

苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚对 AECOPD 机械通气患者镇静效果及血流动力学影响的对比研究

徐超¹ 徐建博²(通讯作者) 王文秀¹ 董明聪¹ 张琳¹

(1.黑龙江省医院 黑龙江哈尔滨 150036 2.汉川市人民医院 湖北汉川 432300)

摘要:目的:对比苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚对慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)机械通气患者镇静效果及血流动力学的影响。方法:本研究将2022年1月-2023年4月收住黑龙江省医院重症医学科被确诊为AECOPD并进行机械通气患者50例,采用随机数字表法随机分为瑞马唑仑组和丙泊酚组,每组各25例。两组患者均通过Richmond躁动-镇静评分(RASS)及脑电双频指数(BIS)来调整药物剂量以控制患者处于浅镇静,记录两组浅镇静达标时间、停药后唤醒时间、给药前(T_0)、给药1h(T_1)平均动脉压(MAP)与心率(HR)变化。结果:1.镇静效果方面:两组镇静达标时间比较,苯磺酸瑞马唑仑组与丙泊酚组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),停药后唤醒时间比较,苯磺酸瑞马唑仑组较丙泊酚组明显缩短,差异具有统计学意义($P<0.05$)。2.血流动力学方面:给药前,两组患者平均动脉压和心率比较无明显差异($P>0.05$);给药后,两组平均动脉压和心率均显著降低,且丙泊酚组血压低于苯磺酸瑞马唑仑组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。3.药物安全性方面:苯磺酸瑞马唑仑组在低血压及呼吸抑制方面发生率明显低于丙泊酚组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚相比用于AECOPD机械通气患者镇静效果满意,停药后唤醒时间更短,不良反应发生率小,对血流动力学影响更小。

关键词:苯磺酸瑞马唑仑;丙泊酚;AECOPD;机械通气;血流动力学

前言

慢性阻塞性肺病(COPD)是以不完全可逆的气流受限为特征,进行性进展的肺部疾病。随病情加重可出现咳嗽、咳痰及呼吸急促等症^[1-3]。严重者导致低氧血症,甚至出现呼吸衰竭^[4]。此时往往需要机械通气治疗^[5],及时予以呼吸支持是其治疗的关键^[6]。但机械通气作为一种有创疗法,存在不同程度的疼痛,可诱发多种应激反应。同时长时间的气管插管、反复性吸痰等可导致患者躁动,增加氧耗^[6]。有效的镇静、镇痛治疗可缓解人机对抗,缓解患者的痛苦,增加其机械通气期间的安全性及舒适性^[7],提高患者对气管插管的耐受程度^[8]。

苯磺酸瑞马唑仑是全新苯二氮卓类药物,具有起效迅速、苏醒时间短、不依赖肝肾代谢、代谢产物无活性、持续输注几乎无蓄积、对呼吸和循环影响小等优点,特别适合于ICU患者镇静。本研究通过比较苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚对AECOPD机械通气患者、镇静效果及血流动力学影响,为苯磺酸瑞马唑仑在ICU患者中的应用提供理论依据和实践经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2022年1月—2023年04月黑龙江省医院重症医学科确诊为AECOPD并进行机械通气患者50例为研究对象,男32例,女18例;年龄58~80岁。采用随机数字表法随机分为苯磺酸瑞马唑仑组25例和丙泊酚组25例,苯磺酸瑞马唑仑组中男14例,女11例;平均年龄(71.52 ± 8.83)岁;COPD确诊平均病程(18.94 ± 9.65)年;丙泊酚组中男18例,女7例;平均年龄(74.33 ± 9.88)岁;COPD确诊平均病程(20.34 ± 7.18)年;2组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入、排除和剔除标准

根据中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组COPD诊疗指南诊断标准进行纳入分组,该研究得到了医学伦理委员会的批准,所有患者或家属都给出了知情同意书并签署了知情同意书。

纳入标准:①与COPD相关诊断标准相符:肺部X线胸片提示有肺紊乱、增粗等变化,气流存在受限、无法全部逆转,慢性咳嗽、咳嗽比气流受限出现的时间早;②机械通气指征明确;③未合并其他呼吸系统疾病;④近期末使用镇静或者镇痛药物。

排除标准:①妊娠或哺乳;②严重的急慢性肝、肾功能衰竭患者;③严重颅脑损伤,昏迷,癫痫持续状态等;④有酒精或药物滥用史的患者;⑤任何妨碍正确评估认知功能的情况;⑥已知或怀疑

对瑞马唑仑、丙泊酚及阿片类药物过敏。

1.3 研究方法

1.3.1 分组

采用随机数字表法符合纳入标准患者分为苯磺酸瑞马唑仑组和丙泊酚组,两组患者再给予镇静治疗前,给予瑞芬太尼泵入,采用重症监护室疼痛观察工具表(CPOT)及脑电双频指数(BIS)保证患者接受足够镇痛、镇静治疗。

