

右美托咪定滴鼻在麻醉中的研究进展

高 萌, 罗志锴, 张二飞

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: 1219543501@qq.com

收稿日期: 2020年8月27日; 录用日期: 2020年9月10日; 发布日期: 2020年9月17日

摘 要

右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)作为一种新 α_2 肾上腺素受体激动剂, 因其良好的镇静、镇痛、抗焦虑、稳定血流动力学、抑制腺体分泌, 并无呼吸抑制作用, 现广泛应用于围术期术前镇静。右美托咪定滴鼻是一种新型的给药方式, 具有起效快、生物利用度高、操作简单等优势, 现已逐渐被应用于临床。

关键词

右美托咪定滴鼻

Research Progress of Dexmedetomidine Nasal Drops in Anesthesia

Meng Gao, Zhikai Luo, Erfei Zhang

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: 1219543501@qq.com

Received: Aug. 27th, 2020; accepted: Sep. 10th, 2020; published: Sep. 17th, 2020

Abstract

Dexmedetomidine, as a new α_2 receptor agonist, is widely used for perioperative sedation due to its excellent sedation, analgesia, anti-anxiety, stable hemodynamics, inhibitory effect on gland secretion, and no respiratory inhibition. Dexmedetomidine nasal drop is a new drug delivery method, which has the advantages of fast onset, high bioavailability and simple operation, and has been gradually applied in clinical practice.

Keywords

Dexmedetomidine Nasal Drops

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)因其良好的镇静、镇痛、抗焦虑作用,其给药方式多样,可通过静脉、口服、滴鼻、肌内注射、椎管内以及神经阻滞等多种途径使用。鼻内给药操作简单、方便、无痛、无创、无刺激、易被接受,避免肝脏的首过效应。本文就右美托咪定滴鼻在临床麻醉中的应用进行简要综述。

2. 右美托咪定的药理特点

DEX 是一种新型高选择性 α_2 -肾上腺素受体激动剂,通过作用于中枢神经系统和外周神经系统的 α_2 受体,发挥镇静、催眠、镇痛、抗交感以及神经保护的作用。DEX 通过作用于蓝斑核 α_2 受体和激动内源性促睡眠通路而产生镇静催眠作用,使患者维持非动眼自然睡眠状态,易被唤醒且不易发生呼吸抑制。DEX 与其他镇痛药物联合使用具有良好的协同作用,可减少镇痛药物的使用量,此外,DEX 还有稳定血流动力学,降低应激反应,利尿、减少胃肠道蠕动、抑制腺体分泌的药理特点。DEX 静脉给药快速分布半衰期约为 7 min,终末消除半衰期约为 2 h [1],滴鼻给药的药动力学缺少相关报道。

3. 右美托咪定的给药途径

DEX 无色、无味,PH 值 4.5~7.0,无刺激性。若未开放静脉通路,则可以通过肌注、口服、滴鼻和舌下含服等多种途径给药。若已经开放静脉通道,右美托咪定也可以经静脉通道给药。Petroz 等[2]研究发现,将 2 mg (kg/h)、4 mg (kg/h)、6 mg (kg/h)的 DEX 分别在 10 min 内静脉泵入到三组受试儿童中,随着浓度的逐渐增加,血压和心率的波动幅度逐渐增大。在应用于术前镇静时,更多地采用非静脉途径给药。DEX 口服生物利用度为 16%,经鼻给药生物利用度为 65%,口含生物利用度为 82% [3],口服给药无创、人性化、易被小儿及家长接受,是儿童术前镇静最常采用的给药方式。Cimen 等[4]对 2~6 岁的患儿分别用 1 μ g/kg 的 DEX 滴鼻、口服,结果发现,经鼻滴注 DEX 的镇静效果优于口服相同剂量的该药物。DEX 不含防腐剂,滴鼻给药无明显刺激性,操作更简便,起效迅速,尤其适用于静脉开放困难又拒绝口服药物的患儿[5]。2017 年由香港儿童医院联合其他医院进行了一项关于 DEX 术前滴鼻镇静的三期前瞻性临床双盲研究,对比了静脉注射,雾化吸入和注射器滴入的镇静效果,三组的使用剂量均为 1 mg/kg,并分别分析了各组的血药浓度和镇静评分。结果显示静脉注射起效较快,约 15 min,雾化吸入约 47.5 min,注射器滴鼻约 60 min,三组镇静评分无明显差异。此外,肌肉注射途径也可用于小儿术前镇静用药,但由于其为侵袭性给药,应尽量减少这种给药方式,以减少对小儿心理健康的影响。因此 DEX 滴鼻给药是否优于其他给药方式仍需大量的研究加以证明。

