

# 右美托咪啶联合丙泊酚治疗连续静脉血液置换患者脓毒症感染谵妄的效果观察及药动学研究

李根区<sup>1\*</sup>, 李东<sup>1</sup>, 郭学军<sup>2</sup>(1.濮阳市油田总医院药剂科, 河南濮阳 457000; 2.濮阳市油田总医院血液内科, 河南濮阳 457000)

中图分类号 R969.1; R971.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4946-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.16

**摘要** 目的:观察右美托咪啶联合丙泊酚用于连续静脉血液置换患者脓毒症感染谵妄的效果,并进行药动学研究。方法:选择连续静脉血液置换脓毒症感染谵妄患者60例,随机分为观察组和对照组各30例。对照组患者给予丙泊酚0.5 mg/kg,观察组患者给予右美托咪啶+丙泊酚。对比分析两组患者的疗效,并研究丙泊酚的药动学参数。结果:观察组丙泊酚的药动学参数消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )、缓慢分布半衰期( $t_{1/2\alpha}$ )等均短于文献参考值,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),而分布速率常数( $K_{21}$ 、 $K_{13}$ 、 $K_{10}$ )、中央室分布容积( $V_c$ )、全身清除率(CL)、快速分布半衰期( $t_{1/2\pi}$ )等与文献参考值比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组患者谵妄评分表(ICDSC)评分较治疗前明显下降,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );观察组下降的幅度大于对照组,但治疗前后两组患者比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者平均住院时间明显短于对照组,差异具有统计学意义( $\chi^2=6.2634, P=0.000$ );对照组患者的不良事件发生率显著高于观察组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:右美托咪啶联合丙泊酚治疗连续静脉血液置换患者脓毒症感染谵妄的效果良好,可以减少患者住院时间,降低不良反应发生率。

**关键词** 脓毒症;谵妄;右美托咪啶;丙泊酚;联合用药;连续静脉血液置换

## Efficacy Observation and Pharmacokinetic Study of Dexmedetomidine Combined with Propofol for Sepsis Infection Delirium in Patients Underwent Continuous Intravenous Blood Replacement

LI Gen-qu<sup>1</sup>, LI Dong<sup>1</sup>, GUO Xue-jun<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Puyang Oilfield General Hospital, Henan Puyang 457000, China; 2.Dept. of Hematology, Puyang Oilfield General Hospital, Henan Puyang 457000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of dexmedetomidine combined with propofol for sepsis infection delirium in patients underwent continuous intravenous blood replacement, and to study pharmacokinetic study. METHODS: 60 patients with sepsis infection delirium underwent continuous intravenous blood replacement were selected and randomly divided into observation group and control group with 30 cases in each group. Control group was given propofol 0.5 mg/kg, and observation group given dexmedetomidine and propofol. Therapeutic efficacy of 2 groups were analyzed comparatively, and pharmacokinetic parameters of propofol were studied. RESULTS: The pharmacokinetic parameters of propofol as elimination half-life period ( $t_{1/2\beta}$ ), slow distribution half-life period ( $t_{1/2\alpha}$ ) were shorter than literature reference value, with statistical significance ( $P<0.05$ ), while the distribution rate constants ( $K_{21}$ ,  $K_{13}$ ,  $K_{10}$ ), the central compartment volume of distribution ( $V_c$ ), systemic clearance (CL), rapid distribution half-life period ( $t_{1/2\pi}$ ) had no statistical significance, compared with literature reference value ( $P>0.05$ ). After treatment, ICDSC score of 2 groups were decreased significantly, with statistical significance ( $P<0.05$ ), while the observation group was significantly higher than the control group, with no statistical significance before and after treatment ( $P>0.05$ ); the average hospital stay of observation group was significantly shorter than that of control group, with statistical significance ( $\chi^2=6.2634, P=0.000$ ); the incidence of ADR in control group was significantly higher than the observation group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Dexmedetomidine combined with propofol have good effect on sepsis infection delirium in patients underwent continuous intravenous blood replacement, and can reduce the length of hospital stay and the incidence of ADR.

