

右美托咪定对非体外循环下冠状动脉旁路移植术后患者谵妄的影响

戚晓通,刘锦源*,王伟,赵胜,吴延虎

(南京医科大学第一附属医院胸心外科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:研究右美托咪定较丙泊酚是否可以减少非体外循环冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG)后谵妄的发生。方法:行 OPCABG 的患者 300 例按随机数字法分为 2 组,入监护室清醒后,分别给予镇静药物右美托咪定[0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 缓慢静推,然后以 0.2~0.7 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 泵入]和丙泊酚[25~50 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 泵入]。分别使用 CAM-ICU 和 CAM 量表评估患者在监护室和普通病房的谵妄情况。研究主要终点为术后 5 d 谵妄发生率,次要终点为脱机时间、入住 ICU 时间和总住院时间。结果:右美托咪定组和丙泊酚组谵妄发生率分别为 17/150(11.3%)和 31/150(20.7%)($P=0.027$),谵妄始发时间分别为第 2(1~5)天和第 1(1~4)天($P=0.031$),持续时间分别为 1(1~3)d 和 2(1~4)d($P=0.04$)。谵妄患者拔管时间分别为 7.6(5.5~15.3)h 和 9.4(6.2~52.3)h($P=0.002$),ICU 入住时间分别为 61.2(23~161)h 和 76.5(21~183)h($P=0.035$),总住院时间分别为 11(6~31)d 和 14(7~57)d($P=0.08$)。结论:以右美托咪定为基础的镇静较以丙泊酚为基础的镇静方案可以减少 OPCABG 患者术后谵妄发生率、延迟谵妄始发时间、缩短谵妄持续时间和心脏 ICU 住院时间。

[关键词] 谵妄;右美托咪定;丙泊酚;非体外循环;冠状动脉旁路移植术

[中图分类号] R654.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)07-865-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20170716

谵妄是一种急性发作的脑部疾病,可以包括意识的改变、注意力的转移和认知功能的缺失。文献报道,心脏手术后谵妄的发生率大概 20%~50%^[1-5]。谵妄的危害包括增加患者围术期并发症和病死率,延长患者住院时间,增加住院花费^[6]。谵妄的高危因素和危害性研究较多,但是如何预防谵妄研究较少,对这方面的经验不多。已有文献报道,对于危重患者使用不同的镇静药物其谵妄发生率不同^[7],有分析认为,右美托咪定与咪达唑仑相比较可以减少谵妄的发生率^[8],指南对于危重患者的镇静也建议使用右美托咪定或丙泊酚替代苯二氮唑类药物^[9],然而,也有研究并未发现右美托咪定在减少危重患者谵妄方面的有益作用,这可能与纳入人群异质性较高、评估谵妄的手段不确切、未把谵妄作为研究的主要终点有关^[10]。因此,右美托咪定是否能有效预防谵妄尚有争议。既往关于心脏术后谵妄的研究对象大多数是心脏瓣膜手术或体外循环下行冠状动脉旁路移植术的患者,而对非体外循环下冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG)后患者,尚无专门设计的研究,右美托咪

定能否预防该人群谵妄证据不足,目前本中心心脏手术围术期最常使用的镇静药物是右美托咪定和丙泊酚,因此,本文研究右美托咪定与丙泊酚相比较是否能减少 OPCABG 术后患者谵妄的发生。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究为前瞻性、随机、对照、非盲法研究。纳入 2014 年 5 月—2016 年 5 月在本中心行 OPCABG 的年龄大于 18 岁患者 300 例。排除标准为:①患有精神病史者;②患有帕金森、老年痴呆或谵妄病史者;③有明显脑梗后遗症者;④急诊行冠脉搭桥术者;⑤术后使用呼吸机大于 3 d 者;⑥肾功能障碍,血肌酐水平高于正常值 2 倍者。

1.2 方法

1.2.1 麻醉

为了减少术中麻醉用药对术后患者神经精神状态的影响,麻醉均采用标准路径。若患者术前口服 β 受体阻滞剂则手术当天早晨继续服用,术前常规给予吗啡 10 mg 皮下注射,麻醉用药为:咪达唑仑不高于 0.05 mg/kg,麻醉诱导使用芬太尼 10~12 $\mu\text{g}/\text{kg}$,丙泊酚 0.5~2.0 mg/kg,泮库溴铵 0.15 mg/kg。冠状动脉旁路移植术中将患者心率维持在基础心率上下 25%之内,收缩压不低于 80 mmHg。心脏手术后所有

