

非注射类镇静药物用于儿童手术室外镇静的研究进展

罗俊*, 顾恩华(天津市眼科医院/天津市眼科学与视觉科学重点实验室/天津医科大学眼科临床学院, 天津 300020)

中图分类号 R614.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-3018-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.39

摘要 目的:为非注射类镇静药物用于儿童手术室外镇静提供参考。方法:以“儿童”“手术室外镇静”“一氧化二氮”“水合氯醛”“右美托咪定”“咪达唑仑”“Children”“Sedation outside the operating room”“Nitrous oxide”“N₂O”“Chloral hydrate”“Dexmedetomidine”“Midazolam”等为关键词,查阅近年来在PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库等数据库中收录的有关非注射类镇静药物用于儿童手术室外镇静的研究文献,并进行总结和综述。结果与结论:水合氯醛、N₂O、咪达唑仑、右美托咪定等非注射类镇静药物均可较安全、有效地用于儿童手术室外镇静,但不同镇静药物存在各自优势和应用局限性,尚无一种药物可达到儿童手术室外镇静的理想状态并满足各方面的要求。多种非注射类镇静药物联合应用可达到相互补充、降低风险的目的,是未来儿童镇静的研究方向之一。

关键词 儿童;手术室外镇静;非注射类镇静药物

儿童在诊疗过程中常伴随不同程度的紧张和恐惧,表现为耐受性降低、躲避或拒绝治疗,有时需要进行充分镇静才能完成诊疗,故儿童手术室外镇静需求日益增多。安全、合理地应用镇静药物是完成镇静的关键因素之一。非注射类镇静药物在儿童手术室外镇静中更为常用,可避免注射镇静药物过程中产生的刺激和相关并发症,由经过专业培训的非麻醉医师也可安全实施。故笔者以“儿童”“手术室外镇静”“一氧化二氮”“水合氯醛”“右美托咪定”“咪达唑仑”“Children”“Sedation outside the operating room”“Nitrous oxide”“N₂O”“Chloral hydrate”“Dexmedetomidine”“Midazolam”等为关键词,查阅近年来在PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库等数据库中收录的有关非注射类镇静药物用于儿童手术室外镇静的研究文献,并进行总结和综述,旨在为临床提供参考。

1 儿童镇静药物和镇静要求

理想的儿童镇静药物应具有药物剂量安全范围大、起效及苏醒快、无刺激性、无毒副作用、镇静成功率高、对呼吸和循环系统影响小等特点。目前,儿童常用的镇静药物包括水合氯醛、咪达唑仑、巴比妥类药物、异丙嗪、丙泊酚、右美托咪定和“N₂O”等。按给药途径可分为注射类药物(静脉或肌肉注射)和非注射类药物(口服及直肠、舌下、滴鼻、吸入给药等)。有些药物如咪达唑仑兼具上述两种给药途径,本文仅介绍其非注射给药方式。

根据镇静过程中患儿的意识水平、通气情况、心血管系统抑制程度,可将镇静程度分为轻度、中度、深度镇静^[1]。要保证多数患儿手术室外诊疗的顺利进行,镇静

程度要求达到中度至深度镇静,即患儿入睡,对轻度刺激无反应,对疼痛刺激有反应,呼吸、循环无需特殊处理也可以维持稳定状态。镇静药物的选择和使用以及所需镇静程度应综合考虑患儿情况、诊疗特点以及实施人员的专业能力等因素^[2]。

2 非注射类镇静药物

2.1 水合氯醛

水合氯醛是目前儿童手术室外镇静的常用药物,尤其适用于3岁以内婴幼儿影像诊断过程中的镇静。其价格低廉,不良反应相对较少,可经口服或直肠给药,国内多用于超声、CT、磁共振成像(MRI)、心电图、脑电图检查时的镇静,国外还将其用于听觉脑干反应测试时的镇静^[3]。口服水合氯醛的常用剂量为40~60 mg/kg,起效时间约为15~30 min,单次剂量维持时间超过60 min,60 min后需再次给药。李碧莲等^[4]研究显示,2个月~7岁儿童行CT检查时采用口服水合氯醛50 mg/kg进行镇静,平均起效时间为21 min,镇静成功率达77.6%。金立红等^[5]对1 266例儿童的回顾性研究显示,口服水合氯醛50 mg/kg可安全、有效地用于儿童心脏彩超和CT检查时的镇静,单次给药的镇静成功率可达90%,而进一步增加剂量并不能提高镇静的一次成功率。国外学者也得出相似结论,Delgado J等^[6]对1 703例10岁以内儿童的回顾性研究显示,多数患儿单次口服水合氯醛40~60 mg/kg即可达到满意的镇静效果,但仍有13.3%的患儿需要额外再次追加剂量,其中2岁以上患儿追加剂量的比例是2岁以下患儿的2倍。水合氯醛在使用时应根据诊疗操作的刺激程度进行剂量调整,MRI检查时因存在巨大的噪声刺激,需适度增加剂量。该研究还显示,将口服水合氯醛剂量由50 mg/kg增加至60 mg/kg可使儿童MRI检查的镇静成功率由51.5%提升至71.1%,而

