

· 论著 ·

丙泊酚持续镇静在连续性静-静脉血液透析滤过患者中的应用

张海涛 程少文 彭磊 吴国平 梁巨雄 符集伟 王光宇 陈泽俊 吕传柱

【摘要】 目的 观察丙泊酚持续镇静在连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)患者中的疗效。方法 回顾性分析海南医学院附属医院急诊重症监护病房(ICU)2009年4月至2011年6月使用丙泊酚持续镇静的74例患者的临床疗效,其中并发急性肾功能不全需要进行CVVHDF者26例,其他不需进行CVVHDF的危重患者48例,对比分析两组患者丙泊酚的持续给药时间、药物总剂量、清除率及苏醒时间;同时监测26例行CVVHDF治疗者回路流入侧和流出侧的丙泊酚血药浓度。**结果** 与非CVVHDF组比较,CVVHDF组丙泊酚持续镇静需要更长的给药时间(h:298.37±28.73比173.44±17.27, $P<0.05$)和更大的给药剂量(g:35.89±0.76比21.82±0.62, $P<0.05$);而CVVHDF组和非CVVHDF组丙泊酚持续给药后2、6、24h的药物清除率(ml/min, 2h:13.85±1.15比14.41±1.21, 6h:5.92±0.52比6.32±0.59, 24h:4.75±0.41比5.33±0.45)及苏醒时间(min:8.89±1.46比8.47±1.37)比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。26例CVVHDF患者给予丙泊酚持续镇静后CVVHDF回路流入侧和流出侧的丙泊酚血药浓度无明显变化。**结论** 与非CVVHDF患者相比,CVVHDF患者使用丙泊酚时需要更大的给药剂量和更长的持续给药时间才能维持其良好的镇静作用,但两组对丙泊酚的清除率相同,都能够维持稳定的血药浓度,不会影响患者苏醒,且无并发症发生。

【关键词】 丙泊酚; 镇静; 血液透析

Application of propofol sedation in patients undergoing continuous venous-venous haemodiafiltration

ZHANG Hai-tao, CHENG Shao-wen, PENG Lei, WU Guo-ping, LIANG Ju-xiong, FU Ji-wei, WANG Guang-yu, CHEN Ze-jun, LÜ Chuan-zhu. Department of Emergency, Hospital of Hainan Medical University, Haikou 571102, Hainan, China

Corresponding author: LÜ Chuan-zhu, Email: luchuanzhu@emss.cn

【Abstract】 **Objective** To study the use of propofol sedation in patients undergoing continuous venous-venous haemodiafiltration (CVVHDF) and assess the curative effects. **Methods** A retrospective study was conducted. Data from 74 patients with continuous sedation of propofol in emergency intensive care unit (ICU) from April 2009 to June 2011 were analyzed. There were 26 cases suffering from acute renal failure in CVVHDF group and 48 critical cases in non-CVVHDF group. Propofol administration duration, dose, the clearance rate and the average recovery time in both groups were analyzed, and plasma concentrations of propofol at inflow side and outflow side of CVVHDF circuit in 26 patients with CVVHDF were determined. **Results** Compared with non-CVVHDF group, it took a longer administration time (hours: 298.37±28.73 vs. 173.44±17.27, $P<0.05$) and higher dose (g: 35.89±0.76 vs. 21.82±0.62, $P<0.05$) in CVVHDF group. There were no statistical significances on clearance rate at 2, 6, 24 hours after administration (ml/min, 2 hours: 13.85±1.15 vs. 14.41±1.21, 6 hours: 5.92±0.52 vs. 6.32±0.59, 24 hours: 4.75±0.41 vs. 5.33±0.45) and recovery time (minutes: 8.89±1.46 vs. 8.47±1.37) between CVVHDF and non-CVVHDF groups (all $P>0.05$). Plasma concentrations of propofol at inflow side and outflow side of CVVHDF circuit were not different after propofol administration in 26 CVVHDF patients. **Conclusions** Compared with patients in non-CVVHDF group, the patients who received propofol in CVVHDF required higher total dosage and longer delivery time to maintain a good sedation. In both two groups clearance rate of propofol and maintenance of a stable blood concentration were the same. The use of a proper dose of propofol in CVVHDF did not affect wake up time of the patients, there were no complications.

