

布托啡诺联合咪达唑仑对危重病机械通气患者 镇静镇痛效果的分析

章向成 臧奎 郭世光 惠亮亮 安旭生 尚福泰

(南京医科大学附属淮安第一医院 ICU, 江苏 淮安 223300)

【摘要】 目的 探讨布托啡诺与咪达唑仑联用在危重病患者机械通气中的镇静镇痛效果。**方法** 选择南京医科大学附属淮安第一人民医院 2012 年 1 月至 2013 年 12 月入住重症医学科(ICU)接受机械通气并镇静镇痛治疗的患者 58 例,根据镇静剂种类不同分为单用咪达唑仑组(30 例)和布托啡诺联合咪达唑仑组(联用布托啡诺组,28 例)。单用组按常规镇静方法首先静脉注射(静注)咪达唑仑 0.05~0.10 mg/kg 进行镇静诱导,随后用微量注射泵(微泵)持续泵入 0.05~0.15 mg·kg⁻¹·h⁻¹;联用组先静注布托啡诺 10 μg/kg 负荷剂量,随后用微泵持续泵入布托啡诺 10~20 μg·kg⁻¹·h⁻¹+咪达唑仑 0.05~0.15 mg·kg⁻¹·h⁻¹。采用 Ramsay 镇静分级,从镇静开始后每 1~2 h 评估 1 次,将两组患者的镇静深度维持在理想的 2~4 级。观察各组患者用药前后平均动脉压(MAP)、心率(HR)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)的变化,并记录镇静剂治疗情况。用视觉模拟评分(VAS)评估镇痛情况。**结果** 单用组与联用组患者用药前 MAP、HR、SpO₂ 比较差异无统计学意义[MAP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 121.3±6.2 比 118.6±8.7, HR(次/min): 129.5±14.1 比 125.5±16.3, SpO₂: 0.744±0.112 比 0.756±0.131, 均 $P>0.05$];用药后两组各指标均较用药前有明显改善,差异均有统计学意义[单用组 MAP(mmHg): 88.7±6.5 比 121.3±6.2, HR(次/min): 85.3±13.4 比 129.5±14.1, SpO₂: 0.937±0.056 比 0.744±0.112;联用组 MAP(mmHg): 82.6±7.3 比 118.6±8.7, HR(次/min): 89.6±14.7 比 125.5±16.3, SpO₂: 0.943±0.078 比 0.756±0.131; 均 $P<0.05$],且联用组改善的程度好于单用组。联用组药物起效时间和停药后清醒时间均较单用组明显缩短(min: 33.6±6.2 比 73.3±12.2, 71.8±19.3 比 103.5±30.1, 均 $P<0.05$),且不良反应发生率明显低于单用组(0 比 13.3%, $P<0.05$)。联用组 VAS 评分明显低于单用组(分: 8.4±1.2 比 2.4±0.8, $P<0.05$)。**结论** 布托啡诺联合咪达唑仑用于危重病机械通气患者有着良好的镇静镇痛效果,能提高机械通气患者的耐受性,减少药物不良反应发生率。

【关键词】 布托啡诺; 咪达唑仑; 危重病; 机械通气

An analysis of sedative and analgesic effects of butorphanol combined with midazolam on critically ill patients with mechanical ventilation Zhang Xiangcheng, Zang Kui, Guo Shiguang, Hui Liangliang, An Xusheng, Shang Futai. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Huaian No.1 Hospital of Nanjing Medical University, Huaian 223300, Jiangsu, China

