

右美托咪啶在多发伤机械通气患者中镇静镇痛的应用研究进展

刘思扬¹, 牟雪琳¹, 白恒¹, 梁祎鑫¹, 杜工亮^{2*}

¹西安医学院研究生院急诊外科, 陕西 西安

²陕西省人民医院急诊外科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年5月15日; 录用日期: 2022年6月3日; 发布日期: 2022年6月20日

摘要

不同于普通ICU重症患者, 多发伤患者病情更为严重, 其机体所受创伤较多, 无疑增加了临床诊治的困难, 机械通气目前被认为是挽救多发伤患者的重要手段, 为进一步提高患者的治疗效果, 对患者实施适度镇静治疗十分必要。现阶段右美托咪啶已在多种ICU重症患者的机械通气治疗中得到广泛应用, 尚未见学者开展将其用于多发伤患者的相关研究, 本文旨在通过分析多发伤患者的主要发病机制、治疗原则以及右美托咪啶的药理机制、临床应用等方面内容, 为后续开展右美托咪啶在多发伤机械通气患者中镇静镇痛有效性、安全性的相关标准化研究提供一定临床依据。

关键词

多发伤, 机械通气, 镇静镇痛, 右美托咪啶, 研究进展

Research Progress in Application of Dexmedetomidine for Sedation and Analgesia in Mechanical Ventilation Patients with Multiple Injuries

Siyang Liu¹, Xuelin Mou¹, Heng Bai¹, Yixin Liang¹, Gongliang Du^{2*}

¹Department of Emergency Surgery, Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Emergency Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: May 15th, 2022; accepted: Jun. 3rd, 2022; published: Jun. 20th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 刘思扬, 牟雪琳, 白恒, 梁祎鑫, 杜工亮. 右美托咪啶在多发伤机械通气患者中镇静镇痛的应用研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5485-5490. DOI: 10.12677/acm.2022.126793

Abstract

Different from the general ICU patients with severe, polytrauma patient condition is more serious, the more the body suffers trauma, no doubt increased the clinical diagnosis and treatment of difficult, mechanical ventilation at present is considered to be an important means to save the patients with multiple trauma, in order to further improve the therapeutic effect of patients, it is necessary to implement moderate sedation therapy for patients. Dexmedetomidine is right at present stage in a variety of ICU critical patients with mechanical ventilation treatment standardization widely application, scholars have not been in it for the researches of the patients with multiple trauma, the purpose of this paper is to through the analysis of the main pathogenesis of multiple trauma patients, treatment principle as well as the dexmedetomidine in the pharmacological mechanism and clinical application of dexmedetomidine organism aspects of content. In order to improve the clinical basis for the follow-up standardized studies on the efficacy and safety of dexmedetomidine for sedation and analgesia in mechanical ventilation patients with multiple injuries.

Keywords

Multiple Injuries, Mechanical Ventilation, Sedation and Analgesia, Dexmedetomidine, The Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,随着交通事故、工业事故、高处坠落等意外性事故频发,多发伤患者占比越来越多。多发伤患者致病因子较多,此类患者遭受创伤后可能出现严重的感染、器官功能衰竭甚至休克的表现,其病情大多较为严重、预后较差[1]。目前认为机械通气为维持多发伤患者呼吸、促进体征恢复的主要治疗方案,也是挽救患者生命的重要手段,其治疗效果已得到多方研究证实[2]。但多发伤患者自身免疫功能及耐受性较差,而实施机械通气治疗的效果也可受到患者创伤部位、体征指标等多个因素影响[3]。在实施机械通气时,为保证患者舒适度以及依从性,临床会通过应用各类麻醉镇痛药物进行辅助性治疗,目前常用的镇痛镇静类药物主要有 γ 氨基酸丁受体激动剂(GABA)及 α_2 受体激动剂等,前者此前为重症医学科(ICU)的常用于机械通气治疗中的镇痛药物,其疗效也已得到大量研究证实[4]。但长期应用此药可能导致患者的神经递质受到较强抑制,不利于患者苏醒[5],后有学者指出,右美托咪啶作为一种较为常见的 α_2 肾上腺受体激动剂,药物毒副反应较小且具有较高的亲和力[6]。基于此,本文将对右美托咪啶的药理机制及其在多发伤机械通气患者中镇静镇痛的应用进行深入分析。