【Key words】 Propofol; Sedation; Haemodiafiltration

丙泊酚是一种短效的静脉麻醉药,由于其具有半衰期短、体内无蓄积、停药后苏醒快、并发症少等优点,常用于心脏外科^[1]、重症颅脑外伤^[2-3]以及其他外伤患者^[4]手术的持续镇静中。回顾性对比分析丙

泊酚持续镇静在重症监护病房(ICU)行连续性静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)与非CVVHDF患者的临床疗效,现将结果总结如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料:选择2009年4月至2011年6月本院急诊ICU需人工呼吸管理而使用丙泊酚持续镇静的患者74例,其中CVVHDF组(指并发急性肾功能不全等需要进行CVVHDF者)26例,非CVVHDF

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2013.07.009

基金项目:国家自然科学基金(81060160)

作者单位:570102 海口,海南医学院附属医院急诊科

通信作者:吕传柱, Email: luchuanzhu@emss.cn

组(未出现肾功能不全无需行 CVVHDF 者)48 例;烧伤 8 例,中毒 2 例,交通事故外伤 13 例,其他外伤 9 例,循环系统疾病 11 例,呼吸系统疾病 17 例,消化系统疾病 3 例,脑血管系统疾病 7 例,重症感染 1 例,其他 3 例。两组患者性别、年龄、体质量等比较均无明显差异,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,所有治疗获得患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法:所有患者以丙泊酚 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续镇静,最佳的镇静目标是 Ramsay 分级 II 或 III 级^[5](Ramsay 镇静分级标准见表 1)。CVVHDF 组中,急性少尿性肾功能不全 11 例,非少尿性肾功能不全 15 例。CVVHDF 组采用 Seldinger 技术经股静脉建立血管通路,使用日本东宝-520 型血液净化器,滤过膜使用低通量醋酸纤维素膜透析器 C10(有效滤过面积 1.0 m^2),全部使用低分子肝素抗凝,尽可能保持活化凝血时间(ACT)在 $150 \sim 200 \text{ s}$,血流量保持在 $80 \sim 100 \text{ ml/min}$,置换液采用 Port 配方,置换量 2 L/h ,除水量平均 $50 \sim 100 \text{ ml/min}$ 。

表 1 Ramsay 镇静分级标准

分级	内容
I 级	患者焦虑和/或烦躁不安
II 级	患者安静合作,定向准确
III 级	患者仅对指令有反应
IV 级	患者入睡,轻叩眉间或大声呼唤反应敏捷
V 级	患者入睡,轻叩眉间或大声呼唤反应迟钝
VI 级	患者入睡,对刺激无反应

1.3 观察指标:丙泊酚持续给药时间、总剂量、清除率及苏醒时间。苏醒时间是指终止给药至患者对呼唤有睁眼反应、脱机后有自主呼吸的时间。CVVHDF 组患者每 24 h 采血 1 次进行末梢血象、肝肾功能、血清蛋白、电解质等测定,在给药后 2、6、24 h 测定 CVVHDF 回路流入侧和流出侧丙泊酚的血药浓度。

1.4 统计学分析:应用 SPSS 12.0 统计软件处理数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 2 结果显示:CVVHDF 组丙泊酚持续镇静较非 CVVHDF 组需要更长的给药时间和更大的总剂量(均 $P < 0.05$)。两组患者丙泊酚持续给药后 2、6、24 h 的药物清除率及苏醒时间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 3 结果显示:给药后 2、6、24 h CVVHDF 回路流入侧和流出侧丙泊酚血药浓度无明显变化。非

表 2 是否进行 CVVHDF 两组患者丙泊酚持续镇静的应用情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	丙泊酚持续		
		给药时间(h)	丙泊酚总剂量(g)	苏醒时间(min)
非 CVVHDF 组	48	173.44 ± 17.27	21.82 ± 0.62	8.47 ± 1.37
CVVHDF 组	26	298.37 ± 28.73^a	35.89 ± 0.76^a	8.89 ± 1.46

