

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.25.011

文章编号: 1005-8982(2017)25-0053-04

咪唑安定序贯盐酸右美托咪定对 ICU 机械通气患者镇静的临床研究

王澜涛¹, 邢东¹, 秦皓¹, 苏洁¹, 白宗江¹, 程子安¹, 张勇¹, 胡振杰²

(河北医科大学第四医院 1.急诊科, 2.重症医学科, 河北 石家庄 050019)

摘要:目的 研究咪唑安定序贯盐酸右美托咪定用于重症加强护理病房(ICU)机械通气患者镇静的临床效果。**方法** 将河北医科大学第四医院 150 例 ICU 机械通气患者抽签随机分为 A~C 3 组, 每组 50 例。A 组:咪唑安定 + 盐酸右美托咪定序贯镇静, B 组:咪唑安定 + 盐酸右美托咪定每日序贯镇静, C 组单纯咪唑安定镇静, 3 组均配合舒芬太尼基础镇痛, 以 Riker 镇静和躁动评分系统(SAS)指导镇静深度, 以危重症疼痛观察工具(CPOT)监测镇痛效果, 比较 3 组恢复性指标差异及舒芬太尼用量, 观察 3 组镇静、唤醒过程中不良事件(低血压、心动过缓、谵妄)发生率及临床转归(ICU 死亡、院内死亡)。**结果** 3 组机械通气时间与每日唤醒时间呈 A<B<C 的递增趋势, 两两比较差异有统计学意义($P<0.05$), A、B 两组 ICU 停留时间、住院时间、舒芬太尼用量及 ICU 花费组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 但 A、B 两组均低于 C 组; 3 组镇静、唤醒过程低血压、心动过缓、谵妄发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$), C 组低血压、谵妄发生率稍高于 A、B 组, B 组谵妄稍高于 A 组; 3 组 ICU 死亡及院内死亡发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 咪唑安定序贯盐酸右美托咪定用于 ICU 机械通气患者可缩短机械通气时间, 降低 ICU 总花费, 缩短每日唤醒时间, 并可降低镇痛药用量, 未见明显严重不良反应发生, 其中序贯镇静方式具有更高的安全性。

关键词: 咪唑安定; 右美托咪定; 机械通气; 镇静

中图分类号: R459.7

文献标识码: A

Clinical effect of Midazolam sequential Dexmedetomidine hydrochloride on sedation of patients undergoing mechanical ventilation in ICU

Lan-tao Wang¹, Dong Xing¹, Hao Qin¹, Jie Su¹, Zong-jiang Bai¹,
Zi-an Cheng¹, Yong Zhang¹, Zhen-jie Hu²

(1. Emergency Department, 2. Intensive Care Unit, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050019, China)

Abstract: Objective To study the clinical effect of Midazolam sequential Dexmedetomidine hydrochloride on sedation of patients undergoing mechanical ventilation in ICU. **Methods** One hundred and fifty cases undergoing mechanical ventilation in the ICU of our hospital were randomized into group A, group B and group C with 50 cases in each group. The group A was given Midazolam combined with Dexmedetomidine hydrochloride course-sequential sedation, while the group B was given Midazolam combined with Dexmedetomidine hydrochloride daily-sequential sedation and the group C was given simple Midazolam sedation. All groups were given Sufentanil for basic analgesia. The Riker Sedation-Agitation Scale (SAS) was used to guide the depth of sedation, and the Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) was used to monitor the analgesic effect. The recovery indexes and the dosage of Sufentanil were compared among the three groups. The incidence rates of adverse events (hypotension, bradycardia, delirium) during sedation and awakening and clinical outcomes (ICU death and hospital death) were observed in the three