Corresponding author: Shang Futai, Email: sft600606@163.com

【Abstract】 Objective To study the sedative and analgesic effects of butorphanol combined with midazolam on critically ill patients treated by mechanical ventilation. **Methods** Fifty-eight patients who received mechanical ventilation, sedation and analgesia in intensive care unit (ICU) of Affiliated Huaian No.1 Hospital of Nanjing Medical University from January 2012 to December 2013 were enrolled. The patients were divided into a single midazolam group (30 cases) and a combination of butorphanol and midazolam group (combination with butorphanol group, 28 cases) according to the difference in types of sedative. The sedation for patients in the single midazolam group was induced firstly by intravenous injection of 0.05–0.10 mg/kg midazolam and followed by continuous infusion of the same drug 0.05–0.15 mg·kg⁻¹·h⁻¹ with a micro injection pump. The patients in the combination with butorphanol group were given a loading dose of butorphanol 10 μg/kg and followed by continuous infusion of 10–20 μg·kg⁻¹·h⁻¹ butorphanol combined with 0.05–0.15 mg·kg⁻¹·h⁻¹ midazolam by a micro pump. The Ramsay anesthesia score and visual analogue scale (VAS) were used to evaluate the sedative and analgesic effects. According to the Ramsay score, the sedation depths of patients in the two groups were maintained at 2–4 grades, and reassessed every 1–2 hours. The mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and pulse blood oxygen saturation (SpO₂) were observed before and after the drug administration in two groups. **Results** There were no statistically significant differences in MAP, HR and SpO₂ between single midazolam group and combination with butorphanol group before treatment [MAP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 121.3±6.2 vs. 118.6±8.7, HR (bpm): 129.5±14.1 vs. 125.5±16.3, SpO₂: 0.744±0.112 vs. 0.756±0.131, all $P>0.05$]. Compared with those before treatment, after treatment, the above indexes in two groups were significantly improved, the differences being statistically significant [single midazolam group: MAP (mmHg) 88.7±6.5 vs. 121.3±6.2, HR (bpm) 85.3±13.4 vs. 129.5±14.1, SpO₂ 0.937±0.056 vs. 0.744±0.112; combination with

butorphanol group: MAP (mmHg) 82.6 ± 7.3 vs. 118.6 ± 8.7 , HR (bpm) 89.6 ± 14.7 vs. 125.5 ± 16.3 , SpO_2 0.943 ± 0.078 vs. 0.756 ± 0.131 , all $P < 0.05$], and the degree of improvement of the combination with butorphanol group was better than that of the single midazolam group. The initial acting time of drugs and the time awakening from anesthesia in the combination with butorphanol group were shorter significantly than those in the single midazolam group (minutes: 33.6 ± 6.2 vs. 73.3 ± 12.2 , 71.8 ± 19.3 vs. 103.5 ± 30.1 , both $P < 0.05$), and the incidence of adverse reaction was lower obviously than that in the single midazolam group (0 vs. 13.3%, $P < 0.05$). Furthermore, the score of VAS in the combination with butorphanol group was lower significantly than that in single midazolam group (8.4 ± 1.2 vs. 2.4 ± 0.8 , $P < 0.05$). **Conclusions** Butorphanol combined with midazolam for treatment of critically ill patients with mechanical ventilation is a very effective sedative method, which may improve the degree of patients' tolerance towards the measure and reduce the incidence of adverse reactions.

【Key words】 Butorphanol; Midazolam; Critically ill; Mechanical ventilation

重症加强治疗病房 (ICU) 危重病患者处于强烈的应激环境中,常出现焦虑、躁动、谵妄等一系列症状,尤其在患者行机械通气时,可导致器官功能受损,病情加重。甚至危及生命。镇静镇痛治疗可解除或减轻患者的焦虑、躁动等^[1],目前已成为 ICU 的常规治疗手段之一^[2]。布托啡诺是一种混合型阿片类受体激动与拮抗剂,具有镇静镇痛作用^[3],广泛应用于术后镇痛;咪达唑仑是苯二氮䓬类受体特异性激动剂,是 ICU 常用的镇静药物;而将两药联用治疗的报告较少。分析本院 ICU 58 例接受机械通气危重患者联用布托啡诺和咪达唑仑治疗的情况,报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择及排除标准:选择本院 2012 年 1 月至 2013 年 12 月入住 ICU、住院时间超过 24 h、接受机械通气并镇静镇痛治疗的患者;排除严重脑外伤、破伤风、癫痫及床旁侵入性操作时镇静治疗的患者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者家属知情同意。

1.2 一般资料:58 例患者中男性 39 例,女性 19 例;年龄 27 ~ 75 岁,平均 (50.3 ± 9.6) 岁;外科术后 16 例,多发伤 11 例,感染性休克 9 例,重症肺部感染 6 例,慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 6 例,心血管疾病 5 例,颅脑疾病 3 例,急性中毒 2 例。