1.3.2 镇静治疗方案

瑞马唑仑组开始静脉注射瑞马唑仑(宜昌人福药业责任有限公司,批准文号H20200006,规格25mg) $0.3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,维持剂量为 $0.1-1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$;丙泊酚组开始静脉注射丙泊酚 $0.3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,维持剂量为 $0.3-3.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。每组均通过调整镇静药物剂量使Richmond躁动-镇静评分(RASS)维持在-2分(轻度镇静)~0分(警觉但安静),同时应用脑电双频指数(BIS)进行客观监测,维持BIS在60~80之间。根据RASS评分及BIS数值对药物剂量进行调整,以控制患者处于目标镇静范围。

1.3.3 观察项目

镇静效果指标:分别记录两组患者浅镇静达标时间及停药后唤醒时间。浅镇静达标时间为开始使用镇静药物至患者达到目标镇静深度的时间;停药后唤醒时间为停药至意识清醒,可正确回答问题时间。

血流动力学指标:分别记录两组患者给药前(T_0)和给药后1h(T_1)的平均动脉压(=MAP)、心率(HR)。

药物安全性指标:药物不良反应,心率降低至60次/分以下为心动过缓;CAM-ICU阳性为谵妄;自主呼吸频率占总呼吸频率50%以下为呼吸抑制;收缩压下降至90mmHg或较入院前下降至少40%为低血压。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料满足正态分布并以($\bar{x} \pm s$)表示,组间的比较采用两独立样本t检验,组内治疗前后比较采用配对样本t检验;计数资料采用卡方校正公式或fisher精确检验;检验水平为 $\alpha=0.05$,即 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者镇静效果比较

两组镇静达标时间比较,苯磺酸瑞马唑仑组与丙泊酚组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),停药后唤醒时间比较,苯磺酸瑞马

唑仑组较丙泊酚组明显缩短,差异具有统计学意义($P < 0.05$);见表1。

表1 两组镇静效果比较

组别	n	镇静达标时间 (min)	唤醒时间 (min)
苯磺酸瑞马唑仑组	25	29.96 ± 3.92	32.16 ± 3.91
丙泊酚组	25	32.92 ± 4.61	37.24 ± 6.04
t		2.446	3.531
p		0.019	0.0009

2.2 两组患者镇静前后血流动力学指标

给药前,两组患者平均动脉压和心率比较无明显差异($P > 0.05$);给药后,两组平均动脉压和心率均显著降低,且丙泊酚组血压低于苯磺酸瑞马唑仑组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者给药前后平均动脉压和心率变化

组别	例数	平均动脉压(mmHg)		心率(次/分)	
		T0	T1	T0	T1
苯磺酸瑞马唑仑组	25	81.6 ± 4.32	79.56 ± 3.72*	113.6 ± 13.28	86.4 ± 12.11*
			75.84 ± 4.18*		113.12 ± 13.94
丙泊酚组	25	82.2 ± 3.39	75.84 ± 4.18*	113.12 ± 13.94	85.68 ± 12.35*
			75.84 ± 4.18*	113.12 ± 13.94	85.68 ± 12.35*
t		0.546	3.324	0.125	0.208
P		0.587	0.002	0.901	0.836

*与给药前比较, $P < 0.05$

2.3 两组患者药物安全性比较

给药后,两组患者心动过缓、谵妄发生率比较无明显差异($P > 0.05$);丙泊酚组呼吸抑制和低血压发生率明显高于苯磺酸瑞马唑仑组,有统计学意义($P < 0.05$)。见表3

表3 两组患者给药后安全性比较

组别	n	心动过缓	谵妄	呼吸抑制	低血压
苯磺酸瑞马唑仑组	25	2 (8)	1 (4)	2 (8)	2 (8)
丙泊酚组	25	1 (4)	1 (4)	5 (20)	7 (28)
X ²		0*	Fisher	0.664*	2.168*
P		1	1	0.415	0.141

3 讨论

咪达唑仑是苯二氮卓类中相对水溶性最强的药物,它通过与中枢神经系统内 GABA 受体的相互作用,产生剂量相关的催眠、抗焦虑和顺行性遗忘作用^[9],疗效安全,但存在起效慢、苏醒时间较长、镇静苏醒后残留效应等缺点^[11]。丙泊酚是临床常用烷酚类镇静剂,具有起效快、半衰期短、代谢快、镇静深度易于控制等优点^[12],但丙泊酚存在呼吸抑制、对血流动力学影响较大等缺点。

