

右美托咪定联合罗哌卡因硬膜外阻滞对剖宫产术的应用

排如合·排尔哈提 杜健华 鲁吐浦拉·艾尼瓦尔 张玉萍

(新疆医科大学第二附属医院手术麻醉科 乌鲁木齐 830063)

摘要:在剖宫产手术中,稳定血流动力学、充分的镇静、镇痛对于产妇和新生儿是非常重要的,需要降低术中疼痛反应,避免血压波动过大,保证良好的镇静镇痛,降低母婴术后并发症的发生。硬膜外麻醉镇痛效果确切、麻醉平面易于控制、对产妇呼吸循环影响小,而全身麻醉药物有不明胎儿毒性作用,因此硬膜外麻醉成为剖宫产术的首选麻醉方式。硬膜外麻醉通常应用局部麻醉药物,右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)作为一种辅助麻醉药物,与局部麻醉药有协同作用,与局麻药联合应用于硬膜外麻醉可延长脊髓镇痛时间。但是,对于剖宫产术中罗哌卡因硬膜外麻醉应用 DEX 作为佐剂的剂量,还没有具体的参考标准,尚需进一步探寻剖宫产硬膜外麻醉药物及佐剂的配方,本文就右美托咪定在硬膜外麻醉中应用最新研究作一综述。

关键词:硬膜外麻醉;右美托咪定;剖宫产;

【Abstract】 During the cesarean section, stable hemodynamics, adequate sedation and analgesia are very important for mothers and newborns. It is necessary to reduce the intraoperative pain response, avoid excessive blood pressure fluctuations, ensure sufficient sedation and analgesia for the cesarean section, and reduce the occurrence of postoperative complications. Epidural anesthesia has the advantages of exact analgesic effect and little effect on respiration and circulation, while general anesthetic drugs have unclear fetal toxic effects, so epidural anesthesia is the preferred choice for cesarean section. Epidural anesthesia is usually performed with local anesthetic drugs, dexmedetomidine (DEX), as an adjuvant drug, has a synergistic effect with local anesthetics, and can prolong the duration of spinal analgesia when combined with epidural anesthesia. However, there is no specific reference standard for the dose of DEX as an adjuvant in ropivacaine for epidural anesthesia in cesarean section, and it is necessary to further explore the formula of epidural anesthesia drugs and adjuvant for cesarean section, this article reviews the latest research on the application of dexmedetomidine in epidural anesthesia.

【Key words】 Epidural anesthesia ;Dexmedetomidine; Cesarean section

剖宫产术是产科解决异常分娩、妊娠并发症、妊娠合并症等问题的重要手术方式,是保障母婴生命安全的有效手段,国内一项研究显示,剖宫产术分娩占分娩总数的 54.5%,且有不断上升趋势^[1]。椎管内麻醉(intrathecal anesthesia)包括脊髓麻醉(spinal anesthesia)和硬膜外麻醉(epidural anesthesia)。脊麻(蛛网膜下腔阻滞)应用于剖宫产术操作方便、起效快、麻醉效果确切、下腹部肌肉松弛良好等优点,但是单次脊麻作用时间有限、容易发生低血压并且麻醉平面不易控制,头痛等不良反应发生率较高。较脊麻相比,硬膜外麻醉起效较慢,但低血压发生率和严重程度较低,麻醉平面容易控制。对于时间可能较长的剖宫产手术,首选硬膜外留置导管多次给药。另外,对于已行硬膜外置管分娩镇痛的产妇,需要改行剖宫产时通过该硬膜外导管给药可快速获得满意的麻醉效果。本文就右美托咪定作为局麻药佐剂应用于剖宫产术硬膜外麻醉的应用效果展开综述。

1. 剖宫产术麻醉的现状

剖宫产最主要的目的是避免疼痛,减少分娩恐惧,减少产后疲劳。它还可以防止过度的氧气消耗引起的母婴代谢性酸中毒,减少子宫和胎盘血流量,从而改善胎儿的氧合状况^[2]。因剖宫产属于有创操作,加之手术、麻醉、心理因素等综合影响,常导致剖宫产手术操作过程中患者出现牵拉痛,轻度牵拉疼痛可以通过调整镇静镇痛药物剂量方式进行预防性干预。但由于剖宫产术的特殊性,几乎所有静脉给予的麻醉药物都可以通过胎盘,有影响胎儿的潜在危险,所以在没有禁忌症和医疗紧急情况的情况下,剖宫产通常在椎管内麻醉下进行。硬膜外麻醉对胎儿影响小且有明确的安全性、可控性,是剖宫产术常用的麻醉方式。

