

右美托咪定联合芬太尼镇静镇痛治疗 在冠脉架桥术后的应用研究

张立平^{1,3}, 杨永健², 张近宝¹, 张渝华¹,
蒋利¹, 郑曦³, 丁盛¹

(1. 成都军区总医院 心脏外科 ICU, 四川 成都 610083; 2. 成都军区总医院 心内科, 四川 成都 610083;
3. 泸州医学院研究生院, 四川 泸州, 646000)

摘要: 目的 研究右美托咪定联合芬太尼镇静镇痛治疗在冠脉架桥术后的作用。方法 选择2010年1月—2012年3月本院36例冠脉架桥患者,随机分为2组:咪达唑仑 $0.05\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ +芬太尼 $1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 组(M组),右美托咪定 $0.6\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ +芬太尼 $1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 组(D组)每组18例,2组分别于术后入ICU起开始用药,记录用药前和用药后4、8、12、24 h共5个时间段平均Ramsay镇静评分、心率、收缩压、舒张压、呼吸、脉搏氧饱和度(SpO_2),机械通气时间、ICU停留时间等指标。结果 2组在Ramsay镇静评分、收缩压、舒张压差异无统计学意义($P>0.05$),D组HR较M组有所下降,差异有统计学意义($P<0.05$),D组在机械通气时间及ICU停留时间明显短于M组,差异具有统计学意义($P<0.05$),尤其是D组较M组不易产生呼吸抑制作用,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 右美托咪定联合芬太尼是一种相对安全、有效的冠脉架桥术后的镇静镇痛剂。

关键词: 右美托咪定; 芬太尼; 咪达唑仑; 呼吸抑制

中图分类号: R 541.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2013)03-032-04 DOI: 10.7619/jcmp.201303010

Sedation and analgesia effect of dexmedetomidine plus Fentanyl in patients with postoperative coronary artery bypass grafting

ZHANG Liping^{1,3}, YANG Yongjian², ZHANG Jinbao¹, ZHANG Yuhua¹,
JIANG Li¹, ZHENG Xi³, DING Sheng¹

(1, 2 General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu, Sichuan 610083;
3. Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan, 646000)

ABSTRACT: Objective To study sedation and analgesia the effect of dexmedetomidine plus fentanyl in patients with postoperative coronary artery bypass grafting. **Methods** Thirty-six patients selected from January 2010 to March 2012 undergoing coronary artery bypass grafting were randomly divided into midazolam and fentanyl group (group M, $n=18$) and dexmedetomidine and fentanyl group (group D, $n=18$). Group M was administered midazolam $0.05\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ plus fentanyl $1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$, and group D dexmedetomidine $0.6\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ plus fentanyl $1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. The clinical data including Ramsay scale, heart rate (HR), respiratory rate (RR), SBP, DBP and pulse blood oxygen degree of saturation (SpO_2) were recorded before drug administration, 4 h, 8 h, 12 h and 24 h after drug administration. Duration of mechanical ventilation and number of days in the intensive care unit were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in terms of Ramsay sedation scale, SBP and DBP between the two groups ($P>0.05$), HR of group D was lower than group M ($P<0.05$). Duration of mechanical ventilation and number of days in the intensive care unit in group D was significantly shorter than group M

收稿日期: 2012-12-20

通信作者: 丁盛, E-mail: dingsh100@sina.com

($P < 0.05$), and respiratory inhibition effect of group D was significantly better than group M ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine and fentanyl may be a safe and effective sedative and analgesic regimen for patients with postoperative coronary artery bypass grafting.

KEY WORDS: dexmedetomidine; fentanyl; midazolam; respiratory inhibition

对于冠脉架桥病人术后而言,充分的镇静镇痛对恢复健康非常重要。已有研究证实,剥脱睡眠将会对身体多个系统造成较大的影响。术后镇静镇痛可明显减少患者疼痛、焦虑、谵妄、呼吸机对抗和氧耗增加,并可促进睡眠,有助于调整睡眠和觉醒之间的平衡。右美托咪定作为一种镇静镇痛剂,在国外虽已应用10余年,但关于该药使用和疗效的研究近期几年才有报道,目前国内相关的研究还比较少。本研究通过临床随机对照研究,探讨右美托咪定联合芬太尼镇静镇痛治疗在冠脉架桥术后监护中的作用。