4. 右美托咪定滴鼻在小儿中的应用

近年来随着儿童手术数量的急剧上升,术前镇静在儿童手术中的应用越来越受到医学界人士的关注。小儿术前镇静分为药物镇静和非药物镇静。非药物镇静包括父母陪伴、给予儿童玩具等,但非药物镇静对一些年龄较小,哭闹严重的患儿无效,此时只能借助药物镇静。目前临床镇静药物种类繁多,但选择何种种类镇静药物以及用药量,仍无统一标准。常用药物包括咪达唑仑和 DEX。咪达唑仑具有顺行性遗忘作用,但其滴鼻可能造成患儿鼻腔不适等,仍存在一定的争议。DEX 一种新型 α_2 肾上腺素受体激动剂,

有剂量相关性的镇静、镇痛、抗焦虑的作用，能抑制腺体分泌，并且对呼吸抑制轻微，现广泛应用于小儿进行一些有创或者无创操作前的镇静。Yuen 等[6]对 1~12 岁的 100 例患儿滴鼻给予 DEX 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，镇静起效时间为 25 min (95% CI 25~45 min)，持续时间为 85 min (95% CI 55~100 min)。Gyanesh [7]研究证明 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 滴鼻与 5 mg/kg 氯胺酮镇静效果相同，并减少术中镇静药物的用量和缩短小儿苏醒时间。Sheta [8]证明 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 滴鼻比 0.2 mg/kg 咪达唑仑滴鼻镇静起效慢，但前者效果更佳。相比咪达唑仑，DEX 还具有镇痛作用，可减少术后镇痛药的用量。DEX 滴鼻可产生良好的镇静，减轻小儿术前哭闹等，减少呼吸道分泌物，降低高气道反应，此外 DEX 可激动脊髓及外周 α_2 受体，可抑制去甲肾上腺素释放，降低血浆中儿茶酚胺浓度，进而减弱应激状态所引起的高气道反应。徐莉[9]研究表明 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 术前滴鼻可有效抑制舒芬太尼引起的小儿咳嗽反射，但是目前国内外对 DEX 滴鼻对小儿气道反应性影响的研究较少，还需较多临床数据为其提供循证医学证据。3~7 岁小儿术前分别用 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 和 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 滴鼻，苏醒期躁动发生率分别是 16.3%和 3.3% [10]，说明 DEX 术前滴鼻对小儿苏醒期躁动的预防是有一定效果。齐佳杉等[11]研究表明术前 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量滴鼻镇静效果明显优于 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 能够明显改善患儿术前焦虑。Talon MD 等[12]在进行烧伤重建术的患儿术前给予 DEX 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻，取得更为良好的镇静效果。王彬等[13]的研究也表明，DEX 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 鼻腔给药可安全、有效地用于先天性心脏病根治术患儿术前镇静。目前 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 滴鼻较多的用于小儿术前镇静，预防苏醒期躁动

