

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.022

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210802.1602.004.html\(2021-08-03\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210802.1602.004.html(2021-08-03))

瑞马唑仑和右美托咪定镇静在婴幼儿 心脏超声检查中的应用比较^{*}

杨海扣^{1,2}, 孙 剑^{1△}, 王 巧¹, 吴佩红¹, 拾翠翠¹, 杨 勇¹, 张玉凤¹
(1. 淮安市妇幼保健院/徐州医科大学附属淮安妇幼临床学院麻醉科, 江苏淮安 223002; 2. 南京中医药大学 210046)

[摘要] **目的** 比较瑞马唑仑和右美托咪定镇静在婴幼儿心脏超声检查中的应用效果。**方法** 选择需要在镇静下进行心脏超声检查的患儿 46 例, 年龄 5~18 个月, 采用在线随机数生成器将其分为右美托咪定组(D 组)和瑞马唑仑组(R 组), 每组 23 例。D 组给予右美托咪定 2 μg/kg 滴鼻; R 组给予瑞马唑仑 0.3 mg/kg 静脉注射。观察两组患儿入睡时间、苏醒时间、镇静成功率; 比较两组患儿检查过程中的血氧饱和度(SpO₂)、心率(HR)和呼吸(R)频率变化; 记录不良反应包括呼吸抑制、心动过缓、恶心呕吐、苏醒期躁动等。**结果** 与 D 组比较, R 组患儿入睡时间、苏醒时间明显缩短, 镇静成功率为 100%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患儿检查过程中 SpO₂、HR、R 平稳, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$); 两组患儿均未见严重不良反应, 两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与右美托咪定 2 μg/kg 滴鼻相比, 瑞马唑仑 0.3 mg/kg 静脉注射能提供良好的镇静效果, 且苏醒迅速, 可满足婴幼儿心脏超声检查的镇静需要。

[关键词] 婴幼儿; 镇静; 瑞马唑仑; 右美托咪定; 心脏超声检查

[中图法分类号] R726.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)23-4062-03

Application comparison between remimazolam and dexmedetomidine sedation in infantile echocardiographic examination^{*}

YANG Haikou^{1,2}, SUN Jian^{1△}, WANG Qiao¹, WU Peihong¹, SHI Cuicui¹, YANG Yong¹, ZHANG Yufeng¹
(1. Department of Anesthesiology, Huaian Municipal Maternity and Child Health Care Hospital/Affiliated Huaian Maternity and Child Clinical College of Xuzhou Medical University, Huaian, Jiangsu 223002, China; 2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210046, China)

[Abstract] **Objective** To compare the application efficacy of remimazolam and dexmedetomidine sedation in infantile echocardiographic examination. **Methods** Forty-six children patients requiring sedation to conduct echocardiographic examination were selected, aged 5—18 months old, and divided into the dexmedetomidine group (D group) and remimazolam group (R group) according to the random number table method, 23 cases in each group. The group D was given 2 μg/kg dexmedetomidine for nasal drip and the group R was given 0.3 mg/kg remimazolam by intravenous injection. The time to fall asleep, wake-up time and success rate of sedation were observed in the two groups. The changes of blood oxygen saturation degree (SpO₂), heart rate (HR) and respiratory (R) rate during the examination procedure were compared between the two groups. The adverse reactions including respiratory depression, bradycardia, nausea and vomiting and restlessness during a-waking stage were also recorded. **Results** Compared with the group D, the time to fall asleep and wake-up time in the group R were significantly shortened ($P<0.05$), and the success rate of sedation was 100%, and the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.05$); SpO₂, HR and R in the two groups were smooth and steady during examination process, there was no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). No serious adverse reactions were seen in the two groups, and there was no statistical difference between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with the nasal drip of 2 μg/kg dexmedetomidine, intravenously injection of remimazolam 0.3 mg/kg can provide better sedation effect, moreover wake-up is rapid, which can meet the sedation requirements of infantile echocardiographic examination.