* 主治医师,硕士。研究方向:小儿麻醉、眼科麻醉。电话:022-37313337-83046。E-mail:jeff_8225@163.com

不良反应发生率并不增加。

当前国内使用水合氯醛的剂量相对保守,而国外临床已将水合氯醛的用量范围扩大至40~100 mg/kg。Abdulhamid I等^[7]对轻度哮喘儿童牙科治疗时采用口服水合氯醛65 mg/kg;Razieh F等^[8]和Gumus H等^[9]分别将口服水合氯醛70 mg/kg和100 mg/kg用于儿童脑电图监测时的镇静。上述3项研究结果显示,增加水合氯醛剂量均可使诱导时间缩短,但均未增加不良反应发生率。水合氯醛直肠给药时起效时间和镇静深度存在不确定性,但国内研究者在对儿童清创手术的镇静中发现,同等剂量的水合氯醛经直肠给药镇静效果优于口服给药,起效时间更快、胃肠道不良反应更少^[10]。

虽然已用于临床多年,但水合氯醛存在的起效时间难以精准预测、药理作用持续时间长、缺乏特异性拮抗药逆转等缺陷仍未能克服^[11]。其常见的不良反应包括胃肠道刺激、恶心呕吐、嗜睡、幻觉、气道阻塞、呼吸抑制、血氧饱和度下降和心动过缓等,在年龄较小的早产儿中尤为明显,剂量过高时则可能诱发快速型心律失常^[12]。水合氯醛具有黏膜刺激性,当儿童患有胃炎、食管炎或消化性溃疡时不宜口服给药。目前,尚未有研究证实单剂量的水合氯醛具有致癌性,但一些国家基于安全因素考虑,不建议对儿童使用水合氯醛^[13]。水合氯醛半衰期较短,但其代谢产物三氯乙醇及三氯乙酸的半衰期很长,且亦具有活性,可继续对中枢神经系统发挥作用,因而大剂量的水合氯醛无论单次或分次给药都能使药物作用时间延长,患儿离院时仍存在嗜睡、恶心呕吐的概率也较高。故建议应避免短时间内重复大量使用水合氯醛进行镇静,同时使用后留院观察12 h方可安全出院。

2.2 N₂O

N₂O具有镇静、抗焦虑、抑制吞咽反射和镇痛作用,通过吸入方式给药,自19世纪60年代开始用于牙科手术至今,仍是儿童牙科最常用的镇静镇痛药物,此外还可用于多种诊疗操作,如静脉穿刺、腰椎穿刺、骨髓穿刺、骨折复位和皮肤缝合等^[14]。N₂O具有苏醒迅速、恢复时间短的特点,其镇静作用还可通过口服其他镇静药物进行增强,使用相对安全,不良反应发生率低。其最常见的不良反应包括恶心呕吐、头晕、头痛、刺痛感和兴奋。研究显示,使用N₂O镇静的儿童不良反应发生率为6.5%,其中呕吐最为常见,发生率为2.4%,只有0.2%的患儿出现了氧饱和度下降等严重不良反应,而N₂O使用短于15 min时恶心和呕吐发生率分别仅为1.6%和1%^[15]。值得注意的是,患儿存在气胸、心包积液、中耳炎或肠梗阻等特殊情况时需禁用N₂O。

2.3 巴比妥类药物和异丙嗪

戊巴比妥钠、美索比妥、硫喷妥钠是短效巴比妥类药物,通常采用肌肉注射或口服方式给药。通过抑制中枢神经系统的γ-氨基丁酸受体发挥镇静作用。此类药物

常见的副作用是呼吸抑制、低血压、心肌抑制,其中戊巴比妥钠镇静效果最好且副作用最小,而硫喷妥钠经直肠给药时的副反应发生风险最高。此类药物常造成苏醒时间延长,且当与其他镇静药物合用时可能存在气道相关并发症。