剖宫产常规硬膜外麻醉的主要缺点包括麻醉起效相对缓慢、术中阻滞效果欠佳导致的牵拉痛和肌肉松弛不足。为了克服这些缺陷,局部麻醉药与辅助药物的联合给药已成为临床广泛接受的做法。硬膜外阿片类药物与局部麻醉剂的组合是用于剖宫产和随后的剖宫产后镇痛的常用的药物配方。硬膜外阿片类药物可增强硬膜外局麻药的感觉和运动阻滞,减少剖宫产后镇痛以及对局麻药的需求。然而,与硬膜外应用阿片类药物相关的不良事件,包括恶心、呕吐和皮肤瘙痒,仍然经常发生^[3]。

2. 硬膜外麻醉常用药物

目前常用于硬膜外麻醉的局麻药有罗哌卡因、利多卡因、布比卡因及左旋布比卡因。研究表明,布比卡因具有较强的心脏毒性作用,与布比卡因相比,罗哌卡因和左旋布比卡因有更高的安全性。目前还没有对硬膜外麻醉使用的局麻药种类、浓度和剂量进行统一规定。罗哌卡因是酰胺类局部麻醉药,具有作用持续时间长、镇痛

效果强、不良反应少,对心脏的毒性反应低等诸多优点,因其与其他局麻药相比有明显的优势^[4]。罗哌卡因还有促进产妇快速恢复的优点,它可以抑制神经细胞的钠离子通道,阻止钠离子流入神经纤维细胞膜,从而可逆地阻断沿神经纤维的冲动传导。而且这种药物对运动神经阻滞的副作用相当隐蔽,因此产妇在术后早期运动不受影响。

3. 右美托咪定的应用

右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑、预防恶心呕吐等作用,是多模式镇痛和平衡麻醉方案的重要组成部分。DEX 的治疗作用是通过中枢神经系统介导的,其作用于蓝斑和脊髓背角产生镇静和抗焦虑作用。DEX 作为一种辅助药物,与局部麻醉药有协同作用,联合应用于椎管内麻醉可延长脊髓镇痛时间,在麻醉以及危重症监护病房镇静中广泛应用。

3.1 DEX 椎管内麻醉的有效性

3.1.1 加快起效速度

DEX 静脉注射一般不会产生明显呼吸抑制,在作为罗哌卡因(ropivacaine)佐剂进行外周神经阻滞时可以明显缩短阻滞起效时间,延长镇痛作用持续时间^[5]。近年来也广泛应用于硬膜外麻醉。Shen 等^[6]的 meta 分析统计了 10 项临床试验 970 例剖宫产手术数据,结果提示,DEX 椎管内途径给药可明显缩短感觉阻滞和运动阻滞的起效时间。说明椎管内麻醉时局麻药中添加 DEX 作为辅助药物,具有显著加快椎管内麻醉中局麻药的起效速度,增强和延长其感觉阻滞和运动阻滞效果等优势。尽管麻醉的目的在于其在延长感觉阻滞效果,但延长运动阻滞可能对产妇的早期康复不利,会延迟尽早恢复自主活动、延长住院时间。

3.1.2 延长镇痛时间

Gautam 等^[7]比较 DEX(10 μ g)作为芬太尼佐剂和单用芬太尼在椎管内麻醉的镇痛效果,结果显示 DEX 组的镇痛时间显著长于芬太尼组,内脏疼痛需要药物治疗的患者数量明显减少,表明 DEX 作为局麻药佐剂椎管内麻醉效果优于单用局麻药,可以最大程度地减少内脏疼痛并延长术后镇痛时间。表明椎管内麻醉时 DEX 作为局麻药佐剂,可以提高术后镇痛效果,延长镇痛时间。但佐剂剂量仍需要研究探讨。

3.1.3 减少局麻药用量

Tang 等^[8]将 60 例剖宫产术患者随机分为罗哌卡因组和罗哌卡因+5 μ g DEX 组进行椎管内麻醉,两组第 1 例罗哌卡因的剂量均为 11mg,以诱导后 15min 内达到双侧 T6 或以上水平感觉阻滞为有效,下一例增加或减少罗哌卡因 0.5mg,结果显示罗哌卡因组 50%有效剂

量(ED50)为11.1mg,罗哌卡因+DEX组为9.1mg。说明DEX可增强局麻药镇痛效果,局麻药中添加DEX用于椎管内麻醉时可显著减少局麻药用量,从而减少局麻药相关不良反应,提高手术的安全性。

