

右美托咪定对重症监护病房患者镇痛效果的评价

牛思萌, 周宁

(北京积水潭医院 ICU, 北京 100035)

【摘要】目的 探讨右美托咪定(DEX)对重症监护病房(ICU)患者的镇痛效果。**方法** 选择 2011 年 10 月至 2012 年 10 月北京积水潭医院 ICU 收治患者 40 例,按随机原则分为两组,每组 20 例。DEX 组给予右美托咪定镇痛,芬太尼组给予芬太尼镇痛。于用药前及用药后 4、8 及 12 h 用视觉模拟法(VAS)评估疼痛状况,并计算 12 h 镇痛指数。记录两组患者用药前及用药后 4、8 及 12 h 血压、心率(HR)、呼吸频率(RR)、动脉血氧饱和度(SaO₂)的变化以及不良反应情况。**结果** 随着用药时间的延长,两组用药后各时间点 VAS、血压、HR、RR、SaO₂ 均较用药前降低(均 $P < 0.05$),两组间 VAS、血压、HR 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),芬太尼组用药后 12 h RR(次/min)及 SaO₂ 的下降程度较 DEX 组更明显,差异有统计学意义(RR: 13.8 ± 2.0 比 19.9 ± 1.7 , SaO₂: 0.957 ± 0.015 比 0.992 ± 0.006 , 均 $P < 0.05$)。两组镇痛有效率均 $> 80\%$ 。两组均无明显不良反应发生。**结论** 右美托咪定可用于独立镇痛,较芬太尼对呼吸影响小。

【关键词】 右美托咪定; 重症监护病房; 镇痛

Evaluation on analgesic effect of dexmedetomidine in patients at intensive care unit NIU Si-meng, ZHOU Ning. Department of Intensive Care Unit, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China
Corresponding author: ZHOU Ning, Email: 021nzh@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the analgesic effect of dexmedetomidine (DEX) in patients of intensive care unit (ICU). **Methods** From October 2011 to October 2012, 40 patients admitted into ICU of Beijing Jishuitan Hospital were randomly divided into two groups (each, 20 cases). Group DEX was treated with dexmedetomidine and group fentanyl was treated with fentanyl. Visual analog scale (VAS) was used to assess pain before and after treatment for 4, 8 and 12 hours and to calculate analgesia index at 12 hours. The changes of blood pressure (BP), heart rate (HR), respiration rate (RR), saturation of arterial blood oxygen (SaO₂) and the situation of adverse effect of two groups before and after treatment for 4, 8 and 12 hours were recorded. **Results** With the prolongation of the duration of treatment, VAS, BP, HR, RR, SaO₂ of two groups after treatment at various time points were lower than those before treatment. There were no statistical significant differences between the two groups in VAS, BP, RR (all $P > 0.05$). In fentanyl group, the degrees of descent of RR (bpm) and SaO₂ at 12 hours after treatment were more significant than those in the DEX group (RR: 13.8 ± 2.0 vs. 19.9 ± 1.7 , SaO₂: 0.957 ± 0.015 vs. 0.992 ± 0.006 , both $P < 0.05$). The analgesia indexes of the two groups were over 80%, and no obvious adverse effect was seen in them. **Conclusion** Dexmedetomidine can be used independently for analgesia and its effect on respiration is less than that of fentanyl.

【Key words】 Dexmedetomidine; Intensive care unit; Analgesia

剧烈的疼痛刺激可使机体产生大量的儿茶酚胺及其他应激性激素,致使患者血压波动范围较大,极易引起心脑血管意外的发生。且剧烈的疼痛甚至可影响患者呼吸及咳嗽排痰,往往导致低氧血症,所以术后充分镇痛有利于患者恢复及减少术后并发症的发生。右美托咪定(DEX)是一种新型 α_2 肾上腺素能受体激动药,具有镇静催眠、镇痛、抗焦虑、抗交感(降血压、降心率)等作用^[1]; DEX 可在脊髓水平或作用于外周器官 α_2 肾上腺素受体直接发挥镇痛作用^[2]。但目前对 DEX 的镇痛效果评价不一,有研究显示,DEX 单独镇痛作用不足,但能减少机械通气患者阿片类镇痛药的用量^[3-4];还有研究则显示 DEX 对机械性疼痛刺激具有明显的镇痛作用^[5],单独使用也有明显的镇痛效果^[6]。本研究旨在观察

DEX 单独用于术后重症监护病房(ICU)患者的镇痛效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入及排除标准:选择 ICU 术后需要镇痛,且意识清楚、无气管插管者。排除肝、肾功能不全,儿童、孕妇,既往有慢性阻塞性肺疾病(COPD)及血流动力学不稳定者。

1.2 一般资料:选择 2011 年 10 月至 2012 年 10 月入住本院 ICU 符合入选标准的患者 40 例,按随机原则分为 DEX 组(20 例)和芬太尼组(20 例)。两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1),具有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗方法取得患者家属的知情同意。

1.3 治疗方法: DEX 组不给予负荷剂量,以 0.2 ~

表 1 两组 ICU 需镇静或镇痛患者一般资料比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
DEX 组	20	9	11	62.1 ± 15.9	12.6 ± 3.11
芬太尼组	20	12	8	61.7 ± 17.7	12.4 ± 2.57

0.7 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度维持静脉泵入;芬太尼组亦不给予负荷剂量,以 0.4 ~ 2.0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度维持泵入,老年患者适当降低用量。

1.4 观察指标及方法:①记录两组患者的性别、年龄、治疗前 APACHE II 评分。②分别于用药前及用药后 4、8 及 12 h 用视觉模拟法 (VAS) 评估患者的疼痛状况,并计算 12 h 镇痛指数 [镇痛指数 = (镇痛前 VAS - 镇痛后 VAS) / 镇痛前 VAS];显效为镇痛指数 ≥ 0.75 ;良效为镇痛指数 0.74 ~ 0.50;微效为镇痛指数 0.49 ~ 0.25;无效为镇痛指数 < 0.25 。有效率 = (显效例数 + 良效例数) / 每组例数 $\times 100\%$ 。③记录两组患者用药前及用药后 4、8 及 12 h 血压、心率 (HR)、呼吸频率 (RR)、动脉血氧饱和度 (SaO_2) 的变化。④记录两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法:用 SPSS 16.0 统计软件,计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;计数资料用例数表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者用药前后镇痛状况比较 (表 2 ~ 3):两组用药后各时间点 VAS 评分均较用药前明显下降 (均 $P < 0.05$),镇痛有效率均在 80% 以上;两组

表 2 两组 ICU 患者用药前后 VAS 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAS (cm)			
		用药前	用药 4 h	用药 8 h	用药 12 h
DEX 组	20	9.48 ± 0.50	5.83 ± 0.89 ^a	5.06 ± 1.49 ^a	4.11 ± 0.94 ^a
芬太尼组	20	9.26 ± 0.66	4.92 ± 0.90 ^a	5.14 ± 1.39 ^a	3.99 ± 1.05 ^a

注:与用药前比较, ^a $P < 0.05$

间 VAS 评分和镇痛效率比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 3 两组 ICU 患者镇痛效率比较

组别	例数	显效 (例)	良效 (例)	微效 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
DEX 组	20	10	6	3	1	80
芬太尼组	20	12	5	2	1	85

2.2 两组患者血压、HR、RR 及 SaO_2 比较 (表 4):两组各时间点血压及 HR 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$);芬太尼组用药 12 h RR、 SaO_2 的下降程度较 DEX 组明显,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$),其余各时间点比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 不良反应:两组均无明显不良反应发生。

