

右美托咪啶在ICU镇静作用的临床效果分析

肖云¹⁾, 王永顺¹⁾, 董敏娜²⁾

(1) 昆明医科大学第三附属医院, 云南省肿瘤医院ICU, 云南昆明 650118; 2) 昆明医科大学第一附属医院急诊科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 观察右美托咪啶在ICU镇静治疗的效果及安全性。**方法** 选择全麻腹部手术后保留气管插管转入ICU患者40例, 将其随机分为右美托咪啶组(D组, 20例)和咪达唑仑组(M组, 20例)。D组予右美托咪啶负荷量 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 经中心静脉泵注射20min, 每1h依据Ramsay评分调整药物泵入剂量为 $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$; M组予咪达唑仑负荷剂量 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 静脉1min推注完, 根据不同镇静程度维持剂量为 $0.02\sim 0.1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。每2h进行疼痛数字评分(NRS), 当NRS评分 >4 分时, 加用芬太尼 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 。达到脱机条件者拔出气管导管。比较2组患者的镇静效率, 芬太尼用量, 停药后唤醒时间、拔管时间、机械通气时间, 心血管事件及谵妄发生率。**结果** D组镇静效率明显高于M组($P<0.05$); 与M组比较, D组芬太尼用量明显减少($P<0.05$), 停药后唤醒时间、拔管时间明显缩短($P<0.05$); 两组用药期间心血管事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$); D组术后谵妄发生率明显低于M组($P<0.05$)。**结论** 右美托咪啶用于ICU患者, 镇静、镇痛效果好, 易唤醒, 可缩短拔管时间, 且血流动力学稳定, 谵妄发生率低, 是较理想的ICU镇静剂。

[关键词] 右美托咪啶; ICU; 镇静; 机械通气

[中图分类号] R971⁺.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 2095-610X(2013)12-0096-04

Clinical Study of Dexmedetomidine Sedation in the ICU

XIAO Yun¹⁾, WANG Yong-shun¹⁾, DONG Min-na²⁾

(1) Dept. of ICU, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Provincial Tumor Hospital, Kunming Yunnan 650118; 2) Dept. of Emergency, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To observe the therapeutic effect and safety of dexmedetomidine for sedation in ICU. **Methods** We selected 40 patients who transferred to the ICU with retained endotracheal intubation after abdominal surgery under general anesthesia in this study. 40 patients were randomly divided into the dexmedetomidine group (D group, 20 cases) and midazolam group (M group, 20 cases). Patients in group D were treated with loading dose $1\mu\text{g}/\text{kg}$ from central vein pump injection 20 min, 1h according to Ramsay score for each adjustment of drug dose is pumped into $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. Patients in M group were given a loading dose of midazolam $0.05\text{mg}/\text{kg}$ intravenous injection 1 min, depending on the degree of sedation maintenance dose of $0.02\sim 0.1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. Pain scores every 2 h (NRS), when the NRS score >4 sharing, plus fentanyl $1\mu\text{g}/\text{kg}$. When the patients achieved the offline condition, the endotracheal tube was pulled out. The sedation efficiency, dosage of fentanyl, after discontinuation wake-up time, extubation time, duration of mechanical ventilation, the incidence of cardiovascular events and delirium were compared between two groups. **Results** The sedation efficacy in Group D sedation was significantly higher than in group M ($P<0.05$). Compared with group M, the dosage of fentanyl in patients in D group was significantly reduced ($P<0.05$), the wake time after stopping, extubation time were significantly shorter ($P<0.05$). The incidence of cardiovascular events has no significant difference between two groups during the treatment. The incidence of postoperative delirium in D group was significantly lower than in that in

[作者简介] 肖云 (1979~), 男, 云南昆明市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事重症医学临床工作。

[通讯作者] 董敏娜. E-mail: dmn0406@163.com

group M ($P < 0.05$). **Conclusions** Dexmedetomidine has good sedative effect, and can shorten the time of extubation with hemodynamic stability and low incidence of delirium for patients in the ICU. It is an ideal ICU sedative.

[**Key words**] Dexmedetomidine; ICU; Sedation; Mechanical ventilation

重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 的重症患者由于自身严重疾病的影响、气管插管和机械通气治疗、疼痛、环境嘈杂、睡眠剥夺等刺激, 往往存在焦虑, 躁动, 对患者产生有害影响, 影响治疗, 延长 ICU 住院时间. 因此镇静镇痛对于重症患者至关重要, 是 ICU 的常规治疗. 目前, ICU 最常用的镇静剂是咪达唑仑, 但该药容易发生苏醒慢, 呼吸抑制, 谵妄发生率高, 且无镇痛效果. 右美托咪啶 (dexmedetomidine, DEX) 是一种高选择性的新型 α_2 肾上腺素受体激动剂, 具有镇痛, 镇静催眠, 抑制交感神经活性, 不良反应较少等特点. 但该药我国上市较晚, 目前并未普遍使用. 因此本研究通过与咪达唑仑比较, 旨在观察右美托咪啶在 ICU 镇静治疗的效果及安全性.

