

• 论著 •

咪唑安定和丙泊酚联用对危重患者 镇静-遗忘作用的研究

许继元 李茂琴 张舟 卢飞 李琳 李家琼 莫逊 许艳军 刘君 戴体俊

【摘要】 目的 观察咪唑安定和丙泊酚联用对危重患者镇静-遗忘作用的影响。方法 选择重症加强治疗病房(ICU)行机械通气 2~4 d 的患者 60 例,随机分为丙泊酚组、咪唑安定组和咪唑安定加丙泊酚联用组,每组 20 例。分别于用药后 1、2 和 3 d 唤醒患者并出示不同颜色、图形、数字的卡片,于患者停用机械通气完全清醒后评估药物对其镇静-遗忘作用的影响。结果 ①丙泊酚、咪唑安定和联用组分别有 70%、95% 和 90% 的患者产生遗忘,停药 30 min 后患者均恢复记忆。②咪唑安定组静脉推注负荷量药物起效的时间[(5.1±2.8)min]和停药清醒后拔除气管插管的时间[(2.7±0.3)h]均较丙泊酚组[(2.7±1.1)min、(0.7±0.2)h]、联用组[(3.1±1.3)min、(1.2±0.6)h]明显延长($P < 0.01$);丙泊酚组和联用组药物起效时间和停药清醒后拔除气管插管时间相近,差异无统计学意义($P > 0.05$)。③镇静费用咪唑安定组[(1 200±112)元]和联用组[(1 300±132)元]接近,丙泊酚组[(2 100±125)元]高于咪唑安定组约 75%($P < 0.01$)。结论 丙泊酚与咪唑安定联合用药既可确保患者产生镇静-遗忘效应,减少各自的用量,降低药物不良反应,又有利于降低患者的住院费用,可能是 ICU 危重患者较好的镇静-遗忘治疗方案。

【关键词】 丙泊酚; 咪唑安定; 联合用药; 镇静-遗忘作用; 治疗方案

Effects of combination of midazolam and propofol on anterograde amnesia in critical patients XU Ji-yuan*, LI Mao-qin, ZHANG Zhou, LU Fei, LI Lin, LI Jia-qiong, MO Xun, XU Yan-jun, LIU Jun, DAI Ti-jun. *Department of Critical Care Medicine, Central Hospital of Xuzhou, Xuzhou 221009, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective To observe the effects of sedation with midazolam and propofol on anterograde amnesia in critical patients. Methods Sixty selected patients on mechanical ventilation in intensive care unit (ICU) were randomly divided into three subgroups (propofol, midazolam, and midazolam and propofol combination group), with 20 cases in each group. Patients who were awakened from sedation were showed with a card depicted with different colors, figures and numbers. When patients were totally conscious after weaning from mechanical ventilation, the influence of the different methods of sedation on anterograde amnesia of these critically ill patients was assessed. Results ①70%, 95% and 90% of patients manifested amnesia in propofol, midazolam and the combination group, respectively. All the patients recovered their memory immediately in 30 minutes after withdrawal of the sedatives. ②When midazolam was compared with propofol and combination group, time of onset was obviously prolonged after an intravenous injection of a load dose in midazolam group [(2.7±1.1) minutes and (3.1±1.3) minutes vs. (5.1±2.8) minutes], also was time of extubation after regaining of consciousness [(0.7±0.2) hour and (1.2±0.6) hours vs. (2.7±0.3) hours, all $P < 0.01$]. There was no significant difference between propofol group and the combination group in time of onset and extubation (both $P > 0.05$). ③Cost of propofol [(2 100±125) yuan] was 75% higher than that of midazolam [(1 200±112) yuan, $P < 0.01$], but cost of sedatives in the combination group [(1 300±132) yuan] was similar to that in midazolam group ($P > 0.05$). Conclusion Combination of midazolam and propofol can not only ensure anterograde amnesia in critical patients, reduce drug dosage and adverse reactions, but also can help reduce the hospital expenses. This method may be a better sedation program in ICU.

