

艾司氯胺酮联合右美托咪定滴鼻在小儿眼科检查中的镇静效果比较

陆圣光^{1*}, 王士雷^{2#}

¹山东第一医科大学附属青岛眼科医院麻醉科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院麻醉科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年11月21日; 录用日期: 2021年12月11日; 发布日期: 2021年12月21日

摘要

目的: 比较不同剂量艾司氯胺酮联合右美托咪定滴鼻在小儿眼科检查中的镇静效果。方法: 选取2020年6月至2021年10月在本院门诊或住院做眼科检查前需镇静的婴幼儿120例, 采用随机数字表法, 将患儿分为3组: D组: 右美托咪定2 $\mu\text{g}/\text{kg}$; S1 + D组: 艾司氯胺酮0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 右美托咪定2 $\mu\text{g}/\text{kg}$; S2 + D组: 艾司氯胺酮0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 右美托咪定2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻。统计分析不同组别的滴鼻首次成功率、镇静起效时间、镇静复苏时间以及不良反应等数据。结果: S1 + D组及S2 + D组在滴鼻首次成功率、镇静起效时间方面显著高于单独使用右美托咪定组, 且具有统计学意义($P < 0.05$), 且S1 + D组在镇静复苏时间较S2 + D组显著缩短, 不良反应方面无统计学意义。结论: 艾司氯胺酮0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 联合右美托咪定2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻在小儿眼科检查中镇静效果满意, 且复苏时间短, 是一种安全有效的镇静方法。

关键词

艾司氯胺酮, 右美托咪定, 小儿眼科, 滴鼻, 镇静

Comparison of Sedation of Esketamine Combined with Dexmedetomidine Intranasal in Pediatric Ophthalmic Examination

Shengguang Lu^{1*}, Shilei Wang^{2#}

¹Department of Anaesthesiology, Qingdao Eye Hospital of Shandong First Medical University, Qingdao Shandong

*第一作者。

#通讯作者 Email: wshlei@aliyun.com

文章引用: 陆圣光, 王士雷. 艾司氯胺酮联合右美托咪定滴鼻在小儿眼科检查中的镇静效果比较[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 5814-5820. DOI: [10.12677/acm.2021.1112860](https://doi.org/10.12677/acm.2021.1112860)

²Department of Anaesthesiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 21st, 2021; accepted: Dec. 11th, 2021; published: Dec. 21st, 2021

Abstract

Objective: To compare the sedative effect of different doses of esketamine combined with dexmedetomidine intranasals in pediatric ophthalmic examination. **Methods:** A total of 120 infants who needed sedation before ophthalmic examination in outpatient department or inpatient department of our hospital from June 2020 to October 2021 were selected and divided into 3 groups by random number table method: Group D: Dexmedetomidine 2 µg/kg; group S1 + D: Esketamine 0.25 µg/kg + dexmedetomidine 2 µg/kg; S2 + D group: Esketamine 0.5 µg/kg + dexmedetomidine 2 µg/kg intranasals. The data of first success rate of intranasal, effective time of sedation, recovery time of sedation and adverse reactions in different groups were analyzed. **Results:** The first success rate of intranasal and the sedation onset time in S1 + D and S2 + D groups were significantly higher than those in dexmedetomidine alone, with statistical significance ($P < 0.05$), and the sedation recovery time in S1 + D group was significantly shorter than that in S2 + D group, and there was no statistical significance in adverse reactions. **Conclusion:** Esketamine 0.25 µg/kg combined with dexmedetomidine 2 µg/kg intranasals has satisfactory sedation effect in pediatric ophthalmic examination, and the time of resuscitation is short. It is a safe and effective sedation method.

