

· 临床研究 ·

右美托咪定复合氟哌利多对七氟醚全麻胸科手术老年患者苏醒期躁动的影响

陈齐 张野 宋永生 盛奎 蒋玲玲 黄春霞 胡宪文

【摘要】 目的 评价右美托咪定复合氟哌利多治疗七氟醚全麻胸科手术老年患者苏醒期躁动的有效性及安全性。**方法** 选取七氟醚全麻下普胸外科术后严重躁动老年患者 60 例,男 48 例,女 12 例,年龄 66~75 岁,ASA II 或 III 级,按照随机数字表分为三组:氟哌利多组(F 组)、右美托咪定组(D 组)和右美托咪定复合氟哌利多组(DF 组)。被诊断为苏醒期严重躁动后,F 组静脉推注氟哌利多 0.06 mg/kg;D 组右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 泵注 10 min,继以 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持泵注 1 h;DF 组静脉推注氟哌利多 0.03 mg/kg,同时给予右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 泵注 10 min,继以 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持泵注 1 h。观察并记录躁动评分、Ramsay 镇静评分、 PaCO_2 变化以及恶心、呕吐等不良反应的发生情况。**结果** 给药后 5、10、15、20 min DF 组躁动评分明显低于 D 组($P<0.05$);给药后 60、90、120 min DF 组躁动评分明显低于 F 组($P<0.05$)。给药后 60、120 min 三组 PaCO_2 差异无统计学意义。DF 组和 D 组过度镇静比例明显低于 F 组($P<0.05$)。三组恶心、呕吐、心动过缓、高血压、低血压发生率差异无统计学意义。**结论** 右美托咪定复合氟哌利多用于老年患者七氟醚全身麻醉苏醒期躁动的治疗效果确切,安全性好,可以规避右美托咪定不能快速推注同时避免氟哌利多导致过度镇静的缺点。

【关键词】 右美托咪定;氟哌利多;苏醒期躁动;老年;七氟醚;术后并发症

Effect of combination of dexmedetomidine and droperidol on emergence agitation of sevoflurane general anesthesia in the elderly undergoing thoracotomy CHEN Qi, ZHANG Ye, SONG Yongsheng, SHENG Kui, JIANG Lingling, HUANG Chunxia, HU Xianwen. Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, the 2nd Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

Corresponding author: ZHANG Ye, Email: zhangye_hassan@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the treatment effect of combination of dexmedetomidine and droperidol on emergence agitation during general anesthesia recovery period in the elderly undergoing thoracotomy. **Methods** Sixty patients with severe emergence agitation during general anesthesia recovery period undergoing thoracotomy for esophageal cancer or pulmonary lobectomy, aged 66 - 75 years, falling into ASA physical status II or III, were divided into three groups, 20 patients in each according to table of random number: group droperidol (group F) and group dexmedetomidine (group D) and group dexmedetomidine combining droperidol (group DF). In group F, 0.06 mg/kg droperidol was administrated via central vein. In group D, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine was pumped via central vein in 10 min, followed by continuous infusion of dexmedetomidine in 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ for 1 h. While in group DF, 0.03 mg/kg droperidol was administrated via central vein and 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine was pumped via central vein in 10 min, then followed by continuous infusion of dexmedetomidine in 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ for 1 h. The agitation scores and the Ramsay scores were collected after the beginning of anti-agitation. Arterial blood partial pressure of carbon dioxide was tested. Postoperative complications including nausea and vomiting were recorded. **Results** Compared with group D, the agitation scores at 5, 10, 15 and 20 min in group DF were lower ($P<0.05$). Comparing with group F, the agitation scores at 60, 90 and 120 min in group DF were lower ($P<0.05$). The incidence of over-sedation in group DF and in group D was less than that in group F ($P<0.05$). PaCO_2 was unaltered in all the groups after treatment. The incidence of nausea, vomiting, bradycardia, hypertension, hypotension and respiration depression and long QT interval between the groups were comparable. **Conclusion** Combination of dexmedetomidine and droperidol is effective and safe in the treatment of agitation during sevoflurane general anesthesia recovery period in the elderly undergoing thoracotomy.