2. 多发伤概述

多发伤是由同一致伤因子所致的机体两处及两处以上解剖部位、脏器创伤,不同于临床多处伤患者,多发伤患者至少含有一可危及生命的脏器创伤,一般是由于各种交通、爆炸性事故、跌倒坠落等意外性因素引起[7]。尽管临床上不同损伤部位的多发伤患者的临床表现均存在一定差异,但各多发伤患者的临床特点主要体现在以下几方面:① 多发伤患者症状严重、病情变化较快。在同一致伤因子下,多发伤患者全身可能存在多处损伤,且在全身应激状态下,患者各部位创伤病情也可出现迅速恶化。② 多发伤

患者休克率、病死率高。多发伤患者不同部位的创面损伤范围较大,可能还伴有不同程度的出血症状,对其呼吸、循环系统均会造成严重影响,在出血量较大时此类患者存在较高的休克风险,且胸腔、颅脑多发伤患者一般会有较高的病死风险。③多发伤患者病情复杂,诊治难度较大。除明显的外伤之外,多发伤患者可能存在较为隐蔽的闭合性伤口,此类患者送医时大多意识不清楚,无法自述身体相关症状,部分医生在处理伤情时可能出现一些误诊、漏诊情况,加之患者病情变化较快,在接受相关外科手术治疗时如何准确把握治疗流程也是临床顺利开展救治的一大难点。④患者自身抵抗力、耐受性较差,易继发其他症状。多发伤患者往往存在三个死亡高峰[8],在伤后数分钟内,部分脑干、高位脊柱创伤患者可能出现即时死亡,伤后8 h内为多发伤患者的黄金抢救时间,若在此期间患者发生大出血、血肿、脏器破裂等情况时也容易发生死亡。多发伤患者本身机体免疫功能已遭到破坏,导致其抵抗力低下,在接受系统性抢救后,也有部分患者由于继发感染或器官功能衰竭而导致死亡。

在对多发伤患者实施紧急救护时应当遵循优先处理原则,此类患者大多伴有不同程度的通气和循环障碍,在对患者实施创伤处理时,注意维持患者的呼吸顺畅也是维持其生命体征的关键环节,故目前临床将ICU机械通气作为治疗多发伤患者的重要方法。此前有研究表明,若对于ICU重症患者实施持续、过度镇静对增加患者机械通气治疗时间及死亡风险均有不良影响,选择合适的药物对患者进行适度镇静为机械通气治疗的重要原则[9]。此前临床更多关注机械通气治疗中对患者生理镇痛,但有学者[10]表示,多发伤患者在严重应激状态下,除了生理疼痛外,可能还伴有不同程度的躁动不安、焦虑烦躁等负性情绪,仅通过药物控制身体上的不适或难以实现理想的镇静效果。据此,如何减轻患者应激反应、进一步提升镇痛、镇静效果,进一步提升机械通气治疗效果、改善患者预后成了现阶段临床研究的重点及热点。

