

• 专家论坛 •

右美托咪啉在重症监护病房中的应用

黄青青

【关键词】 右美托咪啉；重症监护病房；镇静；镇痛

镇静镇痛是医院重症监护病房(ICU)危重患者尤其是机械通气患者的基本治疗措施,理想和适度的镇静镇痛可缩短机械通气时间、住ICU时间和住院时间^[1-2]。在ICU达到满意的镇静镇痛效果可以选择多种药物,包括阿片类、苯二氮草类、巴比妥类、丙泊酚和抗精神病类药物。右美托咪啉(Dexmedetomidine)是一种新的ICU镇静镇痛药物,它不是阿片类,也不是苯二氮草类,1999年美国食品与药品监督管理局(FDA)批准其用于ICU机械通气患者最初24h的镇静,国内最近才开展临床Ⅱ期研究。

1 右美托咪啉的药理学

右美托咪啉是一种新型的高选择性 α_2 肾上腺素能受体(α_2 -AR)激动药,为咪唑类衍生物。与同属 α_2 -AR激动药的可乐定相比,右美托咪啉对 α_2 受体的选择性($\alpha_2:\alpha_1$ 为1620:1)远高于可乐定($\alpha_2:\alpha_1$ 为220:1),而右美托咪啉在体内的活性也强于可乐定(3:1)^[3-4]。

蓝斑核是 α_2 受体密度最高区域之一,是大脑中最主要的去甲肾上腺素能神经核团,负责许多重要脑功能的调控(觉醒、睡眠、焦虑及伤害性神经传导等)。蓝斑核是右美托咪啉产生镇静、催眠和抗焦虑作用的关键部位,其主要作用机制为抑制中枢神经突触前与突触后去甲肾上腺素(NE)释放,降低突触后膜的兴奋性。右美托咪啉的镇痛作用理论上是通过激动 α_2c 受体亚型与阿片类药物产生协同作用和可能激动脊髓后角 α_2 受体,抑制感觉神经递质(如P物质)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。

右美托咪啉的起效时间约15min,持续输注1h达到峰浓度;具有双相半衰期,分布半衰期约6min,消除半衰期约2h。右美托咪啉具有高蛋白结合力(94%)和较大的分布容积(1.33L/kg)^[5],其主要代谢途径为咪啉环上直接发生糖苷化,细胞色素P450酶系起氧化和还原作用。右美托咪啉大部分由肝脏代谢,在轻、中、重度肝损伤患者中,其平均清除率分别为74%、64%和53%,因此,对肝损伤的患者需适当减量。对肾功能不全患者的药代动力学研究显示,无须调整右美托咪啉剂量^[6]。

2 右美托咪啉在ICU中的镇静与镇痛

2.1 右美托咪啉在ICU的镇静:ICU镇静治疗的靶目标是希望患者处于合作睡眠状态,即能唤醒和完成指令动作,便于病情观察和神经功能评估。右美托咪啉的潜在优势在于达到靶目标镇静的同时,患者能在刺激下被唤醒,减少其他镇静药物的使用量。这一特点近期在一些临床研究中得到了证实。依照FDA推荐右美托咪啉用于ICU机械通气患者最初

24h镇静,首次剂量 $1\mu\text{g}/\text{kg}$,推注时间 $>10\text{min}$,维持剂量 $0.2\sim 0.7\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。大规模的临床研究主要集中在右美托咪啉与丙泊酚镇静作用的比较方面^[7-10]。一项前瞻性随机对照研究(RCT)中将401例术后患者分为右美托咪啉+丙泊酚组与丙泊酚组,维持Ramsay镇静评分(RSS) ≥ 3 分,评价两组丙泊酚的用量。结果显示:24h时右美托咪啉组丙泊酚的用量明显减少[(71.6 \pm 17.5)mg比(513.2 \pm 55.6)mg, $P<0.001$]^[10]。Herr等^[8]对心脏外科术后295例患者的一项多中心研究显示,右美托咪啉和丙泊酚均可使RSS维持在 ≥ 3 分、拔管后RSS ≥ 2 分,两组平均拔管时间相似。Triltsch等^[11]、Elbaradie等^[12]的RCT用脑电双频指数(BIS)监测评价镇静深度,BIS是应用非线性相位锁定原理对原始脑电波形进行处理的一种方法,其变量是通过多变量数学回归方程计算产生的,能很好反映意识状态。结果右美托咪啉和丙泊酚两组均能在较高BIS值的同时获得足够的镇静;两组间拔管时间和不良事件无明显差异。

