

• 综述 •

右美托咪定临床应用新进展

杨晓旭, 王云明

(天津市第二医院, 天津 300141)

右美托咪定为美托咪定的右旋异构体,属咪唑类的衍生物,是近年来应用很广的一种新的高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,术前给药具有镇静、抗焦虑、抗交感以及减弱应激等多重作用,可缩短机械通气时间和重症监护病房(ICU)住院时间,减少躁动和谵妄的发生;在围手术期辅助麻醉方面亦具有广泛用途,能够有效减轻气管插管期间所引起的心率加快、血压增高等血流动力学紊乱,并减少麻醉药物、阿片类药物的剂量,降低术后疼痛反应,提高患者在围手术麻醉期的舒适度,缓解患者的各种不良应激。但右美托咪定最显著的并发症是心动过缓,在使用时需要给予严密监测。右美托咪定的给药途径也非常广泛,例如口服、滴鼻、肌肉注射等。现就右美托咪定的临床应用及相关不良反应进行综述。

1 在围手术期的应用

1.1 术前用药:右美托咪定常用作术前给药,因为它不仅可以起到镇静、镇痛作用,还能有效缓解麻醉全程的各种不良应激。Ghali 等^[1]应用鼻内滴注右美托咪定与口服咪达唑仑两种方法在患儿麻醉前用药并进行比较,结果显示鼻内给药的患儿表现出更好的镇静和抗焦虑作用,并且更容易使患儿与父母分开,两组苏醒时间接近,但麻醉期间芬太尼的用量明显降低。Yuen 等^[2]在一个随机双盲对照试验中,于患儿术前采用鼻内滴注右美托咪定和口服咪达唑仑用药并进行对比,也得出了相似的结论。Mowafi 等^[3]研究术前应用右美托咪定对琥珀胆碱气管插管后眼内压的作用,结果显示在眼开放性伤手术前应用右美托咪定是一个非常有益的方法。

1.2 清醒气管内插管:清醒气管插管技术常被用作困难气道全身麻醉(全麻)的一项重要手段。首先对预计有困难气道的患者进行一定的镇静,然后经口或经鼻腔在保留自主呼吸下清醒插管,操作过程中常常会给患者带来极大痛苦,临床中常用镇静药物有芬太尼、右美托咪定等。魏来等^[4]在清醒插管中应用右美托咪定联合可视可尼喉镜来减轻操作中可能出现的刺激,结果显示与麻醉前比较,单纯局麻组插管后平均动脉压(MAP)、心率(HR)、呼吸频率(RR)均明显升高(均 $P < 0.05$),而右美托咪定加单纯局麻组这 3 个参数有升高趋势,但差异无统计学意义,作者认为在表面麻醉效果的影响下,右美托咪定能够为清醒气管插管提供良好的条件。王兵^[5]将右美托咪定用于纤维支气管镜(纤支镜)协助气管插管中,结果显示右美托咪定是一种理想的用于纤支镜清醒气管插管的辅助镇静药物,未发现呼吸抑制,且血流动力学也很稳定。

1.3 监护麻醉(MAC)中的应用:MAC 越来越多地被用于临床局麻手术,以保障患者的生命安全。Na 等^[6]将右美托咪定用于门诊白内障手术患者的监护麻醉中,与异丙酚和阿

芬太尼组相比,右美托咪定组患者生命体征更加平稳,故认为右美托咪定在门诊白内障手术监护麻醉中能够更好地满足手术需求。Candiotti 等^[7]在一个随机双盲试验中对比了两种剂量的右美托咪定在 MAC 中的安全性和有效性,结果显示右美托咪定是一种有效的 MAC 用药,因为它能为外科手术患者提供满意的镇静,且能减少阿片类药物的用量,从而降低了因使用咪达唑仑和芬太尼引起的呼吸抑制作用。

1.4 局麻辅助用药:杨淑芬等^[8]以生理盐水作为对照,将右美托咪定用于颈神经丛阻滞麻醉中,结果右美托咪定组在手术中收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、HR 均很平稳,而对照组 3 个参数明显升高,右美托咪定组各时间点 Ramsay 镇静评分较对照组增高,差异均有统计学意义,说明右美托咪定镇静效果好;两组脉搏血氧饱和度(SpO_2)无明显差异。故认为右美托咪定用于颈丛阻滞时,应激反应减轻,且能使患者得到充分的镇静,无明显的呼吸抑制。缪文丽等^[9]将右美托咪定用于臂丛麻醉,右美托咪定组在麻醉后给予负荷剂量 $0.8 \mu\text{g}/\text{kg}$, 然后以 $0.4 \sim 0.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持麻醉深度,对照组在麻醉后不给予任何药物,结果显示两组内不同时间点 MAP、HR 差异有统计学意义,组间比较差异无统计学意义, SpO_2 组内组间比较差异均有统计学意义,右美托咪定组在麻醉后 2 h 和术后 24 h 的血浆皮质醇(COR)、胃泌素(GAS)明显低于对照组,提示右美托咪定能够降低创伤后的应激反应,认为右美托咪定能够抑制儿茶酚胺的分泌,并与脊髓内相应受体结合产生镇痛作用。张晓欣等^[10]在上肢手术患者罗哌卡因肌间沟臂丛神经阻滞时应用右美托咪定,得出了类似的结论,效果良好。

