

· 临床研究 ·

术前不同剂量右美托咪定经口腔黏膜喷雾在患儿扁桃腺样体切除术中的镇静效果

蔡志明 吴黄辉 张燕 柯慧华 陈国忠 吴晓智

【摘要】 目的 观察术前经口腔黏膜喷雾给予不同剂量右美托咪定在患儿扁桃腺样体手术围麻醉期的镇静效果。**方法** 选择 2014 年 6 月至 2016 年 5 月于本院耳鼻喉科行择期扁桃体和/或腺样体切除术的患儿 80 例,男 54 例,女 26 例,年龄 4~12 岁,ASA I 或 II 级。随机分为四组,每组 20 例,分别于入室前 60 min 经口腔黏膜喷雾给予右美托咪定 0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (A 组)、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (B 组)、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (C 组)和 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (D 组)。记录患儿给药前及给药后 10、20、30、40、50 和 60 min 的镇静深度 (OAA/S) 评分;记录手术结束后首次自主呼吸出现时间、睁眼时间、气管导管拔除时间、拔管前躁动程度 (SAS) 及拔管后 60 min 内的 OAA/S 评分、疼痛情况 (FLACC) 和术后 60 min 内呼吸抑制、恶心呕吐、过度镇静等不良反应的发生情况。**结果** 与 A、B 组比较, C、D 组给药后 60 min 内 OAA/S 评分明显升高 ($P < 0.05$), 拔管前 SAS 评分明显降低 ($P < 0.05$)。D 组拔管后 5 min 的 OAA/S 评分明显低于 A、B 组 ($P < 0.05$)。D 组拔管后 30 和 60 min 的 FLACC 评分明显低于 A 组 ($P < 0.05$)。D 组术后首次自主呼吸出现时间、睁眼时间和气管导管拔除时间明显长于 A、B、C 组 ($P < 0.05$)。四组不良反应差异无统计学意义。**结论** 患儿入室前 60 min 经口腔黏膜喷雾给予右美托咪定 2 或 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 可安全有效地提供患儿入室时满意的镇静深度, 减轻患儿麻醉恢复期因气管导管留置和疼痛应激引起的躁动。

【关键词】 右美托咪定; 患儿; 口腔黏膜; 镇静; 镇痛

Sedative effect of administration of different doses of buccal dexmedetomidine in pediatric patients undergoing tonsillectomy and/or adenoidectomy CAI Zhiming, WU Huanghui, ZHANG Yan, KE Huihua, CHEN Guozhong, WU Xiaozhi. Department of Anesthesiology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China

Corresponding author: WU Xiaozhi, Email: 781236168@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the sedative effect of different doses of buccal dexmedetomidine premedication during peri-anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy and/or adenoidectomy. **Methods** Eighty pediatric patients undergoing tonsillectomy and/or adenoidectomy in department of otorhinolaryngology, 54 males and 26 females, aged 4-12 years, ASA I or II, from June, 2014 through May, 2016 were enrolled, $n=20$ in each group. Children were randomly assigned to receive buccal dexmedetomidine 0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (group A), 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (group B), 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (group C) and 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (group D) 60 min before transporting to operating room. Sedation score (OAA/S scale) was monitored before and after administering buccal dexmedetomidine. Time of post-operative first spontaneous respiration, opening eyes, extubation, anxiety score (SAS scale), as well as OAA/S scale, pain intensity (FLACC), and adverse events 60 min after surgery were recorded. **Results** Compared with group A and group B, markedly superior OAA/S within 60 min after administering buccal dexmedetomidine in group C and group D were observed ($P < 0.05$). Compared with group A and group B, the OAA/S score 5 min after extubation was lower in group D. FLACC scores within 30 and 60 min after extubation in group D were lower than those in group A. Group D showed obviously prolonged time of post-operative first spontaneous respiration, opening eyes and extubation compared with the other groups ($P < 0.05$). All the rates of adverse events were similar. **Conclusion** 2 or 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ premedication of buccal dexmedetomidine 60 min before transporting to operating room can effectively and safely sedate pediatric patients when entered operating room, improve parental separation, mask and sevoflurane acceptance, as well as decrease the stress induced by intubation and post-operative pain.

【Key words】 Dexmedetomidine; Pediatric patient; Buccal administration; Sedation; Analgesia

基金项目:福建省自然科学基金(2016J01588)
作者单位:350025 福州市,福州总医院麻醉科
通信作者:吴晓智,Email:781236168@qq.com

接受手术治疗的患儿常因与父母分离和陌生环境造成强烈恐惧和情感障碍。术前给予镇静药物有助于增加患儿入室时的配合程度,减轻情感伤害。右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素受体激动药,可产生较满意的镇静镇痛效果^[1]。研究表明,右美托咪定经口腔黏膜吸收的生物利用度高达 81.8%^[2],或可成为患儿术前给药的新途径。本研究拟观察术前不同剂量右美托咪定经口腔黏膜喷雾在患儿扁桃体腺样体手术围麻醉期镇静镇痛中的效果,为临床合理用药提供依据。

资料与方法

一般资料 本研究经陆军福州总医院伦理审查委员会审批(伦理号:2014016),患儿家属知情同意并签署同意书。选择 2014 年 6 月至 2016 年 5 月在我院耳鼻喉科诊断为慢性扁桃体炎或儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、择期行扁桃体和/或腺样体切除手术的患儿,性别不限,年龄 4~12 岁,体重 11~45 kg,ASA I 或 II 级。排除早产史、经父母安抚后仍无法配合口腔黏膜喷雾、伴严重重要脏器功能不全、严重电解质紊乱、精神认知异常、对研究药物有明确过敏史及家属不同意使用该药物的患儿。患儿按电脑生成的随机数字分为四组。

术前用药及麻醉方法 四组患儿入室前 60 min 在父母陪同下采用喉麻管经口腔黏膜喷雾给予 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 右美托咪定 0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (A 组)、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (B 组)、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (C 组)和 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (D 组),喷洒双侧颊黏膜及舌底黏膜(各组均用生理盐水稀释至 2 ml),A 组给予 2 ml 生理盐水喷雾。患儿入室后予潮气量法吸入 8% 七氟醚至 Narcotrend 指数(Narcotrend index, NI)达 C2~D1(69~47)时开放外周静脉,序贯给予丙泊酚 1~1.5 mg/kg 、芬太尼 0.05~0.1 mg/kg 和顺式阿曲库铵 0.1~0.15 mg/kg 行麻醉诱导,气管插管后吸入 1.5%~2.5% 七氟醚,静脉泵注瑞芬太尼 0.5~1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,术中维持 NI 在 D2~E1(46~20)。术毕患儿转入 PACU,给予阿托品 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和新斯

的明 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 拮抗残余肌松,待患儿意识恢复、RR>14 次/分、自主呼吸 $V_T > 6 \text{ ml}/\text{kg}$ 、吸空气 $\text{SpO}_2 > 96\%$ 和咳嗽反射良好时吸痰并拔除气管导管。拔管后面罩给氧,观察 60 min 后无特殊情况即送回病房。

观察指标 记录患儿给药前及给药后 10、20、30、40、50 和 60 min 时的 HR、MAP、 SpO_2 和镇静深度(OAA/S)评分;评估入室前父母-患儿分离满意度(1 分:非常烦躁,哭闹;2 分:烦躁,不哭闹;3 分:平静,但不配合;4 分:平静,配合或镇静;3 分和 4 分视为父母-患儿分离满意)^[3]、诱导期面罩和七氟醚接受度(1 分:恐惧、哭闹,具有攻击性;2 分:中等恐惧,面罩或七氟醚不耐受;3 分:安抚后可配合;4 分:平静,配合或镇静;3 分和 4 分视为面罩/七氟醚接受满意)^[3];记录手术结束后首次自主呼吸出现时间、睁眼时间、气管导管拔除时间、拔管前镇静-躁动程度(SAS)及拔管后 5、30 和 60 min 的 OAA/S 评分和疼痛情况(FLACC);记录各组术后 60 min 内呼吸抑制、恶心呕吐、过度镇静等不良反应的发生情况。

统计分析 采用 GraphPad Prism 5.01 进行统计学处理。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 Bonferroni 检验;非正态分布计量资料以中位数(M)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用 Dunns 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入 80 例患儿,均完成本研究所有指标的评估,无退出或剔除病例。四组患儿性别、年龄、身高、体重和 BMI 等一般资料及手术时间差异无统计学意义(表 1)。

给药后 10、20、30、40、50 和 60 min, A、B 组 OAA/S 评分明显低于 C、D 组($P < 0.01$)(表 2)。

C、D 组入室前父母-患儿分离满意度、诱导期面

表 1 四组患儿一般情况的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m^2)	手术时间(min)
A 组	20	15/5	8.0 $\pm$ 2.5	129.1 $\pm$ 15.6	29.7 $\pm$ 10.7	17.3 $\pm$ 3.4	40.0 $\pm$ 5.0
B 组	20	13/7	8.3 $\pm$ 2.5	129.9 $\pm$ 15.6	31.1 $\pm$ 12.0	17.8 $\pm$ 3.5	38.7 $\pm$ 6.7
C 组	20	15/5	8.2 $\pm$ 2.3	128.0 $\pm$ 15.3	28.8 $\pm$ 8.9	17.3 $\pm$ 2.8	39.7 $\pm$ 5.6
D 组	20	11/9	7.9 $\pm$ 2.5	127.2 $\pm$ 14.0	29.3 $\pm$ 10.3	17.7 $\pm$ 3.6	39.2 $\pm$ 5.6

表 2 四组患儿给药前后不同时点 OAA/S 评分的比较[分, $M(IQR)$]

组别	例数	给药前	给药后(min)					
			10	20	30	40	50	60
A 组	20	1.0(1.0~1.0)	1.0(1.0~1.0)	1.0(1.0~1.0)	1.0(1.0~1.0)	1.0(1.0~1.0)	1.0(1.0~1.0)	1.0(1.0~1.0)
B 组	20	1.0(1.0~1.0)	1.0(1.0~1.0)	1.0(1.0~1.0)	1.0(1.0~1.3)	1.0(1.0~2.0)	1.0(1.0~2.0)	1.0(1.0~2.0)
C 组	20	1.0(1.0~1.0)	2.0(1.8~2.0) ^{ab}	2.0(2.0~3.0) ^{ab}	2.0(2.0~3.0) ^{ab}	2.5(2.0~3.0) ^{ab}	2.5(2.0~3.0) ^{ab}	3.0(2.0~3.0) ^{ab}
D 组	20	1.0(1.0~1.0)	2.0(2.0~2.0) ^{ab}	3.0(2.0~3.0) ^{ab}	3.0(2.8~3.0) ^{ab}	3.0(3.0~3.0) ^{ab}	3.0(3.0~3.0) ^{ab}	3.0(3.0~3.0) ^{ab}

注:与 A 组比较,^a $P<0.01$;与 B 组比较,^b $P<0.01$

罩和七氟醚接受度均明显高于 A、B 组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)(表 3)。

表 3 四组患儿入室前分离满意度、诱导期面罩和七氟醚接受度评分的比较(分, $M[IQR]$)

组别	例数	父母-患儿分离满意度	面罩接受度	七氟醚接受度
A 组	20	2.0(1.0~2.0)	2.0(2.0~2.0)	2.0(1.0~2.0)
B 组	20	2.0(1.8~3.0)	2.0(2.0~2.0)	2.0(1.0~3.0)
C 组	20	3.0(2.0~4.0) ^{ac}	3.0(2.0~3.0) ^b	3.0(2.8~4.0) ^{ac}
D 组	20	3.0(2.8~4.0) ^{ad}	3.0(3.0~4.0) ^{ad}	4.0(3.0~4.0) ^{ad}

注:与 A 组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$;与 B 组比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$

四组术后自主呼吸出现时间差异无统计学意义,D 组睁眼时间和气管导管拔除时间明显长于 A、B 和 C 组($P<0.01$)(表 4)。C、D 组拔管前 SAS 评分分别为 4.0(3.0~4.0)和 3.0(2.0~3.0)分,明显低于 A 和 B 组的 5.0(4.0~5.3)和 5.0(4.0~5.0)分($P<0.05$)。

表 4 四组患儿麻醉恢复期苏醒情况的比较(min, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	首次自主呼吸出现时间	睁眼时间	气管导管拔除时间
A 组	20	3.6 $\pm$ 0.8	5.6 $\pm$ 0.5	5.6 $\pm$ 0.5
B 组	20	3.5 $\pm$ 0.8	5.5 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0.8
C 组	20	3.7 $\pm$ 0.8	6.0 $\pm$ 0.8	7.7 $\pm$ 1.0
D 组	20	3.8 $\pm$ 0.9	8.3 $\pm$ 1.5 ^{abc}	10.6 $\pm$ 1.7 ^{abc}

注:与 A 组比较,^a $P<0.01$;与 B 组比较,^b $P<0.01$;与 C 组比较,^c $P<0.01$

拔管后 5 min,D 组 OAA/S 评分明显低于 A、B

组($P<0.05$),拔管后 30 和 60 min,D 组 FLACC 评分明显低于 A 组($P<0.05$)(表 5)。

拔管后 60 min 内,B、D 组分别有 1 例(5%)和 3 例(15%)因舌后坠致 $SpO_2<94\%$,予托下颌面罩辅助通气后改善,四组均未发生恶心呕吐和过度镇静等不良反应。

讨 论

需手术治疗的患儿术前给予适当的镇静治疗有利于其平稳入室接受麻醉,减少患儿入室时因与父母分离和陌生环境造成的恐慌和情感创伤。右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素受体激动药,经静脉泵注可产生满意的镇静镇痛效果^[1],但因患儿入室前静脉通路多未开放,故选择右美托咪定静脉外的术前给药方式,如口服、肌注和滴鼻等是目前探索的用药途径^[4~6]。

临床实践中,肌注或经鼻给药常引起患儿不适和疼痛,而口服起效慢,且因肝脏首关消除作用使生物利用度大大降低。有研究表明,右美托咪定经口腔黏膜吸收后的生物利用度高达 81.8%,平均起效时间约 7.8 min,平均达峰时间约 1.5 h,或可成为患儿术前给药的新途径^[2]。本研究显示,右美托咪定 2 和 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 经口腔黏膜喷雾后 10 min 即可产生可靠的镇静效果,患儿入室前分离满意度和诱导期面罩和七氟醚接受度均明显高于 A 组。此外,有研究表明,术前右美托咪定的镇静镇痛效应可持续到术后 8 h^[7]。本研究观察了拔管后 60 min 内患儿镇静镇痛的情况,结果显示,D 组术后拔管时 SAS 躁动-镇静评分、拔管后 60 min 内的 OAA/S 镇静评分和 FLACC 疼痛评分均明显低于其他各组,提示右美托咪定长效累积的镇静镇痛效果有助于患儿平稳度过麻醉恢复期。虽然 D 组术后睁眼时间和气管导管拔除时间分别较 A 组延长了

表 5 四组患儿拔管后不同时点 OAA/S 和 FLACC 评分的比较[分, $M(IQR)$]