组别	例数	丙泊酚清除率(ml/min)		
		给药后 2 h	给药后 6 h	给药后 24 h
非 CVVHDF 组	48	14.41 ± 1.21	6.32 ± 0.59	5.33 ± 0.45
CVVHDF 组	26	13.85 ± 1.15	5.92 ± 0.52	4.75 ± 0.41

注:CVVHDF:连续性静-静脉血液透析滤过;与非 CVVHDF 组比较,^a $P < 0.05$

CVVHDF 患者在血压、呼吸、心率等方面未发现有明显的异常改变;CVVHDF 患者中有 1 例引起血压降低,1 例引起血压上升,但很快都得到了控制。

表 3 26 例 CVVHDF 患者给予丙泊酚持续镇静后不同时间点 CVVHDF 回路中血药浓度的变化($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	丙泊酚血药浓度(mg/L)	
		回路流入侧	回路流出侧
给药后 2 h	26	0.637 ± 0.143	0.618 ± 0.186
给药后 6 h	26	0.762 ± 0.151	0.747 ± 0.175
给药后 24 h	26	1.224 ± 0.248	1.198 ± 0.274

注:CVVHDF:连续性静-静脉血液透析滤过

3 讨论

CVVHDF 能够经血液缓慢、连续清除机体多余的水分和有害物质,调节内环境的稳定,还可以用来清除中小分子溶质,通过滤过膜吸附部分中大分子溶质^[6];同时对患者所用药物也具有一定的清除作用^[7],当患者出现肾功能不全时,药物及其代谢产物的排泄就会发生改变,体内的药物浓度和药理效应强度及持续时间将随之改变,即对药物的药代动力学和药效动力学产生影响^[8]。

重症患者由于存在严重的生理功能紊乱,且往往合用多种治疗手段,镇静是其中一个重要的治疗方法。但重症患者镇静药物的累积剂量大,药代/药效动力学不稳定,其镇静治疗更加强调“适度”,“过度”与“不足”都可能给患者带来损害^[9]。而丙泊酚是一种易调节、易导入且苏醒快的镇静药物,在重症患者中已经得到广泛的应用^[10-11]。丙泊酚还具有抗炎和免疫调理等非镇静作用,如抑制中性粒细胞的氧爆发效应,调节促炎/抗炎细胞因子平衡,抑制和清除氧自由基生成等^[12-13]。

在丙泊酚药代动力学方面已有研究报道^[14],但对于急性肾功能不全患者 CVVHDF 治疗中丙泊酚持续给药的有效性和药代动力学变化,尚需要进一

步研究。一般来说,丙泊酚的代谢产物无活性,在血液中无蓄积,不影响肝肾功能,只在高龄患者因排泄缓慢时有可能产生苏醒延迟。Albanese 等^[14]在人工呼吸的患者中持续给予丙泊酚发现,其排泄半衰期延长,与咪唑安定相比分布容积大,总体消除率快,血药浓度下降迅速,在血液中无蓄积。

本研究发现,与非 CVVHDF 患者对比,丙泊酚对施行 CVVHDF 患者持续镇静效果良好,但需要更长的持续给药时间及更大的给药剂量。给药时间延长,主要考虑重症患者需要长期人工呼吸管理,机械通气时进行充分镇静可以减轻患者气管内导管的不适和机械通气的人机不协调,以及紧张、焦虑引起强烈的应激反应。丙泊酚主要是在肝脏中与葡萄糖醛酸结合后从肾脏排泄。Aitkenhead 等^[15]发现,肾功能损害和肾功能正常的患者持续给予丙泊酚的剂量无差别,对肾功能也无影响。CVVHDF 主要用于全身功能状态欠佳、血流动力学不稳定的患者。Eddleston 等^[16]报道, CVVHDF 患者在维持一定镇静水平而丙泊酚剂量不变的情况下,丙泊酚持续给药时间只有 12 h,但作者未进行进一步长时间给药的研究。

另外,本研究还发现,两组患者丙泊酚的清除率和苏醒时间无明显差异,表明丙泊酚持续镇静用于 CVVHDF 患者是安全的,虽然给药剂量增加和持续给药时间延长,但丙泊酚在 CVVHDF 患者体内能够及时清除,不会过多地积蓄,而且不会影响患者的苏醒时间。