1.5 椎管内麻醉:右美托咪定等药物常被用作椎管内麻醉的辅助用药,以解除患者恐惧情绪和减轻应激反应。王秀和印春铭^[11]观察右美托咪定应用于蛛网膜下腔阻滞的效果,在麻醉前后各时间点 MAP、HR 组间比较差异无统计学意义,右美托咪定组(A组)患者在给药后 5 min 的 MAP、HR 低于生理盐水组(B组),A组感觉阻滞平面高于B组,而寒战等不良反应发生率降低(均 $P < 0.05$),作者认为右美托咪定在蛛网膜下腔阻滞麻醉中具有较好的辅助作用。杨文晓等^[12]的研究结果也充分证实了这一点。

1.6 全麻辅助:右美托咪定作用于脑干蓝斑核内的 α_2 肾上腺素能受体,在全麻中应用广泛,可用在诱导、全麻维持、控制性降压、拔管期间等。江岸柳^[13]观察右美托咪定在鼻内窥镜手术中的控制性降压作用,结果显示右美托咪定联合七氟烷组患者术中 MAP、HR 明显低于术前,术中出血量、手术时间较单纯用七氟烷组显著减少(均 $P < 0.05$),认为右美托咪定用于鼻内窥镜手术,使得出血量明显减少,手术时间明显缩短,降压作用明显。颜学滔等^[14]的研究显示,右美

托咪定联合七氟烷能有效减轻七氟烷吸入麻醉诱导期的应激反应,并且具有剂量依赖性。张宏^[15]观察右美托咪定在神经外科手全麻苏醒期的效果显示,右美托咪定可减少全麻患者术后应激反应,增强镇静作用,并有效降低呼吸抑制和呕吐发生率。李渊^[16]认为全麻诱导前静脉注射(静注)右美托咪定可以明显减轻全麻维持期间患者的血流动力学波动,降低发生心脑血管意外的风险,消除应激反应,提高手术安全性。

1.7 麻醉复苏:赵凯^[17]在肝移植术后复苏中应用右美托咪定与异丙酚静脉滴注(静滴)镇静,两组镇静效果无明显差异,右美托咪定组拔管时间显著短于异丙酚组,谵妄发生率显著低于异丙酚组,但心动过缓和低血压发生率明显高于异丙酚组,两组对肝功能影响无明显差异。郭荣和程芮^[18]将右美托咪定用于开颅术后镇静,对照组间断静注丙泊酚,结果治疗组镇静效果显著优于对照组,对神经系统功能的影响两组无明显差异,术后 12 h 内两组 MAP 均稳定,治疗组 HR 明显低于对照组,认为右美托咪定可以安全用于开颅术后患者的镇静。

1.8 术后镇痛:术后疼痛是机体由于手术等伤害刺激出现的应激状态,常表现在生理、心理或行为上的各种反应。做到安全有效的术后镇痛才可以减轻患者术后痛苦,减少围手术期并发症。林森等^[19]将硬膜外罗哌卡因自控镇痛泵中加入右美托咪定,并与单用吗啡及罗哌卡因两组镇痛效果进行对比,结果显示右美托咪定联合 0.1% 罗哌卡因进行术后硬膜外麻醉患者自控镇痛效果确切,生命体征波动不大,恶心呕吐、尿潴留等不良反应少。李国才等^[20]研究结果显示,右美托咪定用于患者皮下自控镇痛,可减少阿片类药物剂量,且安全有效、不良反应少。还有研究表明,右美托咪定在不使用镇痛泵的情况下,也可用于妇科的产前镇痛,效果满意^[21]。

2 在 ICU 中的应用

截至目前,在所有镇静药物中尚无药物能符合理想 ICU 镇静的所有要求,都不能完全做到起效快、易控制、对呼吸和循环功能影响小的作用,多数药物要经过肝、肾代谢,产生一些不良反应。现在 ICU 推荐的仍是丙泊酚和苯二氮草类药物,依托咪酯、氯胺酮、氟哌利多等不作为常规用药。