Keywords

Esketamine, Dexmedetomidine, Pediatric Ophthalmology, Intranasal, Sedation

Copyright © 2021 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

近年来,眼科疾病患儿需要进行检查治疗的比例逐渐上升,作为特殊群体,检查及治疗时多有恐惧,常伴随严重的哭闹和抵抗,不能很好的配合,采取强硬束缚措施,一方面影响检查的成功率和数据的准确性,另一方面容易造成机体生理组织损伤,严重者会造成患儿持久的精神心理伤害[1],此外更会加重家长的焦虑,甚至导致不必要的医疗纠纷,尤其对于需多样和多次检查治疗的患儿,采取强制措施将会对其心理产生长期严重创伤[2]。因此临床上对于小儿特殊人群多采用药物使患儿进入镇静状态,后再行眼科检查。同时由于小儿眼科的检查如超声、眼轴、曲率、UBM、眼底检查等在操作时多要与眼部进行接触,部分甚至为侵袭性检查,故其镇静要求更高,因此眼科检查的镇静不仅要求小儿处于镇静状态,还需要提高其疼痛阈值,才能更好的保证检查成功率和围术期安全。艾司氯胺酮为国内最近批准上市的新药,其相对于普通氯胺酮镇痛效果更强、副作用更少、起效时间更快,但其单独使用时仍可出现烦躁、谵妄等不良反应。右美托咪定近年来被广泛用于小儿的镇静管理,但其镇痛效果有限,易被唤醒,常常仅被用于无侵袭性检查,且其具有潜在的血流动力学效应,特别是对心率影响较大,尤其是在大剂量使用时。现结合两种药物的不同特点,使其联合使用,探讨不同剂量的艾司氯胺酮联合右美托咪定滴鼻应用于小儿眼科检查镇静的有效性和安全性,为小儿眼科检查临床镇静用药提供参考。

2. 临床资料与方法

2.1. 研究对象

本研究为随机双盲试验, 该研究所选病例经过山东第一医科大学附属青岛眼科医院医学伦理委员会批准, 且患者及家属知情同意, 选择于 2020 年 6 月至 2021 年 10 月期间拟行眼科检查, ASA I~II 级, 年龄 2~6 岁的患儿 120 例。排除标准: 具有右美托咪定使用禁忌证; 术前应用其他镇静、镇痛药物; 有神经系统疾病史, 发育迟缓或智力低下; 有重要脏器功能障碍。退出和终止标准: 给药过程中出现呕吐、严重呛咳的患儿。

2.2. 方法

患儿均常规禁食 6 h, 禁饮 2 h, 分别由不同的专职人员负责药物配制(盐酸右美托咪定注射液, 江苏恩华药业有限公司; 盐酸艾司氯胺酮注射液, 江苏恒瑞医药股份有限公司)、镇静诱导及镇静观察。患儿均进入专用镇静室, 接受常规心电监护, 包括心率、血氧饱和度, 并记录相关资料。在父母怀抱中完成镇静给药的过程。滴鼻前清理患儿鼻腔分泌物, 滴鼻时患儿呈半卧位, 头稍后仰, 护士将药物原液分别滴入患儿两侧鼻孔, 并轻揉鼻翼帮助药液吸收。患儿通过电脑随机数发生器随机分为三组, D 组($n=20$)右美托咪定 $2\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻, 在患儿另一侧鼻孔滴入等量生理盐水; S1 + D ($n=20$)组和 S2 + D ($n=20$)分别接受艾司氯胺酮 $0.25\ \text{mg}/\text{kg}$ 和 $0.5\ \text{mg}/\text{kg}$ 滴鼻, 在另一侧鼻孔滴入 $2\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定。在患儿入睡后由麻醉医师按照 UMSS 镇静评分评估镇静深度[3], 达到 3 分时放置在平车上送往特检室进行检查。若经鼻给药后 30 min 患儿 UMSS 镇静评分未达到 3 分, 予滴鼻补救(补救剂量 $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定联合 $0.25\ \text{mg}/\text{kg}$ 艾司氯胺酮)、静脉药物或吸入麻醉完成检查。检查期间如患儿出现低氧血症, 即脉搏血氧饱和度(SPO_2) < 90%, 则双手托下颌改用面罩加压给氧, 心动过缓(心率 < 术前 20%)则给予阿托品 $0.01\ \text{mg}/\text{kg}$, 治疗完成后送 PACU 观察等待苏醒。复苏采用改良 Aldrete 评分, 离院标准为改良 Aldrete 评分达到 9 分。

2.3. 数据记录

收集数据包括: 1) 一般资料, 包括年龄、体重、性别、ASA 分级; 2) 有效性指标: 滴鼻镇静首剂成功率、镇静起效时间(UMSS 评分标准: 0 分: 清醒; 1 分: 困倦, 对言语有反应; 2 分: 昏昏欲睡, 对接触刺激有反应; 3 分: 深度睡眠, 对明显的生理刺激反应弱; 4 分: 无法唤醒, 对刺激无反应)、镇静复苏时间及不良事件发生率。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析。正态分布计量资料采用均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用单因素方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验。

