

## 右美托咪定与咪达唑仑在机械通气重症患者镇静治疗中的比较研究

郑蓓蓓<sup>1</sup> 王迪芬<sup>2</sup> 付江泉<sup>2</sup>

(1. 贵阳医学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵阳医学院附属医院重症医学科, 贵州 贵阳 550004)

**【摘要】** 目的 观察右美托咪定与咪达唑仑用于重症加强治疗病房(ICU)机械通气患者的镇静镇痛效果及成本-效益分析。方法 采用前瞻性随机对照临床研究,选择2014年1月至10月贵阳医学院附属医院ICU气管插管接受机械通气(24 h < 机械通气时间 < 72 h)同时需要镇静镇痛治疗的患者80例,将患者按随机数字表法分为咪达唑仑组(39例)和右美托咪定组(41例)。两组均静脉持续泵入芬太尼 $0.7 \sim 1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 镇痛治疗,镇痛目标为重症监护疼痛观察工具(COPT)评分0~3分,每小时进行1次疼痛评分,当COPT评分>4分时追加芬太尼用量 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。达到镇痛目标后给予镇静治疗,其中咪达唑仑组给予咪达唑仑,2 min 静脉推注 $0.05 \text{ mg}/\text{kg}$  负荷量,之后静脉泵入 $0.03 \sim 0.30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ;右美托咪定组给予右美托咪定,20 min 缓慢静脉泵入 $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$  负荷量,之后持续泵入 $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ;每小时进行1次镇静评分,躁动镇静评分量表(RASS)>0分时增加镇静药物用量,RASS<-2分时减少或停用镇静药物用量。在此过程中,观察患者心率、血压、镇静镇痛药物用量、机械通气时间、拔管时间、入住ICU时间、使用镇静药物总费用、使用芬太尼总费用、入住ICU总费用及不良反应。结果 右美托咪定组使用镇静镇痛药物总量( $\text{mg}/\text{kg}$ : $0.03 \pm 0.01$ 比 $3.35 \pm 1.39$ )、每小时镇静镇痛药物使用量( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ : $0.66 \pm 0.13$ 比 $59.78 \pm 19.44$ )、芬太尼用量( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ : $0.40 \pm 0.21$ 比 $0.57 \pm 0.26$ )、每小时使用芬太尼总费用(元: $1.41 \pm 0.86$ 比 $2.00 \pm 0.84$ )、每小时ICU总治疗费(元: $264.42 \pm 99.55$ 比 $297.80 \pm 138.70$ )均较咪达唑仑组明显减少(均 $P < 0.05$ );每小时使用镇静药物总费用较咪达唑仑组明显增加(元: $8.97 \pm 5.05$ 比 $7.78 \pm 4.22$ );机械通气时间[h: $43.58(39.83, 53.58)$ 比 $58.58(46.17, 65.50)$ ]、拔管时间[h: $1.00(1.67, 0.58)$ 比 $3.67(2.00, 5.50)$ ]、入住ICU时间[h: $57.25(47.33, 67.37)$ 比 $75.58(64.67, 90.83)$ ]均较咪达唑仑组缩短(均 $P < 0.05$ );不良反应发生率较咪达唑仑组增高[低血压: $29.27\%(12/41)$ 比 $7.69\%(3/39)$ 、心动过缓: $24.39\%(10/41)$ 比 $5.13\%(2/39)$ ,均 $P < 0.05$ ];谵妄发生率较咪达唑仑组降低[ $2.43\%(1/41)$ 比 $15.38\%(6/39)$ , $P < 0.05$ ]。结论 右美托咪定用于ICU患者镇静效果良好,可缩短机械通气时间、拔管时间及入住ICU时间,减少镇痛药物的使用量,降低ICU的治疗费用,是较为理想的镇静药物。

**【关键词】** 右美托咪定; 咪达唑仑; 镇静; 机械通气

**A comparison on sedative effects between dexmedetomidine and midazolam for severe patients undergoing mechanical ventilation in intensive care unit** Zheng Beibei\*, Wang Difen, Fu Jiangquan. \*Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China

Corresponding author: Wang Difen, Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China, Email: 1078666485@qq.com