【Key words】 Dexmedetomidine; Droperidol; Emergence agitation; Aged; Sevoflurane; Postoperative complications

DOI:10.12089/jca.2019.02.007

作者单位:230601 合肥市,安徽医科大学第二附属医院麻醉与围术期医学科

通信作者:张野,Email: zhangye_hassan@sina.com

七氟醚是临床最常用的吸入麻醉药,由于其良好的可控性、对血流动力学影响较小、明确的脏器保护功能^[1]等特点,被广泛应用于老年患者麻醉。老年患者七氟醚全身麻醉苏醒期躁动的发生率很高,治疗起来比较棘手^[2]。右美托咪定具有较好的预防七氟醚全身麻醉苏醒期躁动的功能^[3-4]。而对于已经发生的苏醒期躁动,右美托咪定是否具有治疗作用尚不清楚。右美托咪定快速输注会引起心率减慢、血压升高,因此适合泵注,而不适合静脉推注。治疗躁动的经典用药氟哌利多虽然作用确切,但由于其锥体外系反应和潜在 QT 间期延长作用,不可以大剂量应用。本研究旨在评价右美托咪定复合氟哌利多对胸科手术老年患者七氟醚全身麻醉苏醒期躁动的治疗效果和安全性。

资料与方法

一般资料 本研究已通过本院伦理委员会批准,并与每位患者或其家属签署知情同意书。择期普胸外科开胸手术、全麻苏醒期躁动评分^[5]为 3 分的患者,性别不限,年龄 66~75 岁,体重 55~74 kg,ASA II 或 III 级。排除标准:心动过缓或房室传导阻滞,慢性神经精神系统疾病史,近期服用镇静药、镇痛药、抗抑郁药,术前低血钾或低血镁。

麻醉方法 患者不给予术前药。入室后常规心电图监护:HR、BP、ECG 和 SpO₂,在局麻下行右侧颈内静脉穿刺置管和非开胸侧桡动脉穿刺置管测压。麻醉诱导:依托咪酯 0.3 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μg/kg、罗库溴铵 0.9 mg/kg,根据 BP 和 HR,气管插管前用艾司洛尔 0~30 mg;插双腔管,纤维支气管镜定位。V_T 8 ml/kg,PEEP 5~8 cmH₂O,I:E 1:2,调节 RR 维持 P_{ET}CO₂ 在 35~45 mmHg。侧卧位后再次纤维支气管镜定位双腔管,切皮后进入胸前改为单肺通气,V_T 6 ml/kg,PEEP 5~8 cmH₂O,调节 RR 维持 P_{ET}CO₂ 在 35~45 mmHg。麻醉维持:1%~2%七氟醚吸入,瑞芬太尼 0.1~0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹、顺式阿曲库铵 1.0~1.5 μg·kg⁻¹·min⁻¹,维持 BIS 值 40~60,SBP 90~110 mmHg。切皮前 15 min 静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg,追加舒芬太尼 0.2 μg/kg。手术结束前 30 min 经颈内静脉接镇痛泵。舒芬太尼 PCIA (舒芬太尼 3 μg/kg,稀释到 1 μg/ml),负荷剂量 0.1 μg/kg,背景剂量 0.02 μg/kg,单次追加剂量 0.04 μg/kg,锁定时间 15 min。手术结束前约 20 min 加舒芬太尼 0.1 μg/kg,所有患者根据手术切口选择相应椎间隙行超声引导下胸椎旁神经阻滞,注射

0.5%罗哌卡因 20 ml。

苏醒期躁动 统一镇痛方案,确保镇痛充分。进行肌松监测和麻醉深度监测,确保苏醒之前肌松药物充分代谢。导尿管进行局麻药涂层(复方利多卡因乳膏)。患者在肌松监测 TOF>0.9 且清醒,V_T>5 ml/kg,呼吸空气能维持 SpO₂>90%后拔管。在麻醉恢复期进行躁动评分,评分由同一名经过培训的护师负责。所有患者在 PACU 观察≥2 h。