1 资料方法

1.1 一般资料

收集本院2010年1月—2012年3月收治的冠心病患者36例,入选标准:①符合临床表现,且冠脉造影已确诊;②术前均无明显呼吸疾患,肝肾功能正常;③既往无长期应用镇静药物史,无慢性疼痛病史。排除标准:①美托咪定或其他本研究用药过敏者;②严重肝肾疾患者;③妊娠及哺乳期妇女者;④严重心脏传导阻滞且未安装起搏器患者;⑤心功能严重失代偿患者。按照随机单盲的原则将患者分为D组和M组,D组18例,其中男10例,女8例;年龄(58.6 ± 11.4)岁;体质量(65.5 ± 18.3) kg。M组18例,男9例,女9例;年龄(60.2 ± 13.5)岁;体质量(63.4 ± 16.9) kg。2组患者年龄、性别、体质量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

M组:采用咪达唑仑 $0.05 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ +芬太尼 $1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续微量泵入。D组:右美托咪定 $0.6 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ +芬太尼 $1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续微量泵入。盐酸右美托咪定注射液规格:2 mL:200 μg /支(商标名:艾贝宁,江苏恒瑞医药股份有限公司)。枸橼酸芬太尼注射液规格:2 mL:0.1 mg/支(宜昌人福业有限责任有限公司)。所

有患者入ICU起停用在术中所有的镇静镇痛药,均应用上述药治疗,均不使用负荷剂量。2组根据患者镇静镇痛情况,必要时可按相同比例适当增加用药剂量,并严密监测。

按Ramsay评分标准镇静分级对患者的镇静状态进行评估。1级:清醒,不安或烦躁;2级:安静合作;3级:嗜睡,仅对命令有反应;4级:睡眠状态,可唤醒;5级:对唤醒反应迟钝;6级:深睡,对呼唤无反应。镇静目标一般以2~4级为宜。

2组分别于术后入ICU起开始用药,记录用药前和用药后4、8、12、24 h共5个时间段平均的Ramsay镇静评分、心率、收缩压、舒张压、呼吸、脉搏氧饱和度(SpO_2),机械通气时间、ICU停留时间等指标。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测量设计的方差分析,组间资料的比较采用成组 t 检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2组患者性别、年龄、体质量等差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组患者临床资料比较

组别	n	男/例	女/例	年龄/岁	体质量/kg
M组	18	9	9	60.2 ± 13.5	63.4 ± 16.9
D组	18	10	8	58.6 ± 11.4	65.5 ± 18.3

2组患者用药前SBP、DBP、HR差异无统计学意义($P > 0.05$)。给药后4、8、12、24 h,2组患者SBP、DBP、HR均较入ICU时有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),2组间SBP、DBP、Ramsay评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),D组HR较M组有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组组内,用药后各时间段患者SBP、DBP、HR、Ramsay评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表 2 2 组患者不同时间段平均血压、心率、Ramsay 评分指标变化($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	用药前	4 h	8 h	12 h	24 h
SBP/mmHg	M 组	138.8 ± 12.4	129.3 ± 8.7*	128.9 ± 8.6*	130.1 ± 9.9*	131.1 ± 19.2*
	D 组	142.5 ± 10.8	131.3 ± 12.8*	130.2 ± 12.6*	130.3 ± 11.4*	130.3 ± 12.9*
DBP/mmHg	M 组	91.8 ± 10.1	85.7 ± 10.9	84.9 ± 10.9	86.7 ± 7.7	86.2 ± 11.7
	D 组	93.2 ± 10.7	87.6 ± 9.5	86.9 ± 9.6	85.9 ± 8.5	84.4 ± 8.8
HR/(次/min)	M 组	85.5 ± 11.8	83.6 ± 7.6	82.4 ± 7.7	85.6 ± 7.5	85.3 ± 6.5
	D 组	79.3 ± 9.6	68.2 ± 7.5*	67.8 ± 7.5*	69.4 ± 8.6*	68.8 ± 6.4*
Ramsay 评分	M 组	3.7 ± 0.7	3.6 ± 0.5	3.6 ± 0.4	3.5 ± 0.4	3.0 ± 0.8
	D 组	3.6 ± 0.8	3.4 ± 0.7	3.3 ± 0.5	3.1 ± 0.6	2.9 ± 0.5