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 9 月至 2013 年 3 月收住昆明医科大学第三附属医院 ICU 全麻择期腹部术后患者共 40 例, 将其随机分为右美托咪啶组 (D 组, 20 例) 和咪达唑仑组 (M 组, 20 例). 排除: 神经系统疾病意识障碍, 肝肾功能不全, 应用肌松剂者, 长期服用安定类、镇痛性药物及抗精神病类药物史, 及血流动力学不稳定者. D 组男 12 名, 女 8 名, 平均年龄 (63.86 ± 11.82) 岁, 体质量 (58.45 ± 14.54) kg, 急性生理与慢性健康评分 (APACHE II 评分) 为 (14.63 ± 3.96) 分; M 组男 13 名, 女 7 名, 平均年龄 (65.22 ± 12.13) 岁, 体质量 (56.74 ± 13.69) kg, APACHE II 评分为 (13.86 ± 4.71) 分. D 组与 M 组在性别、年龄、体重、APACHE II 评分方面, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$).

1.2 治疗方法

手术结束, 所有患者带气管导管从手术室转入 ICU. 入室后予生命征监测和呼吸机支持治疗. 入住 ICU 后, D 组给右美托咪啶 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的负荷剂量, 经中心静脉泵入, 20 min 内泵完. 之后依据不同镇静程度维持量为 $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$; M 组予咪达唑仑负荷剂量 $0.05 \text{ mg}/\text{kg}$ 静脉 1 min 推注完,

根据不同镇静程度维持剂量为 $0.02 \sim 0.1 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. 2 组均每 1 h 进行 1 次 Ramsay 镇静评分^[1], 依据 Ramsay 评分 (目标为 2~4 分) 调整药物泵入剂量, 维持适当的镇静深度. 每 2 h 依据行疼痛数字评分 (NRS) 进行疼痛评分, 当 NRS 评分 > 4 分时, 加用芬太尼 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$. 镇静镇痛时间均不超过 24 h. 当导致患者机械通气的病因好转或祛除后进行撤机筛查试验, 通过筛查标准的停用镇静药, 进行自主呼吸试验 (SBT)^[2], 达到脱机条件者脱机拔出气管导管.

1.3 观察指标

(1) Ramsay 评分评估镇静深度, NRS 评分进行疼痛评估; (2) 记录 2 组患者镇静效率 (镇静效率: 在目标范围的次数 / 总的评估次数 $\times 100\%$); (3) 记录静推芬太尼次数; (4) 目标镇静范围内两种药物停药后唤醒时间, 停药后拔出气管导管时间及机械通气时间; (5) 用药期间心血管不良事件发生率^[3]; (6) 术后第 1 天依据监护室患者意识模糊评估法^[4] (confusion assessment method, CAM-ICU) 记录 2 组谵妄发生率.

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 统计软件进行处理. 计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 t 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2 组镇痛、镇静效果比较

2 组通过调节药物泵入速度镇静程度均控制在 Ramsay 评分 2~4 分, 但 D 组镇静效率较 M 组高 ($P < 0.05$). D 组 NRS 评分低于 M 组 ($P < 0.05$), D 组静推芬太尼次数少于 M 组 ($P < 0.05$), 见表 1.

2.2 2 组停药后唤醒时间、拔出气管导管时间及机械通气时间的比较

停药后 D 组能快速唤醒, 唤醒时间较 M 组明显缩短 ($P < 0.05$); D 组拔管时间较 M 组缩短 ($P < 0.05$), 但 2 组机械通气时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2.

2.3 2 组心血管不良事件发生率及谵妄发生率的

比较 发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 D 组谵妄在目标镇静范围内, 2 组低血压、心动过缓的发生率较 M 组明显降低 ($P < 0.05$), 见表 3.

表 1 2 组患者镇痛、镇静效果的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of analgesic sedative effect between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ramsay 评分	NRS 评分	镇静效率 (%)	静推芬太尼次数 (次)
D 组	20	3.09 ± 0.85	1.97 ± 0.98	71.82 ± 15.88	1.10 ± 1.13
M 组	20	3.47 ± 1.48	3.86 ± 1.45*	52.84 ± 11.86*	2.15 ± 1.11*

与 D 组比较, * $P < 0.05$.