3.1.4 减少不良反应

椎管内麻醉是剖宫产常用且比较安全的麻醉方法。为了减少孕妇疼痛不适,需要椎管内大剂量局麻药从而达到T6水平的感觉阻滞。然而局麻药剂量过大可能会引起麻醉平面过高导致的呼吸抑制、头晕、低血压、寒战、皮肤瘙痒、恶心、呕吐等不良反应。针对这个问题,Sun等^[9]的meta分析纳入9项639例DEX作为芬太尼佐剂和单用芬太尼进行椎管内麻醉的比较研究,结果显示芬太尼添加DEX可减少皮肤瘙痒和寒战的发生率。对于手术造成的应激反应,Mostafa等^[10]将60例剖宫产术患者随机分为DEX组(5 μ g DEX+布比卡因12.5mg)和对照组(0.9% NaCl+布比卡因12.5mg)行椎管内麻醉,术前、手术开始30min及术后3h检测血肾上腺素、去甲肾上腺素及皮质醇含量,结果显示,两组术中和术后应激激素均增加,但与对照组相比,DEX组应激激素水平较低。DEX作为椎管内麻醉局麻药佐剂可降低围术期及术后应激反应。以上研究表明,椎管内麻醉时DEX作为局麻药佐剂,可以显著减少寒战、皮肤瘙痒、应激反应等不良不良反应的发生率。

3.2 DEX 椎管内麻醉的安全性

近年来,关于产科手术椎管内应用DEX的研究也越来越多:DEX联合腰麻(布比卡因)一硬膜外(芬太尼)用于剖宫产术;硬膜外DEX联合罗哌卡因用于剖宫产术后镇痛;硬膜外DEX联合罗哌卡因或布比卡因用于分娩镇痛。所有这些先前的研究都证明了相对于阿片类药物,硬膜外DEX对椎管内麻醉的镇痛有增强作用,并且恶心、呕吐和皮肤瘙痒等不良反应最小。最近的一项系统性荟萃分析表明,DEX作为硬膜外麻醉的佐剂,提供了更好的镇静和镇痛作用,并具有详细记录的安全性^[11]。椎管内麻醉应用药物最大的问题是药物的神经毒性。Ozdamar等^[12]的大鼠实验评估鞘内注射DEX的神经毒性作用,结果未观察到DEX引起的神经元体或轴突损伤、胶质增生或髓磷脂护套损伤。然而评估椎管内应用DEX致神经毒性作用的人体研究很少,待进一步验证。

Apgar评分广泛用于新生儿一般状况的评估。全身麻醉对新生儿的影响明显,静脉注射的镇静镇痛药物可以通过胎盘对胎儿产生呼吸抑制作用,表现为新生儿活动减少,分娩后Apgar评分低。在Shen等^[6]的meta分析中,比较剖宫产术中椎管内应用局麻药添加DEX与添加相同体积生理盐水,DEX组1min和5min Apgar评分与安慰组比较无显著差异。Teymourian等^[13]将152例剖宫产随机分为2组,椎管内布比卡因+安慰剂与布比卡因+DEX,结果显示两组Apgar评分及不良反应发生率无显著差异。表明DEX用于剖宫产椎管内麻醉对新生儿没有重大影响,也无其他不良事件。

4. DEX 应用于剖宫产术的研究进展

相对于其他镇静、镇痛类药物来说,DEX具有独特的清醒镇静作用、无呼吸抑制。因此DEX广泛应用于临床麻醉。已有文献报道,DEX静脉滴注用于早产儿、婴儿及剖宫产术的麻醉,报道DEX胎盘转移,对新生儿无不良影响^[14]。近年来,关于硬膜外麻醉时DEX作为局麻药佐剂应用于剖宫产术和无痛分娩的研究也越来越多:Selim等^[15]对130例行硬膜外分娩镇痛的产妇进行前瞻性研究,结果表明,DEX 1 μ g/kg混合局麻药不仅可有效增强分娩镇痛的效果,而且可明显缩短硬膜外阻滞的起效时间和延长镇痛的持续时间。