**【Abstract】** **Objective** To observe the sedative effects and analyze the cost-benefit of dexmedetomidine and midazolam for severe patients undergoing mechanical ventilation (MV) in intensive care unit (ICU). **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. Eighty patients undergoing MV (24 hours < time of MV < 72 hours) with tracheal intubation and necessity of analgesic therapy in ICU from January 2014 to October 2014 in Affiliated Hospital of Guiyang Medical College were divided into midazolam group (39 cases) and dexmedetomidine group (41 cases) by random numerical table method. Both groups used intravenous continuous pump infusion of fentanyl  $0.7 \sim 1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  as an analgesic therapy. The analgesic goal was critical care pain observation tool (COPT) score kept at 0 - 3, and the score was taken once per hour; when COPT score > 4,  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  fentanyl was added, when the analgesic goal was reached, the sedative treatment was given. In midazolam group, the patients received midazolam whose loading dose was  $0.05 \text{ mg}/\text{kg}$  intravenous injection (IV) in 2 minutes, followed by continuous IV pump infusion  $0.03 \sim 0.30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ . In dexmedetomidine group, the patients received dexmedetomidine whose loading dose was slowly intravenous pump infusion of  $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ , followed by continuous pump IV infusion of  $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ; the sedation goal was richmond agitation-sedation scale (RASS) at 0 - 2, the score being taken once per hour, and as RASS > 0 point, the dosage of sedative was increased, and as RASS < -2, the dosage of sedative was reduced or discontinued. During the course of study, the heart rate (HR), blood pressure, the amount of sedative and

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.020

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(财社[2011]170号); 贵州省临床重点专科(黔卫办发[2011]52); 中华医学会临床科研项目(医会科评函[2013]107); 高层次人才培养项目(TZJF-2011年-25号); 贵州省科技项目(合SY[2010]3079)

通讯作者: 王迪芬, Email: 1078666485@qq.com

analgesic used, duration of MV, extubation time, ICU stay time, total costs of sedative and fentanyl drugs, total ICU treatment costs and adverse reactions of patients were observed. **Results** Compared with midazolam group, the total amount of sedative used (mg/kg:  $0.03 \pm 0.01$  vs.  $3.35 \pm 1.39$ ), the dose of sedative used per hour ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ :  $0.66 \pm 0.13$  vs.  $59.78 \pm 19.44$ ), the dose of fentanyl used ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ :  $0.40 \pm 0.21$  vs.  $0.57 \pm 0.26$ ), the total costs of fentanyl used per hour (yuan:  $1.41 \pm 0.86$  vs.  $2.00 \pm 0.84$ ), the total costs in ICU per hour (yuan:  $264.42 \pm 99.55$  vs.  $297.80 \pm 138.70$ ) in dexmedetomidine group were significantly less (all  $P < 0.05$ ); compared with midazolam group, the total costs of sedative in dexmedetomidine group was significantly higher (yuan:  $8.97 \pm 5.05$  vs.  $7.78 \pm 4.22$ ); the duration of MV [hours:  $43.58$  ( $39.83, 53.58$ ) vs.  $58.58$  ( $46.17, 65.50$ )], extubation time [hours:  $1.00$  ( $1.67, 0.58$ ) vs.  $3.67$  ( $2.00, 5.50$ )] and the time for staying in ICU [hours:  $57.25$  ( $47.33, 67.37$ ) vs.  $75.58$  ( $64.67, 90.83$ )] were significantly shorter in dexmedetomidine group (all  $P < 0.05$ ); the incidences of adverse reactions in dexmedetomidine group were significantly higher [hypotension:  $29.27\%$  ( $12/41$ ) vs.  $7.69\%$  ( $3/39$ ), bradycardia:  $24.39\%$  ( $10/41$ ) vs.  $5.13\%$  ( $2/39$ ), both  $P < 0.05$ ]; the incidence of delirium in dexmedetomidine group was lower [ $2.43\%$  ( $1/41$ ) vs.  $15.38\%$  ( $6/39$ ),  $P < 0.05$ ]. **Conclusion** For ICU patients, dexmedetomidine is an ideal effective sedative, as it may shorten the duration of MV, the time for extubation, the period staying in ICU, reduce the dosage of analgesic used and the cost of treatment in ICU.