3. 右美托咪啶药理机制

右美托咪啶是一种肾上腺素受体激动剂,可通过抑制肾上腺素释放而对机体中枢神经产生一定调节作用,将其用于多发伤患者的机械通气镇痛、镇静或可从生理、心理两方面同时产生效果,右美托咪啶的药理机制主要体现在以下几方面:①神经保护。目前临床将右美托咪啶划分在神经系统镇静、催眠类药物,其作为一种高选择性的 α_2 -肾上腺素受体激动剂,其实质为一种粘着斑激酶,可一定对人体动作电位及神经递质传递起到一定抑制作用,由此对大脑海马神经元进行重塑,可通过对人体大脑神经元的直接作用而起到保护脑部神经的效果。②局麻药辅助。现阶段右美托咪啶被广泛应用于各类外科手术、有创检查等诊治当中,相关动物实验表明[11],经静脉缓慢注入低剂量右美托咪啶即可迅速对 α_2 -肾上腺素受体产生选择性作用,而增加注射剂量则可同时对 α_1 、 α_2 -受体产生相应作用。《右美托咪啶临床应用专家共识(2018)》(以下简称“共识”)[12]中指出,蓝斑核 α_2 -受体可激动机体的促睡眠通路,右美托咪啶可通过对 α_2 -受体产生激动作用而促使患者快速进入睡眠状态,因此常被用于各类外科手术术前镇静、镇痛中,且在药理机制下进入睡眠的患者易于被唤醒,且不会出现呼吸抑制现象。③细胞效应。此前临床将 α_2 -肾上腺素受体认作右美托咪啶的作用靶点,其镇痛机制主要表现在对G蛋白-AC-cAMP-PKA信号通路的激活方面,卢凤凤等[13]学者在其研究中表示,右美托咪啶还可通过激活机体的趋化因子受体CCR5并与MCC22相结合后产生镇痛作用,此外,该研究还指出,右美托咪啶可增强TYROBP基因的表达,TYROBP基因作为一种可调节免疫系统的信号蛋白,可有效增强小胶质细胞的吞噬活性,以此有效清除凋亡的神经元,对抑制小胶质细胞的炎症、增强镇痛效果均有积极作用。

4. 右美托咪啶的临床应用

4.1. 用药方法

目前对各类患者予以右美托咪啶治疗的途径主要有肌内注射、静脉泵注及口服给药等三种,右美托

咪啉一般首过肝脏后其作用可快速消除,经口服给药时,当药物经过肝脏时药效会大量挥发,因此无法达到理想的治疗效果,相关研究显示,经口服给药右美托咪啉的药物利用率仅在 15%左右[14]。右美托咪啉亲和力较高,作为一种高选择性受体激动剂,在人体血浆中与白蛋白、糖蛋白类物质的结合率可高达 90%以上,快速穿过人体的血脑及胎盘屏障后,可迅速起效,经静脉给药后,到达血药浓度峰值的时间会相应延长,可有效实现药物的高效利用[15]。且右美托咪啉是依靠人体内的肝内 P450 细胞色素转化的,其代谢产生几乎可全部经肾脏排出,其清除率受肝脏功能影响,除肝功能损伤者需考虑降低用药剂量外,其他患者甚至肾功能患者均可遵循常规用药方法。

4.2. 全身麻醉

由于右美托咪啉具有显著抗中枢神经交感作用,目前此药常被用于各类外科手术患者的术前麻醉诱导及麻醉维持之中。《共识》中指出,在术前 15 min 经静脉泵注此药对改善患者血流动力学稳定、缓解术前应激均有积极作用,而在维持麻醉时按 $0.2\sim 0.7\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 持续泵注此药还可与各种吸入性麻醉、镇静催眠类药物协同产生镇静、镇痛效果。右美托咪啉的负荷剂量为 $0.5\sim 1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$,在负荷剂量内应用此药也有利于维持患者术中的血流动力学。一般在外科手术中会在手术结束前 30 min 停止泵注此药,其药物消除半衰期为 2~3 h,在 30 min 前停止给药不会影响药物发挥其效用,同时也可有效促进患者术后意识恢复及苏醒。

4.3. 术后镇痛

临床上部分外科手术患者术后可能存在不同程度的疼痛表现,通过应用客观疼痛评估工具及主观疼痛评估对不同患者的疼痛症状进行综合评估后,选择相应的阿片类药物进行术后辅助镇痛(PCIA)也是促进患者恢复的重要环节。将右美托咪啉联合用于各类患者的 PCIA 中可一定程度上减少患者的阿片类药物使用剂量,对降低患者术后发生药物不良风险、提高诊疗满意率均有积极意义。值得关注的是,右美托咪啉分子量为 236 D,可通过与血浆蛋白的高度结合而减少向乳汁转移,加之其酸碱值(pH)趋于中和,将此药用于妇产科患者分娩后 PCIA 的安全性也较高[16]。