异丙嗪是一种抗组胺药,常采用肌肉注射方式给药。适用于水合氯醛镇静效果不佳时使用。研究显示,异丙嗪可提供良好的镇静和诊疗成功率^[16]。

相对于其他镇静药物,巴比妥类药物和异丙嗪的不良反应发生率较高,随着新型镇静药物的研究和应用以及医疗条件的改善,上述药物的临床应用已逐渐减少。

2.4 咪达唑仑

咪达唑仑是一种短效水溶性苯二氮䓬类药物,具有镇静、抗焦虑、催眠、遗忘等多种作用,起效时间取决于患儿的年龄和使用方法,镇静持续时间短于戊巴比妥钠或水合氯醛^[17]。该药常用的非注射给药方式包括口服和滴鼻给药,直肠给药患儿不易耐受,临床很少使用。口服是其传统的给药方式,常用剂量为0.5~1 mg/kg。目前,国内外研究者对其滴鼻给药的研究较多。其滴鼻给药与口服给药起效时间近似,但镇静持续时间较短,常用剂量为0.2~0.7 mg/kg^[18],且镇静作用和持续时间具有剂量相关性。Peerbhay F等^[19]的研究显示,咪达唑仑0.5 mg/kg比0.3 mg/kg滴鼻给药镇静效果更好,患儿血氧饱和度可保持在正常范围,且仅9%的患儿出现鼻腔烧灼感。鉴于其滴鼻给药对少数患儿具有刺激性,不易耐受,可于给药前1 min采用利多卡因喷雾喷鼻,以此减少其对鼻腔黏膜的刺激^[20]。咪达唑仑常见的不良反应包括呼吸抑制或呼吸暂停以及反常反应,如多动、攻击行为和无法安抚的哭泣等,尤其是与阿片类药物或其他镇静药物合用时更为常见。此外,使用时还应注意其潜在的心肌抑制作用。因咪达唑仑有特异性拮抗药氟马西尼,使得应用咪达唑仑时可控性较好。

2.5 褪黑素

褪黑素是一种吲哚类的口服自然睡眠药物,主要作用为调节昼夜睡眠节律,可安全、有效地用于儿童镇静^[21]。目前,国内对于褪黑素的研究和临床应用较少,而国外有研究显示,口服褪黑素用于儿童脑电图监测时可提供足够的镇静,脑电图记录成功率达73%^[22]。

2.6 右美托咪定

右美托咪定是一种新型高选择性的α₂受体激动药,具有镇静、镇痛和抗焦虑作用,其半衰期短,无黏膜刺激反应,充分镇静的同时对呼吸、循环系统影响轻微,可减少恶心呕吐的发生率,是目前较为理想的儿童镇静药物。右美托咪定的非注射给药方式包括口服和滴鼻两种,口服给药生物利用度低,而滴鼻给药具有生物利用度高、起效迅速、使用方便等优势,临床应用更为广泛^[23]。虽然目前右美托咪定滴鼻给药仍属于超说明书用药,但国内外大量的研究结果显示其滴鼻给药可安

全、有效地用于儿童手术室外镇静,并逐渐成为儿童影像学诊疗操作的首选镇静药物,同时在国外也常被用于听觉脑干反应测试时的镇静^[24]。通常认为,右美托咪定的镇静效果和起效时间存在剂量相关性,但单次剂量与苏醒时间的剂量依赖性较低,发生苏醒延迟的风险较低,目前其临床常用的滴鼻剂量为2~4 μg/kg。

研究显示,右美托咪定尤其适用于心脏病患儿的镇静,可减少心肌的耗氧量,减轻心脏负担^[25]。Miller JW等^[26]对患有先天性心脏病的患儿进行镇静检查时发现,使用右美托咪定滴鼻的镇静成功率超过90%,虽然部分患者出现了低血压和心动过缓症状,但无需处理。并且有研究显示,右美托咪定相比传统的镇静药物用于儿童手术室外镇静具有更好的效果^[27]。右美托咪定1.5 μg/kg滴鼻与咪达唑仑0.5 mg/kg滴鼻用于儿童的镇静效果相似,但由于右美托咪定具有轻度的镇痛作用,用后疼痛评分更低^[28]。在镇静效果相同时,单次右美托咪定滴鼻与口服水合氯醛相比,起效和苏醒更为迅速,不增加低氧血症的发生率^[29]。国内学者的研究也显示,采用右美托咪定1.5~3.0 μg/kg滴鼻用于婴幼儿的镇静效果优于口服水合氯醛50 mg/kg,且未见低氧血症、呼吸抑制等不良反应^[4]。