收稿日期: 2017-02-09

[通信作者] 胡振杰, Tel: 13933856908

groups. **Results** The duration of mechanical ventilation time and daily wake-up time showed an increasing trend from the group A to the group B, then to the group C, and there were significant differences between any two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the length of ICU stay, hospitalization time, dosage of Sufentanil or ICU cost between the group A and the group B ($P > 0.05$), but the above indexes in the group A and the group B were shorter or lower than those in the group C. There were no significant differences in the incidence rates of hypotension, bradycardia or delirium during sedation and awakening among the three groups ($P > 0.05$). The incidence rates of hypotension and delirium in the group C were slightly higher than those in the group A and the group B, and the incidence of delirium in the group B was slightly higher than that in the group A. There were no significant differences in the incidence rates of ICU death or hospital death among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The application of Midazolam sequential Dexmedetomidine hydrochloride to patients undergoing mechanical ventilation in ICU can shorten the duration of mechanical ventilation, reduce the total ICU cost, shorten daily wake-up time and reduce the dosage of analgesics without serious adverse reactions. The course-sequential sedation is relatively safer.

Keywords: Midazolam; Dexmedetomidine; mechanical ventilation; sedation

机械通气是重症加强护理病房 (intensive care unit, ICU) 主要呼吸支持方式, 辅助镇静、镇痛, 由于影响患者对气管导管耐受性而引起临床重视, 有研究显示^[1]近 72% 的 ICU 患者需借助镇静治疗, 临床对镇静镇痛方案的选择主要基于起效快、苏醒快、体内蓄积少、安全性高等原则^[2]。目前临床多采取每日唤醒策略避免患者的机械通气依赖及镇静过深导致的机体功能异常^[3-4], 但目前临床对镇静药物及镇静方案的选择仍存在诸多争议, 本研究分别实施咪唑安定 + 右美托咪定序贯程序贯、每日序贯及单一咪唑安定镇静 3 种方式, 比较患者恢复情况、不良反应风险等指标, 为 ICU 机械通气患者镇静方案的制定提供可靠证据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

①预计机械通气 ≥ 48 h; ②需要镇静的成年 (年龄 ≥ 18 岁) ICU 患者; ③对本次研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 排除标准

①对苯二氮卓类、咪唑类、盐酸右美托咪定及止痛药物过敏或有不良反应者; ②药物说明上所示禁忌的患者; ③酒精或药物依赖患者; ④肿瘤晚期濒死患者; ⑤神智影响临床观察评估的患者 (颅脑外伤、痴呆、癫痫等); ⑥使用肌松药的患者; ⑦慢性肾功能不全患者; ⑧孕产妇、过度肥胖患者。

1.3 一般资料

纳入河北医科大学第四医院 2012 年 8 月 -2015 年 8 月 ICU 室 150 例机械通气患者为研究对象。入 ICU 后 1 h 内抽签随机分为 A ~ C 3 组, 每组 50 例。A 组男 24 例, 女 26 例; 年龄 34 ~ 61 岁, 平均

(48.61 ± 7.51) 岁; 体重 52 ~ 63 kg, 平均 (55.68 ± 2.16) kg; 急性生理学与慢性健康状况评分系统 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) 评分 16 ~ 24 分, 平均 (20.63 ± 2.89) 分。B 组男 22 例, 女 28 例; 年龄 36 ~ 63 岁, 平均 (48.96 ± 6.85) 岁; 体重 53 ~ 65 kg, 平均 (56.25 ± 3.89) kg; APACHE II 评分 17 ~ 24 分, 平均 (21.02 ± 2.58) 分。C 组男 25 例, 女 25 例; 年龄 31 ~ 62 岁, 平均 (49.15 ± 7.36) 岁; 体重 51 ~ 67 kg, 平均 (55.99 ± 3.26) kg; APACHE II 评分 17 ~ 23 分, 平均 (20.11 ± 2.28) 分。3 组年龄、性别、体重及 APACHE II 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.4 麻醉方法

