

咪达唑仑联合右美托咪定在感染性休克患者机械通气期间的应用效果

朱蓉, 熊朝晖, 陈运良, 李蒙新, 王海全

(四川大学华西广安医院 麻醉科, 四川 广安, 638500)

摘要: **目的** 观察咪达唑仑联合右美托咪定在感染性休克患者机械通气期间的应用效果。**方法** 将135例行机械通气治疗的感染性休克患者随机分为咪达唑仑组、右美托咪定组和联合镇静组, 每组45例。在感染性休克常规治疗与机械通气基础上, 咪达唑仑组、右美托咪定组、联合镇静组分别采用咪达唑仑、右美托咪定、咪达唑仑联合右美托咪定的镇静治疗方案, 比较3组患者干预后1、6 h的Ramsay镇静量表(RSS)评分与生命体征、住院相关指标和预后情况。**结果** 干预后1 h, 右美托咪定组RSS评分高于咪达唑仑组、联合镇静组, 心率、呼吸频率、平均动脉压(MAP)低于咪达唑仑组、联合镇静组, 差异有统计学意义($P < 0.025$); 干预后6 h, 3组RSS评分、HR、呼吸频率、MAP比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。咪达唑仑组每日唤醒时间长于右美托咪定组、联合镇静组, 舒芬太尼镇痛用量大于右美托咪定组、联合镇静组, 差异有统计学意义($P < 0.025$); 3组患者机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。右美托咪定组患者不良记忆发生率高于咪达唑仑组, 差异有统计学意义($P < 0.025$); 3组谵妄、低血压、心动过缓发生率及28 d病死率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 咪达唑仑联合右美托咪定是感染性休克患者机械通气期间的良好镇静方案, 可缩短每日唤醒时间, 降低舒芬太尼镇痛用量, 且对血流动力学的影响较小, 不良事件发生率低。

关键词: 右美托咪定; 咪达唑仑; 感染性休克; 机械通气; 镇静

中图分类号: R 614.2; R 631 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)11-124-04 DOI: 10.7619/jcmp.20223579

Effect of midazolam and dexmedetomidine in patients with septic shock during mechanical ventilation

ZHU Rong, XIONG Zhaohui, CHEN Yunliang, LI Mengxin, WANG Haiquan

(Department of Anesthesiology, West China Guang'an Hospital of Sichuan University, Guang'an, Sichuan, 638500)

Abstract: **Objective** To observe the effect of midazolam and dexmedetomidine in patients with septic shock during mechanical ventilation. **Methods** One hundred and thirty-five patients with septic shock treated by mechanical ventilation were randomly divided into midazolam group ($n = 45$), dexmedetomidine group ($n = 45$) and combined sedation group ($n = 45$). On the basis of conventional treatment for septic shock and mechanical ventilation, patients of the midazolam group, dexmedetomidine group and combined sedation group were treated with midazolam, dexmedetomidine, and midazolam combined with dexmedetomidine, respectively. Ramsay Sedation Scale (RSS) scores, vital signs, hospitality-related indicators and prognosis were compared 1 h and 6 h after intervention in the three groups. **Results** At 1 h after intervention, the RSS score of the dexmedetomidine group was higher than that of midazolam group and combined sedation group, and the heart rate, respiratory rate and mean arterial pressure (MAP) were lower than those of the midazolam group and the combined sedation group ($P < 0.025$). There were no significant differences in RSS score, HR, respiratory rate and MAP at 6 h after intervention among the three groups ($P > 0.05$). The daily wake-up time of the midazolam group was longer than that of the dexmedetomidine group and the combined sedation group, and the analgesic dosage of sufentanil was larger than that of the dexmedetomidine group and the combined sedation group ($P < 0.025$). There were no significant differences in mechanical ventilation time, ICU stay time and total hospitalization time among three groups ($P > 0.05$). The incidence of

bad memory in the dexmedetomidine group was significantly higher than that in the midazolam group ($P < 0.025$). There were no significant differences in incidence rates of delirium, hypotension, bradycardia and 28-day mortality among three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Midazolam combined with dexmedetomidine is a perfect sedation program for septic shock patients during mechanical ventilation. It could shorten the daily wake-up time and reduce the analgesic dosage of sufentanil, and has less impact on hemodynamics and low incidence of adverse events.