表 2 2 组停药后唤醒时间、拔出气管导管时间及机械通气时间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of wake-up time, extubation time, mechanical ventilation time after stopping between two groups

组别	n	唤醒时间 (h)	拔出气管导管时间(h)	机械通气时间(h)
D 组	20	0.21 ± 0.08	1.18 ± 0.13	6.18 ± 0.10
M 组	20	1.13 ± 0.28*	2.10 ± 0.24*	7.10 ± 0.25

与 D 组比较, * $P < 0.05$.

表 3 2 组心血管不良事件发生率及谵妄发生率的比较

Tab. 3 Comparison of cardiovascular event rate and the incidence of delirium between two groups

组别	n	低血压 (%)	心动过缓 (%)	谵妄 (%)
D 组	20	15	15	10
M 组	20	20	10	35*

与 D 组比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

对 ICU 患者进行适度的镇静是 ICU 治疗中最基本的环节^[5]. 作为一种新型的高选择性的 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体激动剂, DEX 可通过作用于脑、脊髓和周围神经系统的 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体, 产生镇痛、镇静、抗焦虑、抑制交感神经活性等效应. DXM 的半衰期约为 6 min; 清除半衰期约为 2 h, 具有起效快、半衰期短、作用时间短特点, 使得其临床应用的控性强. 2008 年国家食品药品监督管理局批准该药可用于非插管患者术前术中或检查时的镇静. 2009 年该药被批准用于全身麻醉气管插管和机械通气时的镇静, 同年该药在我国正式上市. 目前, DEX 在 ICU 使用尚未普遍, 其作为一种理想的镇静药物, 在 ICU 的应用已备受关注.

本研究结果显示, 右美托咪啶与咪达唑仑均能达到预期镇静水平, 但 2 组的镇静效率有明显差异. 右美托咪啶的镇静效率高, 维持目标镇静范围内, 需要调节泵入剂量的次数少, 镇静效果更理想、更稳定. 这可能与 DEX 与咪达唑仑镇静、催眠的机制不同有关. DEX 是通过作用于脑干的蓝

斑区 $\alpha 2$ 受体启动内源性睡眠机制起到催眠镇静作用的, 而苯二氮卓类镇静药是通过激活 γ 氨基丁酸 (γ -GABA) 系统产生镇静催眠作用的, 故 DEX 产生镇静作用的部位不在大脑皮层, 与咪达唑仑镇静不同, 因此 DEX 能产生一种类似于正常睡眠的镇静状态, 与自然睡眠相似^[6]. Coull JT 等^[7]利用功能性磁共振成像技术证实, DEX 镇静时脑部血流成像变化与自然睡眠状态下的脑部血流成像变化类似. 本研究中, DEX 组芬太尼用量明显少于咪达唑仑组. 对于机械通气患者, 使用 DEX 镇静, 不需要或仅仅需要少量镇痛药物就能实现镇痛目标水平. 因此使用 DEX 镇静时, 可有效镇痛, 显著减少阿片类镇痛药物的用量, 这与 Arain SR 等^[8]的研究结果相似. DEX 的镇痛作用是通过激动脑干、脊髓 $\alpha 2$ 受体导致神经细胞超极化而产生抑制效应, 起到中枢镇痛作用. Cooper L 等的研究证实^[9], DEX 具有确切的镇痛作用, 静注 0.25 μg 、0.5 μg 、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 产生的镇痛效果与 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的芬太尼相当, DEX 联合阿片类药物使用, 可减少阿片类药物用量并延长镇痛时间. 本研究表明, DEX 镇静更易唤醒, 对呼吸无抑制作用且对气管插管的耐受性更好, 可缩短拔管时间,