3 讨论

越来越多的证据显示,ICU 患者的各种疼痛实际是造成其焦虑和躁动的主要原因,将有效的镇痛治疗作为基础,可减少镇静药物的需求量,甚至不需要再联合应用镇静药物。因此,国内外的 ICU 镇痛与镇静管理指南均明确推荐:给予 ICU 患者充分的镇痛治疗应是所有镇静方案中的第一步^[7]。

目前临床常用的镇痛药物为短效的阿片类镇痛药和镇痛镇静双相药物。前者为起效快、半衰期短的阿片类镇痛药,包括芬太尼及瑞芬太尼等。虽然阿片类镇痛药能有效控制疼痛,但其组胺释放 (引起低血压、支气管痉挛)、呼吸抑制、药物依赖、恶心呕吐、便秘等副作用使其在临床应用中受到了一定的限制。后者主要指 DEX,其是 α_2 肾上腺素能受体激动药,为咪唑类衍生物,是美托咪啶的右旋异构体。DEX 的中度肝脏清除作用与芬太尼相似,其分布半衰期约为 5 min,清除半衰期约为 2 h。研究认为 DEX 的抗交感作用提供的血流动力学稳定,是唯一可唤醒的镇静药^[8]。盐酸 DEX 的镇痛作用比

表 4 两组药物对 ICU 患者血压、HR、RR 和 SaO_2 影响的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	HR (次/min)	RR (次/min)	SaO_2
DEX 组	用药前	20	144.0 ± 5.5	96.0 ± 7.2	99.0 ± 6.1	20.7 ± 1.2	0.997 ± 0.002
	用药 4 h	20	132.0 ± 6.3	80.0 ± 6.7	85.0 ± 8.2	19.8 ± 2.1	0.995 ± 0.008
	用药 8 h	20	122.0 ± 4.1	75.0 ± 5.9	80.0 ± 5.7	19.6 ± 1.0	0.986 ± 0.010
	用药 12 h	20	115.0 ± 7.4	70.0 ± 8.1	76.0 ± 7.4	19.9 ± 1.7 ^a	0.992 ± 0.006 ^a
芬太尼组	用药前	20	147.0 ± 5.8	93.0 ± 7.4	97.0 ± 7.2	20.5 ± 1.0	0.998 ± 0.002
	用药 4 h	20	134.0 ± 5.9	85.0 ± 6.5	90.0 ± 6.3	16.3 ± 2.6	0.971 ± 0.010
	用药 8 h	20	124.0 ± 5.0	76.0 ± 4.8	82.0 ± 4.8	15.1 ± 1.6	0.962 ± 0.015
	用药 12 h	20	118.0 ± 7.2	79.0 ± 7.9	77.0 ± 6.5	13.8 ± 2.0	0.957 ± 0.015

注:与芬太尼组比较, ^a $P < 0.05$; 1 mm Hg = 0.133 kPa

较复杂,鞘内注射或硬膜外注药具有明确的镇痛作用;硬膜外注射对血压的影响比鞘内注射的影响缓慢,因为 DEX 进入硬膜外腔可迅速扩散到脑脊液在 5~20 min 起效。镇痛作用的基本位点在脊髓^[9]。

DEX 的作用机制可能与其激动脊髓后角 α_2 受体,抑制感觉神经递质[如 P 物质(SP)]的释放并与胆碱能、嘌呤及 5-羟色胺疼痛系统相互作用有关^[2]。国内报道在大鼠切口疼痛模型中,术前腹腔注射 DEX 的抗伤害作用可能与抑制脊髓背角神经型一氧化氮合酶(nNOS)和 SP 的表达有关^[10]。