ICU镇静治疗中往往需要长时间的镇静(通常 $>24\text{h}$),针对这一特点,临床开始对右美托咪啉长时间镇静的安全性进行了一些研究。Venn等^[13]对内科ICU患者使用右美托咪啉的研究显示,平均使用时间33h,在静脉输注负荷量($1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)时,有4例患者出现低血压,1例终止试验。Riker等^[14]报道了一项5个国家68家ICU从2005年至2007年375例患者的RCT,观察使用 $\geq 72\text{h}$ 的右美托咪啉($n=244$)在机械通气患者镇静治疗中的有效性和安全性;对照组应用咪唑安定($n=122$)。结果发现:两组患者达到预计满意RSS分值的时间百分比无差异;右美托咪啉拔管时间比咪唑安定缩短 1.9d (3.7d比5.6d, $P=0.01$),ICU停留时间无差异。另一项纳入85例患者的综合ICU的多中心研究中对右美托咪啉+咪唑安定和丙泊酚进行了比较,使用时间 $\geq 24\text{h}$,但不超过72h,结果显示:在长时间镇静治疗中,右美托咪啉同样能达到维持RSS满意的镇静水平,没有出现深度镇静的情况,右美托咪啉不增加住ICU的时间^[15]。当然右美托咪啉长时间镇静的安全性问题还有待进行大规模的临床研究。

2.2 右美托咪啉在ICU的镇痛: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、药物依赖等副作用使其在临床应用中受到了一定的限制。右美托咪啉在达到镇静水平的同时能使吗啡的用量减少,产生镇痛作用。研究显示,单独使用右美托咪啉产生的镇痛作用不足,但能减少机械通气患者阿片类镇痛药的用量^[8,11,16-17]。Venn等^[16]的研究表明,与丙泊酚组比较,右美托咪啉组镇痛剂使用量减少50%,而两组呼吸频率、二氧化碳分压(PCO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、pH值无明显差异。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.10.002

作者单位:650101 云南,昆明医学院附属二院 SICU

Email:hqq56@yahoo.com.cn

Arain 等^[17]、Martin 等^[10]的研究也得到同样的结果。

3 右美托咪啶在小儿中的应用

虽然 FDA 没有推荐右美托咪啶应用在 <18 岁的患者,但也不断有用在麻醉科和 ICU 患儿的报告。有部分前瞻性和回顾性的研究主要探讨了右美托咪啶在小儿(2 d~17 岁)应用中的药代动力学、药物有效性和安全性、使用剂量与方法等问题。Tobias 等^[18 22]、Hammer 等^[23]、Finkel 等^[24-25]的临床研究显示,右美托咪啶可在 ICU 机械通气患儿治疗中作为单独和辅助镇静用药;由于其对呼吸抑制作用轻也用于其他无创检查的镇静。在机械通气患儿,右美托咪啶的负荷剂量为 0.5~1.0 μg/kg,推注时间 >10 min,维持滴速在 0.2~0.5 μg·kg⁻¹·h⁻¹,右美托咪啶 0.5 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 的效价相当于咪唑安定 0.22 μg·kg⁻¹·h⁻¹,右美托咪啶对小儿的副作用与成人相似,主要是血压降低和心动过缓。Czaja 和 Zimmerman^[26]对 2003 年至 2005 年的 121 例 ICU 机械通气患儿进行了回顾性观察显示,平均年龄 36 个月(2 个月~18 岁),在吗啡镇痛基础上使用咪唑安定和咪唑安定联合右美托咪啶镇静,结果显示:右美托咪啶的平均用量为 0.55 μg·kg⁻¹·h⁻¹(0.15~0.70 μg·kg⁻¹·h⁻¹),平均用药时间为 25.8 h(20 min~60 h),24 h 内咪唑安定和吗啡的使用量分别减少 42% 和 36%,在使用右美托咪啶时低血压和心动过缓 33 例(27.3%),停用 12 例(9.9%)。该研究提示,右美托咪啶可以减少镇痛药和其他镇静药的用量。