**KEYWORDS** Sepsis; Delirium; Dexmedetomidine; Propofol; Drug combination; Continuous intravenous blood replacement

脓毒症是指患者由于感染所引起全身炎症反应的一种临床综合征,当化脓性的病原菌进入患者血流并大量繁殖后会向全身扩散,当患者病情加重后,会导致休克,严重的威胁着患者的生命安全<sup>[1]</sup>。目前,人们对于脓毒症多采取抗感染治疗<sup>[2-3]</sup>,但对于不同的患者治疗效果不一,故寻求一种安全、有效的治

疗手段就显得尤为重要<sup>[4-5]</sup>。为此,我院对右美托咪啶联合丙泊酚用于连续静脉血液置换患者脓毒症感染谵妄的效果及药动学进行了研究。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

选择2012年11月—2015年3月我院接诊的连续静脉血液置换脓毒症感染谵妄患者60例纳入研究。

\* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0393-4820120。  
E-mail: ppytlgq@163.com

排除标准:排除血流动力学十分不稳定的患者;排除精神疾病患者;排除长期服用安定类药物的患者;排除吸毒患者;排除酗酒患者等<sup>[6]</sup>。

60例病患均在知悉本次研究的目的后,自愿参加并签署知情同意书。随机分成两组:观察组男性16例,女性14例,年龄58~88岁,平均年龄(60.21±9.98)岁;对照组男性18例,女12例,年龄60~90岁,平均年龄(62.33±8.52)岁。两组患者的年龄、性别等一般情况差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

治疗之前两组患者均接受血常规、生化、乳酸菌等检查,进行谵妄症评分表(ICDSC)评分。对照组患者给予静脉推注丙泊酚(江苏恩华药业股份有限公司,规格:20 ml:0.2 g,批号:20140101,批准文号:国药准字H20123138)0.5 mg/kg,持续泵入保持在0.5~1 mg/(kg·h);观察组患者给予右美托咪啶(江苏恩华药业股份有限公司,规格:2 ml:0.2 mg,批号:20110815,批准文号:国药准字H20110085)联合丙泊酚,丙泊酚的使用同对照组,10 min后泵入右美托咪啶,右美托咪啶在10 min以内保持1 μg/kg的剂量静脉注入,之后持续泵入保持在0.2~0.7 μg/(kg·h)。于治疗前和治疗后60、120、180 min采集患者血样3 ml,以3 000 r/min离心15 min之后将上层血浆放入4℃冷藏室中保存,采用肝素抗凝管抗凝。按照回归方法计算药物浓度,详细记录和分析消除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )、缓慢分布半衰期( $t_{1/2\alpha}$ )、分布速率常数( $K_{21}$ 、 $K_{13}$ 、 $K_{10}$ )、中央室分布容积( $V_c$ )、全身清除率(CL)、快速分布半衰期( $t_{1/2\pi}$ )等药动学参数。

## 1.3 观察指标及检测方法

1.3.1 观察指标 (1)按照ICDSC评判患者谵妄程度,ICDSC评分 $\geq 4$ 分为重症谵妄患者<sup>[7]</sup>。比较两组患者治疗前后ICDSC评分。(2)统计两组患者住院时间和不良事件发生情况,计算平均住院时间和不良事件发生率。

1.3.2 药物浓度检测方法 高效液相色谱-荧光法<sup>[8]</sup>。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。用 $\chi^2$ 检验作计数资料的比较, $t$ 检验作计量资料的比较,秩和检验(Wilcoxon两样本比较法)作等级资料数据的比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 观察组患者平均药-时曲线

治疗后,观察组患者血药浓度参数值符合开放三室模型。患者平均药-时曲线见图1。

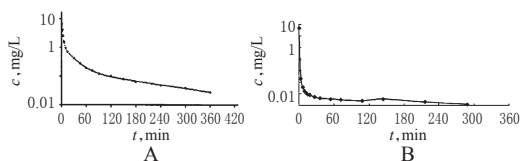


图1 患者平均药-时曲线

A.丙泊酚; B.右美托咪啶

Fig 1 Mean blood concentration-time curves of propofol

A.propofol; B.dexmedetomidine

## 2.2 治疗前后两组患者ICDSC评分比较

治疗后,两组患者ICDSC评分均较同组治疗前明显下降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但治疗前后两组患者之间ICDSC评分比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表1。