**【Key words】** Dexmedetomidine; Midazolam; Sedation; Mechanical ventilation

右美托咪定是一种新型的镇静药物,目前,对于接受机械通气入住重症加强治疗病房(ICU)的成年患者,建议采用非苯二氮草类或右美托咪定镇静策略<sup>[1]</sup>。但右美托咪定与传统的镇静药物相比,其优势如何还处于不断探索阶段。本研究旨在比较右美托咪定与咪达唑仑的镇静效果,为临床镇静用药提供参考依据。

### 1 资料与方法

**1.1 病例纳入、排除及剔除标准:** 选择 2014 年 1 月至 10 月在本院救治转入 ICU 需机械通气的患者 80 例。① 纳入标准: 转入 ICU 内机械通气时间 24 ~ 72 h, 需镇静镇痛治疗的患者。② 排除标准: 儿童、孕妇、肝肾功能不全者; 既往有心脏疾病者; 心功能不全、意识障碍、血流动力学不稳定及长期服用镇静、镇痛药物及抗精神病类药物者。③ 剔除标准: 持续镇静镇痛治疗 < 48 h 者; 中途放弃治疗者或死亡者; 镇静镇痛期间行血液净化治疗影响药物代谢、药物效果及药物用量者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗方案均获得患者家属知情同意。

**1.2 一般资料:** 采用前瞻性随机对照研究方法, 80 例患者中包括腹部手术后患者 30 例、脊柱手术后 10 例、多发伤 7 例、颅内占位术后 12 例(术后患者意识清醒)、肺部感染 12 例、耳鼻喉患者 7 例。按随机数字表法将患者分为咪达唑仑组(39 例)和右美托咪定组(41 例)。咪达唑仑组中男性 33 例,女性 6 例; 年龄( $47.72 \pm 11.66$ )岁; 体质量( $64.54 \pm 6.12$ )kg; 入 ICU 后急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分( $24.46 \pm 4.70$ )分。右美托咪定组中男性 36 例,女性 5 例; 年龄( $46.59 \pm 11.97$ )岁; 体质量( $64.15 \pm 8.47$ )kg; APACHE II 评分( $24.02 \pm$

$4.86$ )分。两组患者性别、年龄、体质量、APACHE II 评分等一般资料均衡,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ; 表 1),有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$ )	APACHE II 评 分(分, $\bar{x} \pm s$ )
		男性	女性			
咪达唑仑组	39	33	6	$47.7 \pm 11.7$	$64.5 \pm 6.1$	$24.5 \pm 4.7$
右美托咪定组	41	36	5	$46.6 \pm 12.0$	$64.2 \pm 8.5$	$24.0 \pm 4.9$

**1.3 给药方法:** 两组患者均静脉持续泵入芬太尼  $0.7 \sim 1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 根据重症监护疼痛观察工具(COPT)进行疼痛评分,使镇痛评分维持在 0 ~ 3 分,每小时根据 COPT 评分表进行 1 次疼痛评分,当 COPT 评分 > 4 分,追加芬太尼  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ; 达到镇痛目标后给予镇静治疗,其中咪达唑仑组给予咪达唑仑、右美托咪定组则给予右美托咪定镇静,根据躁动镇静评分量表(RASS)调整咪达唑仑或右美托咪定用量,使镇静深度评分控制在 0 ~ -2 分。咪达唑仑组给予咪达唑仑  $0.05 \text{ mg}/\text{kg}$  负荷量, 2 min 静脉推注完,之后静脉泵入  $0.03 \sim 0.30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  镇静; 右美托咪定组给予右美托咪定  $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$  负荷量, 泵入时间为 20 min, 之后静脉泵入  $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  镇静。两组均每小时进行 1 次镇静评分, RASS > 0 分增加镇静药物用量, RASS < -2 分减少或停用镇静药物。

**1.4 机械通气参数设置:** 患者带气管导管转入 ICU,立即行生命体征监测及机械通气支持治疗,给予同步间歇指令通气(SIMV)+ 压力支持通气(PSV)模式,潮气量( $V_T$ )设置为  $6 \sim 8 \text{ mL}/\text{kg}$ , 吸呼比(I:E)为 1:2,呼吸频率  $12 \sim 20$  次/min,吸气峰流速  $40 \sim$

60 L/min,吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>)0.40~0.60。

当导致患者行机械通气的病因得到有效控制、考虑脱机时,先停用镇静镇痛药物,撤机时,首先进行 3 min 自主呼吸试验,当患者通过 3 min 自主呼吸试验后,继续自主呼吸 30 min,达到脱机条件者,患者能够耐受,脱机拔除气管导管。

**1.5 观察指标及方法:**两组均每小时记录 COPT 评分及 RASS 评分。转入 ICU 后连续监测生命体征、呼吸机参数,测定血气分析。镇静镇痛时间均不超过 72 h,观察并记录药物用量、机械通气时间、拔管时间、入住 ICU 时间、镇静镇痛药物费用及 ICU 医疗费用,使用两种药物的低血压发生率、心动过缓发生率及谵妄发生率。用 RASS 评分评估镇静深度,用 COPT 评分进行疼痛评估;用 ICU 意识模糊评估法(CAM-ICU)记录谵妄发生率<sup>[1]</sup>。

**1.6 统计学处理:**使用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。定量资料满足正态性、方差齐性以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;不满足正态性、方差齐性以中位数(四分位数)[*M*(*Q<sub>L</sub>*, *Q<sub>U</sub>*)]表示,采用秩和检验;定性资料以率表示,采用 Fisher 确切概率法;检验水准取  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 两组镇静、镇痛药物用量比较(表 2):**右美托咪定组镇静药物使用总剂量、每小时平均剂量、芬太尼用量均少于咪达唑仑组(均  $P < 0.05$ )。

表 2 两组患者镇静镇痛药物用量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	药物总用量(mg/kg)	每小时药物使用量( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	芬太尼用量( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )
咪达唑仑组	39	3.35 ± 1.39	59.78 ± 19.44	0.57 ± 0.26
右美托咪定组	41	0.03 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.66 ± 0.13 <sup>a</sup>	0.40 ± 0.21 <sup>a</sup>

注:与咪达唑仑组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

**2.2 两组机械通气时间、拔管时间及入住 ICU 时间比较(表 3):**右美托咪定组停药后能快速唤醒,并能在较短时间内停机拔管,其机械通气时间、拔管时间及入住 ICU 时间均较咪达唑仑组明显缩短(均  $P < 0.05$ )。

表 3 两组患者机械通气时间、拔管时间、入住 ICU 时间的比较[*M*(*Q<sub>L</sub>*, *Q<sub>U</sub>*)]

组别	例数(例)	机械通气时间(h)	拔管时间(h)	入住 ICU 时间(d)
咪达唑仑组	39	58.58(46.17, 65.50)	3.67(2.00, 5.50)	75.58(64.67, 90.83)
右美托咪定组	41	43.58(39.83, 53.58) <sup>a</sup>	1.00(1.67, 0.58) <sup>a</sup>	57.25(47.33, 67.37) <sup>a</sup>

注:与咪达唑仑组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

**2.3 两组药物费用及住 ICU 总费用比较(表 4):**右美托咪定组每小时镇静药物费用高于咪达唑仑组,芬太尼费用和 ICU 总治疗费用均明显低于咪达唑仑组(均  $P < 0.05$ )。

表 4 两组患者经济费用的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	每小时镇静药物费用(元)	每小时芬太尼费用(元)	每小时 ICU 总治疗费用(元)
咪达唑仑组	39	7.78 ± 4.22	2.00 ± 0.84	297.80 ± 138.70
右美托咪定组	41	8.97 ± 5.05 <sup>a</sup>	1.41 ± 0.86 <sup>a</sup>	264.42 ± 99.55 <sup>a</sup>

注:与咪达唑仑组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

**2.4 两组药物不良反应发生率比较(表 5):**右美托咪定组低血压、心动过缓发生率高于咪达唑仑组,而谵妄发生率低于咪达唑仑组(均  $P < 0.05$ )。

表 5 两组患者不良反应的比较

组别	例数(例)	不良反应发生率[% (例)]		
		低血压	心动过缓	谵妄
咪达唑仑组	39	7.69(3)	5.13(2)	15.38(6)
右美托咪定组	41	29.27(12) <sup>a</sup>	24.39(10) <sup>a</sup>	2.43(1) <sup>a</sup>