4.4. 神经阻滞

神经阻滞是指通过对神经干、神经丛或神经节周围区域注射麻醉用药,而对神经所支配区域产生局部麻醉效果的麻醉方式,目前该技术已被广泛用于各类患者的外科手术局部麻醉镇痛中。在注射神经阻滞局麻药前采用右美托咪啉辅助镇痛可一定程度上增强患者的舒适度,此药不会对呼吸产生明显的抑制作用,在保证患者充分镇静的情况下实施神经阻滞也可一定程度上避免患者由于紧张、焦虑等负面情绪而对阻滞效果产生影响。

5. 右美托咪啉用于多发伤患者机械通气中的应用情况

多发伤患者病情较为严重且复杂,除生理上的各种疼痛、创伤外,绝大部分患者或还会伴有不同程度的焦虑、烦躁、不安等负面情绪,即便是部分意识不清患者机体也是处于一种高度应激状态,通气障碍及循环障碍为此类患者病情加重、预后差的主要影响因素,故临床通常会采取机械通气治疗以维持多发伤患者的各项生命体征。但机械通气疗效会受到患者自身的耐受性影响,生理不适易导致患者发生气管导管抵抗,为了有效改善患者的应激状态、实现对患者的通气治疗,临床会采用各种镇痛、镇静药物辅助。此前在机械通气治疗期间镇痛、镇静治疗的根本目标在于有效控制患者的疼痛、维持必要的镇静深度,但 Barbosa 等[17]研究表明,持续过度镇静也可能导致患者难以唤醒,会相应增加患者的通气治疗周期及死亡风险。但若为避免上述风险,随意减少常规镇痛镇静药物剂量又可能出现镇痛不佳且增加非

计划性拔管事件发生风险等情况。2013年美国ICU成年患者疼痛、躁动和谵妄处理指南(IPDA)指出,对ICU内机械通气患者镇静,建议使用非苯二氮卓类药物[18]。目前右美托咪啶已广泛应用于重症患者[19]。段榆琳等[20]曾将72例ICU重症机械通气治疗患者的镇静治疗用分别应用了丙泊酚、右美托咪啶、咪达唑仑等三种药物,并从镇静深度满意时间、停药后苏醒时间、不良反应发生率等指标对右美托咪啶的效果及安全性进行论证,且该研究指出,随着镇静程度的加深患者的脑电双频指数(BIS)值逐渐下降,而右美托咪啶组在不同镇静深度的BIS值低于其他两组;唐志红等[21]一项回顾性Meta分析中指出,相较于咪达唑仑而言,右美托咪啶用于ICU患者镇静、镇痛治疗的有效性、安全性更高,能明显减少病人的机械通气时间、住ICU时间、住院时间以及谵妄、呼吸抑制的发生率,是一种较为理想的镇静药物,但该学者也指出,在具体用药过程中需加强对患者心动过缓等不良反应的监测;《共识》中指出,在重症患者机械通气治疗时采用右美托咪啶辅助镇静,对减少治疗期间血流动力学波动并降低谵妄、躁动发生风险有积极作用,可在保证患者安静、舒适接受呼吸机治疗同时保证随时可被唤醒,以配合其他相应治疗,且《共识》中指出,在ICU患者机械通气治疗中采用右美托咪啶的药物剂量也在其负荷量之内,因此也不会对患者的循环功能造成影响而出现过度镇静风险。

6. 结语

目前已有大量学者及文献证实了右美托咪啶在各类ICU重症患者机械通气中的镇静、镇痛效果及安全性,但目前关于此药用于多发伤患者的相关研究仍较少。本文详细阐述了多发伤患者的发病机制、机械通气治疗必要性等多方面内容,也进一步分析了右美托咪啶的药理机制及临床应用,在结合此前相关学者研究结论基础上作出以上综述,期望为后续临床开展右美托咪啶用于多发伤患者机械通气镇静治疗的相关研究提供一定理论基础。

参考文献

- [1] 黄曼, 黄蔚萍, 任冬梅, 等. 团队工作模式在严重多发伤患者救治中的临床价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15(5): 540-543.
- [2] 张丛凤. 机械通气治疗ICU严重多发伤患者的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(18): 80-82.
- [3] 郭辅政, 朱凤雪, 邓玖旭, 等. 严重多发伤患者机械通气的危险因素分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(4): 738-742.
- [4] 赵柏青. 重症监护病房机械通气患者使用咪达唑仑和丙泊酚的镇静疗效观察与护理[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(11): 2092-2094.
- [5] Bauer, T.M., Ritz, R., Haberthür, C., et al. (1995) Prolonged Sedation Due to Accumulation of Conjugated Metabolites of Midazolam. *The Lancet*, **346**, 145-147. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91209-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91209-6)
- [6] 鲁柏涛, 康凯, 郜杨, 等. 右美托咪啶和丙泊酚对ICU内接受有创机械通气的腹部外科术后患者应激反应的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28(3): 280-283.
- [7] 谭文甫, 何敏, 符勇, 等. 创伤中心对提升严重多发伤患者救治效果的初步探索[J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(2): 138-142.
- [8] 谢天, 程彬, 黄敏, 等. 预测多发伤患者入院72h内死亡风险列线图模型的建立[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(10): 1208-1212.
- [9] 邹燕群. 程序化镇痛镇静联合适度过度通气对重症颅脑损伤患者术后苏醒时间及认知功能的影响[J]. 医学临床研究, 2020, 37(1): 12-14+17.
- [10] Xue, H. (2018) Analysis of Risk Factors of Death and First Aid Measures in Emergency Patients with Multiple Injuries. *Clinical Research and Practice*, **3**, 97-98.
- [11] 李天佐. 右美托咪啶的合理使用[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(5): 280-282.
- [12] 吴新民, 张马忠, 俞卫锋, 等. 右美托咪啶临床应用专家共识(2018) [J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(8): 820-823.
- [13] 卢凤凤, 卢学春, 周培岚, 等. 基于生物信息学的右美托咪啶药理学机制研究[J]. 军事医学, 2021, 45(2):

104-109.

- [14] 王立金, 李亮, 吴纯启. 大鼠自身给药模型评价右美托咪啶的精神依赖作用[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(9): 821-825.
- [15] 董芳娟, 赵瑞丽, 张煜, 等. 右美托咪啶对 HIV-1 包膜糖蛋白 gp120 诱导大鼠学习记忆障碍的改善作用及机制[J]. 病毒学报, 2021, 37(3): 567-574.
- [16] 王美娟, 孟领坤. 右美托咪啶复合瑞芬太尼 PCIA 用于分娩镇痛的临床观察[J]. 中国性科学, 2020, 29(1): 57-60.
- [17] Barbosa, T.P., Beccaria, L.M., Bastos, A.S., *et al.* (2020) Association between Sedation Level and Mortality of Intensive Care Patients on Mechanical Ventilation. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, **26**, e03628.
- [18] 杨磊, 张茂. 2013 年美国 ICU 成年患者疼痛、躁动和谵妄处理指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(12): 1325-1326.
- [19] Tan, J.A. and Ho, K.M. (2010) Use of Dexmedetomidine as a Sedative and Analgesic Agent in Critically Ill Adult Patients: A Meta-Analysis. *Intensive Care Medicine*, **36**, 926-939. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1877-6>
- [20] 段榆琳, 王宋平. 三种麻醉药物在 ICU 重症患者机械通气镇静治疗中的应用及效果比较[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(8): 1171-1174.
- [21] 唐志红, 李娜, 许静, 等. 重症监护室重症病人采用右美托咪啶和咪达唑仑镇静治疗的有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 534-540.