

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.11.019

❖ 临床研究 ❖

右美托咪定对新生儿机械通气患者血流动力学参数及应激反应的影响

郭华, 王婷婷, 耿宝, 回立远, 张香菇, 张冉, 范雪爱
(邢台市第三医院新生儿科, 河北 邢台 054000)

【摘要】目的: 探讨右美托咪定对新生儿机械通气患儿血流动力学及应激的影响。**方法:** 按照镇静用药方案不同将 106 例行机械通气治疗的新生儿患儿分为两组, 每组各 53 例。两组患儿均行机械通气治疗, 对照组患儿给予咪达唑仑注射液镇静、镇痛, 观察组则给予右美托咪定。比较两组镇静镇痛效果、血流动力学参数、应激反应及不良反应发生情况。**结果:** 观察组患者镇静药物起效时间、停药后唤醒时间及芬太尼用量均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。药物起效后 5 min, 两组患者心率及呼吸率均较用药前下降 ($P < 0.05$), 且观察组的下降幅度更大 ($P < 0.05$); 药物起效后 5 min, 两组平均动脉压均低于用药前 ($P < 0.05$), 两组平均动脉压用药前及药物起效后 5 min, 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。药物起效后 5 min, 两组患者 N-PASS 疼痛、躁动维度得分均下降 ($P < 0.05$), 且观察组下降幅度更大 ($P < 0.05$)。对照组发生 5 例 (9.43%) 不良反应, 观察组出现 3 例 (6.98%) 不良反应, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 右美托咪定与咪达唑仑相比可有效加快机械通气新生儿患者药物起效时间, 缩短停药后唤醒时间, 降低芬太尼用量, 同时对患儿的血流动力学参数及应激反应影响更小且不增加不良反应发生率。

【关键词】 右美托咪定; 新生儿; 机械通气; 血流动力学参数; 应激反应

【中图分类号】 R726.1 **【文献标志码】** A

Effect of dexmedetomidine on hemodynamic parameters and stress response in neonates with mechanical ventilation

GUO Hua, WANG Ting-ting, GENG Bao, HUI Li-yuan, ZHANG Xiang-ru, ZHANG Ran, FAN Xue-ai
(Department of Neonatology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of dexmedetomidine on hemodynamics and stress response in neonates with mechanical ventilation. **Methods:** 106 neonatal patients treated with mechanical ventilation were divided into two groups according to different sedative regimens, with 53 cases in each group. The children in both groups were treated with mechanical ventilation. The control group was given midazolam injection for sedation and analgesia, while the observation group was given dexmedetomidine. The sedative and analgesic effects, hemodynamic parameters, stress reactions and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The onset time of sedative drugs, the wake-up time after stopping the drug and the dosage of fentanyl in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The heart rate and respiratory rate of the two groups decreased significantly 5 min after the drug took effect ($P < 0.05$), and the decrease in the observation group was more ($P < 0.05$). The mean arterial pressure of the two groups at 5 min after drug onset was lower than that before drug administration ($P < 0.05$), there was no significant difference at 5 min after drug onset and before drug administration ($P > 0.05$). The scores of pain and restlessness of the Chinese version of N-PASS of the two groups decreased significantly 5 minutes after the onset of the drug, the decrease was greater in the observation group ($P < 0.05$). There were 5 cases (9.43%) of adverse reactions in the control group and 3 cases (6.98%) in the observation group, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Compared with midazolam, dexmedetomidine can effectively accelerate the drug onset time, shorten the wake-up time after drug withdrawal, reduce the dosage of fentanyl, and has less impact on hemodynamic parameters and stress reaction of children, the adverse reactions is less.

【Key words】 Dexmedetomidine; Neonates; Mechanical ventilation; Hemodynamic parameters; Stress response