[Key words] infants; sedation; remimazolam; dexmedetomidine; echocardiographic examination

^{*} 基金项目: 江苏省妇幼健康科研项目(F201857)。 作者简介: 杨海扣(1979—), 副主任医师, 在读博士研究生, 主要从事围术期镇痛与重要脏器保护的研究。 △ 通信作者, E-mail: 1054113078@qq.com。

婴幼儿由于其神经系统快速发育,生理和心理状态均未发育成熟,很难在清醒状态下完成门诊心脏超声检查。此时,选用合适的镇静药物可以降低患儿的焦虑和情绪创伤,减少父母心理不适^[1]。常用的镇静药物如水合氯醛、丙泊酚、咪达唑仑、氯胺酮等均有不同程度的不良反应,限制了这些药物的广泛应用。瑞马唑仑是在咪达唑仑结构上进行修饰得到的新型超短效镇静药物,起效迅速,半衰期短,停药后苏醒迅速^[2],是这类辅助检查的理想镇静药物。本研究旨在比较瑞马唑仑和右美托咪定镇静在婴幼儿门诊心脏超声检查中的应用效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择淮安市妇幼保健院/徐州医科大学附属淮安妇幼临床学院 2020 年 9—12 月行心脏超声检查患儿 46 例,采用在线随机数生成器分为右美托咪定组(D 组)和瑞马唑仑组(R 组),每组 23 例。年龄 5~18 个月,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级。本研究经淮安市妇幼保健院医学伦理委员会批准实施,并由患儿家长签署知情同意书。纳入标准:年龄 1 个月至 3 岁,要求在镇静下行门诊超声检查。排除标准:(1)患儿两周内有上呼吸道感染及呼吸道发育异常者;(2)48 h 内接受过镇静麻醉药物者;(3)有神经精神疾病者;(4)严重贫血及肝、肾功能异常者;(5)严重心血管畸形者;(6)家长拒绝静脉注射者。两组患儿性别、年龄、体重、ASA 分级比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较($n=23$)		
项目	D 组	R 组
性别(女/男, n)	10/13	12/11
年龄($\bar{x}\pm s$,个月)	10.31 $\pm$ 3.05	9.51 $\pm$ 3.14
体重($\bar{x}\pm s$,kg)	9.19 $\pm$ 1.39	9.58 $\pm$ 2.19
ASA(I/II, n)	20/3	19/4

1.2 方法

1.2.1 镇静流程

所有患儿家长检查前 1 d 到麻醉镇静门诊进行镇静宣教,签署门诊镇静知情同意书。所有患儿检查前常规禁饮禁食(清饮 2 h,乳品 4 h,固体食物 6 h)。D 组患儿用药前清理鼻腔,患儿在家长协助下采取仰头平卧位,用 1 mL 不带针头注射器分别注入双侧鼻腔等量右美托咪定原液 2 μ g/kg(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20090248,批号 190221BP),给药后维持患儿滴鼻时体位约 3 min,并轻捏双侧鼻翼促进药物吸收。滴药后 30 min 内进行 Ramsay 评分(1 分:焦虑躁动或烦躁不安;2 分:平静配合,有定向力;3 分:只对指令有反应;4 分:嗜睡但对轻叩眉间或强声刺激反应敏捷;5 分:嗜睡且对轻叩眉间或强声刺激反应迟钝;6 分:对刺激无反应,呈深睡状态),Ramsay 评分达 4 分后进行心脏超声检查,30 min 内仍未达 4 分或者检查过程患儿体动需追加七氟醚吸入麻

醉完成检查为右美托咪定镇静失败。R 组患儿静脉穿刺成功后平卧于检查床,缓慢静脉注射瑞马唑仑 0.3 mg/kg(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20190034,批号 200814AK),待患儿入睡后即可进行检查,如果检查过程中患儿苏醒则追加瑞马唑仑 0.1 mg/kg。两组患儿入睡后使用便携式监护仪(血氧仪 JERRY-II,山西洁瑞医疗器械股份有限公司)观察脉搏血氧饱和度(SpO_2)、心率(HR)及呼吸(R)频率,并密切观察患儿口唇及手指末梢颜色,异常情况酌情处理。

1.2.2 观察指标

(1)镇静效果评价指标:包括患儿入睡时间(从给药后至开始检查时间)、苏醒时间(从检查结束到患儿离室时间)、镇静成功率;(2)两组患儿生命体征变化:包括检查过程中的 SpO_2 、HR、R 频率的变化;(3)不良反应:包括呼吸抑制、心动过缓、恶心呕吐、苏醒期躁动等。