苏醒期躁动评分标准^[5]:0 分,清醒安静,无躁动;1 分,轻度,仅在强刺激如吸痰时出现,且很快消失;2 分,反抗行为出现在没有刺激的情况下,但是不需要医护人员的药物和限制体动来控制,通过停止刺激和心理安慰就可缓解;3 分,挣扎行为出现在没有刺激情况下,必须通过药物或者限制体动的干预才能控制。

分组与处理 躁动评分为 3 分的患者纳入最终研究进行治疗。按照随机数字表将患者分为三组:氟哌利多组(F 组)、右美托咪定组(D 组)和右美托咪定复合氟哌利多组(DF 组)。F 组立即静脉推注氟哌利多(批号:AE140801)0.06 mg/kg;D 组右美托咪定(批号:20150901BP)1 μg/kg 泵注 10 min,继以 0.2 μg·kg⁻¹·h⁻¹维持泵注 1 h;DF 组静脉推注氟哌利多 0.03 mg/kg,同时给予右美托咪定 0.5 μg/kg 泵注 10 min,继以 0.2 μg·kg⁻¹·h⁻¹维持泵注 1 h。

观察指标 开始给药时计时,在其后 5、10、15、20、30、60、90 和 120 min 进行躁动和 Ramsay 镇静评分。主要观察指标为躁动评分。次要观察指标:镇静评分;ECG 变化情况(记录治疗前后 HR、QT 间期);手术时间、麻醉时间、呼吸恢复时间、清醒时间和拔管时间;选择开始给药时、给药后 60 min 和 120 min 三个时点检测 PaCO₂;记录给药后恶心、呕吐、过度镇静(Ramsay 评分≥5 分)、心动过缓(HR<55 次/分)、高血压、低血压(低于基础值 30%,手术日之前 3 d 早晨血压平均值为基础血压)和呼吸抑制(RR<8 次/分,或呼吸暂停>15 s,或呼吸空气情况下 SpO₂<90%)等不良反应的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量设计方差分析;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

本研究共纳入 60 例患者,每组 20 例。三组患者

性别、年龄、BMI、ASA 分级差异无统计学意义(表 1)。

表 1 三组患者一般资料的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA II/III 级 (例)
F 组	20	15/5	71.0±4.1	22.4±3.8	15/5
D 组	20	16/4	71.3±4.7	22.3±3.3	14/6
DF 组	20	17/3	72.4±3.9	23.6±3.7	15/5

三组手术时间、麻醉时间、呼吸恢复时间、清醒时间和拔管时间差异无统计学意义(表 2)。

与开始给药时比较,给药后不同时间三组躁动评分明显降低($P<0.01$)。给药后 5、10、15、20 min DF 组躁动评分明显低于 D 组($P<0.05$);给药后 60、90、120 min DF 组躁动评分明显低于 F 组($P<0.05$)(表 3)。

表 2 三组患者手术时间、麻醉时间、呼吸恢复时间、清醒时间和拔管时间的比较(min, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	手术时间	麻醉时间	呼吸恢复时间	清醒时间	拔管时间
F 组	20	141.3±19.3	152.5±17.9	14.5±9.5	16.4±8.7	18.3±8.6
D 组	20	135.7±16.5	146.8±18.2	15.9±7.9	17.4±6.4	19.3±6.9
DF 组	20	140.5±14.9	151.6±15.8	17.2±8.2	19.1±5.1	22.1±8.2

表 3 三组患者开始给药时及给药后不同时间躁动评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	开始 给药时	给药后							
			5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min	90 min	120 min
F 组	20	3.0±0.0	2.2±0.6 ^a	2.1±0.8 ^a	1.4±0.5 ^a	1.2±0.5 ^a	1.0±0.5 ^a	1.0±0.5 ^a	1.0±0.2 ^a	0.9±0.3 ^a
D 组	20	3.0±0.0	2.8±0.5	2.2±0.6 ^a	1.6±0.5 ^a	1.4±0.6 ^a	1.2±0.6 ^a	0.7±0.6 ^a	0.6±0.5 ^a	0.6±0.5 ^a
DF 组	20	3.0±0.0	2.2±0.6 ^{ab}	2.0±0.5 ^{ab}	1.2±0.4 ^{ab}	1.0±0.4 ^{ab}	0.8±0.5 ^a	0.4±0.5 ^{ac}	0.4±0.5 ^{ac}	0.4±0.5 ^{ac}