Key words: dexmedetomidine; midazolam; septic shock; mechanical ventilation; sedation

感染性休克是临床常见的危重疾病,病情十分凶险,严重威胁患者的生命安全。感染性休克患者常伴有呼吸功能障碍,需给予机械通气辅助呼吸,但患者机械通气期间会出现不同程度的躁动及高代谢状态,此时若给予适当剂量的镇静镇痛药物,则可以提升患者舒适程度^[1-2]。咪达唑仑和右美托咪定均为临床患者机械通气期间常用的镇静药物,各有优劣^[3-5]。本研究比较咪达唑仑、右美托咪定、咪达唑仑联合右美托咪定这 3 种镇静方案在感染性休克患者机械通气期间的应用效果,以期镇静方案的选择提供参考依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性单盲随机对照实验,选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月四川大学华西广安医院收治的 135 例行机械通气治疗的感染性休克患者作为研究对象。纳入标准:①符合《中国脓毒

症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[6]中感染性休克的诊断标准者,即有明确感染灶(如肺炎、肝脓肿、泌尿系感染等),同时出现持续性低血压,在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压(MAP) ≥ 65 mmHg,血乳酸浓度 > 2 mmol/L;②发病前免疫功能正常者;③入院前未服用抗生素治疗者;④需行机械通气辅助治疗者。排除标准:①合并甲状腺功能障碍、脑血管意外、肝功能异常、器官移植术后、窦性心动过缓等心脏疾病者;②妊娠期妇女;③近 1 年内服用过免疫抑制剂者。本研究经医院伦理委员会审核批准,且所有患者及家属签署知情同意书。采用随机数字表法将 135 例患者分为咪达唑仑组、右美托咪定组和联合镇静组,每组 45 例。3 组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭估计 (SOFA) 评分、感染原发部位等基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 3 组患者基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

组别	性别		年龄/岁	APACHE II 评分/分	SOFA 评分/分	感染原发部位				
	男	女				腹腔	肺	泌尿道	皮肤	血流
咪达唑仑组 (n=45)	19(42.22)	26(57.78)	47.60 \pm 6.30	28.88 \pm 6.39	13.03 \pm 3.80	18(40.00)	13(28.89)	7(15.56)	6(13.33)	1(2.22)
右美托咪定组 (n=45)	21(46.67)	24(53.33)	48.32 \pm 5.63	29.50 \pm 6.89	12.80 \pm 3.69	21(46.67)	17(37.78)	3(6.67)	3(6.67)	1(2.22)
联合镇静组 (n=45)	21(46.67)	24(53.33)	46.93 \pm 6.23	29.53 \pm 6.30	13.33 \pm 3.06	16(35.56)	18(40.00)	3(6.67)	5(11.11)	3(6.67)

APACHE II: 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II; SOFA: 序贯器官衰竭估计。

1.2 方法

3 组患者进入重症监护室 (ICU) 后均接受抗休克、抗感染、营养支持等感染性休克常规治疗。使用美敦力柯惠 PB840 呼吸机进行机械通气,选择容量控制通气模式,呼吸频率 15 ~ 24 次/min,潮气量 8 mL/kg,待患者状态稳定后,将呼气末正压从 0 逐渐升至 15 cmH₂O,间隔 1 h 升 5 cmH₂O,机械通气辅助呼吸期间给予舒芬太尼进行镇痛治疗,将重症监护疼痛观察工具评分控制在 0 ~ 2 分,并根据自主呼吸实验 (SBT) 结果判断能否停机。在上述治疗基础上,3 组患者采用不同镇静方案进行治疗:咪达唑仑组给予咪达唑