2.1 镇静作用:在 ICU 中行机械通气的患者,其主要镇静目标就是希望患者能够达到可合作的睡眠状态,减少躁动的发生,这样才能减轻各种因素造成的应激反应,又可配合医师完成所需指令动作,以便对患者进行正确的评估和治疗。右美托咪定与咪达唑仑、丙泊酚相比具有类似镇静程度,并且具有良好的镇痛、抗焦虑作用,而无呼吸抑制,镇静期间亦可唤醒,因此具备自然睡眠的功效,是目前普遍应用的一种理想 ICU 镇静药。现在很多临床试验都将右美托咪定与丙泊酚和咪达唑仑两者进行比较。

周莉雪和杨峰桃^[22]将右美托咪定与丙泊酚进行比较,观察并记录患者的入睡时间、停用两种药物后恢复时间、镇静程度评分以及不良反应(如血压下降、呼吸抑制)的发生情况,结果显示右美托咪定组患者入睡时间较丙泊酚组缩短,停药后恢复时间也明显短于丙泊酚组,镇静程度评分优于丙泊酚组,不良反应例数明显少于丙泊酚组(均 $P <$

0.05),故认为右美托咪定用于 ICU 机械通气时镇静作用确切,安全性高且不良反应少。郝江等^[23]比较在早期中重度颅脑损伤(TBI)患者应用右美托咪定和丙泊酚的镇静效果,结果显示右美托咪定组镇静有效率高达 84.38%,虽然在负荷剂量后可使血压、HR 降低,但是幅度平稳,停药后可以迅速恢复,因此认为右美托咪定对 TBI 患者的镇静效果优于丙泊酚,且能在早期轻度升高血浆 β -内啡肽(β -EP),减轻应激反应。季崇裕^[24]的研究将患者分为两组,对照组应用咪达唑仑镇静,观察组则应用右美托咪定联合咪达唑仑镇静,结果显示观察组与对照组 Ramsay 评分比较无明显差异,观察组患者咪达唑仑使用量明显小于对照组,意识恢复时间均明显短于对照组(均 $P < 0.05$);另外,右美托咪定无明显呼吸抑制作用,所以患者 RR 基本没有发生变化,而咪达唑仑组的患者 RR 明显降低。

张妍等^[25]将右美托咪定用于 ICU 躁动患者镇静,所有患者均能迅速保持安静入睡状态,部分躁动评分高者加推丙泊酚可能造成一过性血压降低,Riker 评分、MAP、HR 在用药后 10 min 显著低于 5 min 时,但是与基础值差异无统计学意义,RR 和 SpO₂ 无明显变化,认为右美托咪定可以安全用于 ICU 躁动患者。陈建明等^[26]将 ICU 中 30 例镇静患者分为 A、B 两组,A 组给予右美托咪定 1.0 g·kg⁻¹·h⁻¹ 作为负荷剂量 15 min 后,给予维持剂量 0.2~0.7 g·kg⁻¹·h⁻¹;B 组则直接以右美托咪定 0.2~0.7 g·kg⁻¹·h⁻¹ 作为维持剂量持续静脉输注,分别观察两组 HR、血压、RR 和 SpO₂ 以及中心静脉压(CVP)变化,结果显示两组患者 HR、血压、RR 均有不同程度下降,尤以使用负荷量者显著,维持剂量治疗阶段少数患者的心率、RR 下降,而 SpO₂ 一直没有明显变化。提示右美托咪定对 ICU 中镇静治疗效果还是非常满意的,但是随着使用剂量的增加,血药浓度逐渐增大后伴随而来的是 HR、血压、RR 的下降等不良反应。由于使用右美托咪定镇静治疗时可能会出现 HR、血压、RR 降低等风险,所以建议在维持剂量之前不使用负荷剂量。

2.2 镇痛作用:临床常用阿片类药物对 ICU 中患者进行镇痛,在镇痛同时可产生呼吸抑制、低血压、支气管痉挛、便秘、药物依赖等副作用,减少剂量则会出现镇痛不全、人机对抗等问题。牛思萌和周宁^[27]比较了在 ICU 中使用右美托咪定与芬太尼的差别,结果显示两组镇痛有效率均 $> 80%$,用药后各时间点视觉模拟评分(VAS)、血压、RR、HR、动脉血氧饱和度(SaO₂)均较用药前降低,两组间 VAS、血压、HR 无明显差异,芬太尼组 RR 和 SaO₂ 较右美托咪定组明显降低,提示右美托咪定较芬太尼对呼吸的影响更小。