5. 右美托咪定滴鼻在老年患者中的应用

DEX 因其良好的镇静、镇痛和抗交感作用，可稳定血液循环以及降低围术期心肌缺血的发生率，尤其适用于合并心脑血管等疾患的老年患者。术前静脉泵注 DEX 已广泛应用于临床，有研究报道静脉持续泵注 DEX 易引起一过性高血压及心动过缓，会增加老年患者心血管不良事件的发生。近年来 DEX 滴鼻逐渐应用于老年患者。谈世刚等[14]研究表明麻醉诱导前 30 min DEX 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻能抑制老年颅内动脉瘤介入治疗插管期诱发的心血管反应、降低病人脑血流速率，减少插管期间的脑血量剧烈波动。这可能是 DEX 直接吸收进入体循环作用于中枢及外周 α_2 受体，产生镇静、镇痛和抑制交感神经系统活性，并能协同镇静、镇痛药物作用有关。丙泊酚是无痛胃肠镜中首选麻醉药，但是常出现血流动力学波动、呼吸抑制及注射痛等现象。林澄等[15]研究表明术前 30 分钟 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 滴鼻用于老年患者无痛肠镜检查可减少丙泊酚用量，缩短苏醒时间且不良反应少，加速患者康复。辛志军等[16]研究证明给予 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 滴鼻处理，可明显减轻老年高血压病患者等待检查时的焦虑情况，并起到一定的降压效果，联合丙泊酚静脉麻醉可有效抑制胃肠镜检查时的应激反应，稳定血流动力学，减少丙泊酚用量及术中术后不良反应的发生率，苏醒时间明显缩短。卢燕等[17]在手术结束前应用 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 滴鼻，患者恢复期肾上腺素和去甲肾上腺素水平明显降低，证实 DEX 能明显抑制全身麻醉患者恢复期应激反应，且不影响患者术后苏醒，降低气道反应性，有利于苏醒期拔除气管导管。丛海涛等[18]报道，在麻醉诱导前 30 min 应用 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 滴鼻能安全有效完成气管插管，减少术后躁动及镇痛要求。杜雪芳等[19]研究表明，静脉泵注 DEX 患者心动过缓发生率高于鼻内给药组，但是并未发生心动过缓，可能与鼻内给药减缓了药物吸收速度，避免了血流动力学的剧烈波动有关。易汀宜[20]研究证明老年前列腺电切术患者手术结束前 20 min 接受 DEX 0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 经鼻腔给药治疗将显著抑制全身麻醉拔管期的应激反应，不延长患者的唤醒时间和拔管时间。牛向阳等[21]研究表明术前 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 滴鼻在老年肠造瘘还纳术患者中可降低血清 S100 β 蛋白浓度，减少脑组织损害，对围术期脑功能具有保护作用对术后早期认知功能无明显影响。鼻内给予右美托咪定 1~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，可产生一定的镇静、镇痛作用，并具有良好的安全性[22]，但是目前 DEX 滴鼻在老年患者中的研究较少，最佳、安全有效剂量尚无统一标准。

6. 右美托咪定滴鼻注意事项

DEX 的最常见的不良反应包括低血压和心动过缓,老年患者血流动力学不稳定,目前尚无老年患者滴鼻使用的最佳安全剂量,因此老年患者基础心率偏低时,使用时提前算好剂量,保证麻醉的安全性和有效性。滴鼻前应清理鼻腔,以免影响药物的吸收;可采用双侧鼻孔少量多次给药,避免容量过多药液流入咽喉部;DEX 与丙泊酚等麻醉药物有协同作用,在协同使用时应适当减少其他药物用量。目前 DEX 滴鼻在临床麻醉应用中尚处于研究阶段,仍有很多方面需要注意。

7. 展望

DEX 作为一种新型的镇静类药物,具有独特的中枢性及外周性镇静、镇痛、抗交感作用、又不影响呼吸,通过鼻腔给药安全、方便、生物利用度较高,现主要应用于术前镇静、预防术后躁动,但 DEX 滴鼻尚处于研究初期,缺乏大样本、多中心的研究。对 DEX 滴鼻在不同年龄、不同手术、不同给药方式等方面尚需要更多的研究来获得 DEX 安全性、有效性俱佳的使用最佳剂量和方案,尤其滴鼻在老年患者中的应用还需大量研究。