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20151589)

*通信作者(Corresponding author),E-mail: dragonfly_ljy@njmu.edu.cn

患者送入心脏外科监护病房。

1.2.2 给药方案

根据既往文献假设右美托咪定组谵妄发生率较丙泊酚组低。所有符合纳入标准的患者根据随机数字法平均分配到右美托咪定组和丙泊酚组。患者手术后返回心脏ICU,暂时不使用镇静药物,等待麻醉药物代谢至患者清醒,由护士判断患者意识清楚并且四肢活动正常后,开始给予镇静药物。右美托咪定组给予0.4 μg/kg(若患者血压允许,缓慢静注10 min)的负荷量,然后以0.2~0.7 μg(kg·h)持续泵入,直至患者准备脱离呼吸机前30 min停用。丙泊酚组给予剂量为25~50 μg(kg·min),直至脱离呼吸机前2 h停用。若右美托咪定组患者剂量用至最大而镇静效果仍不佳,则合并使用丙泊酚静脉泵入。镇静使用SAS评分标准,镇静目标值SAS评分为4分,根据患者镇静深度调整镇静药物使用剂量,使患者处于安静和合作的浅镇静状态。SAS评分每4~6 h评估1次,若患者情况变化时可随时评分,以调整镇静药物剂量。两组患者同时合并使用镇痛药物布托啡诺,使用剂量为20~30 μg(kg·h),使用数字评分法(0代表不痛,10代表非常疼痛)评估镇痛效果。

1.2.3 研究终点

主要研究终点是术后5 d谵妄的发生率,并作右美托咪定组与丙泊酚组谵妄发生率的对比。谵妄评估时间为术前1次和术后每日上午9时,若患者情况有变化可以随时进行评估。谵妄评估量表采用CAM-ICU量表,若患者转入普通病房则采用CAM量表^[11]。CAM-ICU量表同时适用于使用呼吸机和脱机的患者,量表评分为阳性则诊断为谵妄。CAM-ICU量表主要包括:①精神状态突然改变或起伏不定;②注意力散漫;③思维无序;④意识变化(完全清醒以外的任何意识状态,如:警醒、嗜睡、昏睡或昏迷)。若患者具备特征①和②,同时伴有③或④,则认为患者存在谵妄状态。同时记录患者谵妄开始发生的时间和持续时间。若患者发生谵妄,给予奥氮平2.5~5.0 mg治疗,必要时请精神科医生给予专门药物治疗。次要研究终点为呼吸机拔管时间、ICU入住时间和总体住院时间。

1.3 统计学方法

根据既往文献报道^[12],心脏术后右美托咪定组谵妄发生率17.5%,丙泊酚组谵妄发生率31.5%,若按照把握度80%和I类错误0.05,需要样本量为300例,两组分别为150例患者。采用软件SPSS进行统计分析,两组正态分布连续型变量以均数±标

准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用 t 检验比较;非正态分布资料采用中位数(四分位间距)[$M(P_{25}\sim P_{75})$]表示,使用Mann-Whitney U检验,即对两组数据混合排列秩次,再比较两组秩次的差异;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较;均采用双侧检验, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

右美托咪定组和丙泊酚组患者临床特征资料对比情况见表1,两组年龄、性别、体重、合并症和手术时间、远端吻合口数等差异均无统计学意义,具有可比性。右美托咪定组谵妄发生率为17/150(11.3%),丙泊酚组谵妄发生率为31/150(20.7%)($P=0.027$),两组患者发生谵妄后均给予2.5~5.0 mg奥氮平治疗。右美托咪定组与丙泊酚组,两组谵妄患者相比较,谵妄始发时间、谵妄持续时间、拔管时间、ICU入住时间,差异均有明显统计学意义($P<0.05$,表2)。谵妄患者和非谵妄患者相比,两组年龄、手术时间、拔管时间、ICU入住时间、总住院时间等差异均有统计学意义($P<0.05$,表3)。