2.3 机械通气撤机:万林骏等^[28]将右美托咪定用于术后机械通气患者的镇静,使 Riker 镇静和躁动评分在 2~4 分,结果显示,右美托咪定组和咪达唑仑组均能达到镇静和镇痛,右美托咪定组患者更易被唤醒,芬太尼用量、机械通气时间、谵妄和恶心等不良反应发生率明显减少,但是低血压和心动过缓发生率明显增高,认为右美托咪定可以引起一过性高血压,随后可产生血压下降、心动过缓。李健球等^[29]将右美托咪定用于急性呼吸窘迫综合征(ARDS)机械通气患者的镇静,与咪达唑仑组相比,右美托咪定组 VAS、唤醒时间、顺行性遗忘例数明显减少,两组机械通气时间相似,提示右美托

咪定更便于临床病情及神经功能的评估。用药 30 min 后两组心率、SBP、DBP、RR 均较用药前下降,右美托咪定组下降更明显,两组 SaO₂ 下降不明显,提示右美托咪定应用在非机械通气的患者时呼吸抑制作用更明显,因此要加强生命体征的观察。

2.4 机械通气撤机时镇静:机械通气患者在气管插管期间由于气管插管的持续刺激、身体活动受限、内心恐惧等因素极易造成焦虑、躁动、呼吸和循环系统不稳定,氧耗明显增加,甚至脱管,严重影响患者撤机后的恢复,因此,寻找一种良好的镇静、镇痛药物对机械通气患者十分重要。临床中常用咪达唑仑作为经典用药,近来多数学者应用右美托咪定进行撤机的镇静。丁盛等^[30]应用右美托咪定对比咪达唑仑在机械通气患者撤离呼吸机时的镇静作用,将患者分为两组,评估两组患者的 Ramsay 评分,以及患者用药前后及拔管前后的心率、MAP、RR、SpO₂ 等指标的变化。结果显示,在使用右美托咪定进行负荷量 10 min 后,患者的镇静评分从 (1.4±0.3) 分升至 (4.0±0.5) 分,显然能达到很好的镇静状态;继续维持输注,Ramsay 评分仍维持在 3~4 分,可见能够达到良好的镇静状态。而咪达唑仑对呼吸有明显的抑制作用,在拔管前 1 h 必须停药,很多患者在停药后出现不同程度的躁动。故认为右美托咪定能够较好地使机械通气患者保持镇静效果,安全有效抑制拔管期间的不良反应,确保拔管前后呼吸和血流动力学的稳定。

3 不良反应

目前报道右美托咪定的主要不良反应是低血压、心动过缓。王志等^[31]认为右美托咪定对心血管系统具有双向调节功能,小剂量时可引起血管收缩、血压短暂升高,反射性引起心动减慢;随后连续输注导致的低血压则是由于该药作用于心血管调节中枢,抑制交感神经,兴奋迷走神经,导致血管舒张。使用时需严密监测患者的生命体征。

4 展望

右美托咪定作为一种新型的高选择性的 α₂ 肾上腺素能受体激动剂,并具有镇静、镇痛、抗焦虑作用,可缩短机械通气时间和 ICU 住院时间,减少躁动和谵妄发生。在围手术期辅助麻醉方面也具有广泛用途,可有效降低患者紧张情绪或应激反应,减轻术后疼痛程度,利于术后恢复。但右美托咪定最显著的并发症是心动过缓,在使用时需给予严密的监测,各种应用中更适合的剂量有待于进一步研究。

参考文献

[1] Ghali AM, Mahfouz AK, Al-Bahrani M. Preanesthetic medication in children : a comparison of intranasal dexmedetomidine versus oral midazolam [J]. Saudi J Anaesth, 2011, 5 (4) : 387-391.

[2] Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia : a double-blinded randomized controlled trial [J]. Anesth Analg, 2008, 106 (6) : 1715-1721.

[3] Mowafi HA, Aldossary N, Ismail SA, et al. Effect of dexmedetomidine premedication on the intraocular pressure changes after succinylcholine and intubation [J]. Br J Anaesth, 2008, 100 (4) : 485-489.

[4] 魏来, 陈文雁, 孔高茵. 右美托咪定联合视可尼喉镜在清醒插管中的应用[J]. 医学临床研究, 2011, 28 (11) : 2063-2065.

[5] 王兵. 右美托咪定在纤支镜清醒气管插管中的应用[J]. 四川医学, 2012, 33 (5) : 816-818.

[6] Na HS, Song IA, Park HS, et al. Dexmedetomidine is effective for monitored anesthesia care in outpatients undergoing cataract surgery [J]. Korean J Anesthesiol, 2011, 61 (6) : 453-459.