1.3 病例分组及给药方法:将患者按随机数字表法分成单用咪达唑仑组 (30 例) 和布托啡诺联合咪达唑仑组 (联用布托啡诺组, 28 例)。所有患者在治疗原发病基础上及时建立人工气道进行机械通气,同时予以镇静镇痛治疗。

1.3.1 单用咪达唑仑组:首先静脉注射 (静注) 咪达唑仑 $0.05 \sim 0.10 \text{ mg/kg}$ 进行镇静诱导,然后改用微量注射泵持续泵入咪达唑仑 $0.05 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

1.3.2 联用组:首先静注布托啡诺 (江

苏恒瑞医药股份有限公司生产) $10 \mu\text{g/kg}$ 负荷剂量,然后微量泵持续泵入布托啡诺 $10 \sim 20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 联合咪达唑仑 $0.05 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

1.4 观察指标:观察患者用药前后 1 h 的平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)、脉搏血氧饱和度 (SpO_2) 水平;记录药物起效时间、停药后患者清醒时间及不良反应。用视觉模拟评分 (VAS) 评估镇痛情况。

1.5 镇静镇痛效果评估:采用 Ramsay 镇静分级评估镇静效果。1 级:患者焦虑,躁动不安;2 级:患者合作,清醒安静;3 级:患者仅对指令有反应;4 级:患者入睡,轻叩眉间,反应敏捷;5 级:患者入睡,轻叩眉间,反应迟钝;6 级:患者呈深睡眠或麻醉状态。维持理想的镇静深度 2 ~ 4 级,进行护理及其他操作前加深镇静。镇痛情况按 VAS 评估,镇静开始后每 1 ~ 2 h 评估 1 次。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 16.0 软件分析处理数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 (表 1):给药前两组患者性别、年龄、体质量、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、HR 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),有可比性。

2.2 两组患者镇静镇痛效果及不良反应的比较 (表 2):联用布托啡诺组患者药物起效时间、停药后清醒时间均较单用咪达唑仑组缩短,联用布托啡诺组 VAS 评分低于单用咪达唑仑组,不良反应发生率也较单用咪达唑仑组降低 (均 $P < 0.05$)。

表 1 两组患者基本资料比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评 分 (分, $\bar{x} \pm s$)	HR (次/min, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性				
单用咪达唑仑组	30	20	10	54.3 ± 9.9	63.3 ± 9.5	14.9 ± 4.6	113.2 ± 26.6
联用布托啡诺组	28	19	9	50.1 ± 8.3	60.9 ± 9.0	14.1 ± 5.5	118.3 ± 22.8

表 2 两组药物镇静效果比较

组别	例数 (例)	药物起效 时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	停药后清醒 时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	不良反应 发生率 (%)	VAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
单用咪达唑仑组	30	73.3 ± 12.2	103.5 ± 30.1	13.3	2.4 ± 0.8
联用布托啡诺组	28	33.6 ± 6.2 ^a	71.8 ± 19.3 ^a	0 ^a	8.4 ± 1.2

注:与咪达唑仑组比较,^a $P < 0.05$

2.3 两组患者用药前后 MAP、HR、SpO₂ 变化比较(表 3):两组患者用药前 MAP、HR、SpO₂ 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);用药后两组 MAP、HR 均较用药前降低,SpO₂ 较用药前升高(均 $P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 3 两组患者 MAP、HR、SpO₂ 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	MAP (mmHg)	HR (次/min)	SpO ₂
单用咪达唑仑组	用药前	30	121.3 ± 6.2	129.5 ± 14.1	0.744 ± 0.112
	用药后	30	88.7 ± 6.5 ^a	85.3 ± 13.4 ^a	0.937 ± 0.056 ^a
联用布托啡诺组	用药前	28	118.6 ± 8.7	125.5 ± 16.3	0.756 ± 0.131
	用药后	28	82.6 ± 7.3 ^b	89.6 ± 14.7 ^b	0.943 ± 0.078 ^b

注:与本组用药前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.05$

3 讨论

ICU 机械通气患者常因原发病、侵入性操作、气管插管、周围环境等因素而造成紧张、焦虑、烦躁,从而出现人机对抗、意外拔管等不良事件,加重了患者的氧耗和代谢,影响了疾病的治疗与预后。因此,适度镇静能有效减少危重病患者不适,消除焦虑,减轻机体应激反应,增加患者对气管内导管、机械通气的耐受^[4]。而镇静治疗是在有效镇痛的基础上实施的。合理的方案是 ICU 镇静镇痛治疗的关键^[5]。