3. 结果

3.1. 一般资料

116 名满足纳入标准的患儿随机分成 3 组, 有 4 名患儿(6.7%)因滴鼻操作时体动过大导致药液未完全滴入鼻腔, 被排除试验, 其中 2 名为(3.3%) D1 组患儿, 2 名为 S1 + D 组患儿(3.3%)。其余患儿均滴鼻成功, 且未出现滴鼻疼痛或不快感。3 组患儿年龄、性别、体重、ASA 分级、检查持续时间均无统计学差异($P > 0.05$)见表 1。

Table 1. General data of children ($\bar{x} \pm s$)**表 1.** 患儿一般资料($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(m) ($\bar{x} \pm s$)	体重(kg) ($\bar{x} \pm s$)	ASA 分级 (I/II)	性别 (男/女)	检查持续时间 (min) ($\bar{x} \pm s$)
D 组 (n = 38)	35.3 ± 10.2	18.4 ± 5.8	34/4	20/18	10.5 ± 6.7
S1 + D (n = 38)	33.6 ± 11.3	19.5 ± 4.7	35/3	21/17	11.3 ± 7.2
S2 + D (n = 40)	34.8 ± 10.7	18.9 ± 4.5	35/5	21/19	10.8 ± 7.4

3.2. 镇静效果

D、S1 + D 及 S2 + D 组患儿镇静起效时间分别为: 19.4 ± 3.6 min、15.2 ± 4.7 min、14.7 ± 4.3 min, S1 + D 组及 S2 + D 组比 D 镇静起效时间显著缩短($P < 0.05$), S1 + D 组及 S2 + D 组镇静起效时间无显著差异, 统计学无意义。镇静复苏时间 D 组及 S1 + D 组比 S2 + D 组显著缩短, 有统计学意义, 说明随着药量的增加对苏醒还是存在一定影响。镇静成功率 S1 + D 组及 S2 + D 组比 D 组有显著提高。见表 2。

Table 2. The effects of sedation**表 2.** 镇静效果

组别	镇静起效时间(min)	镇静复苏时间(min)	镇静成功率
D 组 (n = 38)	22.4 ± 3.6	45.5 ± 10.3*	26/12 (68.4%)
S1 + D (n = 38)	15.2 ± 4.7 [#]	46.8 ± 9.4*	34/4 (89.4%) [^]
S2 + D (n = 40)	14.7 ± 4.3 [#]	53.3 ± 11.4	36/4 (90.0%) [^]
统计值(F 或 χ^2)	25.3	20.8	31.6
P 值	<0.05	<0.05	0.034

注: #: 与 D 组比较, $P < 0.05$; *: 与 S2 + D 组比较, $P < 0.05$; ^: 与 D 组比较, $P < 0.05$ 。

3.3. 不良事件

D 组心率下降的比例明显高于其他两组, 说明艾司氯胺酮能抵抗右美托咪定的心率降低作用, 有统计学意义($P < 0.05$)见表 3。

Table 3. Incidence of adverse events**表 3.** 不良事件发生率

组别	不良事件				
	心血管不良事件	气道不良事件	恶心呕吐	苏醒延迟	永久性并发症
D 组 (n = 38)	8/30	无	无	无	无
S1 + D (n = 38)	3/35 [#]	无	无	无	无
S2 + D (n = 40)	3/37 [#]	无	无	无	无

注: #: 与 D 组比较, $P < 0.05$ 。

4. 讨论

与传统的镇静方法相比, 经鼻给药是一种相对无创、简便安全的方法, 患儿耐受度高且无需开放静脉, 更能被患儿及家长接受。其主要作用途径为鼻腔毛细血管丰富, 吸收快, 首关消除效应小, 药物能直接进入脑脊液发挥作用[4]。也可通过嗅觉通路和三叉神经通路直接进入人体神经系统[5]。