仑 (江苏恩华药业有限公司,国药准字 H20031037),以 0.05 mg/kg 剂量进行诱导,维持量为 0.03 ~ 2.00 mg/(kg · h),将镇静-躁动评分系统 (SAS) 评分维持于 2 ~ 4 分,每日 7:30 开始唤醒计划;右美托咪定组给予右美托咪定 (江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20090248),以 1.0 μ g/kg 剂量进行诱导,维持量为 0.2 ~ 0.6 mg/(kg · h),将 SAS 评分维持于 2 ~ 4 分,每日 7:30 开始唤醒计划;联合组采用咪达唑仑联合右美托咪定方案,先给予咪达唑仑 (具体方案同咪达唑仑组),将 SAS 评分维持于 2 ~ 4 分,每日 7:30 开始唤醒计划,在患者计划停机前 1 h 停

用咪达唑仑,改用右美托咪定镇静(具体方案同右美托咪定组),将 SAS 评分维持于 2~4 分,待患者清醒后进行 SBT,视情况判断能否停机。

1.3 观察指标

记录 3 组患者干预后 1、6 h 的 Ramsay 镇静量表(RSS)评分与生命体征指标[心率(HR)、呼吸频率、MAP]、住院相关指标(机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间、每日唤醒时间、舒芬太尼镇痛用量)和预后情况(镇静期间有无出现谵妄、低血压、心动过缓、不良记忆等不良事件,28 d 病死率)。RSS 评估标准^[7]:烦躁,难以安静,为 1 分;安静,能够合作,为 2 分;嗜睡,能进行简单的指令活动,为 3 分;睡眠,可唤醒,为 4 分;昏睡,对周围刺激反应迟钝,为 5 分;昏睡,难以唤醒,为 6 分。

表 2 3 组干预后镇静程度和生命体征指标比较($\bar{x} \pm s$)

时点	组别	RSS 评分/分	HR/(次/min)	呼吸频率/(次/min)	MAP/mmHg
干预后 1 h	咪达唑仑组(n=45)	2.58 ± 0.66	95.52 ± 11.23	18.06 ± 5.53	75.23 ± 6.20
	右美托咪定组(n=45)	3.23 ± 0.53*	85.19 ± 9.63*	13.83 ± 5.06*	70.08 ± 5.03*
	联合镇静组(n=45)	2.80 ± 0.69#	92.16 ± 10.33#	17.28 ± 5.10#	73.86 ± 5.53#
干预后 6 h	咪达唑仑组(n=45)	3.56 ± 0.65	82.33 ± 13.06	16.66 ± 6.53	73.83 ± 6.66
	右美托咪定组(n=45)	3.83 ± 0.53	76.98 ± 11.23	14.36 ± 5.83	70.56 ± 6.53
	联合镇静组(n=45)	3.66 ± 0.59	81.50 ± 12.26	16.06 ± 6.23	71.18 ± 6.10

RSS: Ramsay 镇静量表; HR: 心率; MAP: 平均动脉压。与咪达唑仑组比较, * $P < 0.025$; 与右美托咪定组比较, # $P < 0.025$ 。

2.2 住院相关指标比较

咪达唑仑组每日唤醒时间长于右美托咪定组、联合镇静组,舒芬太尼镇痛用量大于右美托咪定组、联合镇静组,差异有统计学意义($P < 0.025$); 3 组患者机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组患者住院相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	机械通气时间/d	ICU 住院时间/d	总住院时间/d	每日唤醒时间/min	舒芬太尼镇痛用量/ μg
咪达唑仑组(n=45)	5.33 ± 2.53	9.23 ± 3.32	14.38 ± 3.98	38.36 ± 5.09	86.35 ± 15.56
右美托咪定组(n=45)	4.66 ± 2.33	7.86 ± 3.19	12.90 ± 5.13	34.38 ± 4.60*	72.66 ± 16.03*
联合镇静组(n=45)	4.90 ± 2.23	8.56 ± 3.53	13.96 ± 4.23	35.36 ± 3.86*	76.98 ± 13.03*

与咪达唑仑组比较, * $P < 0.025$ 。

表 4 3 组患者不良事件发生情况和 28 d 病死率比较[n(%)]

