

右美托咪定在心血管麻醉和围术期应用的专家共识(2018)

中国心胸血管麻醉学会

右美托咪定(dexmedetomidine)是一种高选择性 α_2 -肾上腺素受体(α_2 -AR)激动药,具有镇静、镇痛、抗炎、抗交感、抗焦虑和器官保护等作用^[1-2]。右美托咪定在国内上市后,已在麻醉学各个领域得到广泛应用,特别是在心血管麻醉和围术期治疗经验的积累,有必要制定《右美托咪定在心血管麻醉和围术期应用的专家共识》,以便更好地指导临床。

右美托咪定在心血管麻醉中的药理学特点

抑制应激反应 心血管病患者病情重且多变,麻醉、手术创伤和体外循环等可致血流动力学剧烈波动、心律失常、心肌缺血等心血管事件,危及患者生命安全并影响预后。右美托咪定可选择性地兴奋中枢孤束核突触后 α_2 -AR,抑制脊髓前侧角的交感神经发放冲动,降低交感张力,并激动交感神经末梢的突触前 α_2 -AR,抑制去甲肾上腺素(NE)释放、降低血浆儿茶酚胺(CAs)浓度,故而减轻患者的应激反应,有利于血流动力学的稳定^[3-4]。

心血管麻醉诱导前静脉给予右美托咪定,可明显降低气管插管引起的血流动力学波动,继之持续给药,可抑制切皮、劈开胸骨等强刺激下的血压升高和心率增快,有利于维持心肌的氧供需平衡。右美托咪定抑制应激反应的作用可降低冠状动脉旁路移植手术患者心动过速的发生率,且不增加心动过缓、低血压的发生率,不增加升压药物的使用率。对合并肺高压的瓣膜病患者,不仅可明显减少术中阿片类药物的用量,而且可降低平均肺动脉压(MPAP)、毛细血管楔压(PCWP)、外周血管阻力指数(SVRI)和肺血管阻力指数(PVRI)^[5-7]。右美托咪定有助于控制主动脉手术和外周血管手术患者的高动力血流动力学和应激反应,降低小儿心脏手术中的平均动脉压(MAP)和心率(HR)、以及血浆皮质醇、血糖、肾上腺素(E)和去甲肾上腺素(NE)浓度^[8]。

抗心律失常 右美托咪定对心脏有负性变时和变传导作用,可预防和治疗窦性心动过速、交界性心动过速、房性心动过速、房室结依赖折返型室上性心动过速和室性心动过速^[9-11]。右美托咪定抗心律失常的机理可能系右美托咪定拟副交感作用导致的心肌细胞钙离子跨膜转运所致,其次可能与其中枢抗交感作用有关。右美托咪定对心脏电生理的影响包括抑制窦房结和房室结功能、干扰房室结的有效不应期、延长QT间期等^[9-11]。

临床上,右美托咪定可降低冠状动脉旁路移植术患者术中、术后窦性心动过速的发生率及 β 肾上腺素受体阻滞药的

使用率。右美托咪定用于术后镇静,心律失常的发生率及 β 肾上腺素受体阻断药的使用率均明显低于丙泊酚组^[9-11]。

临床实践表明,右美托咪定对小儿快速性心律失常有预防和治疗作用。与抗心律失常药胺碘酮的对比研究中,右美托咪定的治疗效果好于胺碘酮和胺碘酮联合低温组。右美托咪定可安全、有效地降低小儿快速性心律失常的发生率,在和腺苷的对比研究中,右美托咪定的成功率更高、并发症更少^[12]。值得注意的是,右美托咪定治疗心律失常时,务必由经验丰富的临床医师在确保监测及抢救措施齐全后方可实施。

器官保护作用 右美托咪定可能具有心肌保护作用,机理为减慢心率及调节心肌血流的再分布,防止心内膜心肌缺血。右美托咪定可增加心肌细胞内环磷酸腺苷(cAMP)含量、增强腺苷介导的冠脉扩张作用、抑制缺血-再灌注导致的心肌细胞内去甲肾上腺素水平升高、激活关键激酶、开放ATP敏感性钾离子(K_{ATP})通道、抑制线粒体膜通透性转换孔(mPTP)开放,从而减轻心肌缺血-再灌注损伤^[3-4]。