指标	组别	例数	拔管后(min)		
			5	30	60
OAA/S 评分	A 组	20	2.0(2.0~3.0)	3.0(2.0~3.0)	2.0(1.0~2.0)
	B 组	20	2.0(2.0~3.0)	2.0(2.0~3.0)	2.0(1.8~3.0)
	C 组	20	3.0(2.0~4.0)	3.0(2.0~3.0)	3.0(2.0~3.0)
	D 组	20	3.0(2.8~4.0) ^{ac}	4.0(2.0~4.0)	3.0(2.0~3.0)
FLACC 评分	A 组	20	2.5(2.0~5.0)	3.0(3.0~4.0)	3.0(3.0~5.0)
	B 组	20	2.0(2.0~4.0)	3.0(3.0~3.3)	3.0(3.0~4.0)
	C 组	20	2.0(2.0~4.0)	2.0(2.0~3.0)	3.0(2.8~4.0)
	D 组	20	2.0(2.0~3.0)	2.0(2.0~3.0) ^a	2.0(2.0~3.0) ^b

注:与 A 组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与 B 组比较,^c $P<0.05$

49.5%和 51.8%,但本研究结果提示平均 8.3 min 的睁眼时间和 10.6 min 的拔管时间是可以接受的。

评估患儿术前用药可行性的重要标准之一是评估其安全性。本研究显示,B、C 和 D 组右美托咪定经口腔黏膜喷雾后 60 min 内患儿的生命体征基本平稳,均未发生严重心动过缓、低血压和呼吸抑制。虽然 D 组患儿 HR 较 A 组整体略有下降,但 HR 变异程度仍在临床可接受范围内,考虑可能是适度镇静的结果。Sakurai 等^[8]研究了术前右美托咪定经颊黏膜给药后的血药浓度,结果表明右美托咪定 3~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 给药后约 60 min 时平均血药浓度为 58 pg/ml,远低于右美托咪定成人 ICU 推荐镇静的血药浓度 300 pg/ml,故本研究认为仍可探索更大的右美托咪定经颊黏膜给药剂量。

本研究存在以下局限性:(1)作为探索性试验,本研究的样本量较小,研究结果有待大样本、严格设计的临床试验进一步加以证实;(2)本研究初步观察术前右美托咪定经颊黏膜给药的有效性和安全性,但未记录和评估药物起效时间,综合 OAA/S 评分,初步认为其起效时间呈剂量依赖性,C 和 D 组起效时间约为 10~20 min,但由于研究设计缺乏对药物起效的评价,结果仍需进一步证实;(3)鉴于右美托咪定颊黏膜喷雾是说明书外用,后续试验如涉及更高剂量,将采用更完善的监测,包括血药浓度监测。

综上所述,患儿入室前 60 min 经口腔黏膜喷雾给予右美托咪定 2 或 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$,可安全有效地提供患儿入室时满意的镇静深度,提高父母-患儿分离满意度以及诱导期面罩和七氟醚接受度,减轻患儿麻

醉恢复期因气管导管留置和疼痛应激引起的躁动。

参 考 文 献

- [1] Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology*, 1994, 80(6): 1349-1359.
- [2] Anttila M, Penttilä J, Helminen A, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56(6): 691-693.
- [3] Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU, et al. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(2): 134-138.
- [4] Singh C, Pandey RK, Saksena AK, et al. A comparative evaluation of analgo-sedative effects of oral dexmedetomidine and ketamine: a triple-blind, randomized study. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(12): 1252-1259.
- [5] Yao Y, Qian B, Lin Y, et al. Intranasal dexmedetomidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask airway insertion and emergence delirium in children: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(5): 492-498.
- [6] Sun Y, Liu C, Zhang Y, et al. Low-dose intramuscular dexmedetomidine as premedication: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 2714-2719.
- [7] Karaaslan D, Peker TT, Alaca A, et al. Comparison of buccal and intramuscular dexmedetomidine premedication for arthroscopic knee surgery. *J Clin Anesth*, 2006, 18(8): 589-593.
- [8] Sakurai Y, Obata T, Odaka A, et al. Buccal administration of dexmedetomidine as a preanesthetic in children. *J Anesth*, 2010, 24(1): 49-53.

(收稿日期:2016-07-25)