

右美托咪定在机械通气的恶性肿瘤患者中的应用

邵丽娜, 白静慧

(辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

摘要: [目的] 观察右美托咪定联合咪达唑仑在恶性肿瘤术后发生呼吸衰竭患者机械通气中的镇静镇痛效果, 评价其临床应用的有效性及其安全性。[方法] 因恶性肿瘤术后发生肺内感染导致呼吸衰竭需进行机械通气入住 ICU 的患者 42 例, 随机分为观察组和对照组, 每组各 21 例。对照组患者应用咪达唑仑镇静, 观察组患者应用右美托咪定联合咪达唑仑镇静。比较两组患者镇静效果、疼痛情况、咪达唑仑用量、恢复清醒时间、心率、血压、呼吸频率的变化。[结果] 右美托咪定联合咪达唑仑能达到满意的镇静效果, 镇静满意度 82.5%, 与对照组相比无显著性差异 ($P=0.33$); 观察组患者咪达唑仑用量明显少于对照组 ($P<0.001$), VAS 评分低于对照组 ($P<0.001$), 且恢复清醒时间亦较对照组短 ($P<0.001$), 差异有统计学意义。[结论] 对于恶性肿瘤术后发生呼吸衰竭需机械通气的患者, 给予右美托咪定联合咪达唑仑的用药方案能达到满意的镇静作用, 减少咪达唑仑用量, 并有一定的镇痛效果, 停用镇静后容易苏醒, 降低机械通气时间, 值得临床推广。

关键词: 右美托咪定; 咪达唑仑; 肿瘤; 镇静; 镇痛; 机械通气

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)07-0578-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.07.B011

Application of Dexmedetomidine for Malignant Tumor Patients Treated with Mechanical Ventilation

SHAO Li-na, BAI Jing-hui

(Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the sedative and analgesic effects and safety of dexmedetomidine combined with midazolam for post-operative malignant tumor patients undergoing mechanical ventilation. [Methods] Forty-two malignant tumor patients who occurred respiratory failure because of postoperative pneumonia were admitted to the intensive care unit (ICU) to receive mechanical ventilation, and these patients were randomly divided into experiment group (dexmedetomidine group) and control group (midazolam group), each group had 21 cases. The control group was treated with midazolam, and the experiment group was treated with dexmedetomidine and midazolam. The sedative effects, pain conditions, dosage of midazolam, awaking time, heart rate, blood pressure and respiratory rate in the two groups were compared. [Results] The protocol of dexmedetomidine combined with midazolam achieved satisfactory sedative effects (satisfactory rate of sedation was 82.5%), and there was no significant difference compared with that in control group ($P=0.33$). The dosage of midazolam and visual simulation (VAS) score in experiment group were lower than those in control group ($P<0.001$), and the awaking time in experiment group was shorter than that in control group ($P<0.001$), and the differences between two groups were statistically significant. [Conclusion] For post-operative malignant tumor patients needing mechanical ventilation, dexmedetomidine can improve the clinical effect of midazolam, shorten midazolam's dosage, achieve satisfactory sedative and analgesic effects.

Subject words: dexmedetomidine; midazolam; neoplasms; sedation; analgesia; mechanical ventilation

恶性肿瘤患者术后往往因营养状态不佳、痰液引流不畅、合并呼吸系统疾病(如慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、哮喘等)、误吸、重症感染、大量输

血补液等原因引起肺内感染或急性呼吸窘迫综合征导致呼吸衰竭, 而需要机械通气支持治疗。机械通气时患者精神紧张发生率高, 以及往往不能耐受气管插管或因人机对抗等而影响治疗效果, 因此需要辅

通讯作者: 邵丽娜, 主治医师, 硕士; 辽宁省肿瘤医院 ICU, 辽宁省沈阳市大东区小河沿路 44 号 (110042); E-mail: greenhope3@sohu.com
收稿日期: 2014-01-09; **修回日期:** 2014-04-22