注:与 D 组比较,^a $P<0.05$;与 F 组比较,^b $P<0.05$;与开始给药时比较,^c $P<0.01$

表 4 三组患者给药不同时间 PaCO₂ 的比较(mmHg, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	开始给药时	给药后 60 min	给药后 120 min
F 组	20	39.4±4.1	39.5±4.6	38.6±4.1
D 组	20	38.2±3.5	39.2±3.9	37.8±3.9
DF 组	20	37.9±5.0	38.8±4.5	37.6±3.5

表 5 三组患者术后不良反应的比较[例(%)]

组别	例数	恶心	呕吐	过度镇静	心动过缓	高血压	低血压
F 组	20	0(0)	0(0)	5(25.0)	0(0)	1(5.0)	1(5.0)
D 组	20	2(10.0)	1(5.0)	0(0) ^a	3(15.0)	3(15.0)	0(0)
DF 组	20	1(5.0)	0(0)	0(0) ^a	0(0)	3(15.0)	0(0)

注:与 F 组比较,^a $P<0.05$

开始给药时、给药后 60 和 120 min 三组 PaCO₂ 组内和组间比较差异无统计学意义(表 4)。

DF 组和 D 组过度镇静发生率明显低于 F 组($P<0.05$)。三组心动过缓、高血压、低血压、恶心呕吐发生率差异无统计学意义。三组均无一例发生呼吸抑制和长 QT 间期(表 5)。

讨 论

本研究对常规引起苏醒期躁动的原因采取了一些预防措施,用超声引导下胸椎旁神经阻滞+PCIA 减少苏醒期患者疼痛,进行肌松监测,保证充分肌力恢复后拔除气管导管,利用利多卡因乳膏涂抹导尿管减少导尿管刺激,这些措施使研究对象发生躁动原因的复杂性减少,使研究对象之间具有较好的一致性。右美托咪定用于预防成人及小儿苏醒期躁动效果明显^[6-9],但是用右美托咪定治疗苏

醒期躁动的鲜有报道。本研究显示,右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 泵注具有治疗苏醒期躁动的效果,给药后 10 min 左右躁动评分逐渐下降。

氟哌利多躁动的最常见治疗药物之一^[10-11],虽然可能发生锥体外系反应,引起 QT 间期延长,甚至诱发尖端扭转室速等风险^[12],FDA 曾经对其提出“黑匣子”警告,但是除美国之外包括欧洲仍然广泛应用于临床。本研究显示,静脉单次推注氟哌利多 0.06 mg/kg 对苏醒期躁动有治疗效果,并且起效较快,但是会引起部分患者过度镇静。临床中严重苏醒期躁动通常不是单次给药就能完全解决,在患者躁动缓解后需要维持一段时间的继续治疗。

本研究中 DF 组复合应用右美托咪定和氟哌利多,氟哌利多剂量减少到单独应用的一半,右美托咪定负荷量减半,泵注时间仍然为 10 min,维持剂量不变。结果表明 DF 组患者躁动评分下降快于 D 组,与 F 组比较,1 h 后患者躁动评分更低,并且过度镇静的发生率较低,综合比较在三组中 DF 组患者治疗效果最佳,不良反应最少。

在发生严重躁动时,需要快速控制躁动发生,右美托咪定起效时间 10~15 min,氟哌利多起效时间 5~8 min,本研究中两者复合应用 5 min 之内具有明显治疗效果,这可能是药物的协同作用。该复合用药方法充分发挥了两种药物各自的特点,减少了各自的不良反应,取得了良好的复合用药效果。