注:与咪达唑仑组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

## 3 讨论

恰当的 ICU 镇静策略是保持危重患者处于舒适状态、降低心理应激的有效措施之一<sup>[2]</sup>。机械通气期间,适当的镇静治疗能有效减少危重患者不适感,增加患者对气管内导管、机械通气的耐受<sup>[3]</sup>。镇静管理不但要求患者快速达到镇静目标,更重要的是避免镇静过度导致苏醒延迟,延长机械通气时间和 ICU 停留时间,以及后续意识恢复不完全造成的谵妄等意外事件<sup>[4]</sup>。

右美托咪定是一种新型的高选择性  $\alpha_2$  肾上腺能受体激动药,其主要通过作用于蓝斑核的  $\alpha_2$  受体而发挥镇静、催眠作用,且具有起效快、半衰期短、作用时间快、易唤醒、无呼吸抑制等特点。与传统的苯二氮革类镇静药物如咪达唑仑不同,右美托咪定产生镇静的作用部位不在大脑皮质,因此,其产生的是一种类似于正常睡眠的镇静状态,与自然睡眠相似<sup>[5]</sup>。Faraq 等<sup>[6]</sup>研究显示,右美托咪定对呼吸无抑制作用,即使用量达到最大推荐量的 5~10 倍,对动脉血气酸碱度(pH 值)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)和二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)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。

脑干蓝斑是大脑内负责调节睡眠与觉醒的关键

部位,该区域最密集的中枢神经系统受体为  $\alpha_2$  受体,而右美托咪定作为高选择性的  $\alpha_2$  受体激动剂,可激动中枢蓝斑受体,产生具有拟睡眠状态的镇静、镇痛、抗焦虑作用,且无呼吸抑制,有助于患者对气管导管的耐受及尽早拔除气管导管<sup>[7-8]</sup>。有研究表明,与咪达唑仑比较,应用右美托咪定镇静的患者更易唤醒,机械通气时间也更少<sup>[9]</sup>;还有一项荟萃分析(Meta 分析)显示,右美托咪定可以显著缩短重症患者的 ICU 住院时间和机械通气时间,其镇静镇痛效果优于咪达唑仑<sup>[10]</sup>。本研究同样也显示,右美托咪定组比咪达唑仑组更易唤醒,机械通气时间、拔管时间及 ICU 入住时间均明显缩短,这主要源于右美托咪定对呼吸无抑制作用,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<sup>[11]</sup>,提高了患者对气管插管和有创诊断治疗技术过程的耐受,有利于患者与医护人员交流配合,有助于保持患者自主咳嗽和咳痰的能力。同时右美托咪定在镇静的同时具备了易唤醒优势,保持了自主咳痰能力,从而降低了机械通气患者继发肺部感染导致严重院内感染的发生率,不仅减少了呼吸道并发症的发生,还避免了由于呼吸道并发症发生而导致的呼吸治疗延长,大大缩短了机械通气时间和拔管时间。此外,右美托咪定能使血压、心率增高及过度通气得以控制,因而较咪达唑仑有更短的 ICU 住院时间<sup>[12]</sup>。

研究显示,右美托咪定对机械通气患者有明显的镇痛作用<sup>[13]</sup>,能减少阿片类镇痛药的用量<sup>[9]</sup>。本研究同样显示,右美托咪定组对机械通气患者除了镇静效果优于咪达唑仑组外,芬太尼追加量也较咪达唑仑组低。这主要是由于右美托咪定通过激动脑干和脊髓后角  $\alpha_2$  受体,导致神经细胞超极化,抑制感觉神经递质的释放而发挥中枢镇痛作用;同时激动  $\alpha_{2C}$  受体亚型与阿片类药物产生协同作用,从而减少机械通气患者阿片类镇痛药物的用量。这与 Cooper 等<sup>[14]</sup>证实右美托咪定具有确切镇痛作用的研究结果相一致。Ebert 等<sup>[15]</sup>认为,右美托咪定的镇痛作用与脊髓内  $\alpha_2$  受体结合产生的镇痛作用有关。同时右美托咪定通过作用于蓝斑核的去甲肾上腺素神经细胞的超极化作用介导,产生剂量依赖性的镇静、镇痛和抗焦虑作用,减少了躁动的发生,进而增加了全身舒适度<sup>[16]</sup>,减少了镇痛药物的使用。万林骏等<sup>[9]</sup>研究显示,与咪达唑仑相比,使用右美托咪定更易唤醒并保持安静,可减少芬太尼等其他镇痛药物的使用量。由此可见,右美托咪定较少引