机械通气为产房复苏及新生儿危重症患者常用的治疗手段,但其为侵入性治疗,可对患儿造成一定的疼痛刺激,且气管内置管、吸痰等操作均可导致患儿出现烦躁不安的表现,引起人机对抗、意外脱管等不良事件^[1-2]。上世纪 90 年代,临床普遍认为新生儿痛觉尚不敏感,但随着科学技术的不断深入,发现新生儿不但可感知多种类型的痛觉,其痛阈值还远低于成年人,加上新生儿髓鞘发育尚未完全,其痛觉感知更弥漫而持久^[3]。因此,对新生儿进行机械通气时常需给予适当的镇静、镇痛治疗以减轻烦躁所引起的生理、病理改变,缓解痛苦感,减少氧气消耗量^[4]。咪达唑仑为机械通气新生儿镇静治疗的常用临床药物,但其对于气管内导管所引起的应激反应抑制作用较弱且长时间输注可能引起苏醒延迟;右美托咪定则是临床应用广泛的麻醉药物,镇静效果理想,同时还有镇痛、利尿等优势^[5]。既往使用右美托咪定缓解新生儿机械通气疼痛的研究尚少,因此本研究拟分析该药物对新生儿机械通气患者血流动力学参数及应激反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 10 月至 2022 年 2 月邢台市第三医院收治的 106 例行机械通气治疗的新生儿作为研究对象,按照镇静用药方案不同分为对照组和观察组,每组各 53 例。对照组中,男性 31 例,女性 22 例;胎龄(34.17 ± 3.09)周;体质量(2.41 ± 0.65)kg;疾病类型:气胸 13 例,新生儿呼吸窘迫综合征 15 例,胎粪吸入综合征 25 例。观察组中,男性 29 例,女性 24 例;胎龄(33.08 ± 3.11)周;体质量(2.37 ± 0.69)kg;疾病类型:气胸 12 例,新生儿呼吸窘迫综合征 13 例,胎粪吸入综合征 28 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)需进行 ≥ 48 h 的机械通气治疗;(2)胎龄 29 ~ 40 周;(3)出生体质量 ≥ 1 kg;(4)家属知情同意。排除标准:(1)合并遗传性疾病者;(2)严重心脏传导阻滞者;(3)严重肝、肾疾病者;(4)对拟使用的药物过敏者;(5)肺部感染者;(6)无法自主呼吸者。

1.2 方法

入院后两组患儿均根据病情进行常规的退热、化痰、纠正水、电解质等对症支持,常规行心电监护。以德国史蒂芬公司生产的 DragerEvita4 型呼吸机经鼻腔气管插管行机械通气,先采取同步间歇指令通气(synchronized intermittent mandatory ventilation, SIMV),若缺氧症状未见改善则改为高频振荡通气

(high frequency oscillation, HFO)。

对照组采用咪达唑仑注射液(江苏九旭药业)先以 0.05 mg/kg 作为负荷剂量,静脉泵注 1 min,滞后再以 0.02 ~ 0.2 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 维持麻醉。

观察组给予盐酸右美托咪定注射液(扬子江药业)0.5 μg/kg 为负荷剂量缓慢静脉注射,时间 ≥ 10 min,以盐酸右美托咪定 0.2 ~ 0.5 μg · kg⁻¹ · h⁻¹ 持续泵注,两组均视 Ramsay 评分变化情况调整药物剂量,使 Ramsay 评分控制在 3 ~ 4 分。同时两组分别在上述药物基础上给予枸橼酸芬太尼注射液(宜昌人福药业)0.4 ~ 2 μg · kg⁻¹ · h⁻¹ 持续泵注,适时控制剂量使面部表情疼痛量表(faces pain scale-Revised, FPS-R)控制在 0 ~ 1 分。

1.3 观察指标

比较两组镇静镇痛效果、血流动力学参数、应激反应及不良反应发生情况。(1)镇静镇痛效果:收集并比较两组患儿镇静药物起效时间、停药后唤醒时间、芬太尼用量。其中镇静药物起效时间指开始用药至 Ramsay 评分 3 ~ 4 分的时间。(2)血流动力学参数:在用药前及药物起效后 5 min 对两组患儿心率、呼吸率、平均动脉压进行比较。(3)应激反应:在用药前后采用新生儿疼痛、躁动及镇静评估量表(neonatal pain, agitation and sedation scale, N-PASS)^[6]对患儿进行评估,该表共包括疼痛及躁动两大项目,每个项目共 5 个条目,每个大项目 0 ~ 10 分,得分越高疼痛及躁动越严重。(4)不良反应:记录不良反应发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验,组内比较行配对 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者镇静镇痛效果对比

观察组患者镇静药物起效时间、停药后唤醒时间及芬太尼用量均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者镇静镇痛效果对比($\bar{x} \pm s$)

组别	镇静药物 起效时间(min)	停药后 唤醒时间(min)	芬太尼 用量(μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹)
对照组($n = 53$)	13.28 ± 2.71	12.15 ± 2.36	1.39 ± 0.27
观察组($n = 53$)	10.03 ± 2.58	9.02 ± 1.85	0.48 ± 0.09
t 值	4.141	7.599	23.278
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者血流动力学参数对比

药物起效后 5 min,两组患者心率及呼吸率均较用药前下降($P < 0.05$),且观察组的下降幅度更大($P < 0.05$);药物起效后 5 min,两组平均动脉压均

低于用药前($P < 0.05$),但两组平均动脉压用药前及药物起效后 5 min 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血流动力学对比($\bar{x} \pm s$)