组别	谵妄	低血压	心动过缓	不良记忆	28 d 死亡
咪达唑仑组(n=45)	5(11.11)	0	0	0	8(17.78)
右美托咪定组(n=45)	3(6.67)	5(11.11)	3(6.67)	8(17.78)*	3(6.67)
联合镇静组(n=45)	3(6.67)	3(6.67)	3(6.67)	3(6.67)	5(11.11)

与咪达唑仑组比较, * $P < 0.025$ 。

3 讨论

目前,不少患者机械通气期间并未接受系统

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据,计数资料以[n(%)]描述,比较采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,3 组比较先采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,然后采用 q 检验进行两两比较,并将显著性水准校正为 $P < 0.025$ 。

2 结果

2.1 干预后镇静程度和生命体征指标比较

干预后 1 h,右美托咪定组 RSS 评分高于咪达唑仑组、联合镇静组,HR、呼吸频率、MAP 低于咪达唑仑组、联合镇静组,差异有统计学意义($P < 0.025$);干预后 6 h,3 组 RSS 评分、HR、呼吸频率、MAP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 临床预后比较

右美托咪定组患者不良记忆发生率高于咪达唑仑组,差异有统计学意义($P < 0.025$);联合镇静组患者不良记忆发生率与右美托咪定组、咪达唑仑组比较,差异无统计学意义($P > 0.025$)。3 组谵妄、低血压、心动过缓发生率及 28 d 病死率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

的镇静镇痛治疗,或仅接受少量镇静镇痛药物治疗,这或许是因为临床医师担忧镇静镇痛药物可能降低患者胃肠蠕动速度,并引发低血压、谵妄、

心动过缓等不良反应。咪达唑仑是一种水溶性苯二氮革类镇静药,具有较强的镇静、催眠、抗焦虑功效,特点是作用时间长、顺应性强、不经过肝脏进行代谢,且对呼吸与循环的影响较小,引发心动过缓、低血压的风险较低,是临床中经典的一线镇静药,应用范围广泛^[8-9]。右美托咪定是一种选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,主要作用于蓝斑核膜与脊髓后角的受体,能显著抑制神经末梢儿茶酚胺的释放,降低交感神经活性,发挥镇静、镇痛、抗焦虑等作用,具有“保留意识的镇静”这种独特功效(即患者用药后处于容易被唤醒的睡眠状态),且起效快、作用时间短,对心、肾、脑具有潜在保护作用,是临床常用的镇静药^[10-12]。

咪达唑仑联合右美托咪定是当前临床患者机械通气期间的常用镇静方案^[13-15],其中咪达唑仑一般适用于机械通气早期,这主要是由于二氧化碳迅速大量排出会抑制交感神经兴奋性,患者多处于休克失代偿阶段,血流动力学不稳定,加之频繁进行有创压力监测、吸痰、动脉血气分析等操作,对患者生理、心理影响较大,此时应用咪达安定能充分镇静,对呼吸、循环干扰较小,使血流动力学较稳定,还可利用其顺行性遗忘的功效减少不良记忆,改善患者的体验。但长期应用咪达唑仑可导致体内蓄积,逐渐出现负面作用,不利于脱机,故本研究联合镇静组患者在第 4 天时或计划停机前 1 h 停用咪达唑仑,改用右美托咪定镇静(具有代谢快,作用时间短,对心、肾、脑具有潜在保护作用,无蓄积效应等优点),可更好地评估患者的自主呼吸与神志状况,缩短唤醒时间,更准确地实施脱机计划,争取早日脱机。

本研究结果显示,右美托咪定组干预后 1 h 的 RSS 评分显著高于咪达唑仑组、联合镇静组,提示右美托咪定的镇静效果更快、更好,程度适中,而咪达唑仑、丙泊酚等传统镇静药的控制效果可能更差,更容易出现镇静过度或不足现象。本研究还发现,右美托咪定组干预后 1 h 的 HR、呼吸频率、MAP 显著低于另外 2 组,这主要是由于右美托咪定具有一定的抑制 HR、降低血压作用,且具有剂量依赖性,与其他镇静药相比,可能容易引发心动过缓与低血压。本研究中,3 组干预后 6 h 的 RSS 评分、HR、呼吸频率、MAP 比较均无显著差异,且 3 组患者谵妄、低血压、心动过缓发生率均较低,提示 3 种镇静方案的整体安全性值得肯定,剂量的调整有助于预防不良事件的发生。此外,3 组患者的机械通气时间、ICU 住院时间、