艾司氯胺酮主要与谷氨酸 N-甲基 D-天冬氨酸(NMDA)受体等受体相互作用, 发挥催眠、镇静、镇痛作用。其对 NMDA 受体的亲和力比左旋氯胺酮增加了约 4 倍, 镇痛作用可高达左旋单体的 3 倍, 清除率较左旋单体高出 22%, 催眠作用也为左旋氯胺酮的 1.5~3.0 倍[6]。艾司氯胺酮的给药剂量是消旋体的一半, 由于氯胺酮的不良反​​应呈剂量相关性, 因此术中应用艾司氯胺酮对心脏的刺激较小, 镇痛作用更强, 苏醒时间更短, 心理不良反应也较少[7]。因为艾司氯胺酮较氯胺酮呼吸抑制更轻、分泌物更少, 相对麻醉安全性更高等特点, 因此在临床中尤其是小儿术前用药、诊断性检查或有创性操作时更适合的选择。Haeseler 等[8]研究提示, 直肠给予艾司氯胺酮和咪达唑仑之后按需经静脉给予小剂量维持, 可保留患儿的自主呼吸, 并且可以达到良好的镇静效果, 可以满足磁共振检查的要求。Eich 等[9]研究提示, 在小儿磁共振检查的麻醉管理中, 小剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚与单独使用丙泊酚相比, 不仅可以减少丙泊酚的用量, 降低呼吸抑制的发生率, 还可以促进苏醒, 不增加副作用的发生。关于艾司氯胺酮滴鼻的报道相对较少, Frank 等[10]报道全身麻醉后给予艾司氯胺酮 2 mg/kg 滴鼻, 其达到血药浓度高峰的浓度和时间均存在较大差异, 但是其快速、高水平吸收是存在的, 建议在血氧饱和度检测下使用艾司氯胺酮滴鼻。Volker 等[11]报道小剂量 0.2 mg/kg 和 0.4 mg/kg 艾司氯胺酮滴鼻在治疗神经病理性疼痛时, 可快速产生镇痛所需的血药浓度, 表现出明显的镇痛特性, 同时对正常的躯体感觉功能无影响。Joakim Johansson 等[12]报道在院前特殊情况, 在难以或不可能建立血管通路的时候, 经鼻滴入艾司氯胺酮 0.45~1.25 mg/kg 时, VAS 评分从用药前的 8~10 降低至 2~4, 而副作用很少且不严重, 与静脉镇痛相比, 经鼻镇痛可以减少在事故现场花费的时间, 而且在特别具有挑战性的院前镇痛病例中, 极有可能减少将患者暴露在环境中的需要时间。Weber 等[13]比较了不同剂量的艾司氯胺酮联合咪达唑仑滴鼻在学龄前儿童术前镇静中的应用, 得出了 2 mg/kg 艾司氯胺酮联合 0.2 mg/kg 咪达唑仑滴鼻为学龄前儿童的麻醉诱导提供了良好的条件, 其起效时间迅速, 且没有证据表明有严重的不良反应。

右美托咪定是一种高选择性 α_2 受体激动剂, 通过激活突触前膜 α_2 受体, 抑制去甲肾上腺素的释放和神经元的兴奋发挥镇静催眠作用, 同时也可激活突触后膜, 抑制交感神经的活性从而引起心率和血压的下降[14]。因其无色无味, 刺激性小, 易被接受, 因此经鼻给药为其最常用的血管外给药途径, 尤其适用于小儿, 能产生很好的镇静效果, 且呼吸抑制作用轻, 产生类自然睡眠[15]。其镇静起效时间往往较长, Mekitarian [16]等描述其达到药物高峰时间需 30~40 min, 且使用具有一定的剂量依赖性, Ebert [17]等研究出当血药浓度在 0.2~0.3 ng/ml 时产生可唤醒的镇静效果, 当血药浓度增加到 1.9 ng/ml 时, 可产生不可唤醒的深度镇静效果。Tug [18]等报道, 使用右美托咪定滴鼻用于 MRI 镇静, 当使用剂量 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时, 镇静成功率仅 60% ($n = 28$), 使用剂量增加为 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时, 成功率可达到 70% ($n = 60$), 这提示右美托咪定滴鼻的镇静效果与使用剂量密切相关, 但大剂量使用时不良事件发生几率也会随之增加。

由于两种药物单独应用时的局限性, 故当两种药物联合应用时, 氯胺酮/艾司氯胺酮可以缓解右美托咪定所致的心动过缓及低血压[19], 而右美托咪定可以缓解氯胺酮/艾司氯胺酮所致的高血压、心动过速、烦躁及谵妄, 同时缩短起效时间, 减少药物用量[20] [21], 其联合用药可降低其副作用的结果得到了一致的认同。而艾司氯胺酮较氯胺酮在效价、副作用方面均有更大优势, 当其与右美托咪定联合使用时, 可明显减少药物用量, 缩短起效时间, 提高镇静成功率。氯胺酮联合右美托咪定用于小儿镇静的报道较多[22], Liu [23]等在对 17,948 例儿童镇静的临床分析中报道 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定联合 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 氯胺酮滴