参考文献

- [1] Ebert, T.J., Hall, J.E., Barney, J.A., Uhrich, T.D. and Colino, M.D. (2000) The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans. *Anesthesiology*, **93**, 382-394.
- [2] Petroz, G.C., Sikich, N., James, M., Van Dyk, H., Shafer, S.L., Schily, M. and Lerman, J. (2006) A Phase I, Two-Center Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine in Children. *Anesthesiology*, **105**, 1098-1110.
- [3] Roback, M.G., Carlson, D.W., Babl, F.E. and Kennedy, R.M. (2016) Update on Pharmacological Management of Procedural Sedation for Children. *Current Opinion in Anaesthesiology*, **29**, S21-35.
- [4] Cimen, Z.S., Hanci, A., Sivrikaya, G.U., Kilinc, L.T. and Erol, M.K. (2013) Comparison of Buccal and Nasal Dexmedetomidine Premedication for Pediatric Patients. *Pediatric Anesthesia*, **23**, 134-138.
<https://doi.org/10.1111/pan.12025>
- [5] 毕莹, 纪宏新, 陈文, 等. 右美托咪定滴鼻与咪达唑仑口服在小儿麻醉前镇静中的效果比较[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(19): 143-145.
- [6] Yuen, V.M., Hui, T.W., Irwin, M.G., Yao, T.-J., Wong, G.L. and Yuen, M.K. (2010) Optimal Timing for the Administration of Intranasal Dexmedetomidine for Premedication in Children. *Anaesthesia*, **65**, 922-929.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2010.06453.x>
- [7] Gyanesh, P., Haldar, R., Srivastava, D., Agrawal, P.M., Tiwari, A.K. and Singh, P.K. (2014) Comparison between Intranasal Dexmedetomidine and Intranasal Ketamine as Premedication for Procedural Sedation in Children Undergoing MRI: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Anesthesia*, **28**, 12-18.
<https://doi.org/10.1007/s00540-013-1657-x>
- [8] Sheta, S.A., Al-Sarheed, M.A. and Abdelhalim, A.A. (2014) Intranasal Dexmedetomidine vs midazolam for premedication in Children Undergoing Complete Dental Rehabilitation: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Pediatric Anesthesia*, **24**, 181-189. <https://doi.org/10.1111/pan.12287>
- [9] 徐莉. 右美托咪定术前滴鼻对舒芬太尼麻醉引起患儿咳嗽反射的影响广西医学[J]. 2017, 39(4): 541-542.
- [10] Yao, Y.S., Qian, B., Lin, Y., Wu, W.L., Ye, H.Z. and Chen, Y.Q. (2015) 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. *Pediatric Anesthesia*, **25**, 492-498.
<https://doi.org/10.1111/pan.12574>
- [11] 齐佳杉, 张英娟, 罗鸣, 等. 不同剂量右美托咪定滴鼻对患儿术前镇静的影响研究[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(4): 506-508.
- [12] Talon, M.D., Woodson, L.C., Sherwood, E.R., Aarsland, A., McRae, L. and Benham, T. (2009) Intranasal Dexmedetomidine Premedication Is Comparable with Midazolam in Burn Children Undergoing Reconstructive Surgery. *Journal of Burn Care & Research*, **30**, 599-605. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181abff90>
- [13] 王彬, 孙立新, 刘红. 右美托咪定鼻腔给药用于先天性心脏病患儿术前镇静的可行性[J]. 中华麻醉学杂志, 2014, 34(7): 818-820.

- [14] 谈世刚, 鲁汉杰, 宋晓阳. 右美托咪定滴鼻对老年颅内动脉瘤栓塞全麻插管期脑血流动力学的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(9): 537-539.
- [15] 林澄, 刘辉梅, 陈治军. 右美托咪定滴鼻对老年患者无痛结肠镜检查快速康复的影响[J/OL]. 中国现代医学杂志: 1-11. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1225.r.20190627.1717.066.html>, 2020-09-07.
- [16] 辛志军, 孙雪华, 王宁. 右美托咪定滴鼻预处理在老年高血压患者无痛胃肠镜检查中的应用[J]. 中国医学创新, 2020, 17(1): 27-31.
- [17] Lu, Y., He, Q.X., Mo, J., *et al.* (2015) Effect of Intranasal Dexmedetomidine before the End of Operation on Stress Response during Recovery Period of General Anesthesia. *The Journal of Practical Medicine*, **31**, 458-459.
- [18] Cong, H.T., Wang, H.Q., Fan, Z.F., *et al.* (2015) Comparison of Different Doses of Dexmedetomidine Nasal Drops before Induction of Anesthesia. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, **32**, 882-886.
- [19] Du, X.F., Zhao, Y., Chen, L., *et al.* (2018) Effect of Intranasal Administration of Dexmedetomidine on Tracheal Intubation Patients with IOP Changes and the Changes of Hemodynamics. *The Journal of Practical Medicine*, **34**, 2590-2593.
- [20] 易汀宜. 右美托咪定经鼻给药对老年患者全麻围拔管期的影响[J]. 海峡药学, 2018, 30(11): 91-93.
- [21] 牛向阳, 潘华, 等. 右美托咪定术前滴鼻对老年肠造瘘还纳术患者术后早期认知功能的影响[J]. 河南医学研究, 2016, 25(9): 1551-1553.
- [22] Miller, J.M., Balyan, R., Dong, M., *et al.* (2018) Does Intranasal Demedetomidine Provide Adequate Plasma Concentration for Sedation in Children: A Pharmacokinetic Study. *British Journal of Anaesthesia*, **120**, 1056-1065.