5. 展望

随着医疗技术的进步和生活水平的提高,人们对临床麻醉效果和安全性要求也越来越严格,术中充分镇静镇痛、延长术后镇痛并不影响术后运动以及保证新生儿健康已经成为麻醉医生的围术期管理目标之一。怀孕会影响母体器官功能,在剖宫产中实施有效的麻醉,不仅可以减轻产妇的痛苦,还可以减少对母婴的影响。合理使用镇静剂和麻醉药,既能保证产妇的舒适、安全,又能减少对产妇的不良刺激,减轻产妇的痛苦和不良情绪,有利于预后。DEX作为局麻药罗哌卡因佐剂应用于硬膜外麻醉,具有延长镇痛、加快局麻药起效速度、减少局麻药用量、加快术后恢复以及减少不良反应等优点。探讨研究局麻药罗哌卡因与右美托咪定的最佳使用剂量配伍,为剖宫产术的安全性提供保障。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献:

[1]张为远,侯磊.中国大陆剖宫产状况大数据调查的启示%J中国实用妇科与产科杂志[J].2018,34(01):38-40.

[2]HUANG B-B, NIU S-K. The Effectiveness and Safety of Ropivacaine and Medium-Dose Dexmedetomidine in Cesarean Section [J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : ECAM, 2022, 2022: 4447484.

[3]BONNET M-P, MIGNON A, MAZOIT J-X, et al. Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: a systematic review [J]. European Journal of Pain (London, England), 2010, 14(9): 894.e1-e9.

[4]SHARMA S, SHRESTHA A, KOIRALA M. Effect of Dexmedetomidine with Ropivacaine in Supraclavicular Brachial Plexus Block [J]. Kathmandu University Medical Journal (KUMJ), 2019, 17(67): 178-83.

[5]WEERINK M A S, STRUYS M M R F, HANNIVOORT L N, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine [J]. Clinical Pharmacokinetics, 2017, 56(8): 893-913.

[6]SHEN Q-H, LI H-F, ZHOU X-Y, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant for single spinal anesthesia in patients undergoing cesarean section: a system review and meta-analysis [J]. The Journal of International Medical Research, 2020, 48(5): 300060520913423.

[7]GAUTAM B, TABDAR S, SHRESTHA U. Comparison of Fentanyl and Dexmedetomidine as Intrathecal Adjuvants to Spinal Anaesthesia for Abdominal Hysterectomy [J]. JNMA; Journal of the Nepal Medical Association, 2018, 56(213): 848-55.

[8]TANG Y, YANG M, FU F, et al. Comparison of the ED50 of intrathecal hyperbaric ropivacaine co-administered with or without intrathecal dexmedetomidine for cesarean section: A prospective, double-blinded, randomized dose-response trial using up-down sequential allocation method [J]. Journal of Clinical Anesthesia, 2020, 62: 109725.

[9]SUN S, WANG J, BAO N, et al. Comparison of dexmedetomidine and fentanyl as local anesthetic adjuvants in spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Drug Design, Development and Therapy, 2017, 11: 3413-24.

[10]MOSTAFA M F, HERDAN R, FATHY G M, et al. Intrathecal dexmedetomidine versus magnesium sulphate for postoperative analgesia and stress response after caesarean delivery; randomized controlled double-blind study [J]. European Journal of Pain (London, England), 2020, 24(1): 182-91.

[11]ZHANG X, WANG D, SHI M, et al. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine as an Adjuvant in Epidural Analgesia and Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Clinical Drug Investigation, 2017, 37(4): 343-54.

[12]OZDAMAR D, DAYIOGLU H, ANIK I, et al. Evaluation of the neurotoxicity of intrathecal dexmedetomidine on rat spinal cord (electromicroscopic observations) [J]. Saudi Journal of Anaesthesia, 2018, 12(1): 10-5.

[13]TEYMOURIAN H, KHORASANIZADEH S, ANSAR P, et al. Comparison of the Effect of Bupivacaine in Combination with Dexmedetomidine with Bupivacaine Plus Placebo on Neonatal Apgar Score, Bispectral Index, and Sedation Level of Parturient Women [J]. Anesthesiology and Pain Medicine, 2018, 8(5): e81947.

[14]CHRYSOSTOMOU C, SCHULMAN S R, HERRERA CASTELLANOS M, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates [J]. The Journal of Pediatrics, 2014, 164(2).

[15]SELIM M F, ELNABTITY A M A, HASAN A M A. Comparative evaluation of epidural bupivacaine - dexmedetomidine and bupivacaine -fentanyl on Doppler velocimetry of uterine and umbilical arteries during labor [J]. Journal of Prenatal Medicine, 2012, 6(3): 47-54.

通讯作者: 杜建华, Email: dujianhua12a@163.com

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目 (2019D01C243)