1.3 统计学处理

使用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿检查时间及镇静效果比较

R 组患儿入睡时间和苏醒时间均较 D 组明显缩短,镇静成功率明显高于 D 组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿检查时间及镇静效果比较($n=23$)				
项目	D 组	R 组	t/χ^2	P
检查时间($\bar{x}\pm s$,min)	6.43 $\pm$ 1.34	6.67 $\pm$ 1.70	-0.259	0.600
入睡时间($\bar{x}\pm s$,min)	14.96 $\pm$ 2.69	2.05 $\pm$ 0.69	20.860	<0.001
苏醒时间($\bar{x}\pm s$,min)	27.83 $\pm$ 6.15	5.74 $\pm$ 1.42	16.789	<0.001
镇静成功[$n(\%)$]	19(82.61)	23(100.00)	4.381	0.036

2.2 两组患儿用药后 SpO_2 、HR、R 水平比较

两组患儿用药后 SpO_2 、HR、R 平稳,两组患儿 SpO_2 、HR、R 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患儿 SpO_2 、HR、R 比较($\bar{x}\pm s$, $n=23$)				
项目	D 组	R 组	t/χ^2	P
$SpO_2(\%)$	97.17 $\pm$ 1.61	97.09 $\pm$ 1.50	0.189	0.851
HR(次/分钟)	93.65 $\pm$ 4.33	96.65 $\pm$ 3.31	0.015	0.091
R(次/分钟)	28.13 $\pm$ 1.55	27.7 $\pm$ 1.83	0.781	0.439

2.3 两组患儿不良反应比较

D 组患儿出现 1 例心动过缓($HR<80$ 次/分钟),予以刺激耳垂后即恢复正常,未经药物处理。R 组患儿出现 1 例轻微舌后坠,考虑与注射药物过快有关,予以抬高肩部后消失。两组均未见严重心动过缓、呼吸抑制、低氧血症、恶心呕吐、苏醒期躁动等不良反应,两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义

(4.35% vs. 4.35%, $P > 0.05$)。

3 讨 论

随着诊疗技术的进步和全民健康保健意识的提高,由于疾病筛查和诊断的需要,婴幼儿接受心脏超声、磁共振成像(MRI)、CT 等无创检查明显增加。但是,婴幼儿由于其语言行为发育特点,接受这类检查时需要处于充分镇静状态,才能提高检查的准确性和机器周转率^[3]。目前,儿童镇静门诊常用的药物包括七氟醚、氯胺酮、水合氯醛、右美托咪定等,这些药物的常见不良反应包括恶心呕吐、呼吸抑制、反流误吸、苏醒延迟、躁动,甚至死亡^[4]。有研究表明,先天性心脏病患儿门诊使用镇静药物时呼吸抑制和缺氧发生率明显增加,紧急情况下需要气管插管解决氧供需矛盾^[5],这可能与心脏病患儿循环异常,影响药物代谢,机体不耐受缺氧等因素有关。李茂等^[6]使用不同剂量右美托咪定滴鼻镇静,随着药物剂量增加,镇静持续时间明显延长,特殊患儿镇静持续时间甚至更长,这些患儿在门诊滞留时间延长导致患者满意度下降。因此,婴幼儿心脏超声检查需要使用入睡、苏醒迅速,安全有效的镇静药物。

瑞马唑仑化学结构类似于咪达唑仑,作用于脑内 γ -氨基丁酸 A 型(GABAA)受体,使细胞外氯离子顺浓度差进入细胞内,细胞内外膜电位差增大,超级化后神经细胞兴奋性降低,神经元电位活动抑制产生大脑镇静作用^[7]。其在体内代谢由血液中的非特异性组织酯酶迅速水解,不依赖肝、肾功能,代谢产物唑仑丙酸几乎无药理学活性,且代谢过程遵循一级药代动力学模式,即使长时间或大剂量输注导致作用时间延长和药效累积的可能性也非常小^[8]。在另一项临床研究中,氟马西尼可以迅速拮抗瑞马唑仑的镇静作用,患者在短期内苏醒,且不会再度进入镇静状态^[9]。在一项涉及 461 例患者的研究中,门诊结肠镜检查时,内窥镜医生可以安全独自使用瑞马唑仑,不需要麻醉医师参与^[10]。美国的一项多中心气管镜检查镇静研究中,瑞马唑仑组检查成功率明显高于咪达唑仑组,且瑞马唑仑组镇静起效迅速,停药后苏醒迅速^[11]。在儿童门诊镇静工作中,瑞马唑仑应该具有广阔的应用前景。但是,目前关于瑞马唑仑在儿童的应用研究甚少。