心血管外科手术易出现中枢神经系统并发症,右美托咪定可降低手术应激导致的炎性因子(TNF- α 、IL-6)的水平,维持体内的抗氧化(SOD)活性,抑制脑损伤标志物(NSE、S100 β)的释放,对苏醒期躁动、术后谵妄等都有预防和治疗作用。其机理部分是由于右美托咪定不具有胆碱能或 γ -氨基丁酸(GABA)效应,可改善患者的睡眠结构,同时由于具有镇痛作用,可降低术后阿片类药物使用^[13]。右美托咪定可降低颅内压(ICP),不干扰脑氧代谢,对患者的颈静脉氧含量($C_{jv}O_2$)、动脉氧分压(PaO_2)、动脉氧含量(CaO_2)、脑氧摄取率($C_{E}O_2$)、动脉-颈静脉氧含量差($D_{ajv}O_2$)等也无不良影响。此外,右美托咪定可抑制应激相关的血糖和皮质醇水平升高,从而改善患者预后^[14]。

急性肾损伤(AKI)是心脏手术患者术后常见的严重并发症,发生率为12%~54%。右美托咪定可减轻肾脏炎性反应和肾脏缺血-再灌注损伤、减少肾小管上皮细胞凋亡、改善肾功能,降低心脏手术患者发生AKI的风险。临床研究观察到,右美托咪定术后镇静可剂量依赖性地降低心脏手术后中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)的浓度,提示右美托咪定具有肾保护作用。右美托咪定可减少IL-6、IL-8和TNF- α 等炎性因子的释放,减轻肾脏炎性反应,保护肾功能^[15]。

右美托咪定可激活胆碱能抗炎通路、抑制单核巨噬细胞和小胶质细胞炎性因子的表达、抑制Toll样受体-核因子 κ B途径等发挥脏器(心、脑、肺、肾、肝、肠等)保护作用^[16]。

右美托咪定在心血管麻醉和围术期的应用

在心血管麻醉中的应用 右美托咪定在心血管麻醉中有如下给药方式:麻醉诱导前给予负荷剂量或从麻醉诱导前至手术结束以一定剂量静脉持续泵注;麻醉诱导后开始静脉持续泵注至手术结束。

1. 麻醉诱导:心血管手术麻醉诱导时复合应用右美托咪定,可减少静脉麻醉药和麻醉性镇痛药用量,如右美托咪定 10~15 min 静脉输注 0.5~1 $\mu\text{g}/\text{kg}$,不仅有利于麻醉诱导前桡动脉穿刺置管和深静脉穿刺置管时患者的镇静和镇痛,而且可使依托咪酯诱导用量减少 1/3~1/2,阿片类药物用量减少 20%~30%,并且气管插管时少见明显的血压升高和心率增快等应激反应。但需注意,须待右美托咪定作用充分发挥后再静注静脉麻醉药和麻醉性镇痛药,以免气管插管后血压下降^[1]。

2. 麻醉维持:右美托咪定与吸入麻醉药、静脉麻醉药或麻醉性镇痛药同时用均有协同作用。全麻维持期如持续泵注右美托咪定 0.2~0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,有助于术中心率和血压的控制,但应适当减少吸入麻醉药、静脉麻醉药或麻醉性镇痛药的用量。体外循环转流中持续泵注右美托咪定 0.5~0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,有利于转流中血压的稳定,少见高血压现象,这对缺血性心脏病、主动脉疾病和主动脉瓣膜病变的患者尤为重要^[1]。

3. 快速通道麻醉:术中静脉持续输注或关闭胸骨时开始给予右美托咪定 0.2~0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,视手术进程逐渐减少其它麻醉药物的用量,有助于快速通道麻醉的实施和术毕气管拔管,并可明显减轻全麻苏醒期和气管拔管时常见的心血管反应,以及寒战、恶心和躁动等。如仅在全麻苏醒期给予右美托咪定时,应在关闭胸骨前(约手术结束前 40 min)静脉泵注右美托咪定 0.5~0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10 min)后,继之以 0.2~0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 泵至手术结束,胸骨闭合后停止给予任何麻醉药物(瑞芬太尼除外)和肌松药,待肌松作用消退后,患者神志和自主呼吸恢复满意后拔除气管内导管,待 Aldrete 评分 ≥ 9 分后送回外科 ICU 或病房^[1]。