酒石酸布托啡诺是一种混合型阿片类受体激动与拮抗剂,主要通过代谢产物激动 κ 受体,对 μ 受体激动和拮抗的双重作用来实现,具有良好的镇痛效果,镇痛效价是吗啡的 5~8 倍^[6],同时有一定的镇静作用^[7]。

咪达唑仑为苯二氮草类药物,具有较好的镇静、催眠、抗焦虑、肌肉松弛、抗惊厥作用,常用于 ICU 镇静治疗,用于 ICU 机械通气患者的安全性高,但对于老年患者可能会引起血压下降、心率减慢等不良后果^[8]。咪达唑仑长时间应用会导致蓄积,延长镇静效应和机械通气时间^[9-10]。

有研究显示,联合使用镇静剂可能比单一用药效果更理想,联用可减少各自用量、减轻不良反应,又可达到单一用药时同样的镇静深度^[11-12]。本研

究发现,单用咪达唑仑和布托啡诺联用咪达唑仑两组药物应用后 MAP、HR 较用药前明显降低,SpO₂ 较用药前明显升高,但单用咪达唑仑组用药前后比较 $P < 0.05$,而布托啡诺联用咪达唑仑组治疗前后比较 $P < 0.01$,提示布托啡诺联合咪达唑

仑能达到较好的镇静镇痛作用,且联用时镇静起效快、苏醒时间短、不良反应少,镇痛效果明显优于单用咪达唑仑组。

综上所述,布托啡诺和咪达唑仑联用于危重病机械通气患者能达到良好的镇静镇痛效果,镇静起效快、清醒时间短、不良反应发生率低,镇痛效果确切,能改善患者预后^[13],值得在 ICU 机械通气患者中推广应用。

参考文献

- [1] Sakata RK. Analgesia and sedation in intensive care unit [J]. Rev Bras Anesthesiol, 2010, 60 (6): 648-658, 360-365.
- [2] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (1): 263-306.
- [3] Sinha C, Kaur M, Kumar A, et al. Comparative evaluation of midazolam and butorphanol as oral premedication in pediatric patients [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2012, 28 (1): 32-35.
- [4] 廖品琥,王建荔. ICU 镇静研究和应用的近况 [J]. 国外医学(麻醉学与复苏分册), 2003, 24 (2): 125-128.
- [5] 赵栋,许媛,何伟,等. 脑电双频指数与镇静-躁动评分指导短期机械通气患者镇静治疗的随机对照研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (4): 220-223.
- [6] Warne LN, Beths T, Holm M, et al. Comparison of perioperative analgesic efficacy between methadone and butorphanol in cats [J]. J Am Vet Med Assoc, 2013, 243 (6): 844-850.
- [7] Sinha C, Kaur M, Kumar A, et al. Comparative evaluation of midazolam and butorphanol as oral premedication in pediatric patients [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2012, 28 (1): 32-35.
- [8] 刘志远,刘娟,杨桂才,等. 咪达唑仑为基础的短期镇静方案在 ICU 机械通气患者中的应用观察 [J]. 吉林医学, 2011, 32 (23): 4784-4786.
- [9] 周成杰,陈国忠,安敏飞. 丙泊酚、咪达唑仑和两者联用在机械通气短期镇静治疗中的比较 [J]. 浙江实用医学, 2009, 14 (6): 507-509.
- [10] 卢院华,陈志,杨春丽. 右美托咪定与咪达唑仑和丙泊酚镇静对重症患者预后影响的 Meta 分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, (2): 99-104.
- [11] 许继元,戴体俊. 镇静-遗忘治疗在危重病中的应用 [J]. 徐州医学院学报, 2007, 27 (4): 265-268.
- [12] 许继元,李茂琴,张舟,等. 咪达唑仑和丙泊酚联用对危重患者镇静-遗忘作用的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20 (8): 449-451.
- [13] 李健球,熊旭明,陈兴旺,等. 右美托咪定在急性呼吸窘迫综合征机械通气患者中的应用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (2): 79-82.

(收稿日期: 2015-03-17)

(本文编辑: 李银平)