

# 右美托咪啉预防谵妄的研究进展及机制

姚月勤

(北京大学临床肿瘤学院麻醉科,北京 100142)

[摘要] 临床上高达35%~80%的重症住院患者发生谵妄。谵妄可使重症患者的发病率和病死率增加。右美托咪啉是一种较新型的重症监护病房镇静药,具有镇静和镇痛作用特性。本文综述了谵妄的原因以及右美托咪啉对谵妄的防治和机制。

[关键词] 谵妄;右美托咪啉;ICU

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2009)12(b)-053-02

谵妄是指患者出现意识、注意力、认识力和感知力的短暂波动性障碍,其特点是急性起病,常在数小时或数日内突然发生;病情波动,症状常在24 h内出现、消失或加重、减轻,有明显的波动性。谵妄在ICU患者中尤为多见。在外科患者中,谵妄最常发生于术后<sup>[1]</sup>。

## 1 谵妄的原因

在实际工作中,谵妄的风险因素可以分为3类:

### 1.1 患者因素

①患者年龄:研究表明谵妄常见于65岁以上的患者,年龄大于65岁以后,每增加1岁使谵妄的风险增加2%<sup>[2]</sup>。②基础并发症:存在各种疾病,包括糖尿病、高血压、脑梗死等。③患者基础认知功能减退:痴呆患者在住院期间谵妄发生率高达40%,发生谵妄的老年患者近70%存在认知功能障碍。

### 1.2 急性疾病

①脓毒血症;②低氧血症:低氧血症使脑血流量降低,葡萄糖代谢功能降低使脑组织对缺氧敏感性增高导致谵妄<sup>[1]</sup>;③代谢紊乱:血浆蛋白降低及肌酐、尿素氮增高是谵妄的危险因素<sup>[3]</sup>。

### 1.3 医源性或环境因素

①抗胆碱药物和镇静镇痛药物:阿片类、糖皮质激素和苯二氮䓬类是谵妄的主要危险因素。抗胆碱能药物是谵妄发生的独立危险因素且可以加重谵妄的严重性<sup>[2-3]</sup>。②环境因素:老年人对住院后的生活环境改变一时难以适应,再加上术后的各项治疗、夜间的护理操作、病房噪声、灯光等影响均为引起谵妄的诱因<sup>[1]</sup>。③手术因素:术后疼痛是术后患者谵妄的独立危险因素,疼痛可严重影响术后患者的睡眠,致使患者睡眠-周期紊乱,能促使谵妄发生。另外手术时间的长短、手术类型和手术范围与术后谵妄发生有一定的联系<sup>[1]</sup>。④术后睡眠紊乱:谵妄的发生率与睡眠功能紊乱有关,睡眠剥夺可促使谵妄的发生<sup>[1]</sup>。

## 2 右美托咪啉对谵妄的影响

### 2.1 右美托咪啉

右美托咪啉(dexmedetomidine)是一种新型的 $\alpha_2$ 肾上腺

素能受体激动剂,受体选择性 $\alpha_2:\alpha_1$ 为1 620:1。它可抑制交感神经兴奋性,增强迷走神经兴奋性,使血压下降,心率减慢,降低心肌氧耗;并具有镇静、镇痛、抗焦虑、催眠遗忘和麻醉作用。其镇静催眠作用的特点为:患者可被唤醒并且可合作,可唤醒状态类似自然睡眠,对呼吸无明显抑制作用<sup>[4-5]</sup>,且可能有神经保护作用<sup>[6]</sup>。术中用药可以减轻麻醉插管、麻醉苏醒拔管以及手术刺激的应激反应,减少术中麻醉剂的用量,改善麻醉恢复过程等作用。术后短期给药并不抑制患者皮质激素和ACTH合成<sup>[7]</sup>。有很多研究已经表明右美托咪啉可以有效用于SICU术后患者的短期辅助镇静、镇痛,帮助机械通气患者顺利脱机。Martin等<sup>[8]</sup>的研究结果显示右美托咪啉可减少对患者对丙泊酚和吗啡的需求。Samia等<sup>[5]</sup>的研究表明与丙泊酚相比,右美托咪啉用于术后机械通气的患者更有优势:患者易于唤醒合作,并可减少镇痛药芬太尼的用量、减少血流动力学紊乱和心肌缺血的发生,且没有呼吸抑制的作用。

### 2.2 右美托咪啉预防谵妄的研究

综上所述,有很多原因可以导致谵妄。控制这些因素能帮助预防谵妄的发生。ICU的绝大部分患者,尤其是需要机械通气的患者,需要一些镇静药来减少焦虑,改善睡眠,增强对重症监护环境的耐受力。镇静药和镇痛药是ICU最常用的药物之一。为了预防谵妄的发生,Maldonado第一次报道了术后患者使用新型镇静剂替代药物右美托咪啉而避免使用苯二氮䓬类和相关药物(如咪唑安定,丙泊酚)来降低谵妄的发生。Maldonado比较了心脏手术患者术后使用三种镇静剂:右美托咪啉,丙泊酚和咪唑安定,发现在术前和术中因素没有显著差异的情况下,右美托咪啉组谵妄的发生率为3%(1/30),丙泊酚组谵妄的发生率为50%(15/30),咪唑安定组为50%(15/30)( $P<0.01$ )<sup>[9]</sup>。

Riker等人研究右美托咪啉和咪唑安定对重症患者的镇静比较发现:在镇静深度没有统计学差异的情况下,右美托咪啉组比咪唑安定组谵妄发生率低(右美托咪啉组谵妄发生率54%( $n=132/244$ ) vs 咪唑安定组76.6%( $n=93/122$ , $P<0.01$ ),

fants and children in the emergency department[J].The Pediatric Infectious Disease Journal,2007,26(8):672-678.

[3] HsiaoAL, BakerMD. Fever in the new millennium;a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children[J].Curr Opin Pediatr,2005,17:56-61.

[4] Monneret G, Labaune JM, Isaac C, et al. Procalcitonin and C-reactive pro-

tein levels in neonatal infections[J].Acta Paediatr,1997,86:209.

[5] 王绪韶,胡淑琴,杨惠泉,等.经皮给药治疗婴幼儿腹泻的疗效观察[J].中国现代医生,2008,46(5):116,142.

[6] 张魁领,蒙脱石散、乳酸菌素片联合治疗小儿急性腹泻[J].中国医药导报,2008,5(35):53.

(收稿日期:2009-09-30)

且右美托咪啶组带机时间比咪唑安定组短,不易发生心动过速和高血压<sup>[10]</sup>。

### 2.3 右美托咪啶预防谵妄的机制

有两个理论可以解释右美托咪啶组术后谵妄的发生率更低的原因。

第一个理论依据是右美托咪啶有内在的“谵妄保护效应”。这个药物的特殊特性可能有这样的效应。①研究发现谵妄的多个神经递质传导通路破坏增加<sup>[11]</sup>。右美托咪啶发挥其镇静作用是通过阻断一个神经递质,去甲肾上腺素与 $\alpha_{2B}$ 肾上腺素能受体结合。右美托咪啶可与脑部、脊髓和全身的去甲肾上腺素受体结合。②右美托咪啶的突触前去甲肾上腺素能递质效应。去甲肾上腺素能系统的改变是谵妄的可能原因。在一些谵妄状态伴有游离MHPG的血浆浓度升高<sup>[11]</sup>。③右美托咪啶镇静时没有呼吸抑制作用<sup>[5]</sup>。研究表明中枢神经系统的低氧血症和缺氧是导致谵妄的生物分子紊乱的关键事件<sup>[11]</sup>。④右美托咪啶没有明显的抗胆碱能效应,而有轻微的胆碱能效应。而已经证明了谵妄的形成和抗胆碱能药物有很大的关系。⑤一些研究表明术后用右美托咪啶镇静可以减少阿片类药物的需求,平均降低40%<sup>[8]</sup>。而研究表明阿片类药物的使用和谵妄的发生有直接的关系。⑥在ICU右美托咪啶可以促使产生一个更接近生理状态的睡眠-觉醒周期<sup>[4]</sup>。这很重要,因为睡眠剥夺和破坏可促使谵妄的发生。最后,在动物缺血模型和人类心脏手术中显示右美托咪啶有神经保护作用<sup>[7]</sup>。

第二个理论依据为右美托咪啶组患者谵妄发生率明显降低并不是因为使用右美托咪啶本身,而是这些患者没有使用其它更易致谵妄的镇静药。许多研究表明GABA类药物(如异丙酚,咪唑安定)促使谵妄形成。实际上,GABA类药物和阿片类药物是谵妄发生和恶化的因素。