4. 在监护麻醉中的应用:静注右美托咪定联合局部浸润麻醉可成功用于成人的腹主动脉瘤支架置入术、颈动脉内膜剥脱术、房颤射频消融术、经皮主动脉瓣置换术(TAVR)等手术^[17-19]。右美托咪定 10~15 min 静脉输注 0.5~1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后,继之 0.2~0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,在局部浸润麻醉的辅助下可获得满意的麻醉效果。术中患者安静、无躁动、血流动力学平稳、自主呼吸满意、氧饱和度维持正常。术毕,患者呼之即可清醒,且无明显不适主诉^[17-19]。

术后 ICU 的应用 右美托咪定 0.1~0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 用于术后 ICU 镇静,因有抗焦虑、呼之易醒并对自主呼吸抑制较轻等特点,故可缩短术后机械通气时间和 ICU 滞留时间,并可减轻机械呼吸期间的血流动力学波动,降低术后心房颤动、快速性心律失常、高血糖的发生率^[20-21]。右美托咪定镇静下拔除气管导管,患者易于配合,少见谵妄和躁动,效

果优于其它镇静药物。气管拔管后给予右美托咪定镇静,不干扰血流动力学,一般情况下不抑制呼吸,维持满意的血氧饱和度,但用量应较气管拔管前酌情减少,并加强观察。

在心血管相关检查时的应用 右美托咪定已成功用于先天性心脏病患儿的手术室外检查(MRI、CT、EEG、心导管等)。对于无痛的影像学检查,仅给右美托咪定 10~15 min 静脉输注 0.5~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$,继之以 0.5~1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持即可获得满意的镇静效果。右美托咪定无味、无刺激的特性,可经鼻给药,经鼻的用量为右美托咪定 1~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$,约 15 min 左右起效,药效持续约 20 min。如为有创性检查,需联合使用其它镇痛方法,如伍用氯胺酮,不仅可缩短起效时间,而且可部分抵消与右美托咪定相关的心率减慢、口干等不良反^[22]。

预防和治疗小儿全麻苏醒期躁动 快速通道心脏麻醉(FTCA)在小儿先天性心脏病手术的应用日益普遍。小儿全麻后常发生苏醒期躁动,可能与疼痛、焦虑和定向能力紊乱有关,通常在数分钟或数小时内自行缓解,虽然一般不会引起严重不良后果,但苏醒期躁动可致患儿受伤,加重了护理工作的负担。右美托咪定不仅可降低患儿苏醒期躁动的发生率,而且对患儿的苏醒期躁动有治疗作用,治疗苏醒期躁动建议给予负荷剂量 0.3~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (给药时长 15 min),维持量为 0.1~0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ^[23]。另外,右美托咪定可缩短患儿在术后恢复室(PACU)的滞留时间、降低患儿术后恶心呕吐(PONV)的发生率^[23]。

术后谵妄和躁动的治疗 术后谵妄和躁动是心血管外科常见的中枢神经系统功能障碍,发病率约为 8%~52%^[24-26]。目前,右美托咪定已成为临床上最为常用的治疗谵妄和躁动的药物。右美托咪定治疗谵妄和躁动需给予负荷量,10~15 min 静脉输注 0.5~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$,继之以 0.5~1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持,患者安静或入睡 4~6 h 后逐渐减量至停药。停药患者清醒后,谵妄和躁动可不再发作^[24-26]。