高,有些患者往往因为疼痛明显影响呼吸及咳嗽,使病情加重,因此可能还需要辅以合理镇痛达到良好的治疗效果^[1,2]。右美托咪定是一种新型的 α_2 -肾上腺素受体激动剂,具有抗交感、镇静和镇痛的作用,无呼吸抑制,且具有器官保护作用等诸多优点^[3-5]。本研究选取辽宁省肿瘤医院 2011 年 12 月至 2013 年 11 月因恶性肿瘤术后发生肺内感染导致呼吸衰竭需进行机械通气入住 ICU 的患者,采用右美托咪定联合咪达唑仑联合镇静治疗的方法,取得了满意的临床镇静效果,减轻患者疼痛程度,并且减少了咪达唑仑的使用量,易于苏醒,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2011 年 12 月至 2013 年 11 月因恶性肿瘤术后发生肺内感染导致呼吸衰竭需进行机械通气入住 ICU 的患者 42 例,其中肺癌术后患者 12 例,食管癌术后患者 10 例,胃癌术后患者 8 例,结直肠癌术后患者 8 例,卵巢癌术后患者 4 例。随机分为观察组(右美托咪定联合咪达唑仑)和对照组(咪达唑仑),每组各 21 例。观察组患者中男性 12 例,女性 9 例,年龄 43~81 岁,平均年龄 65.95 岁,镇静前急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分(20.0 ± 3.9)分,Ramsay 评分为 1 分;对照组患者中男性 13 例,女性 8 例,年龄 44~81 岁,平均年龄 65.48 岁,镇静前 APACHE II 评分(19.5 ± 4.3)分,Ramsay 评分为 1 分。2 组患者在年龄、性别、病因、镇静前 APACHE II 评分及 Ramsay 评分等一般资料方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 用药方法

对照组患者开始给予咪达唑仑负荷量 0.06mg/kg ,注射时间 1min,继以咪达唑仑 $0.04\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 速度持续泵入。观察组开始给予右美托咪定 $0.8\mu\text{g/kg}$ (由于本研究中高龄患者较多,所以右美托咪定采用了较推荐略低的负荷量),静脉泵注 10min,然后给予右美托咪定 $0.30\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续泵入,右美托咪定最大用量 $0.67\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,同时应用咪达唑仑 $0.04\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 泵入镇静。用药过程中每 30min 评估患者的镇静效果,对照组中根据 Ramsay 评分调整咪达唑仑用量;观察组中根据 Ramsay 评分结果,首

先调整右美托咪定用量,当右美托咪定达最大用量 $0.67\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 仍未达镇静效果时,根据镇静评分调整咪达唑仑用量以达到镇静效果。

1.3 观察指标及标准

1.3.1 镇静评分

用 Ramsay 评分^[6]评估镇静状态。Ramsay 评分方法:①1 级,1 分,患者焦虑、躁动不安;②2 级,2 分,患者配合,有定向力、安静;③3 级,3 分,患者对指令有反应;④4 级,4 分,患者嗜睡,对轻叩眉间或大声听觉刺激反应敏捷;⑤5 级,5 分,患者嗜睡,对轻叩眉间或大声听觉刺激反应迟钝;⑥6 级,6 分,患者无任何反应。维持镇静状态为 Ramsay 评分 2~4 级。

1.3.2 镇痛评分

用视觉模拟法(VAS)^[7]评估疼痛情况。VAS 0 分,为无痛;VAS 10 分,为剧痛;VAS<3 分,为镇痛良好;VAS 3~4 分,为镇痛基本满意;VAS 5~7 分,为镇痛效果差;VAS>7 分,为镇痛无效。

1.3.3 观察指标

记录患者的年龄、性别、镇静前的 APACHE II 评分、Ramsay 评分。镇静 12h 后停用右美托咪定及咪达唑仑,镇静过程中每 30min 评估患者的镇静效果(镇静满意度为:在目标范围的次数/总的评估次数 $\times 100\%$),每 2h 评估患者疼痛情况,记录患者恢复清醒时间(指停用镇静药物后,患者神志转清,Ramsay 评分达 1 分的时间),并记录镇静过程中患者的血压、心率及呼吸等。

1.4 统计学处理

计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验,计数资料行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 时差异具有统计学意义。

2 结果

镇静期间观察组患者 Ramsay 评分及镇静满意度与对照组患者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者咪达唑仑用量明显少于对照组 ($P<0.05$),VAS 评分低于对照组 ($P<0.05$),且恢复清醒时间亦较对照组短 ($P<0.05$),差异有统计学意义(Table 1)。

观察期间,观察组中 3 例患者血压降低(与用药前相比降幅达 30%以上),2 例患者心室率降低显著(与用药前相比降幅达 30%以上),但无窦性心动过

Table 1 Comparison of sedative and analgesic effects of the two groups($\bar{x}\pm s$)

Index	Experiment group	Control group	t/ χ^2	P
Ramsay sedation score	3.00 $\pm$ 1.00	3.00 $\pm$ 1.00	1.108 [#]	0.33
Quality of sedation(%)	82.50	82.20	1.282 [*]	0.307
Dosage of midazolam (mg/(kg.h))	0.06 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.04	-3.307 [#]	<0.001
VAS score	2.62 $\pm$ 1.02	5.90 $\pm$ 0.90	-3.648 [#]	<0.001
Awaking time(min)	35.00 $\pm$ 8.50	91.00 $\pm$ 11.00	-4.225 [#]	<0.001