起呼吸抑制,有利于机械通气,还可以减少血流动力学变化及有抗焦虑作用,缩短拔管时间及机械通气时间,从而减少了镇痛时间及镇痛药物的使用量。

右美托咪定对血流动力学的影响与给药剂量和给药速度有关,心率呈剂量依赖性降低,血压呈剂量依赖性的双相变化,快速静脉注射负荷剂量,可直接激动血管平滑肌的  $\alpha_{2B}$  受体产生短暂的高血压,当药物通过血脑屏障后可产生持久降压,其机制是由于药物作用于心血管调节中枢,使交感神经紧张度降低,增强迷走神经冲动的效应超过了对外周血管平滑肌的效应<sup>[17]</sup>。本研究中右美托咪定组心动过缓及低血压发生率均较咪达唑仑组高,且多在注射负荷剂量时发生,但能用一般的干预措施如补液扩容、使用阿托品等药物即可纠正,停药后血压和心率可逐渐恢复正常,考虑可能与低血容量、迷走神经张力增高和给予负荷量有关,这与国内相关研究的结果一致<sup>[9-10]</sup>。因此,在临床应用过程中,应密切关注右美托咪定可能引起的低血压和心动过缓发生,尤其在负荷量的使用过程中,需加强严密监测。

谵妄发生的病理生理机制目前被认为与参与认知、行为、情绪等功能调控的神经递质失衡密切相关,其中主要参与的神经递质系统为乙酰胆碱系统、多巴胺系统和氨基丁酸(GABA)系统等<sup>[18]</sup>。在 ICU 内导致谵妄最突出危险因素之一就是镇静、镇痛药物和精神活动性药物的应用。在一项调查研究中发现,咪达唑仑是 ICU 内谵妄发生的一个较强的独立危险因素<sup>[19]</sup>,在咪达唑仑镇静治疗中可发生药物蓄积和镇静效应延长<sup>[20]</sup>。也有研究认为,镇静药物与  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -GABA)受体的相互作用在谵妄发生中有一定作用<sup>[21]</sup>。Riker 等<sup>[22]</sup>研究发现,使用咪达唑仑的谵妄发生率显著高于右美托咪定。荟萃分析表明,与其他的镇静药物相比,右美托咪定可降低谵妄发生率,缩短 ICU 住院时间<sup>[10]</sup>,且没有明显的呼吸驱动抑制<sup>[23]</sup>。黄青青<sup>[17]</sup>的研究显示,右美托咪定能减少镇静药物使用量,这可能是其能降低患者在 ICU 发生躁动与谵妄的原因之一。本研究中咪达唑仑组谵妄发生率高于右美托咪定组,结果与上述众多研究相一致。

重要的是,右美托咪定可减轻拔管过程中患者的心肺高反应性(高血压、心动过速、咳嗽)<sup>[24]</sup>。临床研究显示,在减少躁动发生,发挥其镇静、镇痛作用的同时,右美托咪定对呼吸影响较小,能有效降低气道高反应性,还能预防组胺的释放和支气管痉挛的发生,不仅减少了人机对抗的发生,还有利于缩短

机械通气时间<sup>[16]</sup>。另外,目前已有多个研究证实,右美托咪定有助于躁动或谵妄患者的撤机<sup>[25-28]</sup>。因此,右美托咪定的镇静效果更具可控性,更能有效避免过度镇静的发生,有效降低 ICU 患者焦虑、躁动和谵妄的发生率,缩短机械通气和 ICU 住院时间,减少患者住院的不良感受,降低应激反应的发生率,节省医疗费用。本研究中右美托咪定组的镇静药物总费用较咪达唑仑组高,但由于右美托咪定组缩短了机械通气时间及入住 ICU 时间,最终,平均总医疗费右美托咪定组较咪达唑仑组减少约每小时 33.38 元。

综上所述,本研究结果显示,右美托咪定对机械通气患者在镇静效果、减少镇静镇痛药物使用量及缩短机械通气时间、入住 ICU 时间方面均优于咪达唑仑,同时镇静深度较易控制,容易唤醒,呼吸抑制率低,拔管成功率高,且谵妄发生率低,能减少住院费用。但也要注意,右美托咪定可引起低血压及心动过缓的发生。因此我们认为,在加强生命体征监测的前提下,右美托咪定可以作为 ICU 机械通气患者优先选择的镇静药物之一。

