:1006-1959(2021)06-0157-03

The Effectiveness and Safety of Midazolam Nasal Drops for Lumbar Puncture Sedation in Neonates

WANG Yong-ming, WANG Rong, MA Li

(Department of Neonatology, Yinchuan Maternal and Child Health Hospital, Yinchuan 750004, Ningxia, China)

Abstract: Objective To observe the effectiveness and safety of midazolam nasal drops for sedation before lumbar puncture in newborns. Methods A total of 104 full-term newborns who were required to undergo lumbar puncture and were admitted to the Department of Neonatology of Yinchuan Maternal and Child Health Hospital from August 2019 to February 2020 were randomly divided into experimental group and control group, with 52 cases in each group. The experimental group was instilled midazolam through the nose before lumbar puncture, and the control group was instilled the same amount of normal saline through the nose. The changes of N-PASS sedation, pain score, success rate of lumbar puncture, injury rate, average arterial pressure before and after lumbar puncture, heart rate and percutaneous oxygen saturation were compared between the two groups of children. Results The sedation score and puncture success rate of the experimental group during operation were higher than those of the control group, and the analgesia score and injury rate were lower than those of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); After puncture, the MAP and HR of the experimental group were lower than those of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); There was no statistically significant difference in SpO_2 between the two groups after puncture ($P>0.05$). Conclusion Midazolam 0.2 mg/kg nasal drops is effective in sedation and analgesia during lumbar puncture of newborns, and it is safe and has no obvious effect on breathing and circulation.

Key words: Midazolam; Nasal drops; Lumbar puncture; Newborn

腰椎穿刺(lumbar puncture)是新生儿科常见的有创操作之一,操作过程中常引起新生儿疼痛哭闹及生命体征变化,导致穿刺失败和(或)局部损伤的发生率增高。因此在行新生儿有创操作前适当的镇静及镇痛是必要的。由于新生儿呼吸、循环系统发育不完善,静脉给予咪达唑仑可能引起呼吸、循环抑制等不良反应^[1]。目前国内外已有少量研究报道^[2-5]经鼻滴入咪达唑仑用于麻醉、气管插管、影像学检查等操作,取得了良好的镇静、镇痛效果。但用于新生儿腰椎穿刺的效果及安全性文献报道少见。本研究使用咪达唑仑滴鼻对新生儿腰椎穿刺前的镇痛效果及安全性做评价,以寻找一种安全有效的镇痛、镇静方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取银川市妇幼保健院2019年8月~2020年2月收治的120例有腰椎穿刺指征患儿,16例拒绝加入,最终纳入104例,与监护人签署知情同意书后,按照计算机随机数字表法分为实验

组和对照组,每组各52例。实验组男29例,女23例;对照组男27例,女25例。纳入标准:①符合腰椎穿刺指征^[6];②胎龄37~42周;③出生体重大于2500 g且为适于胎龄儿;④同意腰椎穿刺术。排除标准:①先天性发育畸形患儿,如先天性心脏病、中枢神经系统发育畸形等;②心率失常及失代偿性休克;③呼吸系统疾病且经皮血氧饱和度低于95%;④出生时窒息及有产伤的患儿。本研究经医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法 两组患儿均于术前30 min给与足量配方奶或母乳喂养,术前均给予心电监护(监护仪名称:PHILIPS IntelliVue MP5),通过心电图读取心率,使用Ⅲ号PHILIPS袖带测量右上肢平均动脉压,用脉氧仪(Masimo)测量右前臂血氧饱和度。实验组术前10~15 min由指定的护士经鼻腔滴入咪达唑仑0.2 mg/kg(江苏恩华药业股份有限公司,批号:20190403 国药准字:H10980025;规格:2 ml:10 mg);对照组术前10~15 min由同一位护士经鼻腔滴入同实验组等量的生理盐水。患儿熟睡后由固定的一位操作熟练的医师用7号头皮针选腰4~5或腰3~4椎间隙行腰

作者简介:王永明(1980.6-),男,宁夏固原人,硕士,副主任医师,主要从事新生儿呼吸系统、神经系统相关疾病的研究

椎穿刺术,操作过程中由已熟练掌握新生儿镇静评分的护士行镇静、镇痛评分。

1.3 观察指标 记录两组患儿性别、出生体重、胎龄、年龄、穿刺成功例数、穿刺损伤例数,记录穿刺前后平均心率、平均动脉压、血氧饱和度(前后各测量2次,分别取平均值)。