总住院时间、28 d 病死率均无显著差异,提示这 3 种方案的临床预后接近,均为安全、有效的镇静方案。本研究中,咪达唑仑组每日唤醒时间显著长于右美托咪定组、联合镇静组,舒芬太尼镇痛用量显著大于右美托咪定组、联合镇静组,这可能是由于右美托咪定具有“保留意识的镇静”独特功效,且具有一定镇痛作用,而咪达唑仑本身无镇痛作用。本研究还发现,右美托咪定组患者不良记忆发生率显著高于咪达唑仑组,这主要得益于咪达唑仑具有顺行性遗忘作用。总之,单用咪达唑仑会相对延长每日唤醒时间,镇痛效果欠佳,而单用右美托咪定可能更易引起血流动力学波动,两者联合应用在综合效果方面具有一定优势。

参考文献

- [1] 杨军英,魏民,郑炜,等. 右美托咪定联合瑞芬太尼对 ICU 机械通气患者镇静镇痛及 CRP、PCT 的影响[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(5): 872-874, 917.
- [2] 方敏, 余鹏. 持续浅镇静对 ICU 机械通气患者的镇静效果及认知功能的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(4): 467-471, 476.
- [3] 米婷, 毛静, 秦妮. 咪达唑仑与右美托咪定对 ICU 慢性阻塞性肺疾病急性加重期机械通气患者的临床应用分析[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(5): 105-108.
- [4] 李晓青, 宋占平, 李向明. 咪唑安定联合芬太尼在 ICU 危重患儿机械通气中应用的镇痛镇静效果分析[J]. 系统医学, 2019, 4(14): 100-102.
- [5] 汪文杰, 鲁厚清. 右美托咪定对 ICU 颅脑损伤术后机械通气患者血流动力学及胃肠功能恢复的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(4): 677-678.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 中国急救医学, 2018, 38(9): 741-756.
- [7] 何智勇, 李开南, 彭超, 等. 布托啡诺对高龄股骨骨折患者 THR 术后 Ramsay 镇静评分及血清疼痛介质影响研究[J]. 中国急复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(9): 1043-1046, 1056.
- [8] 成宇晶. 咪唑安定与水合氯醛在婴幼儿心脏超声检查中的镇静效果观察[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(13): 2266-2267.
- [9] 刘冬冬. 高龄肺病患者使用七氟醚联合咪唑安定麻醉诱导的效果及患者术后并发症发生状态分析[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(4): 617-619.
- [10] 于范亭. 超声引导下下肢神经阻滞复合右美托咪定持续泵注在老年膝关节置换术中镇痛效果与对应激水平呼吸循环的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(1): 66-70.
- [11] 白日虹, 贾志勇, 张晓婷, 等. 腹腔镜胃癌 D2 根治术中右美托咪定麻醉效果及对术后血流动力学、疼痛视觉模拟评分及 Ramsay 镇静评分的影响[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(10): 666-669.
- [12] 潘先凤, 张海萍, 周龔, 等. 罗哌卡因复合右美托咪定腹横肌平面阻滞在剖宫产患者中的应用价值[J]. 成都医学院学报, 2022, 17(2): 197-200.
- [13] 李强, 朱曦, 么改琦. 右美托咪定联合咪达唑仑在 ICU 短时间机械通气患者中的镇静效果和安全性评价[J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(6): 534-537.
- [14] 于维. 右美托咪定联合咪达唑仑在 ICU 短时间机械通气患者中的应用价值分析[J]. 吉林医学, 2021, 42(1): 129-130.
- [15] 陈高斯. 咪达唑仑联合右美托咪定对 ICU 机械通气患者的镇静效果研究[J]. 继续医学教育, 2019, 33(1): 128-130.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋)