

瑞马唑仑与咪达唑仑对ICU困难脱机患者镇静效果的对比研究[△]

陈林菊^{1*}, 田继先^{2#} (1. 湖南师范大学附属张家界医院重症医学科, 湖南 张家界 427099; 2. 张家界市人民医院重症医学科, 湖南 张家界 427099)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-0967-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.016



摘要 目的:探讨瑞马唑仑与咪达唑仑在ICU困难脱机患者中的镇静效果。方法:选取2020年12月至2021年12月张家界市人民医院首次自主呼吸试验(SBT)失败的ICU困难脱机成年患者60例,使用随机数字表法分为瑞马唑仑组(R组)和咪达唑仑组(M组),各30例。两组患者均联合瑞芬太尼持续泵入进行基础镇痛,R组采用瑞马唑仑 $0.1\sim 0.4\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续泵入,M组采用咪达唑仑 $0.02\sim 0.1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续泵入。记录两组患者用药后达到理想镇静所需时间、Richmond躁动-镇静量表(RASS)评分、唤醒时间、日均瑞芬太尼用量、首次SBT失败至脱机拔管成功时间、机械通气时间以及ICU住院时间,并记录不良反应。结果:用药后,R组与M组患者RASS评分的差异无统计学意义($P>0.05$);R组患者达到理想镇静所需时间、唤醒时间、首次SBT失败至脱机拔管成功时间、机械通气时间和ICU住院时间均明显短于M组,日均瑞芬太尼用量低于M组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者低血压、心动过缓的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但R组患者呼吸频率下降及呼吸机相关性肺炎的发生率明显低于M组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:瑞马唑仑与咪达唑仑应用于ICU困难脱机患者,均可提供有效镇静,但在等效镇静水平下,使用瑞马唑仑患者的机械通气时间更短,脱机更快,不良反应发生率更低。

关键词 瑞马唑仑;咪达唑仑;ICU困难脱机;镇静效果

Comparative Study on Sedation Effect of Remimazolam and Midazolam in Patients with Offline Difficulty in the ICU[△]

CHEN Linju¹, TIAN Jixian² (1. Dept. of Critical Care Medicine, Zhangjiajie Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Hunan Zhangjiajie 427099, China; 2. Dept. of Critical Care Medicine, Zhangjiajie People's Hospital, Hunan Zhangjiajie 427099, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the sedation effect of remimazolam and midazolam in patients with offline difficulty in the ICU. **METHODS:** A total of 60 ICU patients with offline difficulty with first spontaneous breathing trial (SBT) failure in Zhangjiajie People's Hospital from Dec. 2020 to Dec. 2021 were selected to be divided into the remimazolam group (group R) and midazolam group (group M) by random number table, with 30 cases each group. Patients in both groups were continuously pumped with remifentanyl for basic analgesia. Group R was continuously pumped with remimazolam from 0.1 to $0.4\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$, and group M was continuously pumped with midazolam from 0.02 to $0.1\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. The time to reach ideal sedation, Richmond agitation and sedation scale (RASS) score, wake-up time, daily dosage of remifentanyl, time from first SBT failure to successful offline extubation, mechanical ventilation time and length of stay in ICU in two groups were analyzed, and adverse drug reactions were recorded. **RESULTS:** After medication, there was no statistical significance in RASS score between group R and group M ($P>0.05$). The time to reach ideal sedation, wake-up time, time from first SBT failure to successful offline extubation, mechanical ventilation time and length of stay in ICU in group R were significantly shorter than those in group M, and the average daily dosage of remifentanyl was lower than that in group M, with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of hypotension and bradycardia between two groups ($P>0.05$), yet the incidence of decreased respiratory rate and ventilator-associated pneumonia in group R was significantly

△ 基金项目:2020 湘渝临床科研基金项目 (No. 20201014365293744)

* 住院医师,硕士。研究方向:重症医学。E-mail:clj15874950059@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:重症医学。E-mail:2292791452@qq.com

lower than that in group M, with statistically significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Both remimazolam and midazolam can provide effective sedation in ICU patients with offline difficulty. However, at equivalent sedation level, remimazolam has shorter mechanical ventilation time, faster offline, and lower incidence of adverse drug reactions.

KEYWORDS Remimazolam; Midazolam; Offline difficulty in the ICU; Sedation effect

机械通气在加强监护病房(ICU)危重症患者的抢救和治疗中有着至关重要的作用,但是研究结果显示,ICU患者中出现困难脱机的比例高达20%~30%^[1]。自主呼吸试验(spontaneous breathing trial, SBT)是加快呼吸机脱机过程的常用技术,由于传统镇静药具有呼吸抑制作用,使用该技术时通常需要减少或停用镇静药和镇痛药,然而减少上述药物可导致躁动,增加人机对抗,无法进行SBT脱机,因此,可能延长患者机械通气持续时间以及ICU住院时间^[2-3]。此时选择合适的镇静药对于困难脱机患者成功脱机非常重要。瑞马唑仑作为一种新型的超短效苯二氮革类麻醉药,起效快、苏醒快,在保证镇静效果的同时对呼吸、循环无明显影响,国内外诸多研究和临床观察已经证实其在消化道内镜检查、支气管镜检查以及全身麻醉和诱导中是安全有效的,但其在ICU困难脱机危重症患者中的镇静效果有待更多临床研究证实。因此,本研究比较了瑞马唑仑与咪达唑仑的镇静效果,现报告如下。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups					
项目	特征	R组($n=30$)	M组($n=30$)	χ^2	P
年龄/ $(\bar{x}\pm s, \text{岁})$		60.90 $\pm$ 11.35	58.90 $\pm$ 12.83	0.639	0.525
体重/ $(\bar{x}\pm s, \text{kg})$		56.73 $\pm$ 6.04	58.23 $\pm$ 5.62	-0.996	0.323
性别/[例(%)]	男性	17 (56.67)	18 (60.00)	0.069	0.793
	女性	13 (43.33)	12 (40.00)		
急性生理学及慢性健康状况评分系统II评分/ $(\bar{x}\pm s, \text{分})$		23.67 $\pm$ 4.16	24.00 $\pm$ 3.56	-0.333	0.740
机械通气连接方式/[例(%)]	经口气管插管	9 (30.00)	11 (36.67)	0.300	0.584
	经气切口气管插管	21 (70.00)	19 (63.33)		
机械通气模式/[例(%)]	同步间歇指令通气	25 (83.33)	24 (80.00)	0.111	0.739
	持续正压通气	5 (16.67)	6 (20.00)		
呼吸机支持压力/ $(\bar{x}\pm s, \text{cm H}_2\text{O})$		15.13 $\pm$ 1.61	15.30 $\pm$ 1.44	0.422	0.675
呼气末正压(PEEP)/ $(\bar{x}\pm s, \text{cm H}_2\text{O})$		5.50 $\pm$ 1.33	5.40 $\pm$ 1.10	0.317	0.753
疾病类型/[例(%)]	重症肺炎	5 (16.67)	6 (20.00)	0.461	0.927
	心脑血管疾病	5 (16.67)	5 (16.67)		
	重大外科手术后	13 (43.33)	14 (46.67)		
	其他	7 (23.33)	5 (16.67)		

注:1 cm H₂O=0.098 kPa。
Note: 1 cm H₂O=0.098 kPa.

1.2 方法

插管上机时间超过24 h后,若患者达到以下条件则考虑进行SBT治疗:原发疾病得到控制,咳嗽反射良好,镇静镇痛药或血管活性药物需求量少,氧合指数>150~200 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),吸入氧浓度 $\leq$ 40%~50%,PEEP $\leq$ 5~8 cm H₂O,浅快呼吸指数 $\leq$ 105 bpm/L, pH $\geq$ 7.25^[4-5]。本研究中,根据一项基于逐步降低压力支持水平的通用脱机方案,以压力支持通气量为7 cm H₂O、PEEP为5 cm H₂O的30 min SBT结束,若患者未达到以下标准,可认定首次SBT失败:(1)患者无法咳痰,出现明显胸闷、出汗或发绀并有精神症状等;

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择性纳入2020年12月至2021年12月张家界市人民医院ICU收治的首次SBT失败的困难脱机成年患者60例,均因重大外科手术或者心、脑、肺、肝、肾等脏器功能衰竭而入住ICU,入科时均为重度昏迷状态(即格拉斯哥昏迷评分为3~8分),且在ICU内气管插管和机械通气时间>24 h。纳入研究之前,患者以咪达唑仑为唯一镇静药,以瑞芬太尼为唯一镇痛药进行镇静镇痛。纳入标准:首次SBT失败的困难脱机危重症患者;年龄 $\geq$ 18岁。排除标准:>1次SBT失败的患者;确定由神经、肌肉疾病导致困难脱机的患者;精神疾病患者;脑死亡患者。脱落标准:观察过程中,患者自动出院或死亡。使用随机数字表法将患者分为瑞马唑仑组(R组)和咪达唑仑组(M组),每组30例。两组患者一般资料具有可比性,见表1。本研究受试者家属已签知情同意书,并通过张家界市人民医院伦理委员会审批[院科伦审:(2020)001(03)号]。

(2)生理学指标发生明显改变,如呼吸频率>30次/min,心率>100次/min或比研究前增加>20次/min,收缩压较研究前升高或降低>2.67 kPa;(3)潮气量<5 mL/kg,血氧饱和度<90%,二氧化碳分压较研究前升高>2.67 kPa^[6-7]。

在首次SBT失败后,由于呼吸窘迫和气管插管不耐受所产生的焦虑,所有患者都需要持续输注镇静药。R组和M组患者均联合注射用盐酸瑞芬太尼[规格:1 mg(按C₂₀H₂₈N₂O₅计)]以维持剂量2~5 μ g/(kg·h)持续静脉泵入进行基础镇痛。在镇静方面,R组患者给予注射用甲苯磺酸瑞马唑仑[规格:36 mg(按C₂₁H₁₉BrN₄O₂计)],以0.1~0.4 mg/(kg·h)微量

泵持续静脉泵入;M 组患者给予咪达唑仑注射液(规格:2 mL:10 mg),以 0.02~0.1 mg/(kg·h)微量泵持续静脉泵入。目标镇静水平为 Richmond 躁动-镇静量表(RASS)评分达到-2~0 分,期间根据两组患者的生命体征、RASS 评分等指标变化调整给药剂量。两组患者均在每日早晨 8:30 停止泵入镇静镇痛药行唤醒试验。为了确保所有责任护士都能够熟练掌握 RASS 评分系统的内容和使用方法,护士长对其进行培训,并在培训结束后对其掌握情况进行评估,以客观地为患者进行评分。

1.3 观察指标

(1)详细记录两组患者用药后达到理想镇静所需时间、RASS 评分、唤醒时间、日均瑞芬太尼用量、首次 SBT 失败至脱机拔管成功时间、机械通气时间以及 ICU 住院时间。(2)使用 RASS 评分评估镇静效果。RASS 评分标准:+4 分,有攻击性,有暴力行为;+3 分,非常躁动,试着拔出呼吸管、胃管或静脉通路;+2 分,躁动焦虑,身体激烈移动无法配合呼吸机;+1 分,不安焦虑,焦虑紧张但身体只有轻微移动;0 分;清醒平静,清醒自然状态;-1 分,昏昏欲睡,没有完全清醒,但可维持清醒超过 10 s;-2 分,轻度镇静,无法维持清醒超过 10 s;-3 分,中度镇静,对声音有反应;-4 分,重度镇静,对身体刺激有反应;-5 分,昏迷,对声音及身体刺激均没有反应;理想镇静效果为 RASS 评分达-2~0 分,其他评分表示镇静过深或过浅^[8-9]。(3)成功脱机拔管的标准为脱机拔管 2 d 内,患者的生命体征平稳,无需再次插管行机械通气^[10]。(4)比较两组患者用药后低血压、心动过缓、呼吸频率下降和呼吸机相关性肺炎等不良反应的发生情况。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两样本 t 检验;计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者镇静效果比较

两组患者均能达到理想镇静效果,两组患者 RASS 评分的差异无统计学意义($P > 0.05$),但 M 组患者存在过度镇静的风险;R 组患者达到理想镇静所需时间、唤醒时间明显短于 M 组,日均瑞芬太尼用量明显低于 M 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者镇静效果比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of sedation effect between two groups ($\bar{x} \pm s$)				
组别	RASS 评分/分	达到理想镇静所需时间/min	唤醒时间/min	日均瑞芬太尼用量/mg
R 组($n=30$)	-1.13±1.28	20.00±2.24	7.10±1.19	3.29±0.72
M 组($n=30$)	-1.73±1.20	25.53±3.03	11.80±2.06	4.66±0.68
t	1.872	-8.046	-10.842	-7.534
P	0.066	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者脱机相关情况比较

R 组患者首次 SBT 失败至脱机拔管成功时间、机械通气时间和 ICU 住院时间短于 M 组,差异均有统计学意义($P <$

0.05),见表 3。

表 3 两组患者脱机相关情况比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 3 Comparison of offline correlation between the two groups ($\bar{x} \pm s, d$)			
组别	首次 SBT 失败至脱机拔管成功时间	机械通气时间	ICU 住院时间
R 组($n=30$)	4.43±1.10	7.23±0.86	9.60±1.13
M 组($n=30$)	8.33±1.56	11.37±1.56	14.37±2.13
t	-11.171	-12.688	-10.842
P	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