本研究还显示,施行 CVVHDF 24 h 内在回路流入测和流出侧丙泊酚的血药浓度无明显变化,这是由于丙泊酚属小分子物质,蛋白结合率较高,大分子的蛋白物质不能被滤出,故丙泊酚不受 CVVHDF 滤过的影响。而药物清除率 2 h 达最高,6 h、24 h 下降,可能与长期应用同一透析膜吸附,导致吸附力减弱,从而使清除质量下降有关。有研究发现,丙泊酚与咪唑安定相比对心血管影响较大,可引起血压降低、脉搏减慢^[17]。但本研究的非 CVVHDF 患者在血压、呼吸、心率等方面未发现明显异常改变。

综上,丙泊酚在 CVVHDF 患者中也能取得良好的镇静效果,能保持血药浓度稳定,无并发症发生;与非 CVVHDF 患者相比, CVVHDF 患者虽然需要更大的给药剂量和更长的持续给药时间,但对患者的苏醒无影响,能及时代谢清除,不会过多积蓄。因此,丙泊酚持续镇静能安全有效地用于 CVVHDF 患者。

参考文献

[1] Carrasco G, Cabré L, Sobrepere G, et al. Synergistic sedation with

propofol and midazolam in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. Crit Care Med, 1998, 26: 844-851.

[2] Farling PA, Johnston JR, Coppel DL. Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care. A preliminary report. Anaesthesia, 1989, 44: 222-226.

[3] Matta B, Menon D. Severe head injury in the United Kingdom and Ireland: a survey of practice and implications for management. Crit Care Med, 1996, 24: 1743-1748.

[4] Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, et al. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. Anesth Analg, 1998, 86: 1219-1224.

[5] Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J, 1974, 2: 656-659.

[6] 杨小波. 血液灌流联合血液滤过治疗重症急性胰腺炎. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18: 35-37.

[7] 赵双平, 郭娇, 艾宇航, 等. 连续性静-静脉血液滤过单用与联用血液灌流治疗多器官功能障碍综合征的临床疗效比较. 中国危重病急救医学, 2009, 21: 373-374.

[8] 杨晓津, 高秀清. 肾衰竭患者的用药监测及其临床意义. 中国危重病急救医学, 2010, 22: 489.

[9] 许继元, 李茂琴, 张舟, 等. 咪唑安定和丙泊酚联用对危重患者镇静-遗忘作用的研究. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 449-451.

[10] Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, et al. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. Intensive Care Med, 1997, 23: 1258-1263.

[11] Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, et al. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. Crit Care Med, 1997, 25: 33-40.

[12] 来源, 张锦, 韩宇. 异丙酚在感染性休克中的应用进展. 中国危重病急救医学, 2009, 21: 317-319.

[13] 吉祥, 曹书华. 异丙酚对失血性休克复苏大鼠应激激素和免疫平衡的影响. 中国危重病急救医学, 2009, 21: 278-281.

[14] Albanese J, Martin C, Lacarelle B, et al. Pharmacokinetics of long-term propofol infusion used for sedation in ICU patients. Anesthesiology, 1990, 73: 214-217.

[15] Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, et al. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. Lancet, 1989, 2: 704-709.

[16] Eddleston JM, Pollard BJ, Blades JF, et al. The use of propofol for sedation of critically ill patients undergoing haemodiafiltration. Intensive Care Med, 1995, 21: 342-347.

[17] Walder B, Elia N, Henzi I, et al. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. Anesth Analg, 2001, 92: 975-983.

(收稿日期: 2012-11-15) (本文编辑: 李银平)

• 广告目次 •

①深圳迈瑞公司 (封二)

②廊坊爱尔·炭肾 (插页)

③珠海健帆: 血液灌流器 (插页)

④德尔格: V500 呼吸机 (插页)

⑤北京谊安: VT5250 呼吸机 (插页)

⑥天津生化制药: 琥珀氢可 (插页)

⑦广东天普药业: 绿色方舟计划 (插页)

⑧天津红日药业: 血必净注射液 (插页)

⑨罗氏诊断产品(上海)有限公司: 血气分析仪 (插页)

⑩第一制药: 克倍宁 (封三)

⑪江苏新晨: 艾贝宁® 盐酸右美托咪定注射液 (封四)