缓病例出现,自主呼吸频率无明显变化;对照组患者4例出现血压下降,没有患者出现心室率显著降低,3例患者出现自主呼吸频率降低(与用药前相比降幅达30%以上)。两组比较,观察组中患者出现心室率降低的比率较大,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);对照组中患者出现自主呼吸频率降低的比率较大,与观察组比较差异有统计学意义($P<0.05$);但两组患者中出现血压降低的比率相仿,差异不具有统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

对于需要机械通气的患者而言,气管导管是强烈的伤害性刺激,即使患者没有明确的疼痛,大多数患者难以忍受,由此引发患者的恐惧、焦虑和不安,进而引发人机对抗,降低机械通气的效果,甚至出现呼吸机相关肺损伤以及意外拔管等,危及患者生命,因此镇静治疗对进行机械通气的患者来说是重要治疗措施。恶性肿瘤患者术后疼痛发生率较高,常因疼痛明显影响呼吸及咳嗽,因此可能还需要辅以合理镇痛。我们以往常用的丙泊酚及咪达唑仑等药物只有镇静作用,无镇痛效果,当临床需要达到镇痛效果的时候,需要另外应用镇痛药物。

右美托咪定是 α_2 肾上腺能受体激动剂,作用于脑干蓝斑核内的 α_2 肾上腺能受体引发并维持自然非动眼睡眠,产生“拟自然睡眠”的镇静作用,通过内源性促睡眠途径发挥镇静、催眠、抗焦虑作用效果,能显著减少咪达唑仑及丙泊酚等镇静药物用量,而且小剂量的右美托咪定无呼吸抑制作用;研究显示右美托咪定还具有镇痛效果,能减轻术后疼痛、减少阿片类药物用量、降低阿片类药物不良反应^[8-10],右美托咪定是目前唯一兼具镇静与镇痛效果的药物,有人称其镇静作用为“清醒镇静”(即患者处于较好的镇静状态下可以唤醒,同时无呼吸抑制作用),使

其在麻醉过程及ICU内得到了较广泛的应用。长时间用药(大于24h)与短期用药都比较安全,突然停药不会引起反跳性心动过速及高血压^[11];并且采用右美托咪定镇静方案能缩短患者在ICU的停留时间、减少机械通气时间、降低短期死亡率,但谵妄发生率与应用咪达唑仑者相似^[12];另有研究显示盐酸右美托咪定能降低血液中炎症因子水平,增强炎症细胞功效,对肾脏、心脏等器官功能起保护作用,以及抗心律失常等作用。临床用药过程中该药物最常见的不良反应为低血压、心动过缓、口干等。

本研究中纳入患者均为恶性肿瘤术后因各种原因出现肺内感染,最终导致呼吸衰竭,需要进行机械通气治疗患者。观察组应用右美托咪定联合咪达唑仑镇静方案,和传统的单独应用镇静药物咪达唑仑相比,取得了良好的镇静镇痛效果,并且咪达唑仑用量较对照组大幅降低,而且停药后患者恢复清醒时间较短,能缩短机械通气时间;虽然用药过程中有患者发生低血压及心室率降低(在右美托咪定给予负荷量期间比较明显),但可预计并可控,无不可逆转事件出现。有报道显示右美托咪定可引起严重窦性心动过缓,但经积极对症处理能恢复正常窦性心率。综上所述,恶性肿瘤术后发生肺内感染导致呼吸衰竭需进行机械通气的患者,给予右美托咪定联合咪达唑仑能够显著提高临床效果,达到满意的镇静镇痛作用。

本研究中纳入患者均为恶性肿瘤术后因各种原因出现肺内感染,最终导致呼吸衰竭,需要进行机械通气治疗患者。观察组应用右美托咪定联合咪达唑仑镇静方案,和传统的单独应用镇静药物咪达唑仑相比,取得了良好的镇静镇痛效果,并且咪达唑仑用量较对照组大幅降低,而且停药后患者恢复清醒时间较短,能缩短机械通气时间;虽然用药过程中有患者发生低血压及心室率降低(在右美托咪定给予负荷量期间比较明显),但可预计并可控,无不可逆转事件出现。有报道显示右美托咪定可引起严重窦性心动过缓,但经积极对症处理能恢复正常窦性心率。综上所述,恶性肿瘤术后发生肺内感染导致呼吸衰竭需进行机械通气的患者,给予右美托咪定联合咪达唑仑能够显著提高临床效果,达到满意的镇静镇痛作用。