右美托咪定常见的不良反应是心动过缓和低血压,但多发生于持续静脉输注的情况下,非注射给药时发生率较低。Sulton C等^[30]对13 072例使用右美托咪定非注射给药进行镇静的患儿进行回顾性分析发现,严重不良事件的总体发生率仅为3.6%。

3 结语

单一药物虽可较安全、有效地用于儿童手术室外镇静,但不同镇静药物均存在缺陷和应用局限性,目前尚无一种药物可达到儿童镇静的理想状态以及满足各方面的要求。多种非注射类镇静药物的联合应用可达到相互补充、降低风险的目的,是未来儿童镇静的主要研究方向之一,具有广阔的研究和应用前景。随着镇静药物研发的进步和联合应用研究的深入,临床将能更好地满足儿童手术室外镇静的要求。

参考文献

[1] Sury M, Bullock I, Rabar S, *et al.* Sedation for diagnostic and therapeutic procedures in children and young people: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2010 (341): c6819.

[2] Arthurs OJ, Sury M. Anaesthesia or sedation for paediatric MRI: advantages and disadvantages[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2013, 26(4): 489-494.

[3] Valenzuela DG, Kumar DS, Atkins CL, *et al.* Chloral hydrate sedation for auditory brainstem response (ABR) testing in children: safety and effectiveness[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016(83):175-178.

[4] 李碧莲,宋兴荣,李玉琼,等.鼻内给药右美托咪定与口服水合氯醛在患儿CT检查中的有效性和安全性[J]. 临床

麻醉学杂志, 2013, 29(9): 859-862.

[5] 金立红,许文妍,白洁,等.水合氯醛用于小儿影像学检查时镇静的有效性和安全性[J].*临床麻醉学杂志*, 2013, 29(7):678-680.

[6] Delgado J, Toro R, Rascovsky S, *et al.* Chloral hydrate in pediatric magnetic resonance imaging: evaluation of a 10-year sedation experience administered by radiologists [J]. *Pediatr Radiol*, 2015, 45(1): 108-114.

[7] Abdulhamid I, Tremblay M, Stenger J, *et al.* Chloral hydrate for sedation of children with asthma during dental treatment[J]. *Eur J Paediatr Dent*, 2016, 17(2):141-146.

[8] Razieh F, Sharam J, Motahharez G, *et al.* Efficacy of chloral hydrate and promethazine for sedation during electroencephalography in children: a randomised clinical trial [J]. *Iran J Pediatr*, 2013, 23(1):27-31.

[9] Gumus H, Bayram AK, Poyrazoglu HG, *et al.* Comparison of effects of different dexmedetomidine and chloral hydrate doses used in sedation on electroencephalography in pediatric patients[J]. *Child Neurol*, 2015, 30 (8) : 983-988.

[10] 张天喜,喻安永,寇雄,等.口服或直肠给予水合氯醛用于小儿急诊清创镇静的比较[J].*中华急诊医学杂志*, 2011, 20(5): 540-541.

[11] Campbell K, Torres L, Stayer S. Anesthesia and sedation outside the operating room[J]. *Anesthesiol Clin*, 2014, 32(1): 25-43.

[12] Litman RS, Sooin K, Salam A. Chloral hydrate sedation in term and preterm infants: an analysis of efficacy and complications[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(3):739-746.

[13] Sahyoun C, Krauss B. Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of procedural sedation agents in children[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2012, 24(2) : 225-232.

[14] Zier JL, Tarrago R, Liu M. Level of sedation with nitrous oxide for pediatric medical procedures[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(5):1399-1405.

[15] Tsze DS, Mallory MD, Cravero JP. Practice patterns and adverse events of nitrous oxide sedation and analgesia: a report from the pediatric sedation research consortium[J]. *J Pediatr*, 2016(169): 260-265.

[16] Razieh F, Sharam J, Motahharez G, *et al.* Efficacy of chloral hydrate and promethazine for sedation during electroencephalography in children: a randomised clinical trial [J]. *Iran J Pediatr*, 2013, 23(1):27-31.

[17] Fallah R, Nakhaei MH, Behdad S, *et al.* Oral chloral hydrate vs. intranasal midazolam for sedation during computerized tomography[J].*Indian Pediatr*, 2013, 50 (2) : 233-235.

[18] Klein EJ, Brown JC, Kobayashi A, *et al.* A randomized clinical trial comparing oral, aerosolized intranasal, and aerosolized buccal midazolam[J]. *Ann Emerg Med*, 2011, 58(4):323-329.