与同组用药前比较, * $P < 0.05$ 。

D 组较 M 组机械通气平均时间及 ICU 停留平均时间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者机械通气时间及 ICU 停留时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	机械通气平均时间/h	ICU 停留平均时间/d
M 组	18	24 ± 7	3.0 ± 1.5
D 组	18	18 ± 6*	1.9 ± 0.9*

注:与 M 组比较, * $P < 0.05$

2 组患者入 ICU 时均给予呼吸机支持,选择

适应性支持通气模式(ASV 模式),患者有自主呼吸时该模式可以显示出来,在镇静镇痛治疗过程中,M 组几乎均为呼吸机设定的控制呼吸,而 D 组一般均有自主呼吸。M 组较 D 组在呼吸机支持及拔管后(选择的患者一般争取在 12~24 h 拔管)RR 和 SpO₂ 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),D 组较 M 组对自主呼吸无明显抑制作用。见表 4。

表 4 2 组对呼吸的影响各时间段平均 RR 和 SpO₂ 比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	用药前	4 h	8 h	12 h	24 h
RR/(次/min)	M 组	17.5 ± 1.8	14.8 ± 1.8	14.5 ± 1.5	15.0 ± 5.0*	13.0 ± 3.0*
	D 组	18.0 ± 1.9	18.0 ± 2.0	17.0 ± 3.0	18.0 ± 4.0	18.0 ± 5.0
SpO ₂ /%	M 组	98.9 ± 0.7	96.2 ± 0.8	96.9 ± 0.9	93.2 ± 2.5*	94.5 ± 2.4*
	D 组	99.2 ± 0.8	98.6 ± 1.4	98.2 ± 1.8	98.4 ± 1.5	99.2 ± 1.3

与用药前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

镇静镇痛在心脏外科 ICU 中通常用来降低呼吸频率,缓解焦虑,减轻疼痛,促进睡眠。镇静镇痛已作为心脏外科 ICU 的常规治疗,以往常用的镇静镇痛药有咪达唑仑,吗啡、丙泊酚等,这些药单独应用或与另一种联合应用时最重要的不良反应为呼吸抑制。理想的镇静药应具有:①镇静的同时可被唤醒;②兼有镇痛、抗焦虑作用;③无蓄积作用;④对呼吸无抑制作用且血流动力学相对较稳定;⑤不引起恶心呕吐和便秘^[1]。右美托咪定是一种新型高选择性短效 α_2 受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑、抑制交感神经活动、减少应激和保护心肌等作用,镇静时可被唤醒且不影响自主呼吸,可以在用药期间拔管,减少拔管刺激对心血管功能的影响。此外,其降低血压、心率的副作用对冠心病等心血管患者反而存在一定益处^[2]。芬太尼镇痛作用较强,镇静作用较弱,且对呼吸抑制作用较小。在针对“右美托咪定

和咪达唑仑的安全与有效性对照研究”中,右美托咪定组比咪达唑仑组机械通气时间平均减少 44.6 h,在 ICU 中停留时间平均减少 1.8 d^[3],本研究结果与之基本相符。右美托咪定相比咪达唑仑等镇静药有潜在维持呼吸作用,对呼吸影响很小,且右美托咪定的治疗安全范围更大,超过推荐剂量的 1.5 倍给药,临床上不出现明显的呼吸抑制^[4]。右美托咪定不抑制呼吸驱动力,所以不影响机械通气病人的拔管撤机,基于这一点,右美托咪定可以在拔管后继续使用,而不必担心咪达唑仑等镇静药那样引起呼吸抑制^[5-6]。用右美托咪定的另一个潜在优势是抗交感作用,这种作用由激活具有抑制作用的外周交感神经 α_2 受体引起,对于冠状动脉疾病的患者,右美托咪定的心肌保护可能有益。有研究^[7]表明, α_2 受体激动剂可能改善有心梗风险患者的预后,大规模欧洲研究表明, α_2 受体激动剂可以显著降低血管手术后冠状动脉疾病导致的心源性死亡。