右美托咪定是目前儿童镇静门诊常用药物,其无色无味,对鼻黏膜刺激小,经鼻黏膜吸收后生物利用度高达 65%,可以产生类似生理性睡眠时的非快速眼动睡眠状态^[12]。有研究认为,右美托咪定在 1~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 镇静效果有剂量相关性,且不良反应少^[13]。齐佳杉等^[14]研究发现,用右美托咪定滴鼻镇静效果容易受饥饿、年龄、体重、是否有睡眠剥夺等因素影响。2018 年右美托咪定临床应用专家共识推荐心脏超声检查时滴鼻剂量为 2~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[15]。由于其入睡时间的不确定性,且镇静失败后需要使用替代方案,瑞马唑仑用于婴幼儿心脏超声镇静可以避免这个缺点。由表 2 可见,瑞马唑仑入睡时间仅为(2.05 $\pm$ 0.69)min,苏醒时间(5.74 $\pm$ 1.42)min,可以连续用药,镇静

成功率达 100.00%。因此,合理使用瑞马唑仑不仅可以保证镇静效果,还可以缩短患儿离院时间,减少医务人员工作量,提高患者满意度。

在一项大样本右美托咪定儿童门诊镇静的研究结果表明,右美托咪定滴鼻起始剂量镇静成功率为 82.59%,不良事件主要为心动过缓^[16]。本院门诊使用右美托咪定镇静常见不良事件为心动过缓、苏醒延迟和镇静失败。本研究中 R 组 1 例患儿由于注射药物过快导致轻微舌后坠,仅需垫高肩部即可缓解,未见其他不良反应。因此,瑞马唑仑合理使用可以作为儿童心脏超声检查镇静的替代方法之一。

本研究还存在一些不足之处:(1)仅对瑞马唑仑 0.3 mg/kg 剂量进行研究,其安全使用范围仍需继续探索;(2)仅应用于心脏超声检查,对于 MRI 或口腔诊疗等其他领域的应用值得探讨;(3)瑞马唑仑是否可以安全应用于新生儿或早产儿尚不明确;(4)瑞马唑仑只能通过静脉注射给药,这是限制其在儿童镇静使用的原因之一;(5)对于 ASA 大于 II 级的患儿未纳入研究范围;(6)尚需要更多大样本研究来探索瑞马唑仑在儿童镇静的安全性。

综上所述,与右美托咪定 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻相比,瑞马唑仑 0.3 mg/kg 静脉注射用于婴幼儿超声检查镇静时可以缩短入睡和苏醒时间,提高镇静成功率,减少医患纠纷,提高患者满意度,可作为右美托咪定在婴幼儿心脏超声检查镇静的替代方法。

参考文献

- [1] FANTACC C, FABRIZIO G C, FERRARA P, et al. Intranasal drug administration for procedural sedation in children admitted to Pediatric Emergency Room[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(1): 217-222.
- [2] ZHOU J, LEONOWENS C, IVATURI V D, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for remimazolam in the induction and maintenance of general anesthesia in healthy subjects and in surgical subjects[J]. J Clin Anesth, 2020, 66: 109899.
- [3] STERN K W, GAUVREAU K, GEVA T, et al. The impact of procedural sedation on diagnostic errors in pediatric echocardiography[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2014, 27(9): 949-955.
- [4] 屈双权, 肖婷, 裴冬杰, 等. 患儿门诊镇静相关不良事件的回顾性分析[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(10): 1254-1256.
- [5] RANGAMANI S, VARGHESE J, LI L, et al. Safety of cardiac magnetic resonance and contrast angiography for neonates and small infants: a 10-year single-institution experience[J]. Pediatr Radiol, 2012, 42(11): 1339-1346.
- [6] 李茂, 钱燕宁, 解成兰. 不同剂量(下转第 4070 页)

- 580.
- [7] 周晓萍,张玲.血清甲胎蛋白检测方法及其临床应用研究进展[J].内科,2015,10(2):264-266.
 - [8] 钟国辉,田猛,李开锋,等.普美显增强 MR 与甲胎蛋白结合探讨肝癌相关性的研究现状[J].中国实验诊断学,2019,23(6):1098-1100.
 - [9] 柴梦琪,李娜,吴英宁,等.钆塞酸二钠增强磁共振成像与 CT 增强扫描对肝细胞癌的诊断价值[J].实用放射学杂志,2020,36(7):1077-1080.
 - [10] BOTTCHE J, HANSCH A, PFEIL A, et al. Detection and classification of different liver lesions: comparison of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI versus multiphasic spiral CT in a clinical single centre investigation[J]. Eur J Radiol, 2013,82(11):1860-1869.
 - [11] PURYSKO A S, REMER E M, VENIERO J C. Focal liver lesion detection and characterization with Gd-EOB-DTPA[J]. Clin Radiol, 2011,66(7):673-684.
 - [12] 李宏翔,许乙凯,张静,等.高分化和非高分化肝癌在钆塞酸二钠多模态 MRI 中的对照研究[J].实用医学杂志,2017,33(24):4164-4168.
 - [13] MARIN D, BRANCATELLI G, FEDERLE M P, et al. Gadolinium ethoxybenzyl diethylene-triamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging predicts the histological grade of hepatocellular carcinoma only in patients with Child -Pugh class A cirrhosis[J]. Liver Transpl, 2012,189(70):850-857.
 - [14] FRERICKS B B, LODDENKEMPER C, HUPPERTZ A, et al. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA[J]. AJR, 2009,193(4):1053-1060.
 - [15] KANKI A, TAMADA T, HIGAKI A, et al. Hepatic parenchymal enhancement at Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging: correlation with morphological grading of severity in cirrhosis and chronic hepatitis[J]. Magn Reson Imaging, 2012,30(3):356-360.
- (收稿日期:2021-02-18 修回日期:2021-07-23)
-
- (上接第 4064 页)
- 右美托咪定滴鼻对婴幼儿心脏超声检查镇静效果与苏醒质量的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2020,41(5):455-458.
- [7] 王春艳,于泳浩.瑞马唑仑临床研究进展[J].中华麻醉学杂志,2019,39(3):261-263.
 - [8] ALEXANDRA M W, MICHAEL P Z, RAYMOND J M, et al. Remimazolam: pharmacologic considerations and clinical role in anesthesiology[J]. Pharmacotherapy, 2016,36(9):1021-1027.
 - [9] WORTHINGTON M T, ANTONIK L J, GOLDWATER D R, et al. A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy[J]. Anesth Analg, 2013,117(5):1093-1100.
 - [10] REX D K, BHANDARI R, DESTA T, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2018,88(3):427-437, e426.
 - [11] PADTIS N J, YARMUS L B, SCHIPPERS F, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy[J]. Chest, 2019,155(1):137-146.
 - [12] CHATRATH V, KUMAR R, SACHDEVA U, et al. Intranasal fentanyl, midazolam and dexmedetomidine as premedication in pediatric patients[J]. Anesth Essays Res, 2018,12(3):748-753.
 - [13] MILLER J W, DIVANOVIC A A, HOSSAIN M M, et al. Dosing and efficacy of intranasal dexmedetomidine sedation for pediatric transthoracic echocardiography: a retrospective study[J]. J Can D'anesthesie, 2016,63(7):834-841.
 - [14] 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.
 - [15] 吴新民,薛张刚,马虹,等.右美托咪定临床应用专家共识(2018)[J].临床麻醉学杂志,2018,34(8):820-823.
 - [16] 黄磊,刘坤伶,浦艳英,等.9 985 例右美托咪定滴鼻镇静行无创检查患儿的回顾性分析[J].临床麻醉学杂志,2019,35(9):878-881.
- (收稿日期:2021-02-26 修回日期:2021-08-02)