A 组采取咪达唑仑序贯盐酸右美托咪定镇静: 初始以咪达唑仑进行镇静, 给予 $0.03 \sim 0.30$ mg/kg 负荷量, 以 $0.04 \sim 0.20$ mg/kg·h 维持泵推, 根据躁动评分系统 (sedation-agitation scale, SAS) 评分维持镇静深度 2 ~ 4 分之间; 每日早 07:00 ~ 08:00, 开始实施每日唤醒计划; 在患者计划停机前 1 h 停用咪达唑仑, 改为盐酸右美托咪定镇静, SAS 评分 ≤ 4 分暂观察, SAS 达 5 ~ 7 分时分别调整注射速率为 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$ 、 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$ 、 $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$, 维持镇静深度 3 ~ 4 分, 待患者清醒给予自主呼吸实验 (spontaneous breathing trial, SBT) (基础疾病基本控制, 血流动力学稳定、恢复自主呼吸, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150$ mmHg, $\text{PEEP} \leq 5$ cmH₂O, $\text{FiO}_2 \leq 40\%$, $\text{PH} \geq 7.25$) 以评定能否停机。

B 组采取咪达唑仑序贯盐酸右美托咪定镇静: 初始以咪达唑仑进行镇静, 给予 $0.03 \sim 0.30$ mg/kg 负荷量, 以 $0.04 \sim 0.20$ mg/kg·h 维持泵推, 根据 Riker 镇静和 SAS 维持镇静深度 2 ~ 4 分之间; 每日早

07:00~08:00,开始实施每日唤醒计划,每日唤醒计划前 1 h,停用咪达唑仑,改为盐酸右美托咪定镇静,给药方式同 A 组,如达到每日唤醒标准,但未达到脱机标准,则再次采用咪达唑仑镇静。

C 组采取单一咪达唑仑镇静:给予 0.03~0.30 mg/kg 负荷量,以 0.04~0.20 mg/kg·h 维持泵推,根据 SAS 维持镇静深度 2~4 分之间,中间不变换方案;每日早 07:00~08:00,开始实施每日唤醒计划。

3 组患者均同时给予舒芬太尼镇痛治疗,给予 1~2 μg/kg 负荷量,然后以 1~2 μg/kg·h 维持泵推,重症监护室疼痛观察工具法(critical care pain observation tool,CPOT)评分维持在 0~2 分之间。

1.5 观察指标

①比较 3 组机械通气时间、拔管时间、ICU 停留时间、住院时间及 ICU 总花费,并记录镇痛药物舒芬太尼用量;②记录每日镇静及唤醒过程中异常事件发生概率,治疗过程中低血压、心动过缓、谵妄等出现比例;③比较 3 组临床转归,包括 ICU 死亡率

及住院死亡率。

1.6 统计学方法

应用 SPSS19.0 软件处理数据,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用多变量的方差分析,两两比较采用 LSD 检验;计数资料计算构成比(%),不良反应及死亡率比较采用 χ^2 检验,3 组比较 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,两两比较以 Bonferroni 法调整检验水准,以 $P < 0.017$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组恢复性指标、ICU 花费及镇痛用量比较

3 组机械通气时间与每日唤醒时间呈 A 组 < B 组 < C 组的递增趋势,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步两两比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A、B 两组 ICU 停留时间、住院时间、舒芬太尼用量及 ICU 花费差异无统计学意义($P > 0.05$),但 A、B 两组均低于 C 组。见表 1。

表 1 3 组恢复性指标、ICU 花费及镇痛用量比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	机械通气时间/h	ICU 停留时间/d	住院时间/d	ICU 花费/元	每日唤醒时间/min	舒芬太尼用量/μg
A 组	146.69 ± 42.36	10.69 ± 3.25	16.58 ± 4.58	41 354.55 ± 8616.96	33.58 ± 4.05	84.62 ± 10.57
B 组	165.80 ± 47.26	11.28 ± 4.13	16.85 ± 5.03	42 669.25 ± 6 428.26	36.58 ± 3.56	83.77 ± 11.85
C 组	187.59 ± 52.29	12.99 ± 5.03	17.99 ± 6.28	54 336.11 ± 7 526.85	39.66 ± 5.58	95.69 ± 15.84
F 组	46.039	3.492	4.056	159.699	7.962	11.269
P 组	0.000	0.079	0.067	0.000	0.002	0.000