## 参考文献

- [1] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(1): 263-306.
- [2] 马朋林,王宇,席修明,等.重症加强治疗病房清醒患者不良住院经历调查分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2008, 20(9): 553-557.
- [3] 贾丽静,李宏亮,白宇,等.药物辅助治疗撤机困难患者的临床研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, (12): 849-854.
- [4] 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治疗的随机对照研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23(4): 220-223.
- [5] Hayama HR, Drumheller KM, Mastrotonaco M, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging of a low dose of dexmedetomidine that impairs long-term memory [J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(5): 981-995.
- [6] Farag E, Argalious M, Sessler DI, et al. Use of  $\alpha_2$ -Agonists in Neuroanesthesia: An Overview [J]. *Ochsner J*, 2011, 11(1): 57-69.
- [7] 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.
- [8] 姚莉,周小妹,赵晶晶.右美托咪啉在重症监护病房应用的研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2010, 22(10): 632-634.
- [9] 万林骏,黄青青,岳锦熙,等.右美托咪啉与咪达唑仑用于外科重症监护病房术后机械通气患者镇静的比较研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23(9): 543-546.
- [10] 卢院华,陈志,杨春丽.右美托咪啉与咪达唑仑和丙泊酚镇静对重症患者预后影响的 Meta 分析[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, (2): 99-104.
- [11] Kunisawa T, Ueno M, Kurosawa A, et al. Dexmedetomidine can stabilize hemodynamics and spare anesthetics before cardiopulmonary bypass [J]. *J Anesth*, 2011, 25(6): 818-822.
- [12] 郝江,罗积慎,翁奇,等.右美托咪啉与异丙酚对颅脑创伤患者  $\beta$ -内啡肽水平的影响及镇静疗效对比研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(6): 373-376.
- [13] 李健球,熊旭明,陈兴旺,等.右美托咪啉在急性呼吸窘迫综合征机械通气患者中的应用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(2): 79-82.
- [14] Cooper L, Candiotti K, Gallagher C, et al. A randomized, controlled trial on dexmedetomidine for providing adequate sedation and hemodynamic control for awake, diagnostic transesophageal echocardiography [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(2): 233-237.
- [15] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(2): 382-394.
- [16] 赵晓春,佟冬怡,龙波,等.不同剂量右美托咪啉对甲状腺手术全麻患者苏醒质量的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(4): 239-243.
- [17] 黄青青.右美托咪啉在重症监护病房中的应用[J]. *中华危重病急救医学*, 2010, 22(10): 578-580.
- [18] Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation [J]. *Mol Med*, 2003, 9(5-8): 125-134.
- [19] Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, et al. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients [J]. *Crit Care*, 2005, 9(4): R375-381.
- [20] 徐安忆,洪广亮,赵光举,等.丙泊酚与咪达唑仑对急诊危重病机械通气患者镇静效果的比较研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(6): 356-359.
- [21] Ray T, Tobias JD. Dexmedetomidine for sedation during electroencephalographic analysis in children with autism, pervasive developmental disorders, and seizure disorders [J]. *J Clin Anesth*, 2008, 20(5): 364-368.
- [22] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2009, 301(5): 489-499.
- [23] Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, et al. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64(1): 37-44.
- [24] Guler G, Akin A, Tosun Z, et al. Single-dose dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflexes during extubation [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49(8): 1088-1091.
- [25] Siobal MS, Kallet RH, Kivett VA, et al. Use of dexmedetomidine to facilitate extubation in surgical intensive-care-unit patients who failed previous weaning attempts following prolonged mechanical ventilation: a pilot study [J]. *Respir Care*, 2006, 51(5): 492-496.
- [26] Arpino PA, Kalafatas K, Thompson BT. Feasibility of dexmedetomidine in facilitating extubation in the intensive care unit [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2008, 33(1): 25-30.
- [27] Shehabi Y, Nakae H, Hammond N, et al. The effect of dexmedetomidine on agitation during weaning of mechanical ventilation in critically ill patients [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2010, 38(1): 82-90.
- [28] Yapici N, Coruh T, Kehlibar T, et al. Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state [J]. *Heart Surg Forum*, 2011, 14(2): E93-98.

(收稿日期: 2015-02-25)

(本文编辑: 李银平)