1.4 评价标准

1.4.1 镇静、镇痛效果评估 采用新生儿疼痛、躁动及镇静评估量表(N-PASS)^[7]评估镇静、镇痛效果,N-PASS分为镇静和疼痛/躁动二大项目,每个项目共有五个条目,包括哭泣、易惹兴奋、行为状态、面部表情、肢体活动肌张力、生命体征。镇静项目每个条目评分为-2~0分,总分-10~0分,分数的绝对值越大,镇静程度越深;疼痛/躁动项目每个条目评分为0~2分,总分0~10分,分数越大,疼痛程度越重。

1.4.2 腰椎穿刺损伤的判定标准 穿刺过程中有肉眼可见血液认定为有损伤,否则无损伤。

1.4.3 穿刺成功判定标准 穿刺过程中可见脑脊液流

出并成功留取脑脊液标本可判定为穿刺成功。

1.5 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行数据统计分析,对正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;对非正态分布的计量资料以 $[M(Q_{25}, Q_{75})]$ 表示,采用秩和检验;计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较 两组患儿性别、出生体重、孕周及年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 两组 N-PASS 镇静、镇痛评分、腰椎穿刺成功率、损伤率比较 实验组镇静评分、穿刺成功率高于对照组,镇痛评分、损伤率低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组穿刺前后 MAP、HR 及 SpO₂ 比较 实验组穿刺后 MAP 及 HR 均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组穿刺后 SpO₂ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表1 两组一般情况比较 $(\bar{x} \pm s, n(\%))$

组别	n	男性	出生体重(g)	胎龄(周)	年龄(h)
实验组	52	29(55.80)	3607.60±337.75	39.31±0.95	50.50±22.02
对照组	52	27(51.90)	3628.94±286.92	39.25±0.81	50.32±20.21
统计值		$\chi^2=0.155$	$t=-0.347$	$t=0.330$	$t=0.042$
P		0.693	0.729	0.742	0.967

表2 两组 N-PASS 镇静、疼痛评分、腰椎穿刺成功率、损伤率比较 $[M(Q_{25}, Q_{75}), n(\%)]$

组别	n	镇静评分	疼痛评分	成功率	损伤率
实验组	52	-3(-2, -4)	4(3, 4)	49(94.23)	5(9.62)
对照组	52	-2(-1, -3)	8(7, 8)	42(80.77)	15(28.85)
统计值		$Z=-3.379$	$Z=-8.282$	$\chi^2=4.308$	$Z=6.190$
P		0.001	0.000	0.000	0.013

表3 两组穿刺前后 MAP、HR 及 SpO₂ 比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	MAP(mmHg)		HR(次/min)		SpO ₂ (%)	
		穿刺前	穿刺后	穿刺前	穿刺后	穿刺前	穿刺后
实验组	52	47.10±3.08	47.44±2.87	142.85±11.12	142.10±11.00	97.15±1.33	96.27±1.54
对照组	52	46.71±2.77	50.83±3.17	140.62±12.53	149.52±10.68	97.29±1.18	96.00±1.31
t		0.670	-5.702	0.960	-3.491	-0.398	0.228
P		0.505	0.000	0.339	0.001	0.691	0.820

3 讨论

咪达唑仑为1,4-苯二氮卓类化合物,具有抗焦虑、镇静、顺行性遗忘等作用,该药在其针剂pH值3.5~4.0时环状结构为开环状,呈水溶性,在鼻腔黏膜的生理pH值作用下,其环状结构转变为闭环状,脂溶性增加,能够快速通过血脑屏障进入中枢神经系统,抑制人类胶质细胞谷氨酸载体的反向转运,从而减少谷氨酸的释放,具备快速起效的临床特点。有研究^[8]报道咪达唑仑鼻腔给药平均生物利用度为83.0%,表明咪达唑仑鼻腔给药后吸收完全。咪达唑

仑起效快,不良反应少,咪达唑仑滴鼻作为一种无创镇静方法,已广泛用于术前及影像学检查时镇静及抗惊厥治疗,均取得了良好的效果^[9-11]。

本次研究发现,给予咪达唑仑0.2 mg/kg滴鼻有良好的镇静及镇痛效果。在镇静方面,实验组和对照组镇静效果评分显示N-PASS中位数分别为-2及-3分;在镇痛方面,实验组N-PASS评分中位数为4分,而对照组评分中位数为8分,低于对照组。这与魏巍、Alp H、Buonsenso D等^[3,14,15]研究结果一致。此外,使用咪达唑仑滴鼻能提高腰椎穿刺的成功率,减