有助于减少呼吸道并发症的作用。其源于 DEX 能模拟大脑内产生并维持自然非动眼睡眠起重要作用的蓝斑区域的活动,从而能产生一种类似于正常睡眠状态的“可唤醒”镇静,也称之为“合作”的镇静状态^[10]。因此患者在有效镇静同时,易被唤醒,唤醒后可与医护进行交流合作。MartinE 等^[11]的研究表明 DEX 对呼吸无抑制作用,即使用量达到最大推荐剂量的 5~10 倍,对酸碱度 (pH)、动脉血氧分压 (PaO₂) 和二氧化碳分压 (PaCO₂) 等指标无明显影响,仍能够维持自主呼吸,且呼吸频率几乎无变化。这可能是其缩短气管拔管时间的原因。此外还可能因为 DEX 抑制交感活性,可使因循环高动力反应而不能脱机的患者维持循环平稳,有利于缩短脱机、拔管时间。机械通气时间无差异,可能与术后机械通气时间稍长 (平均 > 7 h) 及样本较少可能有关。谵妄是一种急性的意识和认知功能障碍,在 ICU 发病率很高,对于机械通气患者可高达 50%~80%^[12]。谵妄可导致 ICU 住院时间延长、显著提高死亡风险^[13]。ICU 内谵妄发生危险因素中最突出的一个就是镇静镇痛药物的应用。DEX 组谵妄发病率 10%,显著低于咪达唑仑组的 35%,这与 Richard R.Riker 等^[3]的研究结果相似。但 2 组发生率均低于有关文献报道^[12],可能与本研究对象均为术后患者,机械通气和镇静时间短 (< 24 h) 有关。由于 DEX 抑制交感的作用,因此对血流动力学有一定影响。快速推注负荷量 DEX 可引起短暂的高血压,反射性降低心率,通过延长负荷剂量输注时间,可减少高血压和心动过缓的发生率^[14]。研究中观察到,持续泵入阶段因其产生抗交感和增加迷走神经活性的作用,出现血压、心率降低,但能维持在可接受的安全范围内 (下降幅度不超过基础值的 20%),这与 Martin E 等^[15]的报道相近。2 组心血管不良事件发生率无显著差异,DEX 的去交感作用,能降低气管插管等不良刺激所产生的应激反应,血流动力学更稳定。

综上所述,DEX 兼具镇静与镇痛作用。镇静效果好,且具有易唤醒、无呼吸抑制的特点。而且血流动力学稳定,谵妄发生率低,减少镇痛药物用量。是 ICU 较理想的镇静药物。

[参考文献]

[1] 刘大为. 实用重症医学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:882-885.

- [2] 中华医学会.临床诊疗指南-重症医学分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:148-152.
- [3] RICHARD R, HERR DL, PUN B T, et al. Effect of sedation with Dexmedetomidine vs Midazolam on acute brain dysfunction mechanical ventilation patients [J]. JAMA, 2007, 298(5):644-653.
- [4] DEVLIN J W, FONG J J, FRASER G L, et al. Delirium assessment in the critically ill [J]. Intensive Care Med, 2007, 33(3):929-940.
- [5] SANDERS R D, HUSSELL T, MAZE M. Sedation & immunomodulation [J]. Anesthesiol Clin, 2011, 29 (4): 687-706.
- [6] HAYAMA H R, DRUMHE K M, MASTROMONA M, et al. Event-related functional magnetic low dose of dexmedetomidine that impairs long-term memory [J]. Anesthesiology, 2012, 117(5):985-991.
- [7] COULL J T, SCHMIDT B, KLINGELHOFER J, et al. Cerebral autoregulatory response depends on the direction of change in perfusion pressure [J]. Neurotrauma, 2007, 26 (5):651-656.
- [8] ARAIN S R, CHRYSOSTOMOUC S, CHMITT C G, et al. Dexmedetomidine sedation analgesia and beyond [J]. Expert Opin Drug Metabtoxico, 2004:43(7):620-626.
- [9] COPER L, CANDIOTTI K, GALLAGHER C, et al. Randomized controlled trial on dexmedetomidine for providing adequate sedation and hemodynamic control for awake, diagnostic transesophageal echocardiography [J]. Cardiothorac Vasc Anesth, 2000, 25(2):233-237.
- [10] KUNISAWA T, UENO M, KUROSAWA A, et al. Dexmedetomidine can stabilize hemodynamics and spare anesthetics before cardiopulmonary bypass [J]. J Anesth, 2001, 25(6):818-822.
- [11] MARTINE, ARGALIOUS M, SESSLER D, et al. Use of alpha2-Agonists in NeuroanesthEsia: An Overview [J]. Ochsner J, 2001, 11(1):57-69.
- [12] PANDHARIPANDE P, COTTON B A, SHINTANI A, et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients [J]. Intensive Care Med, 2007, 33(10):1726-1728.
- [13] STUART J, EISENDRATH M D, JEWEL M D, et al. Management of psychiatric problem in critically patients [J]. American Journal of Medicine, 2006, 119(1):23-28.
- [14] KEANE M J. Dexmedetomidine and procedural sedation [J]. Anaesth Intensive Care, 2011, 39(2):133-134.
- [15] MARTIN E, LADI S, NAPHADE R. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal response to tracheal intubation and reduces perioperative anaesthetic requirement [J]. Indian J Anaesth, 2011, 55(8):352-357.

(2013-10-10 收稿)