呼吸抑制是全麻苏醒期最常见并发症,全麻苏醒期应用镇静镇痛药物必须关注呼吸抑制的风险。全麻苏醒期通常给予患者吸氧治疗, $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 的变化能及时提示呼吸抑制^[13]。本研究显示,单独应用右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 治疗苏醒期躁动患者,没有明显呼吸抑制作用,即使复合小剂量氟哌利多时也没有明显呼吸抑制作用。文献报道右美托咪定没有明显呼吸抑制作用,即使用于合并 CO_2 潴留的躁动患者,对呼吸也没有影响^[14-15]。本研究结果与之一致,表明全麻苏醒期应用右美托咪定是相对安全的。

本研究为单中心小样本临床试验,选取的患者一般情况较好,因此有一定的局限性,有条件情况下可以行大样本、多中心研究。

综上所述,氟哌利多复合右美托咪定治疗老年患者七氟醚全麻苏醒期躁动效果确切,不良反应较少,安全性较高。

参 考 文 献

[1] Levy M, Heels-Ansdell D, Hiralal R, et al. Prognostic value of

troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*, 2011, 114(4): 796-806.

[2] Messieha Z. Prevention of sevoflurane delirium and agitation with propofol. *Anesth Prog*, 2013, 60(2): 67-71.

[3] Luo K, Xu JM, Cao L, Gao J. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil on preventing emergence agitation in children receiving sevoflurane anesthesia for cleft palate repair surgery. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1775-1782.

[4] Keles S, Kocaturk O. The effect of oral dexmedetomidine premedication on preoperative cooperation and emergence delirium in children undergoing dental procedures. *Biomed Res Int*, 2017, 6742183.

[5] Yu D, Chai W, Sun X, et al. Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can J Anaesth*, 2010, 57(9): 843-848.

[6] Song IA, Seo KS, Oh AY, et al. Dexmedetomidine injection during strabismus surgery reduces emergence agitation without increasing the oculocardiac reflex in children: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162785.

[7] Kim J, Kim SY, Lee JH, et al. Low-dose dexmedetomidine reduces emergence agitation after desflurane anaesthesia in children undergoing strabismus surgery. *Yonsei Med J*, 2014, 55(2): 508-516.

[8] Meng QT, Xia ZY, Luo T, et al. Dexmedetomidine reduces emergence agitation after tonsillectomy in children by sevoflurane anesthesia: a case-control study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012, 76(7): 1036-1041.

[9] 李晶, 范钦, 卢飞飞, 等. 右美托咪定联合盐酸羟考酮对食管癌手术患者麻醉苏醒期躁动的影响. *徐州医学院学报*, 2015, 35(5): 294-297.

[10] Chan EW, Taylor DM, Knott JC, et al. Intravenous droperidol or olanzapine as an adjunct to midazolam for the acutely agitated patient: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Emerg Med*, 2013, 61(1): 72-81.

[11] Taylor DM, Yap CYL, Knott JC, et al. Midazolam-droperidol, droperidol, or olanzapine for acute agitation: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med*, 2017, 69(3): 318-326.

[12] Perkins J, Ho JD, Vilke GM, et al. American academy of emergency medicine position statement: safety of droperidol use in the emergency department. *J Emerg Med*, 2015, 49(1): 91-97.

[13] 赵艳青, 郑丽娟, 齐燕, 等. 呼气末二氧化碳分压监测在手术后患者麻醉复苏中的应用. *中国煤炭工业医学杂志*, 2016, 19(4): 525-527.

[14] Boriosi JP, Eickhoff JC, Klein KB, et al. A retrospective comparison of propofol alone to propofol in combination with dexmedetomidine for pediatric 3T MRI sedation. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(1): 52-59.

[15] Oshima H, Nakamura M, Watanabe O, et al. Dexmedetomidine provides less body motion and respiratory depression during sedation in double-balloon enteroscopy than midazolam. *SAGE Open Med*, 2017, 5: 2050312117729920.

(收稿日期: 2018-05-12)