少损伤率,在其他研究中尚未提及。这与咪达唑仑的镇静及镇痛作用有关,患儿在用药后处于睡眠状态,更容易摆放合适的体位,穿刺时疼痛感减弱,从而使烦躁及活动减少,更容易提高其腰椎穿刺的成功率,减少损伤,避免因穿刺失败或损伤需再次手术。本次研究还发现,与使用等量生理盐水(对照组)比较,使用咪达唑仑 0.2 mg/kg 滴鼻镇静后患儿平均动脉压、心率及经皮血氧饱和度无明显变化;而对照组术后平均动脉压升高,心率增快。表明使用咪达唑仑滴鼻对生命体征无明显影响。Baleine J 等^[2]对 27 例平均胎龄 29 周,平均体重 1270 g 的早产儿在产房行气管插管前使用咪达唑仑 0.1 mg/kg 滴鼻,发现镇静效果满意,但可能导致低血压发生,平均动脉压由操作前 39 mmHg 下降至用药后的 31 mmHg。与本研究结果不一致,考虑与以下因素有关:研究对象的胎龄及出生后生命体征不一致,此研究选用需插管早产儿作为研究对象,本身生命体征不稳定,且研究未设立对照组,故尚不能准确判定血压下降与咪达唑仑有关。而本研究选用生命体征稳定后的足月新生儿,且设立对照组,研究结果可信度较高。

综上所述,使用咪达唑仑 0.2 mg/kg 滴鼻镇静、镇痛效果良好,且对呼吸、循环无明显影响。但本次研究样本量少,且为单中心研究,仍需扩大样本量及行多中心研究观察。

参考文献:

- [1]Endo M,Hirano R,Shibasaki H,et al.Midazolam Intoxication in a Premature Neonate[J].Clin Ther,2020,42(5):946-951.
- [2]Baleine J,Milési C,Mesnage R,et al.Intubation in the delivery room:experience with nasal midazolam [J].Early Hum Dev, 2014,90(1):39-43.
- [3]魏巍,方桥,李维,等.右美托咪定联合咪达唑仑术前滴鼻在小儿斜疝手术中的麻醉效果[J].中华疝和腹壁外科杂志(电子版),2019(3):231-234.
- [4]贾苗,吴小乐,范存海,等.不同剂量右美托咪定与咪达唑仑滴鼻在小儿腺样体切除术中的应用效果[J].广西医科大学学报,2019(11):1801-1805.
- [5]王芳会,张洁,肖溢,等.咪达唑仑滴鼻用于新生儿磁共振镇静的效果研究——前瞻性单盲随机对照研究[J].中国当代儿科学杂志,2020(5):441-445.
- [6]曹云,程国强,周文浩,等.新生儿细菌性脑膜炎病因、诊断与治疗[J].中华围产医学杂志,2016(19):881-884.
- [7]Hummel P,Puchalski M,Creech SD,et al.Clinical reliability and validity of the N-PASS:neonatal pain,agitation and sedation scale with prolonged pain[J].Perinatol,2018,28(1):55-60.
- [8]Knoester PD,Jonker DM,Hoeven RTMVD,et al.Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated in-tranasal spray.A study in healthyvolunteers [J].Br J Clin Pharmacol,2002,53(5):501-507.
- [9]Chokshi AA,Patel VR,Chauhan PR,et al.Evaluation of in-tranasal Midazolam spray as a sedative in pediatric patients for radiological imaging procedures [J].Anesth Essays Res,2013,7(2): 189-193.
- [10]Chatrath V,Kumar R,Sachdeva U,et al.Intranasal Fentanyl, Midazolam and Dexmedetomidine as Premedication in Pediatric Patients[J].Anesth Essays Res,2018,12(3):748-753.
- [11]Zelcer M,Goldman RD.Intranasal midazolam for seizure cessation in the community setting [J].Can Fam Physician,2016,62(7):559-561.
- [12]Dallman JA,Ignelzi MA,Briskie DM.Comparing the safety, efficacy and recovery of intranasal midazolam vs.oral chloral hydrate and promethazine[J].Pediatr Dent,2001,23(5):424-430.
- [13]AISarheed MA.Intranasal sedatives in pediatric dentistry [J].Saudi Med J,2016,37(9):948-956.
- [14]Alp H,Elmac:AM,Alp EK,et al.Comparison of intranasal midazolam,intranasal ketamine,and oral chloral hydrate for conscious sedation during paediatric echocardiography:results of a prospective randomised study [J].Cardiol Young,2019,29(9): 1189-1195.
- [15]Buonsenso D,Barone G,Valentini P,et al.Utility of intranasal Ketamine and Midazolam to perform gastric aspirates in children:a double-blind,placebo controlled,randomized study [J].BMC Pediatr,2014(14):67-74.

收稿日期:2020-09-14;修回日期:2020-10-16

编辑/林瑞颖