组别	心率(次/min)		呼吸率(次/min)		平均动脉压(mmHg)	
	用药前	药物起效后 5 min	用药前	药物起效后 5 min	用药前	药物起效后 5 min
对照组($n = 53$)	109.38 ± 11.07	81.15 ± 6.94*	31.75 ± 4.96	20.18 ± 3.27*	66.19 ± 8.25	56.19 ± 6.07*
观察组($n = 53$)	112.15 ± 9.83	89.09 ± 7.52*	30.88 ± 5.17	24.03 ± 3.05*	65.93 ± 7.96	55.08 ± 7.26*
t 值	-1.362	-5.649	0.884	-6.268	0.165	0.854
P 值	0.176	<0.001	0.379	<0.001	0.869	0.395

* $P < 0.05$,与同组用药前比较。

2.3 两组患者 N-PASS 得分对比

药物起效后 5 min,两组患者 N-PASS 疼痛、躁动维度得分均下降($P < 0.05$),且观察组的下降幅度更大($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 N-PASS 中文版得分对比($\bar{x} \pm s$)

组别	疼痛		躁动	
	用药前	药物起效后 5 min	用药前	药物起效后 5 min
对照组($n = 53$)	6.02 ± 1.71	3.28 ± 1.07*	6.82 ± 1.73	3.52 ± 1.10*
观察组($n = 53$)	5.93 ± 1.66	2.25 ± 0.73*	6.69 ± 1.60	2.61 ± 0.64*
t 值	0.275	5.789	0.402	5.206
P 值	0.784	<0.001	0.689	<0.001

* $P < 0.05$,与同组用药前比较。

2.4 两组患者不良反应发生情况对比

对照组共发生 5 例(9.43%)不良反应,其中苏醒延迟 3 例,心动过缓 2 例;观察组共出现 3 例(6.98%)不良反应,苏醒延迟 2 例,心动过缓 1 例,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.541, P = 0.462$)。

3 讨论

新生儿因肺部发育尚不完善,易出现呼吸衰竭,一般采用机械通气进行辅助治疗^[7]。虽然机械通气可有效改善患儿的呼吸功能,但新生儿神经系统发育尚不完全,长时间机械通气可损伤其发育神经发育,且在多种因素刺激下新生儿与呼吸机难以达到平衡状态进而增加循环系统负荷,严重者引起窒息、休克甚至导致死亡。因此在新生儿机械通气过程的镇静、镇痛意义重大^[8-11]。

蓝斑是调节睡眠的主要区域,是 α_2 受体的集中区域,右美托咪定是高选择性 α_2 受体激动剂,这为机械通气患儿使用右美托咪定提供了理论基础^[12]。本研究显示,观察组患者镇静药物起效时

间、停药后唤醒时间及芬太尼用量均显著低于对照组,与既往研究^[13-15]结果相似,其中芬太尼用量的减少可能与右美托咪定的镇痛作用有关,右美托咪定可激活脊髓背角神经元的突触前 α_2 受体,抑制去甲肾上腺素能受体的释放,激活 G 蛋白偶联的内向整流 K^+ 通道,而使细胞超极化达到抑制疼痛信号传递的作用。这可能是由于右美托咪定与咪达唑仑达到镇静满意的时间相近,但也会受初始负荷剂量、给药速度的影响,当全身使用量(0.01 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)时可兴奋蓝斑核而激活下行延髓-脊髓去甲肾上腺素能通路,而当右美托咪定使用剂量 $> 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 时则镇静效用较强,可使 K^+ 外流而使细胞超极化,在短时间内即可产生较好的镇痛效果^[16-17]。

本研究中,药物起效后 5 min 两组患者心率及呼吸率均较用药前下降,且观察组的下降幅度更显著;药物起效后 5 min 两组平均动脉压均低于用药前,但两组平均动脉压用药前及药物起效后 5 min 比较,差异均无统计学意义。药物起效后 5 min,两组患者 N-PASS 疼痛、躁动维度得分均下降,且观察组的下降幅度更大。咪达唑仑为新型苯二氮卓类催眠药物的一种,其具有良好的镇静效果,半衰期仅为 1.5 ~ 2.5 h,起效快且给药途径较多,镇静效率是地西洋的 4 倍,咪达唑仑除具有镇静催眠作用外,还可肌松、抗焦虑,常用于麻醉诱导,但该药物有一定的呼吸抑制的风险而造成血流动力学参数的波动,增加应激反应。右美托咪定为近年来常用于新生儿镇静的新型药物,该药物为高选择性 α_2 受体激动剂的一种,可作用于脑干蓝斑内的 α_2 肾上腺素能受体而起到镇静及抗焦虑的作用^[18]。使用右美托咪定可使患儿产生与自然睡眠相似的非动眼睡眠,在停药后容易被外界的言语等刺激唤醒,刺激消失后又可迅速地恢复睡眠且不引起呼吸抑制对患儿血流动力学参数影响更小,可缓和应激反应^[19-20]。不良反

应方面两组患儿不良反应均较低,具有较高的安全性。

综上,右美托咪定与咪达唑仑相比可有效加快新生儿患者药物起效时间,缩短停药后唤醒时间,降低芬太尼用量,同时对患儿的血流动力学参数及应激反应影响更小且不增加不良反应发生率。

参考文献

[1] 韦婷艳,林桃,周结儿. 新生儿无创呼吸机防治新生儿呼吸窘迫综合征的疗效研究[J]. 山西医药杂志,2019,48(6):681-683.