镇静期间,两组患者低血压、心动过缓的发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);R 组患者呼吸频率下降、呼吸机相关性肺炎的发生率明显低于 M 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者用药不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]				
组别	低血压	心动过缓	呼吸频率下降	呼吸机相关性肺炎
R 组($n=30$)	1 (3.33)	1 (3.33)	0 (0)	2 (6.67)
M 组($n=30$)	3 (10.00)	2 (6.67)	6 (20.00)	8 (26.67)
χ^2	0.268	0.000	4.630	4.320
P	0.605	1.000	0.031	0.038

3 讨论

ICU 机械通气患者的镇静治疗是 ICU 医师面临的难题之一,有效的镇痛、镇静治疗可以减少氧耗,提高患者对气管插管的耐受性,优化患者与呼吸机的相互作用,避免人机对抗,缩短呼吸机使用时间,是机械通气治疗必不可少的一部分,尤其对于困难脱机患者^[11-12]。但另一方面,镇痛药、镇静药有可能降低呼吸驱动,干扰气道保护,诱发血流动力学不稳定,并在某些情况下加重患者心理痛苦,从而限制成功脱机拔管,并可能出现呼吸机相关性肺炎、呼吸肌萎缩和 ICU 获得性肌无力等并发症,容易导致呼吸机依赖,显著延长机械通气时间和 ICU 住院时间,提高医疗花费,还可能影响患者预后^[13-14]。因此,寻求最佳的镇静药仍是目前 ICU 机械通气领域的一个重要挑战。

目前,临床上常见的镇静药包括苯二氮䓬类药物、丙泊酚和右美托咪定,镇痛药主要为阿片类和非甾体类药物。镇痛是镇静的基石,阿片类镇痛药与其他镇静药联合应用,能够达到更好的效果,并且能够大大降低各自药物的剂量,从而减轻药物带来的不良影响^[15]。瑞芬太尼是一种具有强大镇痛作用的 μ 型阿片类受体激动剂,其是一种 4-甲氧羰基的芬太尼衍生物,镇痛效果比吗啡更显著(其镇痛效果可达到吗啡的 3.5~7.0 倍),起效迅速^[16]。咪达唑仑是一种强大的水溶性苯二氮䓬类药物,能够迅速激活 γ -氨基丁酸受体,能快速地达到治疗目的,药物代谢速度也很快,其能够有效地抑制焦虑、抑郁、失忆,镇静作用强,同时拥有拮抗剂氟马西尼,因此,咪达唑仑在镇静领域尤其受青睐^[17]。

瑞马唑仑作为一种最新研发的苯二氮䓬类镇静麻醉药,能够有效地与 γ -氨基丁酸 A 型(GABA_A)受体相互作用,通过

与 GABA_A 受体上的 BZ₅ 位点结合而抑制神经元的电活动,由此产生镇静作用,导致机体活动减少、顺行性遗忘等^[18]。瑞马唑仑集合了丙泊酚和咪达唑仑的优势,镇静效果好,起效快,苏醒快,对循环呼吸的影响小。咪达唑仑经过肝脏代谢,而瑞马唑仑不需要经过肝肾代谢,其通过非特异性血浆酯酶水解,可减轻器官负担,在安全性方面具有优势,尤其对于肝肾功能不全的患者^[19];咪达唑仑的代谢产物有活性,其药效为咪达唑仑的 20%~30%,长时间输注会产生药物蓄积,使苏醒时间延长;瑞马唑仑的代谢产物唑仑丙酸没有药理活性,对相关受体的亲和力较低,其亲和力为瑞马唑仑的 1/400,输注无蓄积^[20]。本研究结果表明,瑞马唑仑与咪达唑仑应用于 ICU 困难脱机患者,均可提供有效镇静,但咪达唑仑存在镇静过度的风险;另外,瑞马唑仑达到理想镇静时间、唤醒时间短于咪达唑仑,由此可见,瑞马唑仑复合瑞芬太尼的镇静效果更显著。且在等效镇静水平下,瑞马唑仑可减少瑞芬太尼的用量,缩短脱机拔管时间、机械通气时间和 ICU 住院时间,有效降低患者的住院费用,从而节约医疗资源。在不良反应方面,两组患者血流动力学状况均良好,发生低血压和心动过缓的概率较低,瑞马唑仑对循环的抑制与咪达唑仑相似;但瑞马唑仑对于患者的呼吸几乎无影响,呼吸频率下降及呼吸机相关性肺炎的发生率明显低于咪达唑仑。