4 谵妄

谵妄可以发生在 ICU 的许多危重患者中^[27-28],包括激动型、安静型和混合型谵妄。急性谵妄临床上很难区别类型,所推荐的治疗药物,如苯二氮卓类和阿片类均有增加谵妄的风险^[29-31]。最近陆续发表了一些有关对右美托咪啶治疗后谵妄发生率的研究,Maldonado 等^[32]的 RCT 显示,右美托咪啶或异丙酚/苯二氮卓类对心脏术后患者镇静时,谵妄发生率为 3% 和 50%。Riker 等^[14]在对 ICU 患者的研究中发现,应用右美托咪啶、咪唑安定的谵妄发生率为 54.0% 和 76.6%。右美托咪啶的抗谵妄作用机制不很清楚,有研究认为,镇静药物与 γ-氨基酪酸(GABA)受体的相互作用在谵妄发生中有一定作用^[33]。右美托咪啶能减少 GABA 类药物(包括苯二氮卓类和异丙酚)用量,可能是其降低谵妄发生率的机制。

5 副作用

右美托咪啶的优势是避免了其他镇静药物的副作用,但对心脏有双相作用^[34],即早期血管收缩,引起心动过缓和高血压,主要机制是激活血管平滑肌细胞突触后 α2B 受体的效应^[6]。这一升压作用是短暂的,当药物通过血脑屏障后可产生持久降压,其机制是由于作用于心血管调节中枢,降低交感神经紧张度,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^[34-35]。Martin 等^[10]在 401 例使用右美托咪啶患者中发现有低血压(30%)、高血压(12%)、呕吐(11%)、心动过缓(9%)、低氧(4%)等副作用。在 Riker 等^[14]的多中心、临床 RCT 报道中,观察了使用时间 ≥72 h 右美托咪啶(n=244)的机械通气患者镇静治疗的有效性和安全性,对照组为咪唑安定(n=122)。结果显示,右美托咪啶组和对照组心动过缓发生率为 42.2% 和 18.9%(P=0.01),心动过速为 25.4% 和 44.3%(P=0.001),高血压为 18.9% 和 29.3%

(P=0.001)。严重的心动过缓和心律不齐与右美托咪啶输入的速度有关^[10]。研究证实右美托咪啶有轻微的呼吸抑制作用(<1%),可轻微降低静息分钟通气量以及增加呼气末二氧化碳分压,对呼吸的影响作用比阿片类药物轻得多,对阿片类药物呼吸抑制作用无协同作用。右美托咪啶禁用于射血分数 <0.30、房室传导阻滞和窦性停搏的患者。

6 结语

对于 ICU 机械通气患者,右美托咪啶、苯二氮卓类和异丙酚治疗在达到镇静深度方面无明显差异;与苯二氮卓类比较,右美托咪啶机械通气时间更短,谵妄的发生率减少。右美托咪啶最显著的副作用是心动过缓。由于重症患者的睡眠结构受到干扰,或多或少都有睡眠剥夺的情况存在。有假说认为,睡眠剥夺是导致 60%~80% 气管插管患者出现谵妄的原因,而右美托咪啶的可唤醒镇静具有“拟自然睡眠”的状态。当然,右美托咪啶的有效性和安全性还需要更多、更完善的研究来进一步证实。

参考文献

- [1] 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: 119-141.
- [2] Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, et al. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA*, 2000, 283: 1451-1459.
- [3] Hayashi Y, Maze M. Alpha2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993, 71: 108-118.
- [4] Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists, their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*, 1999, 54: 146-165.
- [5] Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*, 2000, 59: 263-268.
- [6] Maze M, Scarfini C, Cavaliere F. New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Clin*, 2001, 17: 881-897.
- [7] Venn RM, Bryant A, Hall GM, et al. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth*, 2001, 86: 650-656.
- [8] 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: 576-584.
- [9] Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth*, 2001, 87: 684-690.
- [10] Martin E, Ramsay G, Mantz J, et al. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*, 2003, 18: 29-41.
- [11] Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase I study. *Crit Care Med*, 2002, 30: 1007-1014.
- [12] Elbaradie S, El Mahalawy FH, Solyman AH. Dexmedetomidine vs. propofol for short-term sedation of postoperative mechani-