表1 患者临床特征资料

指标	右美托咪定组($n=150$)	丙泊酚组($n=150$)	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	65.2±5.3	65.4±6.2	0.764
男[$n(\%)$]	104(69.3)	106(70.7)	0.081
体重(kg, $\bar{x}\pm s$)	75.2±13.2	76.3±12.5	0.459
合并症[$n(\%)$]			
高血压	76(50.7)	78(52)	0.817
糖尿病	18(12.0)	17(11.3)	0.857
慢性阻塞性肺病	7(4.7)	6(4.0)	0.541
心梗史[$n(\%)$]	23(15.3)	20(13.3)	0.621
一过性脑梗死[$n(\%)$]	12(8.0)	14(9.3)	0.681
血肌酐(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	85.3±15.6	85.6±14.3	0.862
手术时间[$(\min, M(P_{25}\sim P_{75}))$]	115(72~135)	119(79~146)	0.734
远端吻合口数[$M(P_{25}\sim P_{75})$]	3(2~5)	3(2~6)	0.692

表2 右美托咪定组与丙泊酚组中谵妄患者对比

指标	右美托咪定组($n=17$)	丙泊酚组($n=31$)	P 值
丙泊酚使用量(mg, $\bar{x}\pm s$)	41.3±10.3*	92.5±18.6	<0.001
谵妄始发时间[$d, M(P_{25}\sim P_{75})$]	2(1~5)	1(1~4)	0.031
谵妄持续时间[$d, M(P_{25}\sim P_{75})$]	1(1~3)	2(1~4)	0.040
拔管时间[$h, M(P_{25}\sim P_{75})$]	7.6(5.5~15.3)	9.4(6.2~52.3)	0.002
ICU入住时间[$h, M(P_{25}\sim P_{75})$]	61.2(23~161)	76.5(21~183)	0.035
总住院时间[$d, M(P_{25}\sim P_{75})$]	11(6~31)	14(7~57)	0.080

*:右美托咪定组谵妄患者中6人术后联合使用丙泊酚。

表 3 谵妄与非谵妄患者的对比

指 标	谵妄患者 (n=48)	非谵妄患者 (n=252)	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	75±7	65±5	0.002
手术时间(min, $\bar{x}\pm s$)	135±46	110±39	0.030
拔管时间[h, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	8.7(3.6~53.2)	5.8(3.2~42.3)	0.003
ICU 入住时间[h, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	70(22~183)	22(11~146)	0.003
住院时间[d, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	13(10~21)	9(5~18)	0.005

3 讨 论

本研究采用目前最大样本量的随机对照方法比较临床上常用的两种心脏术后镇静药物右美托咪定和丙泊酚,发现以右美托咪定为基础的镇静方法较以丙泊酚为基础的镇静方法可以减少 OPCABG 术后谵妄发生率、延迟谵妄始发时间、缩短谵妄持续时间、缩短心脏 ICU 入住时间。本研究还发现谵妄患者手术时间明显延长,这提示我们需要尽量缩短手术时间,以减少术中麻醉药物、血压或心率不稳定对谵妄的影响。

Djaiani 等^[12]的报道发现右美托咪定组谵妄发生率为 17.5%,丙泊酚组谵妄发生率为 31.5%,而本组患者谵妄发生率较低,其原因可能为:①本组患者均为非体外循环手术,与体外循环手术比较,其导致的全身炎症反应少,对谵妄的影响也更小;②本组患者平均年龄 65 岁,而 Djaiani 等^[12]研究对象是平均年龄为 72 岁的老年患者,本研究也发现年龄越大谵妄发生率越高;③本组患者机械通气时间不大于 3 d,说明本组患者病情较轻,因此总体谵妄发生率低;④排除了术前有明显脑梗后遗症的患者,这部分患者可能对术后谵妄有明显影响。

目前临床上最常使用的镇静药物是丙泊酚,而右美托咪定的作用包括浅镇静、抗焦虑、止痛并且无呼吸抑制作用,因此越来越为大家所接受^[13]。另外,右美托咪定可以模拟人类生理性非动眼睡眠,提高睡眠质量^[14]。右美托咪定的止痛作用可以部分减少阿片类镇痛药物的使用^[15]。右美托咪定以上作用均是其减少谵妄的理论基础。对于 OPCABG 患者,右美托咪定因有抗交感神经作用,可以引起心率减慢,在一定程度上可以减少心肌耗氧。行 OPCABG 患者年龄均偏大,镇静药物代谢慢,而给予浅镇静证实可以缩短呼吸机使用时间,减少监护病房住院时间,进一步可以减少总体经济花费。还有文献报道,围术期使用右美托咪定镇静可以减少心脏术后病死率^[16]。谵妄的危害除了在围手术期,还会影响远期认知功