苯磺酸瑞马唑仑是全新苯二氮卓类药物,在体内快速被非特异性酯酶水解为唑仑丙酸,唑仑丙酸几乎不具有药理活性,因此患者恢复时间短于咪达唑仑。瑞马唑仑不依赖肝肾功能,对于肝肾功能衰竭的患者,代谢不受影响,因此可以实现快速可逆的镇静。苯磺酸瑞马唑仑不作用于血管平滑肌,不扩张全身小动脉,对循环影响极小,具有较好安全性^[13]。

通过对收治的 50 例 AECOPD 机械通气患者进行分组研究显示,苯磺酸瑞马唑仑和丙泊酚可以同等的快速进入浅镇静状态,但前者的唤醒时间明显短于后者,这一点表明苯磺酸瑞马唑仑避免了以往的苯二氮卓类药物咪达唑仑,镇静苏醒时间长,镇静苏醒后残留效应等问题。在血流动力学方面,用药前后两组患者均会出现平均动脉压下降,心率下降情况。但丙泊酚组下降的更明显,提示丙泊酚对于患者血流动力学影响更为明显。研究表明苯磺酸瑞马唑仑不作用于血管平滑肌,不扩张全身小动脉,对循环影响极小,具有较好安全性,本项研究与该结果一致。药物安全性方面,苯磺酸瑞马唑仑在

低血压及呼吸抑制方面发生率明显低于丙泊酚组,不良反应小,差异具有统计学意义。

综上所述,苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚对比,苯磺酸瑞马唑仑对 AECOPD 机械通气患者镇静效果好,停药后苏醒快,不良反应发生率较小,对血流动力学影响较小,适合 ICU 内 AECOPD 机械通气患者镇静治疗。但本研究由于纳入样本量较小,观察时间较短,结果可能存在一定偏倚,有待于后续多中心,大样本临床研究证实。

参考文献:

- [1]任成山,钱桂生.慢性阻塞性肺疾病发病机制研究现状与展望[J/CD].中华肺部疾病杂志(电子版),2009,2(2):104-115.
- [2]Westhoff M, Bachmann M, Braune S, et al. Severe hypercapnic respiratory failure in acute exacerbation of COPD: significance of ventilation and extracorporeal CO₂ removal[J].Dtsch Med Wochenschr, 2016, 141(24):1758-1762.
- [3]Carone M, Antoniu S, Baiardi P, et al. Predictors of mortality in patients with COPD and chronic respiratory failure: the quality-of-life evaluation and survival study (QuESS): a three-year study[J].COPD, 2016, 13(2):130-138.
- [4]Amri Maleh V, Monadi M, Heidari B, et al. Efficiency and outcome of non-invasive versus invasive positive pressure ventilation therapy in respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease[J].Caspian J Intern Med, 2016, 7(2):99-104.
- [5]Walterspacher S, July J, Kohlhuf M, et al. The severe respiratory insufficiency questionnaire for subjects with COPD with long-term oxygen therapy[J].Respir Care, 2016, 61(9):1186-1191.
- [6]姜文,陈涛.右美托咪啶用于慢性阻塞性肺疾病患者机械通气时镇静效果分析[J].国际呼吸杂志, 2016, 36(16):1228-1230.
- [7]聂爱玲.急性加重期 COPD 患者机械通气治疗中右美托咪啶的镇静效果观察[J].山东医药, 2015, 55(15):79-81.
- [8]肖涛,罗宇鸿,吴锡平,等.盐酸右美托咪啶用于机械通气的 COPD 患者镇静的临床观察[J].临床肺科杂志, 2013, 18(10):1817-1818.
- [9]Rusch D, Forman SA. Classic benzodiazepines modulate the open-close equilibrium in alpha1beta2gamma2L gamma-aminobutyric acid type A receptors[J].Anesthesiology, 2005, 102(4):783-792.
- [10]Tsai HC, Lin YC, Ko CL, et al. Propofol versus midazolam for upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J].PLoS One, 2015, 10(2):e0117585.DOI: 10.1371/journal.pone.0117585.
- [11]Ruesch D, Neumann E, Wulf H, et al. An allosteric coagonist model for propofol effects on alpha1beta2gamma2L gamma-aminobutyric acid type A receptors[J].Anesthesiology, 2012, 116(1):47-55.DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823d0c36.
- [12]蒙绪君,颜光寰,陈公海,等.不同剂量丙泊酚对 ICU 机械通气患者的镇静效果评估[J].中国药业, 2020, 29(14):89-91.
- [13]SILVESTRI G. Results of a Phase 3, Multi-center, randomized, placebo-controlled trial of remimazolam: A new ultra short acting benzo-diazepine for bronchoscopy[J].Chest, 2017, 152(4):A739.

基金项目: 2021 年黑龙江省卫生健康委科研课题 2021171010298)

通讯作者: 徐建博 汉川市人民医院重症医学科 Email: 1564549917@163.com 邮编: 432300