### 3 总结

谵妄的发生对患者预后有明显危害。研究显示,谵妄会导致患者住院时间延长、并发症发生的危险性升高、病死率增加、远期并发症或后遗症增加以及住院费用提高等危害。虽然75%的研究得出了用右美托咪啶可以降低谵妄的结论,弥补了ICU患者常规使用的可致谵妄的苯二氮草类药物的不足<sup>[2]</sup>。但是Ruokonen E.的实验性研究并没有发现右美托咪

啶与标准治疗(使用丙泊酚或者咪唑安定)相比可以降低谵妄发生率<sup>[12]</sup>。且在多中心、双盲实验中没有充足数据支持右旋美托咪啶具有预防ICU谵妄特性,这有待进一步的临床研究证实。右美托咪啶能否减少老年重症患者术后谵妄的发生仍是一个值得研究的问题。

### [参考文献]

- [1] Ouimet S,Kavanagh BP,Gottfried SB,et al.Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium[J].Intensive Care Med,2007,33(1):66-73.
- [2] Pandharipande P. Lorazepam is an independent risk factor for transition to delirium in intensive care unit patients[J]. Anesthesiology,2006,104(1):21-26.
- [3] 王晓滨,黄公怡,李维斌.老年患者手术后谵妄的预防和治疗[J].中华老年医学杂志,2003,22(2):126-128.
- [4] Bradley C.Dexmedetomidine—a novel sedative for postoperative sedation[J]. Intensive Crit Care Nurs,2000,16:328-329.
- [5] Samia Elbaradie M.D, Dexmedetomidine VS. Propofol for Short-Term Sedation of Postoperative Mechanically Ventilated Patients [J].Cancer Inst,2004,16:153-158.
- [6] Huang R,Chen Y,Yu AC,et al.Dexmedetomidine—induced stimulation of glutamine oxidation in astrocytes:A possible mechanism for its neuroprotective activity[J].Cereb Blood Flow Metab,2000,20:895.
- [7] R.M.Venn.Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function,and the cardiovascular,endocrine and inflammatory responses in postoperative patients needing sedation in the intensive unit[J].BJA,2001,86:650-656.
- [8] Martin.The role of the alpha 2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit[J].Int Care Med,2003,18:29-41.
- [9] Maldonado JR,Wysong A,Vander Starre PJA,et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery[J].American Psychiatric Association,2008.
- [10] Riker, Richard,Shehabi, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients:A Randomized Trial[J].JAMA,2009,301(5):489-499.
- [11] Brown T. Basic mechanisms in the pathogenesis of delirium [M]. New York:Press Oxford,2000:571-580.
- [12] Ruokonen E,Parviainen I,Jakob S M,et al.Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation[J]. Intensive Care Med,2009,35(2):282-290.

(收稿日期:2009-10-26)

(上接第51页)

意事项,必要时与患者签订相关责任状。同时做好密切观察及孕妇用药后管理工作<sup>[2]</sup>。服药后8~15d应去原治疗单位复诊,以确定流产效果。必要时作B型超声波检查或血HCG测定,如确诊为流产不全或继续妊娠,应及时进行人工流产终止妊娠。综上所述,药物流产作为计划外妊娠的补救措施,虽然日趋完善,但仍有一部分妇女流产失败或不全流产。为了提高药物流产效果,除需严格掌握其适应证外,对具有上述不完全流产危险因素,应加强与患者沟通,尽量不采取药物流产的方法。对选择药物流产的患者,一定要做好随访,与患者保持联系,避免药物流产带来并发症,以早诊断、早治疗,以免发生如大出血这样的不良后果。同时一定要做好宣教,使药物流产患者做好避孕,以免再行流产<sup>[3]</sup>。特别提

醒患者注意的是做药物流产必须到具有急诊、刮宫手术和输液、输血条件正规医疗机构和计划生育指导站这样的部门进行<sup>[4-5]</sup>,关爱生命,善待自己。

### [参考文献]

- [1] 曹泽毅.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2000:2585.
- [2] 莫兰凤.影响药物流产效果的相关因素分析及处理对策[J].广西医科大学学报,2007,24:39-40.
- [3] 路凌辉.药物流产不全的相关因素探讨[J].中国现代药物应用,2009,3(1):111-112.
- [4] 靳瑞英,张东利,续丽杰.对药物流产不全患者的护理体会[J].中国医药导报,2008,5(30):125.
- [5] 董玉兰.药物流产超声检测的研究进展[J].中国现代医生,2009,47(5):17.

(收稿日期:2009-09-27)