右美托咪定最常见的不良反应是低血压及心

动过缓。本研究结果显示:右美托咪定组虽可降低患者血压及心率,但在允许范围内,未出现严重不良反应。临床实验证实。对因严重冠心病而行冠脉架桥的病人,右美托咪定可以减少术中及术后高血压及心动过速的发生率,在心脏外科 ICU 中不影响器官的灌注情况下,尽量使血压及心率保持在一个相对稳定较低的水平,可以减少患者的氧耗,减少心脏术后的渗血,减少血流动力学的波动,对心脏术后病人有益,尤其对冠脉架桥术后病人非常有益。咪达唑仑说明书上标明在老年用药中 60 岁以上老人为高风险病人之列,但本科冠脉架桥术后病人多为 60 岁以上,而右美托咪定老年患者药代动力学特性不随年龄而改变,故 60 岁以上冠脉架桥术后病人可选择右美托咪定镇静镇痛。对于右美托咪定用药时间,美国 FDA 规定在 ICU 中持续时间不超过 24 h,但有研究认为可以使用更长时间,许多长时间使用右美托咪定的医疗机构均未发现患者出现较大血流动力学不稳定或其他副作用^[8]。本科有许多患者使用右美托咪定时间超过 24 h,但未发现明显的不良反应。

综上所述,右美托咪定联合芬太尼较咪达唑仑+芬太尼同样有相同的镇静镇痛效果,但右美托咪定联合芬太尼可保持唤醒能力,且可以明显减少机械通气时间及 ICU 停留时间,对自主呼吸无明显抑制作用,使拔管更安全,并且右美托咪定轻度使血压及心率降低这一副作用,对冠脉架桥术后病人应该是有益的。总之,右美托咪定联合

芬太尼是一种相对安全、有效的冠脉架桥术后 ICU 的镇静镇痛剂,且无明显不良反应,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] MANTZ J. Alpha 2-adrenoceptor agonists analgesia, sedation Anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning [J]. *Bailliere Clin Anaesthesiol*, 2000, 14(2): 443.
- [2] Joostle E H, Muhly W T, Ibinson J W, et al. Acute hemodynamic changes after rapid intravenous bolus dosing of dexmedetomidine in pediatric heart transplant patients undergoing routine cardiac catheterization[J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(6): 1490.
- [3] Chrysostomou A, Constantinos M D, Filippo D, et al. Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery [J]. *Pediatric Critical Care Med*, 2006, 7(2): 126.
- [4] Jordan V S, Pousman R M, Sanford M M, et al. Dexmedetomidine overdose in the perioperative setting[J]. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(5): 803.
- [5] Sessler C N, Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU[J]. *Chest*, 2008, 133(2): 552.
- [6] Gomez-Vazquez M E, Hernandez-Salazar E, Hernandez-Jimenez A, et al. Clinical analgesic efficacy and side effects of dexmedetomidine in the early postoperative period after arthroscopic knee surgery[J]. *J Clin Anesth*, 2007, 19(8): 576.
- [7] Biccard B M, Goga S, de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Anaesthesia*, 2008, 63(1): 4.
- [8] Riker R R, Shehabi Y, Bokesch P M, et al. SEDCOM(Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients[J]. *JAMA*, 2009, 301(5): 489.

● 问 答

问:消化性溃疡的抗感染治疗的药物选择?

答:消化性溃疡与幽门螺杆菌感染有关,有资料表明 95% 以上的十二指肠溃疡及 80% 以上胃溃疡病人有幽门螺杆菌感染,对幽门螺杆菌的治疗要达到根除的目的。目前认为根除的标准是:停药 1 个月后仍无幽门螺杆菌,两块胃窦活组织的细菌培养和病理组织学染色均无幽门螺杆菌。长期随访,连续 2 次呼吸试验阴性,加上抗体滴度下降持续 1 年以上。

根治幽门螺杆菌常用以下几种方案:(1)质子泵抑制剂(英文缩写“PPI”,如奥美拉唑、兰索拉唑等)+两种抗生素:PPI 标准剂量+阿莫西林 0.1 g+克拉霉素 0.5 g,均 1 日 2 次,1 周为一个疗程;PPI 标准剂量+阿莫西林 1.0 g+甲硝唑 0.4 g,均 1 日 2 次,1 周为一个疗程;PPI 标准剂量+甲硝唑 0.4 g+克拉霉素 0.25 g,均 1 日 2 次,1 周为一个疗程。

(2)丽珠胃三联:由铋剂(丽珠得乐)+两种抗生素组成,是目前根治幽门螺杆菌的有效方案。铋剂标准剂量+阿莫西林 0.5 g+甲硝唑 0.4 g,均 1 日 2 次,1 周为一个疗程;铋剂标准剂量+克拉霉素 0.25 g+甲硝唑 0.4 g,均 1 日 2 次,1 周为一个疗程。

——摘自:王虹,王彤.临床抗菌药物合理使用提要.江苏科技出版社,2009.