影响男性生育功能的药物

刘鑫*,徐小薇#(中国医学科学院北京协和医院药剂科,北京 100730)

中图分类号 R969.3;R691.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-3021-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.40

摘要 目的:为避免或减少药源性男性生育功能损害的发生提供参考。方法:以“男性不育”“生育能力”“药物作用”“Male infertility”“Spermatogenesis”“Fertility”“Drug effects”等为关键词,组合查阅PubMed、ScienceDirect、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库中有关药物对男性生育功能影响的文献,进行整理、归纳和综述。结果与结论:共查阅到相关文献876篇,其中有效文献42篇。部分抗高血压药物(如普萘洛尔、硝苯地平)、皮肤科药物(如甲氨蝶呤)、精神神经系统药物(如阿米替林)、化疗药物(如环磷酰胺)可不同程度地影响男性生育功能。药物对男性生育功能损害的机制多样而复杂,影响大小具有个体差异。临床在选择用药时应权衡利弊、合理用药,严格掌握适应证、用药剂量、剂型和给药方法。

关键词 药物;男性;生育功能;影响

流行病学统计表明,世界范围内人类不孕不育的发生率约为15%,其中男性因素约占50%^[1]。临床和病理学证据显示,生殖器官畸形、睾丸癌、精子质量下降和生育能力降低等是影响男性生殖健康的主要因素^[2]。此外,各种环境污染物和某些药物对男性生殖系统的危害也不容忽视^[3]。通常情况下,人们比较重视妊娠期和哺乳期妇女用药,而对育龄男性用药安全缺乏关注。2016

年1月1日,我国开始全面实施“二孩政策”,据估算仅2017年就将增加300万~800万新生儿。而符合相关生育政策的男性人群中,不乏年龄偏大、患有慢性疾病需要长期接受药物治疗的患者,因此药源性男性生育功能损害问题值得重视。笔者以“男性不育”“生育能力”“药物作用”“Male infertility”“Spermatogenesis”“Fertility”“Drug effects”等为关键词,组合查阅PubMed、

- [19] Peerbhay F, Elsheikhomer AM. Intranasal midazolam sedation in a pediatric emergency dental clinic[J]. *Anesth Prog*, 2017, 63(3):122-130.
- [20] Chiaretti A, Barone G, Rigante D, et al. Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children[J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96(2):160-163.
- [21] Kurdi MS, Muthukalai SP. A comparison of the effect of two doses of oral melatonin with oral midazolam and placebo on pre-operative anxiety, cognition and psychomotor function in children: a randomised double-blind study[J]. *Indian J Anaesth*, 2016, 60(10):744-750.
- [22] Fallah R, Yadegari Y, Behdad S, et al. Melatonin and intravenous midazolam administered orally in drug induced sleep electroencephalography of children: randomized clinical trial of efficacy[J]. *Arch Iran Med*, 2014, 17(11):741-745.
- [23] Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU, et al. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients[J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(2):134-138.
- [24] Baier NM, Mendez SS, Kimm D, et al. Intranasal dexmedetomidine: an effective sedative agent for electroencephalogram and auditory brain response testing[J]. *Paediatr Anaesth*, 2016, 26(3):280-285.
- [25] 黄延辉,卜勇,薛彬,等.右美托咪定与水合氯醛在心脏彩超检查中镇静效果的比较[J]. *中国体外循环杂志*, 2016, 14(1):26-29.
- [26] Miller JW, Divanovic AA, Hossain MM, et al. Dosing and efficacy of intranasal dexmedetomidine sedation for pediatric transthoracic echocardiography: a retrospective study[J]. *Can J Anaesth*, 2016, 63(7):834-841.
- [27] Surendar MN, Pandey RK, Saksena AK, et al. A comparative evaluation of intranasal dexmedetomidine, midazolam and ketamine for their sedative and analgesic properties: a triple blind randomized study[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2014, 38(3):255-261.
- [28] Cheung CW, Ng KF, Liu J, et al. Analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in third molar surgery under local anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(3):430-437.
- [29] Reynolds J, Rogers A, Capehart S, et al. Retrospective comparison of intranasal dexmedetomidine and oral chloral hydrate for sedated auditory brainstem response exams[J]. *Hosp Pediatr*, 2016, 6(3):166-171.
- [30] Sulton C, McCracken C, Simon HK, et al. Pediatric procedural sedation using dexmedetomidine: a report from the pediatric sedation research consortium[J]. *Hosp Pediatr*, 2016, 6(9):536-544.

*药师,博士。研究方向:医院药学。电话:010-69156537。E-mail:twinsyuanxin@126.com

#通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:010-69156537。E-mail:xuxw6915@163.com

(收稿日期:2016-12-14 修回日期:2017-06-15)

(编辑:周 箐)