[7] Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, et al. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine : a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial [J]. Anesth Analg, 2010, 110 (1) : 47-56.

[8] 杨淑芬, 占霖森, 郑丽花. 右美托咪定用于颈神经丛阻滞 30 例[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2012, 18 (3) : 295-297.

[9] 缪文丽, 张元信, 侯书健, 等. 右美托咪定辅助臂丛麻醉对急性创伤应激反应的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (11) : 683-684.

[10] 张晓欣, 朱小兵, 戚志超, 等. 右美托咪定对上肢手术患者罗哌卡因肌间沟臂丛神经阻滞效果的影响[J]. 广东医学, 2012, 33 (15) : 2335-2337.

[11] 王秀, 印春铭. 盐酸右美托咪定应用于蛛网膜下腔阻滞的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2012, 28 (10) : 1696-1697.

[12] 杨文晓, 王金兰, 郭宝富, 等. 右美托咪定用于腰-硬联合麻醉中的镇静效应[J]. 吉林医学, 2012, 33 (10) : 2085-2087.

[13] 江岸柳. 右美托咪定控制性降压在鼻内窥镜手术中的应用[J]. 吉林医学, 2012, 33 (29) : 6311-6312.

[14] 颜学滔, 程晓莉, 高涛, 等. 右美托咪定对七氟烷吸入麻醉诱导气管插管应激反应的影响[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2012, 29 (1) : 1-3, 7.

[15] 张宏. 右美托咪定对神经外科手术患者全身麻醉苏醒期的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21 (23) : 2589-2590.

[16] 李渊. 右美托咪定用于全身麻醉下腹腔镜胆囊切除术 20 例[J]. 中国药业, 2012, 21 (13) : 102-103.

[17] 赵凯. 右美托咪定在肝移植术后患者麻醉复苏中的应用评价[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (6) : 360-361.

[18] 郭荣, 程芮. 右美托咪定用于重症监护病房颅内动脉瘤破裂患者开颅夹闭术后镇静的效果评价[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (5) : 306-308.

[19] 林森, 杨承祥, 王汉兵, 等. 右美托咪定在硬膜外自控镇痛中的应用[J]. 广东医学, 2012, 33 (4) : 537-539.

[20] 李国才, 马拥, 柳垂亮, 等. 右美托咪定联合芬太尼用于腹腔镜结直肠癌根治术后皮下镇痛[J]. 广东医学, 2012, 33 (15) : 2278-2280.

[21] 颜景佳, 王雅端, 江长城, 等. 右美托咪定超前镇痛用于妇科手术的效果[J]. 广东医学, 2012, 33 (19) : 2989-2991.

[22] 周莉雪, 杨峰桃. 右美托咪定用于 ICU 机械通气患者的镇静效果及护理[J]. 海峡药学, 2012, 24 (7) : 187-188.

[23] 郝江, 罗积慎, 翁奇, 等. 右美托咪定与异丙酚对颅脑创伤患者 β-内啡肽水平的影响及镇静疗效对比研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (6) : 373-376.

[24] 季崇裕. 盐酸右美托咪定联合咪达唑仑对 ICU 机械通气患者的镇静作用[J]. 中国卫生产业, 2012, 9 (7) : 67.

[25] 张妍, 姜利军, 朱吉祥, 等. 右美托咪定用于重症监护病房躁动患者的临床观察[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (7) : 439-440.

[26] 陈建明, 赵铁军, 黄竹, 等. 右美托咪定在 ICU 病房的应用探讨[J]. 四川医学, 2012, 33 (7) : 1275-1276.

[27] 牛思萌, 周宁. 右美托咪定对重症监护病房患者镇痛效果的评价[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (3) : 165-167.

[28] 万林骏, 黄青青, 岳锦熙, 等. 右美托咪定与咪达唑仑用于外科重症监护病房术后机械通气患者镇静的比较研究[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (9) : 543-546.

[29] 李健球, 熊旭明, 陈兴旺, 等. 右美托咪定在急性呼吸窘迫综合征机械通气患者中的应用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (2) : 79-82.

[30] 丁盛, 张小虹, 蒋利, 等. 盐酸右美托咪定在机械通气撤离期的临床应用研究[J]. 四川医学, 2012, 33 (7) : 1132-1134.

[31] 王志, 刘野, 金波. 右美托咪定致显著窦性心动过缓 1 例[J]. 中国医药导报, 2012, 9 (5) : 93, 95.

(收稿日期: 2013-09-13) (本文编辑: 李银平)