- cally ventilated patients. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2004, 16: 153-158.
- [13] Venn M, Newman J, Grounds M. A phase I study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 201-207.
- [14] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients; a randomized trial. *JAMA*, 2009, 301: 489-499.
- [15] Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 2009, 35: 282-290.
- [16] Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care*, 2000, 4: 302-308.
- [17] 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: 153-158.
- [18] Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children; dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J*, 2004, 97: 451-455.
- [19] Berkenbosch JW, Tobias JD. Development of bradycardia during sedation with dexmedetomidine in an infant concurrently receiving digoxin. *Pediatr Crit Care Med*, 2003, 4: 203-205.
- [20] Tobias JD, Berkenbosch JW. Initial experience with dexmedetomidine in paediatric-aged patients. *Paediatr Anaesth*, 2002, 12: 171-175.
- [21] Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Additional experience with dexmedetomidine in paediatric patients. *South Med J*, 2003, 96: 871-875.
- [22] Tobias JD. Dexmedetomidine to treat opioid withdrawal in infants following prolonged sedation in the pediatric ICU. *J Opioid Manag*, 2006, 2: 201-205.
- [23] Hammer GB, Philip BM, Schroeder AR, et al. Prolonged infusion of dexmedetomidine for sedation following tracheal resection. *Paediatr Anaesth*, 2005, 15: 616-620.
- [24] Finkel JC, Elrefai A. The use of dexmedetomidine to facilitate opioid and benzodiazepine detoxification in an infant. *Anesth Analg*, 2004, 98: 1658-1659.
- [25] Finkel JC, Quezado ZM. Hypothermia-induced bradycardia in a neonate receiving dexmedetomidine. *J Clin Anesth*, 2007, 19: 290-292.
- [26] Czaja AS, Zimmerman JJ. The use of dexmedetomidine in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, 10: 381-386.
- [27] Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*, 2004, 291: 1753-1762.
- [28] Marshall MC, Soucy MD. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care Nurs Q*, 2003, 26: 172-178.
- [29] Granberg Axell AI, Malmros CW, Bergbom IL, et al. Intensive care unit syndrome/delirium is associated with anemia, drug therapy and duration of ventilation treatment. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46: 726-731.
- [30] Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al. Delirium in an intensive care unit; a study of risk factors. *Intensive Care Med*, 2001, 27: 1297-1304.
- [31] Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*, 2006, 104: 21-26.
- [32] Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*, 2009, 50: 206-217.
- [33] Ray T, Tobias JD. Dexmedetomidine for sedation during electroencephalographic analysis in children with autism, pervasive developmental disorders, and seizure disorders. *J Clin Anesth*, 2008, 20: 364-368.
- [34] Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology*, 2000, 93: 1345-1349.
- [35] Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr, Thistlethwaite PA. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology*, 2004, 100: 738-739.

(收稿日期: 2010-08-11)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

美国加利福尼亚州中心儿童医院儿科急诊的休克临床病例谱

美国科研人员为了描述近 8 年在儿科急诊中休克或进展性休克的临床病例谱, 选择 1998 年 9 月至 2006 年 9 月美国加利福尼亚州中心儿童医院所有小儿休克患者进行观察, 外伤所致者被排除在外。由 3 例小儿急救医学医师认证委员会运用标准化病例定义完成了一个结构合理明确的图谱, 同时对可信度区间进行监测。在 147 例休克病例中, 57% 的病例有发展为感染性休克的潜在生理机制, 有 45% 的病例病原体被确定, 24% 的病例原因为肠胃炎低容量性休克、代谢性疾病、紧急外科手术或出血, 5% 的病例为心源性休克, 插管和升压药的使用分别占 41% 和 21%。在急诊室中休克初期无明显临床迹象占 14%, 其中将近一半发生于使用抗菌药物或腰椎穿刺后。整体病死率为 6%, 其中 5% 发生于感染性休克。儿科急诊中休克患者的病死率很高, 在 147 例病例中, 有 21 例由无休克临床迹象恶化出现急诊定义的休克临床表现。

韩晓春, 编译自《*Pediatr Emerg Care*》, 2010, 26: 622-625; 胡森, 审校

应用 α2 受体激动剂可减少脓毒性休克患者血管加压药的用量

脓毒性休克患者应用血管加压药时存在升压效果不明显的问题。以往研究证明, 应用一氧化氮(NO)抑制剂或低剂量类固醇激素对恢复血管反应性有一定的效果, 血管低反应性可导致难治性休克或死亡, 与 α1 肾上腺素能受体下调有关。最近法国学者研究证明, 在应用血管加压药治疗脓毒性休克的同时应用 α2 受体激动剂(如可乐定、右美托咪啶), 可减少维持动脉压的血管加压药需求量; 其机制可能与 α2 受体激动剂可减少内源性儿茶酚胺类物质释放, 血浆儿茶酚胺类物质浓度下降引起 α1 肾上腺素能受体的上调有关, 从而使血管加压药用量减少。研究人员用脓毒性休克大鼠实验证明, 应用 α2 受体激动剂可改善血管反应性, 从而得出结论: 脓毒性休克时联合应用 α2 受体激动剂可减少血管加压药的用量, 改善治疗结果。

刘先奇, 编译自《*Med Hypotheses*》, 2010-09-02(电子版); 胡森, 审校