2.2 3 组镇静、唤醒过程中不良事件发生率比较

3 组镇静、唤醒过程低血压、心动过缓、谵妄发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),C 组低血压、谵妄发生率稍高于 A、B 组,B 组谵妄高于 A 组。见表 2。

2.3 3 组临床转归比较

3 组 ICU 死亡及院内死亡发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组镇静、唤醒过程中不良事件发生率比较

[$n=50$,例(%)]

组别	镇静过程			唤醒过程		
	低血压	心动过缓	谵妄	低血压	心动过缓	谵妄
A 组	2(4.0)	2(4.0)	1(2.0)	2(4.0)	1(2.0)	0(0.0)
B 组	3(6.0)	2(4.0)	3(6.0)	2(4.0)	2(4.0)	3(6.0)
C 组	4(8.0)	1(2.0)	5(10.0)	3(6.0)	1(2.0)	4(8.0)
χ^2 值	0.709	0.414	2.837	0.300	0.514	3.896
P 值	0.701	0.813	0.242	0.861	0.773	0.143

表 3 3 组临床转归比较 [$n=50$,例(%)]

组别	ICU 死亡	院内死亡
A 组	4(8.0)	1(2.0)
B 组	5(10.0)	2(4.0)
C 组	4(8.0)	2(4.0)
χ^2 值	0.168	0.414
P 值	0.919	0.813

3 讨论

ICU 病房采取必要镇静、镇痛措施改善患者伤害性应激已成为共识^[5-6],目前临床镇静药物种类繁多,包括咪达唑仑、丙泊酚、右美托咪定等,但仍缺少不同镇静药物的选择及搭配方案的相关研究。目前临床对机械通气镇静目标已基本达成一致,即通过有效镇静深度监测评分对镇静剂用量进行监测,以达预期镇静目标并避免镇静过深等事件发生,以镇

痛为基础的镇静 - 镇痛方案可有效改善患者生理不适,并降低躁动风险。每日唤醒中保证苏醒患者安全性是临床关注的重点,患者从镇静状态逐渐变为完全苏醒状态的过程实际上是体内镇静、镇痛药物的代谢过程,且有众多研究显示镇静至完全唤醒时间与谵妄等不良反应风险正相关^[7-8],因此缩短唤醒时间成为降低谵妄等不良事件发生风险、改善循环波动风险的关键。

本次研究 A、B 组先给予咪唑安定,主要因机械通气早期 CO₂ 以及交感神经兴奋性降低,患者机体以失代偿休克状态为主^[9-10],多伴有明确的血流动力学紊乱,另外机械通气需持续进行动脉血气检测、吸痰等操作,患者生理状态受外源性影响较不稳定^[11-12],此阶段给予咪唑安定一方面保证充分镇静,同时减少循环系统受到的影响,维护血流动力学的稳定。另有研究显示咪唑安定可通过顺行性遗忘作用使患者遗忘不适感,从而改善患者体验^[13]。本次研究中 B 组先给予咪唑安定,患者达每日唤醒标准,但未达到脱机标准,则再次采用咪达唑仑镇静,但结果显示 B 组谵妄发生率高于 A 组,考虑咪唑安定以镇静为主要作用而无镇痛特点,故持续应用可能导致呼吸抑制或疼痛,而呼吸抑制或疼痛是导致谵妄发生风险提高的因素之一^[14],并不利于脱机。A 组患者经咪唑安定镇静后序贯应用右美托咪定可避免长期应用咪唑安定导致体内蓄积风险,且众多研究均证实右美托咪定具有代谢快、呼吸抑制轻微及无明显蓄积优势^[15-16],序贯使用有利于临床对患者自主呼吸及神志状态进行评估,从而缩短唤醒时间。