本研究存在以下不足:(1)研究的病例数较少,有必要进行更大规模、多中心的深入探索,以期获得更准确的结论;(2)RASS 评分系统的主观性较强,可能会导致误差;(3)研究中所使用的药物剂量为临床常用剂量,并不能确定是最理想剂量。

综上所述,在 ICU 困难脱机患者的镇静治疗中,瑞马唑仑与咪达唑仑均可提供有效镇静,但瑞马唑仑起效更快,患者苏醒更迅速,呼吸机使用时间、机械通气时间以及 ICU 住院时间更短;两者对循环的影响都较小,但瑞马唑仑几乎不会对呼吸造成影响,因此,瑞马唑仑是一种非常理想的 ICU 患者镇静治疗方法。

参考文献

[1] LÜSEBRINK E, STREMMEL C, STARK K, et al. Update on weaning from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. J Clin Med, 2020, 9(4): 992.

[2] BALAS M C, TAN A, MION L C, et al. Factors associated with spontaneous awakening trial and spontaneous breathing trial performance in adults with critical illness: analysis of a multicenter, nationwide, cohort study[J]. Chest, 2022, 162(3): 588-602.

[3] ARPINO P A, KALAFATAS K, THOMPSON B T. Feasibility of dexmedetomidine in facilitating extubation in the intensive care unit [J]. J Clin Pharm Ther, 2008, 33(1): 25-30.

[4] YILDIRIM F, KARABACAK H, KAYA I O. Factors affecting weaning failure in critically-ill patients undergoing emergency gastrointestinal surgery[J]. J Crit Intensive Care, 2020, 11(1): 8-14.

[5] CONTI G, RANIERI V M, COSTA R, et al. Effects of dexmedetomidine and propofol on patient-ventilator interaction in difficult-to-wean, mechanically ventilated patients: a prospective,

open-label, randomised, multicentre study[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 206.

[6] BOLES J M, BION J, CONNORS A, et al. Weaning from mechanical ventilation[J]. Eur Respir J, 2007, 29(5): 1033-1056.

[7] GIRARD T D, ALHAZZANI W, KRESS J P, et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians clinical practice guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. rehabilitation protocols, ventilator liberation protocols, and cuff leak tests [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(1): 120-133.

[8] RASHEED A M, AMIRAH M F, ABDALLAH M, et al. Ramsay sedation scale and Richmond agitation sedation scale: a cross-sectional study[J]. Dimens Crit Care Nurs, 2019, 38(2): 90-95.

[9] 朱明明, 刘芳, 王冉. 躁动镇静评分在重症患者中应用的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2018, 53(2): 247-250.

[10] 曲茂兴, 于健. 重症监护病房撤机困难患者短期预后及相关因素分析[J]. 广东医学, 2016, 37(19): 2945-2947.

[11] ZHOU Y F, YANG J, WANG B, et al. Sequential use of midazolam and dexmedetomidine for long-term sedation may reduce weaning time in selected critically ill, mechanically ventilated patients: a randomized controlled study[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 122.

[12] CHANQUES G, CONSTANTIN J M, DEVLIN J W, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(12): 2342-2356.

[13] CHANQUES G, DROUOT X, PAYEN J F. 2008-2018: ten years of gradual changes in the sedation guidelines for critically ill patients [J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2018, 37(6): 509-511.

[14] CHUMPIA M M, GANZ D A, CHANG E T, et al. Reducing the rare event: lessons from the implementation of a ventilator bundle [J]. BMJ Open Qual, 2019, 8(2): e000426.

[15] 中华医学会重症医学分会. 中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南 [J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2018, 4(2): 90-113.

[16] 王伟, 杨万杰. 瑞芬太尼在 ICU 中的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(9): 926-928.

[17] 田悦, 郭善斌. 咪达唑仑与芬太尼联合用于 ICU 机械通气患者镇静的临床观察 [J]. 实用药物与临床, 2010, 13(2): 107-108.

[18] JACOB T C, MOSS S J, JURD R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(5): 331-343.

[19] STÖHR T, COLIN P J, OSSIG J, et al. Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment[J]. Br J Anaesth, 2021, 127(3): 415-423.

[20] SCHÜTTLER J, EISENRIED A, LERCH M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part I. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics[J]. Anesthesiology, 2020, 132(4): 636-651.

(收稿日期:2022-11-21 修回日期:2023-04-13)