鼻镇静的患儿, 滴鼻镇静首剂成功率为 93%, 镇静起效时间 17.5 ± 5.3 min, 镇静复苏时间 47.0 ± 17.8 min, 与本研究结果相吻合, 但是本研究用量明显更少, 起效时间更快。艾司氯胺酮与右美托咪定的联合使用鲜有报道, Chu [24]等证明了单次小剂量的右美托咪定能降低艾司氯胺酮导致的小鼠过度活动的行为, 同时得出了两种药物联合使用时不仅提高了镇静成功率和麻醉质量, 同时减少了药物使用剂量和不良事件的发生, 验证了本实验的结果。

综上所述, 小剂量艾司氯胺酮联合右美托咪定滴鼻的用药方式, 可以缓解两种药物单独使用的不良反应, 发挥强效镇静及镇痛作用, 同时不延长苏醒时间, 可满足绝大部分侵入性及非侵入性眼科检查镇静的需要, 能安全有效的为临床解决实际问题。

参考文献

- [1] Weksler, N., Ovadia, L., Muati, G. and Stav, A. (1993) Nasal Ketamine for Paediatric Premedication. *Canadian Journal of Anaesthesia*, **40**, 119-121. <https://doi.org/10.1007/BF03011307>
- [2] Watson, A.T. and Visram, A. (2003) Children's Preoperative Anxiety and Postoperative Behaviour. *Paediatric Anaesthesia*, **13**, 188-204. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.00848.x>
- [3] Malviya, S., Voepel-Lewis, T., Tait, A.R., Merkel, S., Tremper, K. and Naughton, N. (2002) Depth of Sedation in Children Undergoing Computed Tomography: Validity and Reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). *British Journal of Anaesthesia*, **88**, 241-245. <https://doi.org/10.1093/bja/88.2.241>
- [4] Fallahinejad Ghajari, M., Ansari, G., Soleymani, A.A., Shayeghi, S. and Fotuhi Ardakani, F. (2015) Comparison of Oral and Intranasal Midazolam/Ketamine Sedation in 3-6-Year-Old Uncooperative Dental Patients. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, **9**, 61-65. <https://doi.org/10.15171/joddd.2015.013>
- [5] Charlton, S.T., Whetstone, J., Fayinka, S.T., Read, K.D., Illum, L. and Davis, S.S. (2008) Evaluation of Direct Transport Pathways of Glycine Receptor Antagonists and an Angiotensin Antagonist from the Nasal Cavity to the Central Nervous System in the Rat Model. *Pharmaceutical Research*, **25**, 1531-1543. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9550-2>
- [6] Trimmel, H., Helbok, R., Staudinger, T., Jaksch, W., Messerer, B., Schöch, H. and Likar, R. (2018) S(+)-ketamine: Current Trends in Emergency and Intensive Care Medicine. *Wiener Klinische Wochenschrift*, **130**, 356-366. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1299-3>
- [7] Wang, J., Huang, J., Yang, S., Cui, C., Ye, L., Wang, S.Y., Yang, G.P. and Pei, Q. (2019) Pharmacokinetics and Safety of Esketamine in Chinese Patients Undergoing Painless Gastroscopy in Comparison with Ketamine: A Randomized, Open-Label Clinical Study. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 4135-4144. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S224553>
- [8] Haeseler, G., Zuzan, O., Köhn, G., Piepenbrock, S. and Leuwer, M. (2000) Anaesthesia with Midazolam and S(+)-ketamine in Spontaneously Breathing Paediatric Patients during Magnetic Resonance Imaging. *Paediatric Anaesthesia*, **10**, 513-519. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2000.00569.x>
- [9] Eich, C., Verhagen-Henning, S., Roessler, M., Cremer, F., Cremer, S., Strack, M. and Russo, S.G. (2011) Low-Dose S-ketamine Added to Propofol Anesthesia for Magnetic Resonance Imaging in Children Is Safe and Ensures Faster Recovery—A Prospective Evaluation. *Paediatric Anaesthesia*, **21**, 176-178. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03489.x>
- [10] Weber, F., Wulf, H., Gruber, M. and Biallas, R. (2004) S-ketamine and S-norketamine Plasma Concentrations after Nasal and I.V. Administration in Anesthetized Children. *Paediatric Anaesthesia*, **14**, 983-988. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2004.01358.x>
- [11] Hüge, V., Lauchart, M., Magerl, W., Schelling, G., Beyer, A., Thieme, D. and Azad, S.C. (2010) Effects of Low-Dose Intranasal (S)-ketamine in Patients with Neuropathic Pain. *European Journal of Pain (London, England)*, **14**, 387-394. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.08.002>
- [12] Johansson, J., et al. (2013) Prehospital Analgesia Using Nasal Administration of S-Ketamine—A Case Series. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, **21**, Article No. 38. <http://www.sjtem.com/content/21/1/38>
<https://doi.org/10.1186/1757-7241-21-S1-A10>
- [13] Weber, F., Wulf, H. and el Saeidi, G. (2003) Premedication with Nasal S-Ketamine and Midazolam Provides Good Conditions for Induction of Anesthesia in Preschool Children. *Canadian Journal of Anaesthesia*, **50**, 470-475. <https://doi.org/10.1007/BF03021058>