参考文献:

- [1] Chinese Medical Association. Clinical guidelines: intensive care medicine. [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009. 129-152. [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. 129-152.]
- [2] Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, et al. Sedation in the intensive care unit: a systematic review [J]. JAMA, 2000, 30(283): 1451-1459.
- [3] Mantz J. Alpha2-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning [J]. Bailliere's Clin Anaesthesiol, 2000, 14(2): 443-448.
- [4] Zhang XJ, Xu X. Advances in the organ Protection of dexmedetomidine [J]. Basic Medical Sciences and Clinics,

- 2012,32(7):844-846.[张晓青,徐雪.右美托咪啶器官保护作用的研究进展 [J]. 基础医学与临床,2012,32(7):844-846.]
- [5] Anesthesiology Branch of Chinese Medical Association. Dexmedetomidine's clinical practice guidelines (2013)[J]. National Medical Journal of China,2013,93 (9):2775-2777. [中华医学会麻醉学分会.右美托咪啶临床应用指导意见(2013)[J].中华医学杂志,2013,93(9):2775-2777.]
- [6] Ramsay MA,Savage TM,Simpson BR,et al. Controlled sedation with alphaxalone[J].BMJ,1974,22(2):656-659.
- [7] Jensen MP,Karoly P,Braver S. The measurement of clinical pain intensity;a comparison of six methods [J]. Pain, 1986,27 (1):117-126.
- [8] Carollo DS,Nossaman BD,Ramadhani U. Dexmedetomidine;a review of clinical applications [J]. Curr Opin Anaesthesiol,2008,21(4):457-461.
- [9] Schnabel A,Meyer-Frießem CH,Reichl SU,et al. Is intra-operative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials[J].Pain,2013,154(7):1140-1149.
- [10] Szumita PM,Baroletti SA,Anger KE.Sedation and analgesia in the intensive care unit;evaluating the role of dexmedetomidine[J].Am J Health Syst Pharm,2007,64(1):37-44.
- [11] Gerlach AT,Murphy CV,Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults [J]. Ann Pharmacother,2009,43(12):2064-2074.
- [12] Fraser GL,Devlin JW,Worby CP,et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated,critically ill adults;a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. Crit Care Med, 2013, 41(9 Suppl 1):S30-S38.

《肿瘤学杂志》编委会名单

白 萍	柴可群	陈 明	陈 强	陈 奕	陈武科	陈振东	陈志坚	程向东
程书钧	程玉峰	狄小云	丁学强	杜向慧	范 云	范益民	方 军	方铨华
冯继锋	高 黎	高 明	高维实	葛明华	巩 平	郝希山	赫 捷	何 侠
何俏军	贺 文	胡国清	胡夕春	花亚伟	华海清	黄 韬	江泽飞	姜 敏
金 锋	兰胜民	郎锦义	冷怀明	李 光	李 佳	李力(桂)	李力(渝)	李 勇
李德川	李桂源	李金高	李树业	李苏宜	李晔雄	梁后杰	廖 宁	林 锋
林能明	凌志强	刘 健	刘 谦	刘 巍	刘继红	刘永煜	陆 舜	罗荣城
骆华伟	毛伟敏	马晋峰	马胜林	欧阳学农	潘宏铭	潘建基	庞学利	曲雅琴
任 军	任正刚	邵国良	邵钦树	邵志敏	沈敏鹤	盛修贵	宋 纯	宋 鑫
宋启斌	宋天强	苏 丹	孙建衡	汤 鹏	陶厚权	汪子伟	王 琳	王 实
王广舜	王建华	王健民	王杰军	王金华	王俊杰	王宁菊	王荣福	王天成
王锡山	王晓稼	王晓萍	王修身	王永胜	王远东	文小平	吴 扬	吴君心
吴万垠	吴新红	吴玉梅	伍 钢	夏良平	夏庆民	相加庆	谢 幸	谢 于
谢丛华	谢小明	熊建萍	熊墨年	徐 栋	徐 农	徐兵河	徐海苗	徐伟珍
徐笑红	许亚萍	杨 波	杨晓棠	杨学宁	杨尹默	姚 阳	叶 芳	叶盛威
余运贤	俞 华	俞 敏	臧荣余	曾 健	张 彬	张 瑾	张 鹏	张 平
张爱琴	张成武	张春燕	张贺龙	张红雁	张积仁	张瑾熔	张树才	张苏展
章雄文	赵舒薇	赵文华	郑 晓	郑树森	钟 军	钟海均	周 嘉	周 琦
周鑫明	朱 远	朱笕青	朱绍兴	朱小东	左文述			(按姓氏拼音排序)