本研究发现,单独应用 DEX 对非气管插管的术后 ICU 患者有明显的镇痛效果,有效率达 80%,芬太尼与之相比无明显优势。国内外研究显示,DEX 对机械通气患者也有明显的镇痛作用^[11],单独使用 DEX 对机械通气患者产生的镇痛作用不足,但能减少阿片类镇痛药的用量^[12-13],其原因可能与之前的研究均为机械通气患者有关,本研究与之研究对象不同。机械通气对患者的刺激更大,疼痛不是主要原因,焦虑、恐惧及与呼吸机的对抗才是患者不适的主要原因。另外,DEX 能与镇痛效果显著的芬太尼比肩,可能与 DEX 可给予患者舒适的睡眠有关^[5]。本研究亦证明 DEX 对患者呼吸影响小,研究对象无呼吸抑制发生,RR 及 SaO₂ 的降低明显小于芬太尼组,此结果与之前相关研究结果^[14-15]一致。众所周知,DEX 有比较明显的降低血压及 HR 的副作用,但本研究结果发现,DEX 组与芬太尼组相比在血压及 HR 的改变上无显著性差异,而且不需要应用血管活性药物来纠正。首先芬太尼亦存在相同的副作用,其次本研究两组患者均未给予负荷量。因为在临床中发现,患者发生比较明显的血压降低及 HR 减慢均是在给予负荷剂量中,给予维持剂量时患者血压、HR 均很稳定。有研究显示,DEX 对血压、HR 的影响与其剂量存在线性相关^[16]。不给与负荷剂量,虽然起效时间有所延长,但对患者循环影响小,同时又能达到比较满意的镇痛效果,可见此种给药方式值得进一步研究。

综上所述,DEX 可用于非机械通气 ICU 患者的

独立镇痛并具有无呼吸抑制的优点,不给予负荷剂量时对循环影响小,是临床应用安全有效的 ICU 镇痛药物。

参考文献

- [1] Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(5): 619-627.
- [2] 黄青青. 右美托咪啶在重症监护病房中的应用. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(10): 578-580.
- [3] Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2003, 17(5): 576-584.
- [4] Martin E, Ramsay G, Mantz J, et al. The role of the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*, 2003, 18(1): 29-41.
- [5] 郭子林, 郭小花, 郑彬, 等. 靶控输注右美托咪啶对机械性疼痛刺激镇痛效果的观察. *现代医院*, 2012, 12(4): 29-32.
- [6] 姚莉, 周小妹, 赵晶晶. 右美托咪啶在重症监护病房应用的研究. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(10): 632-634.
- [7] Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 2002, 30(1): 119-141.
- [8] Yildiz M, Tavlan A, Tuncer S, et al. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements. *Drugs R D*, 2006, 7(1): 43-52.
- [9] Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology*, 1994, 80(6): 1349-1350.
- [10] 刘春芳, 姜虹. 右旋美托咪啶对切口痛大鼠脊髓背角神经元型一氧化氮合酶和 P 物质 mRNA 表达的影响. *上海医学*, 2009, 32(6): 483-486.
- [11] 李健球, 熊旭明, 陈兴旺, 等. 右美托咪啶在急性呼吸窘迫综合征机械通气患者中的应用. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(2): 79-81.
- [12] Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg*, 2004, 98(1): 153-158.
- [13] 万林骏, 黄青青, 岳锦熙, 等. 右美托咪啶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. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(9): 543-546.
- [14] Sessler CN, Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest*, 2008, 133(2): 552-565.
- [15] 张妍, 姜利军, 朱吉祥, 等. 右美托咪啶用于重症监护病房躁动患者的临床观察. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(7): 439-440.
- [16] Klamt JG, Andrade Vicente WV, Garcia LV, et al. Effects of dexmedetomidine-fentanyl infusion on blood pressure and heart rate during cardiac surgery in children. *Anesthesiol Res Pract*, 2010, 2010: 869049.

(收稿日期: 2013-03-12) (本文编辑: 李银平)

欢迎订阅《中华危重病急救医学》杂志 CN 12-1430/R

2013 年《中国危重病急救医学》更名为《中华危重病急救医学》

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 中华医学会主办

全国各地邮局订阅, 邮发代号: 6-58 定价: 每期 14 元 全年 168 元

2013 年以前的刊物可在本刊社邮购部购买, 电话: 022-23197150