【Key words】 propofol; midazolam; combination of midazolam and propofol; anterograde amnesia; treatment prescription

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30471657,39970715);
江苏省自然科学基金资助项目(BK2001143)

作者单位:221009 江苏徐州,徐州市中心医院 ICU(许继元,李茂琴,张舟,卢飞,李琳,李家琼,莫逊,许艳军,刘君);221002 江苏徐州,徐州医学院江苏省麻醉学重点实验室(戴体俊)

作者简介:许继元(1968-),男(汉族),江苏省人,医学硕士,副主任医师,Email:xujiy2001@sohu.com。

约有 50% 的患者在离开重症加强治疗病房(ICU)后保留有在 ICU 中经历的痛苦记忆^[1-2],甚至导致创伤后应激综合征(PTSD)的发生^[3],因此,需要对 ICU 患者进行镇静-遗忘治疗^[4]。镇静-遗忘治疗是消除不良记忆、保护和促进患者身心健康简便有效的方法。目前 ICU 最常用的镇静药物咪唑安

定和丙泊酚,均具有顺性遗忘作用,但均不能达到理想镇静药的要求,因此有学者提出联合用药可能比单一用药理想。本研究的目的是比较丙泊酚和咪唑安定单用或联用的镇静效果、安全性和经济性。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择在 ICU 应用呼吸机 2~4 d 的机械通气患者 60 例,其中男 45 例,女 15 例;年龄 18~50 岁,平均(36.7±8.3)岁;体重 45~70 kg,平均(58.6±9.8)kg。患者无智力、听力和视力异常。按随机原则分为丙泊酚组、咪唑安定组和咪唑安定加丙泊酚联用组,每组 20 例。3 组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 镇静效果评估:采用 Ramsay 分级标准^[5]分为 6 级。I 级:患者烦躁不安;II 级:安静合作,定向准确;III 级:仅对指令有反应;IV 级:入睡,轻扣眉间反应敏捷;V 级:入睡,轻扣眉间反应迟钝;VI 级:入睡,对刺激无反应。I 级为镇静不够,VI 级为镇静过度,最佳镇静程度为 II~V 级。

1.3 遗忘标准^[6]:向患者出示不同颜色、图形、数字的卡片,以患者完全清醒后不能追忆图片颜色、图形、数字为完全遗忘,凡追忆起任何一项为有记忆。

1.4 机械通气方法:使用 PB-840 型呼吸机,设为自主呼吸模式(PSV),压力支持为 10~15 cm H₂O (1 cm H₂O=0.098 kPa),吸入氧浓度(FiO₂)0.40,监测血气结果并随时调整,以保证动脉血氧分压(PaO₂)>80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)在正常参考值范围。

1.5 镇静方法:各组先静脉推注相应的负荷量药物(表 1),注射时间>1 min;然后改用静脉泵连续输注,丙泊酚组用量为 1 mg·kg⁻¹·h⁻¹,咪唑安定组用量为 0.070 mg·kg⁻¹·h⁻¹,联用组丙泊酚用量为 0.500 mg·kg⁻¹·h⁻¹、咪唑安定用量为 0.035 mg·kg⁻¹·h⁻¹,随时调整药物剂量使患者达到最佳镇静深度。观察并记录药物调整的剂量、心率、血压、中心静脉压,在用药后 1、2 和 3 d 分别唤醒患者并出示不同颜色、图形、数字的卡片,待患者停

用机械通气完全清醒后评估其遗忘效果。

1.6 统计学处理:数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 11.5 统计软件进行处理,组间比较采用成组 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学变化:丙泊酚组发生平均动脉压(MAP)下降>20%者 3 例,立即停药加快输液(其中 1 例加用多巴胺)约 10 min 血压回升,30 min 左右循环稳定。咪唑安定组和联用组无论应用负荷量还是维持量镇静均未发生需要使用扩容或升压药治疗的低血压情况。

2.2 起效时间与拔管时间比较(表 1):丙泊酚组和联用组推注负荷量药物后镇静起效时间以及停用镇静药至苏醒后拔除气管插管的时间均明显短于咪唑安定组(*P* 均<0.01)。拔除气管插管后呈嗜睡状态者丙泊酚组 2 例,咪唑安定组 4 例,联用组 2 例;丙泊酚组停药后出现恶心 1 例,咪唑安定组 2 例,联用组 0 例;研究期间所有患者未发生过敏和呕吐。