用于术后创口的处理和缝合 心血管外科术后,可因各种原因致使胸骨或手术切口难以愈合。右美托咪定在临床使用以前,多数情况需要进入手术室在麻醉下处理创口。现已有应用右美托咪定在床旁处理创口的成功临床经验,即在 10~15 min 静脉输注右美托咪定 1~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$,继之以 1~2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持,待患者入睡,呼之不醒后在创口周围行浸润麻醉,然后处理创口。对于较强的刺激,如闭合胸骨等,视患者的反应来调节右美托咪定的用量。临床经验表明,清创(包括胸骨闭合)患者使用右美托咪定镇静、镇痛,可取得满意效果。虽然右美托咪定用量较大,但血流动力学稳定,部分患者血压轻微升高(不超过 5%),心率轻微减慢(不超过 8%),呼吸频率较用药前减少 2~3 次/分,但幅度加深,脉搏氧饱和度不受影响,在吸入氧 2~3 L/min 的情况下,持续维持在 100%。停药患者清醒后,对处理过程无记忆。但整个过程需在麻醉专业人员的严密监护下进行。

右美托咪定在心血管麻醉和围术期应用的注意事项

右美托咪定须由有资质的医师在连续监测患者生命体

征的条件下给药。对右美托咪定及其成分过敏的患者禁用右美托咪定。合并心脏传导阻滞和心功能不全的患者慎用右美托咪定。右美托咪定在肝肾功能损伤或老年患者使用时应谨慎选择剂量,必要时动态监测肝肾功能。右美托咪定在孕妇、哺乳期妇女使用的安全性尚不明确。新生儿应用右美托咪定的经验有限。

心率减慢、血压下降是右美托咪定较为常见的现象,老年患者(65岁以上)的发生率较高。右美托咪定导致的心率减慢在以下几种情况较为明显:(1)右美托咪定短时间内大剂量给药,如给予负荷剂量后继之以大剂量维持($>0.7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$);(2)与其它具有负性心脏变时作用的药物(丙泊酚、琥珀酰胆碱、 β 肾上腺素受体阻滞药、钙离子通道阻滞药、地高辛、吡啶斯的明等)合用;(3)患者合并低体温、糖尿病、高血压、高龄、肝肾功能障碍、心脏传导系统功能异常、处于迷走神经兴奋期(如喉镜置入)。严重时,右美托咪定可干扰心脏正常的起搏功能并影响心电信号传导而导致房室传导阻滞及心脏骤停;(4)小儿使用右美托咪定时心率减慢的发生率约为 3%,给药期间最低心率与患儿的基础心率相关;(5)右美托咪定降低交感神经活性,如患者合并糖尿病、高血压等或血容量不足、同时给予血管扩张药或负性变时药物时可发生低血压。此种情况下应减少负荷量、减慢给药速率或者不给负荷剂量;(6)由于协同作用,右美托咪定与其它麻醉药、镇静药、催眠药或阿片类药物合用时均应减少剂量;(7)过快给予右美托咪定负荷剂量时可能引起一过性血压升高和心率减慢,只要减慢给药速度即可缓解,一般无需特殊处理;(8)右美托咪定使用超过 24 h 后突然停药可发生暂时性血压升高,类似于可乐定的停药反应^[1]。

给药方法

1. 无论是否给予负荷剂量,给药前本品 2 ml(200 μg)用 0.9%氯化钠溶液或 5%葡萄糖溶液稀释至 50 ml,即 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$,如取 2 支药物稀释至 50 ml,则为 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[1]。

2. 使用微量输液泵给予右美托咪定,根据临床目的和患者反应调整输注剂量。

3. 本品静脉给药时,不得与血液制品,如浓缩红细胞、血浆等共用给药通路。

4. 本品与两性霉素 B 和地西泮不相容。

5. 右美托咪定替换镇静催眠药和(或)麻醉性镇痛药时,应逐渐增加右美托咪定剂量的同时逐渐减少被替换的药物,直至停药。

中国心胸血管麻醉学会专家组 姚允泰(执笔人,中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外医院麻醉科)、李立环(负责人,中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心阜外医院麻醉科)、缪长虹(复旦大学附属肿瘤医院麻醉科)、马骏(首都医科大学附属安贞医院麻醉科)、王晟(广东省人民医院麻醉科)、韩建阁(天津市胸科医院麻醉科)、黄维勤(武汉亚洲心血管病医院麻醉科)、袁红斌(上海长征医院麻醉科)、武庆平(华中科技大学同济医学院

附属协和医院麻醉科)、李洪(第三军医大学新桥医院麻醉科)、张加强(河南省人民医院麻醉科)、陈敏(西京医院麻醉科)、郭克芳(复旦大学附属中山医院麻醉科)、王洪武(天津泰达国际心血管病医院麻醉科)