本次研究显示 3 组均有一定程度谵妄发生,但低于既往研究^[7],以往镇静药物由于导致心肌收缩力、外周张力改变均存在谵妄风险,但镇静深度仍为主要原因^[18-19],本次研究以 SAS 评分控制镇静深度,可有效避免镇静不足或过度,故 3 组谵妄发生率偏低,组间比较 C 组发生率较高,而 A、B 组比较差异无统计学意义,且 A、B 组低血压、心动过缓比较均差异无统计学意义,表示序贯给予咪唑安定及盐酸右美托咪定谵妄发生率差异无统计学意义。但本次研究未见 3 组 ICU 死亡及院内死亡存在差异,仍需进一步研究以获得更为可靠的依据。

参 考 文 献:

- [1] 陈玉红,胡振杰,赵毅,等 ICU 镇静中轻度镇静目标能否替代每日中断镇静[J]. 中国全科医学, 2015, 18(20): 2373-2377.
- [2] 张久之,李青栋,万献尧,等. ICU 患者的浅镇静: 我们追求的目标[J]. 医学与哲学, 2013, 34(24): 6-9.
- [3] 曹莉,钮晋红,韦妍飞,等. 机械通气每日唤醒镇静策略研究进展[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(19): 3159-3160.
- [4] 马朋林. 2013 ICU 成年患者疼痛、躁动和谵妄临床治疗指南中的问题与答案[J]. 临床外科杂志, 2014, 22(6): 383-385.
- [5] 于湘友,王毅. 几种 ICU 镇静药物的应用比较 [J]. 临床外科杂志, 2014, 22(6): 392-393.
- [6] 陶少宇,李宛霞,齐协飞,等. 右美托咪定在 ICU 患者镇静中的疗效分析[J]. 中国急救医学, 2011, 31(12): 1103-1105.
- [7] 宋瑞霞,李俊艳,董晨明,等. 右美托咪定在 ICU 机械通气集束化治疗中的临床应用研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(10): 836-840.
- [8] 张赤,张声,昌晓寒,等. 每日唤醒对 ICU 慢性阻塞性肺疾病机械通气患者的影响[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(16): 2613-2615.
- [9] KUIPERS M T, JONGSMA G, HEGEMAN M A, et al. TLR2 deficiency aggravates lung injury caused by mechanical ventilation[J]. Shock, 2014, 42(1): 60-66.
- [10] IWAYA S, YOSHIHISA A, NODERA M, et al. Suppressive effects of adaptive servo-ventilation on ventricular premature complexes with attenuation of sympathetic nervous activity in heart failure patients with sleep-disordered breathing[J]. Heart & Vessels, 2014, 29(4): 1-8.
- [11] CHEIFETZ I M. Cardiorespiratory interactions: the relationship between mechanical ventilation and hemodynamics[J]. Respiratory Care, 2014, 59(12): 1937-1945.
- [12] HAMLIN S K, HANNEMAN S K, PADHYE N S, et al. Hemodynamic changes with manual and automated lateral turning in patients receiving mechanical ventilation [J]. American Journal of Critical Care: an Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses, 2015, 24(2): 131-140.
- [13] 田斌斌,仲华根,薛润喜,等. 咪唑安定顺行性遗忘作用在剖宫产手术中的临床观察[J]. 中国医药导刊, 2013, 15(z1): 138-139.
- [14] 刘冰琪,肖敏,万勇,等. ICU 患者应用右美托咪定与咪达唑仑镇静后谵妄发生率的比较[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(4): 223-224.
- [15] CHRYSOSTOMOU C, SCHULMAN S R, CASTELLANOS M H, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates[J]. Journal of Pediatrics, 2014, 164(2): 1-3.
- [16] ADAMS R, BROWN G T, DAVIDSON M, et al. Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review[J]. British Journal of Anaesthesia, 2014, 58(5): 703-710.
- [17] 傅小云,胡杰,苏德,等. 咪达唑仑复合异丙酚镇静对 ICU 机械通气患者谵妄的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(3): 344-346.
- [18] 任静华,杜秋,陈敏,等. 老年持续硬膜外麻醉术中镇静深度与术后谵妄的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(5): 533-535.
- [19] 赵栋,许媛,何伟,等. 脑电双频指数与镇静 - 躁动评分指导短期机械通气患者镇静的随机对照研究[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(4): 220-223.