- [14] Tobias, J.D. (2007) Dexmedetomidine: Applications in Pediatric Critical Care and Pediatric Anesthesiology. *Pediatric Critical Care Medicine*, **8**, 115-131. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000257100.31779.41>
- [15] Sulton, C., McCracken, C., Simon, H.K., Hebbar, K., Reynolds, J., Cravero, J., Mallory, M. and Kamat, P. (2016) Pediatric Procedural Sedation Using Dexmedetomidine: A Report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Hospital Pediatrics*, **6**, 536-544. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2015-0280>
- [16] Mekitarian Filho, E., Robinson, F., de Carvalho, W.B., Gilio, A.E. and Mason, K.P. (2015) Intranasal Dexmedetomidine for Sedation for Pediatric Computed Tomography Imaging. *The Journal of Pediatrics*, **166**, 1313-1315.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.036>
- [17] Ebert, T.J., Hall, J.E., Barney, J.A., Uhrich, T.D. and Colarco, M.D. (2000) The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans. *Anesthesiology*, **93**, 382-394. <https://doi.org/10.1097/00000542-200008000-00016>
- [18] Tug, A., Hanci, A., Turk, H.S., Aybey, F., Isil, C.T., Sayin, P. and Oba, S. (2015) Comparison of Two Different Intranasal Doses of Dexmedetomidine in Children for Magnetic Resonance Imaging Sedation. *Paediatric Drugs*, **17**, 479-485. <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0145-1>
- [19] Patel, J., Thosani, R., Kothari, J., Garg, P. and Pandya, H. (2016) Clonidine and Ketamine for Stable Hemodynamics in Off-Pump Coronary Artery Bypass. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*, **24**, 638-646. <https://doi.org/10.1177/02184923166663359>
- [20] Shekhar, S., Gupta, A., Gunjan, Gupta, S. and Singh, K. (2019) Comparison of Nebulized Ketamine and Ketamine with Clonidine in Postoperative Sore Throat. *Anesthesia, Essays and Researches*, **13**, 313-316. https://doi.org/10.4103/aer.AER_19_19
- [21] Zor, F., Ozturk, S., Bilgin, F., Isik, S. and Cosar, A. (2010) Pain Relief during Dressing Changes of Major Adult Burns: Ideal Analgesic Combination with Ketamine. *Burns*, **36**, 501-505. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.08.007>
- [22] Tobias, J.D. (2012) Dexmedetomidine and Ketamine: An Effective Alternative for Procedural Sedation? *Pediatric Critical Care Medicine*, **13**, 423-427. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318238b81c>
- [23] Yang, F., Liu, Y., Yu, Q., Li, S., Zhang, J., Sun, M., Liu, L., Lei, Y., Tian, Q., Liu, H. and Tu, S. (2019) Analysis of 17948 Pediatric Patients Undergoing Procedural Sedation with a Combination of Intranasal Dexmedetomidine and Ketamine. *Paediatric Anaesthesia*, **29**, 85-91. <https://doi.org/10.1111/pan.13526>
- [24] Chu, Q., Zhu, K., Bai, Y., Shang, H., Zhang, D., Zhao, M., Zheng, P. and Jin, X. (2021) A Single Low Dose of Dexmedetomidine Efficiently Attenuates Esketamine-Induced Overactive Behaviors and Neuronal Hyperactivities in Mice. *Frontiers in Human Neuroscience*, **15**, Article ID: 735569. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.735569>