参考文献

- [1] 中华医学会麻醉学分会.右美托咪定临床应用指导意见(2013).中华医学杂志,2013,93(35):2775-2777.
- [2] 姬梅,薛庆生.右美托咪定的临床应用.外科理论与实践,2017,22(5):455-458.
- [3] 吴玉立,王永旺,喻文立.右美托咪定在心脏手术麻醉中的应用现状及进展.麻醉安全与质控,2017,1(5):266-268.
- [4] 徐斐,敖虎山.盐酸右美托咪定的临床应用.中国循环杂志,2015,30(4):401-403.
- [5] 巫绍汝,成浩,嵇富海,等.右美托咪定对心脏手术患者术中血压和心率影响的 Meta 分析.临床麻醉学杂志,2015,31(2):125-130.
- [6] 曹芳芳,张海涛,冯雪.右美托咪定在冠状动脉旁路移植术中作用效果的荟萃分析.解放军医学杂志,2014,39(12):981-986.
- [7] But AK, Ozgul U, Erdil F, et al. The effects of pre-operative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. Acta Anaesthesiol Scand, 2006, 50(10):1207-1212.
- [8] 魏雅念,王龙,熊琼,等.右美托咪定对小儿心脏手术血流动力学及应激反应影响的 Meta 分析.山西医科大学学报,2017,48(3):287-291.
- [9] Chrysostomou C, Beerman L, Shiderly D, et al. Dexmedetomidine: a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study. Anesth Analg, 2008, 107(5):1514-1522.
- [10] Chrysostomou C, Sanchez-de-Toledo J, Wearden P, et al. Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations. Ann Thorac Surg, 2011, 92(3):964-972.
- [11] Chrysostomou C, Morell VO, Wearden P, et al. Dexmedetomidine: therapeutic use for the termination of reentrant supraventricular tachycardia. Congenit Heart Dis, 2013, 8(1):48-56.
- [12] Tobias JD, Chrysostomou C. Dexmedetomidine: antiarrhythmic effects in the pediatric cardiac patient. Pediatr Cardiol, 2013, 34(4):779-785.
- [13] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med, 2013, 41(1):263-306.
- [14] Jiang L, Hu M, Lu Y, et al. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. J Clin Anesth, 2017, 40:25-32.
- [15] Ji F, Li Z, Young JN, et al. Post-bypass dexmedetomidine

- use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77446.
- [16] Bulow NM, Colpo E, Pereira RP, et al. Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(4): e4646.
- [17] Brown BJ, Zakhary S, Rogers L, et al. Use of dexmedetomidine versus general anesthesia for endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2006, 19(3): 213-215.
- [18] Bekker AY, Basile J, Gold M, et al. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2004, 16(2): 126-135.
- [19] Ben-Dor I, Looser PM, Maluenda G, et al. Transcatheter aortic valve replacement under monitored anesthesia care versus general anesthesia with intubation. *Cardiovasc Revasc Med*, 2012, 13(4): 207-210.
- [20] Constantin JM, Momon A, Mantz J, et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016, 35(1): 7-15.
- [21] Cruickshank M, Henderson L, MacLennan G, et al. Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. *Health Technol Assess*, 2016, 20(25): 1-117.
- [22] Cozzi G, Norbedo S, Barbi E. Intranasal Dexmedetomidine for Procedural Sedation in Children, a Suitable Alternative to Chloral Hydrate. *Paediatr Drugs*, 2017, 19(2): 107-111.
- [23] Fang XZ, Gao J, Ge YL, et al. Network Meta-Analysis on the Efficacy of Dexmedetomidine, Midazolam, Ketamine, Propofol, and Fentanyl for the Prevention of Sevoflurane-Related Emergence Agitation in Children. *Am J Ther*, 2016, 23(4): e1032-1042.
- [24] Li X, Yang J, Nie XL, et al. Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0170757.
- [25] Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg*, 2012, 27(4): 481-492.
- [26] Liu X, Xie G, Zhang K, et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*, 2017, 38:190-196.

(收稿日期:2018-06-11)