2.3 遗忘效果比较(表 1):咪唑安定组和联用组患者遗忘率均明显高于丙泊酚组(*P* 均<0.01)。停药 30 min 后患者均恢复记忆。

2.4 镇静费用比较(表 1):联用组与咪唑安定组使用镇静药的费用接近,丙泊酚组高于咪唑安定组约 75%(*P*<0.01)。

3 讨论

ICU 患者经常受到很多不良刺激,如自身严重疾病的影响,邻床患者的抢救或去世,气管插管及其他各种插管的使用,对疾病预后的担心,对死亡的恐惧,对家人的思念等,这些不良刺激不仅增加患者痛苦,甚至危及生命,大约有 50% 的患者在离开 ICU 后保留有在 ICU 经历的痛苦记忆^[1-2],有 70% 以上患者在 ICU 存在焦虑与躁动^[3]。因此,最近有研究证实,躁动可对患者产生有害影响,导致患者与呼吸机对抗、耗氧量增加、无意识地拔除装置和导管^[7-8]。因此,在 ICU 抢救生命、治疗疾病的过程中,必须尽

表 1 3 组患者镇静药给药量、效果及遗忘率的比较

组别	例数	药物	负荷剂量 (mg/kg)	维持剂量($\bar{x} \pm s$, mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)	总剂量 ($\bar{x} \pm s$, mg)	起效时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	拔管时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	遗忘率 (%)	镇静费用 ($\bar{x} \pm s$, 元)
丙泊酚组	20	丙泊酚	0.500	1.20±0.06	3 294±20	2.7±1.1	0.7±0.2	70	2 100±125
咪唑安定组	20	咪唑安定	0.050	0.09±0.04	307±27	5.1±2.8 ^a	2.7±0.3 ^a	95 ^a	1 200±112 ^a
联用组	20	丙泊酚	0.250	0.60±0.02 ^a	1 250±41 ^a	3.1±1.3 ^b	1.2±0.6 ^b	90 ^a	1 300±132 ^a
		咪唑安定	0.025	0.04±0.01 ^b	137±18 ^b				

注:与丙泊酚组比较,^a*P*<0.01;与咪唑安定组比较,^b*P*<0.01

可能减轻危重患者的痛苦与恐惧,使患者不感知或者遗忘其在危重阶段的多种痛苦,并不使这些痛苦加重患者病情或影响其接受治疗。因此,镇静治疗应作为 ICU 患者的常规治疗,镇静-遗忘治疗应作为 ICU 治疗的重要组成部分^[4]。

使用镇静药保持患者安全和舒适是 ICU 治疗计划中最基本的环节^[8]。不适当使用镇静药物可能会加重患者的谵妄症状,使之变得迟钝或思维混乱,导致躁动,甚至延缓疾病的恢复^[9]。尤其是 ICU 患者,由于存在严重生理功能紊乱,且往往合用多种治疗手段,一方面其需要镇静的时间长,另一方面镇静的深度又要求必须尽可能保留自主呼吸与基本的生理防御反射和感觉运动功能,并要定时唤醒以评估其意识、感觉与运动功能。因此,ICU 患者镇静药物的累积剂量大,药代/药效动力学不稳定,其镇静治疗更加强调“适度”的概念,“过度”与“不足”都可能给患者带来损害。

目前 ICU 最常用的镇静药物为苯二氮草类咪唑安定和丙泊酚,但是均不能达到理想镇静药的要求。危重患者理想的镇静药物应具备的特点有:起效快,剂量-效应可预测,半衰期短,无蓄积,对呼吸循环抑制最小,代谢方式不依赖肝、肾功能,镇静、抗焦虑与遗忘作用强且易预测,停药后能迅速恢复,价格低廉等,目前尚无药物能完全符合以上要求^[5]。与其他镇静药相比,咪唑安定和丙泊酚起效快,持续时间长,临床上两药多采用持续缓慢静脉输注的方式,镇静深度呈剂量依赖性,且深度容易控制,因此临床上广泛使用。