[2] Kart K, Hanci A. Effects of remifentanyl and dexmedetomidine on the mother's awareness and neonatal Apgar scores in caesarean section under general anaesthesia[J]. Journal of International Medical Research,2018,46(5):1846-1854.

[3] 中国医师协会新生儿科医师分会,中国当代儿科杂志编辑委员会. 新生儿疼痛评估与镇痛管理专家共识(2020版)[J]. 中国当代儿科杂志,2020,22(9):923-930.

[4] 范娟,李茂军,吴青,等. 新生儿操作性疼痛的临床管理--美国儿科学会? 新生儿操作性疼痛的预防和管理最新政策声明简介[J]. 中国小儿急救医学,2017,24(1):28-33.

[5] 罗南英. 右美托咪定与咪达唑仑用于四肢手术镇静的比较研究[J]. 成都医学院学报,2021,16(4):504-507.

[6] 何碧云. 新生儿疼痛、躁动及镇静评估量表的汉化及信效度评价[D]. 杭州:浙江大学,2017.

[7] Ibrahim EEA, Amer MM, Abuelnaga ME, et al. Dexmedetomidine infusion during caesarean section under general anaesthesia: Evaluation of maternal awareness using BIS, maternal and neonatal outcomes [J]. Egyptian Journal of Anaesthesia, 2018, 34 (4): 145-150.

[8] 杨净月,徐美玉. 新生儿机械通气的镇痛、镇静药物治疗[J]. 江苏医药,2019,45(6):614-618.

[9] Mondardini MC, Sperotto F, Daverio M, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine for prevention of withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit: protocol for an adaptive, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, non-profit clinical trial[J]. Trials,2019,20(1):710-718.

[10] Dersch-Mills DA, Banasch HL, Yusuf K, et al. Dexmedetomidine use in a tertiary care NICU: A descriptive study [J]. Annals of

Pharmacotherapy,2019,53(5):464-470.

[11] Song IK, Yi SJ, Lim HS, et al. A population pharmacokinetic model of intravenous dexmedetomidine for mechanically ventilated children after neurosurgery[J]. Journal of Clinical Medicine,2019,8(10):1563.

[12] Sperotto F, Mondardini MC, Dell'Oste C, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine for prolonged sedation in the PICU: A prospective multicenter study (PRODEX) [J]. Pediatric Critical Care Medicine,2020,21(7):625-636.

[13] Morse JD, Cortinez LI, Anderson BJ. A universal pharmacokinetic model for dexmedetomidine in children and adults[J]. Journal of Clinical Medicine,2020,9(11):3480-3484.

[14] Shutes BL, Gee SW, Sargel CL, et al. Dexmedetomidine as single continuous sedative during noninvasive ventilation: typical usage, hemodynamic effects, and withdrawal [J]. Pediatric Critical Care Medicine,2018,19(4):287-297.

[15] Kim EH, Lee JH, Kim HS, et al. Effects of intraoperative dexmedetomidine on the incidence of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery patients: A randomized controlled trial [J]. Pediatric Anesthesia,2020,30(10):1132-1138.

[16] Zimmerman KO, Wu H, Laughon M, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics and a new dosing paradigm in infants supported with cardiopulmonary bypass[J]. Anesthesia and Analgesia,2019,129(6):1519-1523.

[17] Gulla KM, Sankar J, Jat KR, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation in mechanically ventilated children: A randomized controlled trial[J]. Indian Pediatrics,2021,58(2):117-122.

[18] Liaquat Z, Xu X, Zilundu PLM, et al. The current role of dexmedetomidine as neuroprotective agent: An updated review[J]. Brain Sciences,2021,11(7):846-853.

[19] Chen W, Wang Y, Pan Z, et al. Protective effects of dexmedetomidine on the ischemic myocardium in patients undergoing rheumatic heart valve replacement surgery[J]. Experimental and Therapeutic Medicine,2021,21(5):427-435.

[20] Gong J, Zhang R, Shen L, et al. The brain protective effect of dexmedetomidine during surgery for paediatric patients with congenital heart disease [J]. Journal of International Medical Research,2019,47(4):1677-1684.

(收稿日期:2022-05-19

修回日期:2022-07-12)