能^[17]、生活质量^[18]和远期病死率^[19],因此早期预防谵妄的发生极其重要,而右美托咪定对患者的远期预后也可能存在有益作用。

本研究的优点和局限性。优点:①本研究为随机、对照研究,样本量大,减少了潜在混杂因素的影响,其可信性更强;②本研究只纳入 OPCABG 患者,较以往纳入多种体外循环心脏手术的研究同质性好;③本研究排除了肾功能障碍的患者,消除了肾功能对镇静药物代谢的影响。局限性:①因为右美托咪定和丙泊酚药物性状的差异,不能进行盲法研究,这可能会高估右美托咪定的效果;②谵妄量表 CAM-ICU 和 CAM 的评估均由经过培训的护士完成,而非专业精神心理科医生,这可能会影响谵妄结果的评估;③本组只纳入 OPCABG 患者,其结果不适用于行体外循环冠状动脉旁路移植术患者、心脏瓣膜病手术或大血管手术患者,因此其普适性较差。未来的研究仍需要多中心、更广的患者人群来验证右美托咪定在预防谵妄中的作用。

综上所述,以右美托咪定为基础的镇静较以丙泊酚为基础的镇静方案可以减少非体外循环冠状动脉旁路移植术后谵妄发生率、延长谵妄始发时间、缩短谵妄持续时间和心脏 ICU 住院时间。

【参考文献】

- [1] Katznelson R, Djaiani GN, Borger MA, et al. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(1):67-73
- [2] Rudolph JL, Babikian VL, Birjiniuk V, et al. Atherosclerosis is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(3):462-466
- [3] Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(4):955-962
- [4] Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit [J]. *JAMA*, 2004, 291(14):1753-1762
- [5] Maldonado JR, Wysong A, Van Der Starre PJ, et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery [J]. *Psychosomatics*, 2009, 50(3):206-217
- [6] Ely EW, Gautam S, Margolin R, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay [J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(12):1892-1900

- [7] Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an Independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients[J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(1):21-26
- [8] Pasin L, Landoni G, Nardelli P, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(6):1459-1466
- [9] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(1):263-306
- [10] Chen K, Lu Z, Xin YC, et al. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1: CD010269
- [11] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)[J]. *JAMA*, 2001, 286(21):2703-2710
- [12] Djaiani G, Silvertown N, Fedorko L, et al. Dexmedetomidine versus propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: A randomized controlled trial[J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(2):362-368
- [13] Pandharipande P, Ely EW, Maze M. Alpha-2 agonists: can they modify the outcomes in the postanesthesia care unit?[J]. *Curr Drug Targets*, 2005, 6(7):749-754
- [14] Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study[J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(4):801-807
- [15] Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2003, 17(5):576-584
- [16] Ji F, Li Z, Nguyen H, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery[J]. *Circulation*, 2013, 127(15):1576-1584
- [17] Rudolph JL, Marcantonio ER. Review articles: postoperative delirium: acute change with long-term implications[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(5):1202-1211
- [18] Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, et al. Consequences of delirium after cardiac operations[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(3):705-711
- [19] Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, et al. Delirium: a cause for concern beyond the immediate postoperative period[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(4):1114-1120
- [收稿日期] 2016-06-11

(上接第 864 页)

- 323-326
- [18] Baptista R, Castro G, da Silva AM, et al. Long-term effect of bosentan in pulmonary hypertension associated with complex congenital heart disease[J]. *Rev Port Cardiol* 2013, 32(2):123-129
- [19] 叶卫华, 李伯君, 盛 炜, 等. 波生坦治疗先天性心脏病相关肺动脉高压的临床疗效[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(12):1846-1848
- [20] Galìè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1):67-119
- [21] D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology[J]. *Int J Cardiol* 2012, 155(3):378-382
- [22] Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(9):1124-1131
- [23] McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(2):405-413
- [收稿日期] 2017-01-07