苯二氮草类咪唑安定和丙泊酚虽然较其他镇静药有明显优势,但均不能达到理想镇静药的要求,在目前尚无新的理想镇静药之前,有学者提出联合用药可能比单一用药更理想。咪唑安定对呼吸和循环功能的影响较小,有良好的顺性遗忘作用,但排泄较慢,作用时间相对较长^[10];丙泊酚具有起效和苏醒迅速、可控性强、无蓄积等优点^[11],但价格昂贵、遗忘作用弱、易产生脂代谢紊乱;两者长期应用均可产生耐受。利用两者的协同作用,咪唑安定和丙泊酚联用既减少了各自的用量,又避免了不良反应,还可达到同样的镇静深度^[12]。

研究表明,单用丙泊酚镇静虽然苏醒迅速、拔管时间短,但产生遗忘作用较差,负荷剂量对血流动力学影响较大。单用咪唑安定镇静虽然产生遗忘作用明显,负荷剂量对血流动力学影响较小,且费用较低,但是苏醒较慢,拔管时间延长。丙泊酚联合咪唑

安定用药时,其负荷剂量、平均维持量和总剂量均减少,幅度>50%,对血流动力学影响小,且镇静效果稳定,均达最佳镇静程度Ⅱ~Ⅴ级,产生遗忘作用明显。丙泊酚价格较贵,咪唑安定较为便宜,两药复合,丙泊酚用量减少>50%,这样可明显降低使用费用,虽然两药联用费用较咪唑安定单用略贵,因为能提前拔管,医疗总费用仍然是下降的,因此有利于降低患者的医疗费用。在 ICU 危重病患者中丙泊酚联合咪唑安定,镇静药物的累积剂量偏小,药物的不良反应减少,而且镇静-遗忘效果肯定,有利于保障患者安全舒适及疾病的康复,而且不会明显增加患者的医疗费用。

综上所述,丙泊酚与咪唑安定联合用药能确保产生镇静-遗忘效应,减少药物用量和不良反应,降低患者的住院费用,明显改善两药单一用药时的安全性、有效性和经济性,是 ICU 危重患者较好的镇静-遗忘治疗方案。

参考文献

- [1] Novaes MA, Knobel E, Bork AM, et al. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team[J]. Intensive Care Med, 1999, 25(12): 1421-1426.
- [2] Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness [J]. Crit Care Clin, 1999, 15(1): 17-33.
- [3] Schelling G, Stoll C, Haller M, et al. Health-related quality of life and post-traumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 1998, 26(4): 651-659.
- [4] Wagner BK, O'Hara DA, Hammond JS. Drugs for amnesia in the ICU[J]. Am J Crit Care, 1997, 6(3): 192-201.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 重症加强治疗病房病人镇痛和镇静治疗指南(2006)[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(12): 893-901.
- [6] 张艺洸, 米卫东, 张宏. 咪唑安定和丙泊酚复合应用对术中患者遗忘作用的研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2002, 18(6): 332-333.
- [7] Fraser GL, Riker RR, Prato BS, et al. The frequency and cost of patient-initiated device removal in the ICU [J]. Pharmacotherapy, 2001, 21(1): 1-6.
- [8] 郑瑞强, 刘玲, 邱海波. 《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(7) 严重感染的镇静和血糖控制等治疗[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(1): 4-6.
- [9] 马朋林, 赵金柱, 苏瑾文, 等. 脑电双频指数与镇静-躁动评分评价机械通气患者镇静程度可靠性的比较研究[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(6): 323-326.
- [10] 张素勤, 应斌宇, 夏宜平, 等. 机械通气中呼吸拮抗剂药物治疗对血流动力学及呼吸功能的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(2): 95-97.
- [11] Symington L, Thakore S. A review of the use of propofol for procedural sedation in the emergency department [J]. Emerg Med J, 2006, 23(2): 89-93.
- [12] 徐伟华, 励如波, 孙勤. ICU 危重患者的镇静治疗[J]. 中国急救医学, 2005, 25(1): 78.

(收稿日期: 2008-03-30)

(本文编辑: 李银平)