表1 治疗前后两组患者ICDSC评分比较(分, $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of ICDSC score between 2 groups before and after treatment(score, $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
观察组	30	6.0±1.2	1.5±0.9	16.066 5	0.000
对照组	30	5.9±1.0	1.9±0.8	15.570 9	0.000
t		0.350 6	1.819 4		
P		0.727 1	0.074 0		

## 2.3 两组患者平均住院时间、不良事件发生率比较

观察组患者平均住院时间明显短于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $\chi^2=6.2634$ , $P=0.000 0$ )。对照组患者的不良事件发生率显著高于观察组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者平均住院时间、不良事件发生率比较详见表2。

表2 两组患者平均住院时间、不良事件发生率比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of average length of stay and the incidence of ADR between 2 groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	不良事件发生率[例(%)]			平均住院时间,d
		心动过缓	低血压	呼吸困难	
观察组	30	3(10.00)	0	1(3.33)	2.5±1.0
对照组	30	13(43.33)	5(16.67)	3(10.00)	4.2±1.1
t		5.265 5	10.509 0	0.938 4	6.263 4
P		0.021 8	0.001 2	0.332 7	0.000

## 2.4 观察组患者的药动学参数

观察组患者丙泊酚药动学参数 $t_{1/2\beta}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ 等均短于文献<sup>[9]</sup>参考值,其差异具有统计学意义( $P<0.05$ );而 $K_{21}$ 、 $K_{13}$ 、 $K_{10}$ 、 $V_c$ 、CL、 $t_{1/2\pi}$ 等值与文献比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者丙泊酚药动学参数见表3。

表3 观察组患者丙泊酚药动学参数( $\bar{x}\pm s$ , $n=30$ )

Tab 3 Analysis of pharmacokinetic parameters of propofol ( $\bar{x}\pm s$ , $n=30$ )

药动学参数	数值
$t_{1/2\pi}$ ,min	1.48±0.42
$t_{1/2\alpha}$ ,min	15.76±5.68
$t_{1/2\beta}$ ,min	148.32±40.56
$V_c$ ,L/kg	0.107 4±0.024 3
CL,L/(min·kg)	0.014 1±0.004 0
AUC <sub>0-6h</sub> ,mg·h/min	72.21±18.46
AUC <sub>0-∞</sub> ,mg·h/min	75.36±18.89
$K_{21}$ ,min <sup>-1</sup>	0.006 2±0.001 4
$K_{13}$ ,min <sup>-1</sup>	0.008 5±0.002 2
$K_{10}$ ,min <sup>-1</sup>	0.151 6±0.444 0

## 3 讨论

脓毒症患者往往都伴随有可逆的、急性的精神状态方面的改变,它会严重影响患者的认知、行为和意识<sup>[10]</sup>。临床医学中曾经使用脓毒症相关性脑病、脓毒性脑病、脓毒症相关谵妄、脓毒症脑功能相关性障碍等一些临床术语来形容<sup>[11]</sup>。连续静脉血液置换患者脓毒症感染谵妄会造成患者的住院时间增

加,并发症的发生率和病死率也会随之提高,还会导致患者远期后遗症和并发症的发生率增高,从而加重患者的经济负担。丙泊酚是一种短期的静脉麻醉药物,它通过氨基丁酸受体的氯离子等合成物发挥镇静作用,由于其半衰期短、起效迅速、遗忘、镇静效果好,故在临床中被广泛地用于患者的麻醉诱导与维持<sup>[12]</sup>。右美托咪定是一种新型的、高选择性的 $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动药,用药后中枢蓝斑受体可被激动,交感活性得到降低,去甲肾上腺素的释放会受到抑制,视前核也将会受到抑制,并且其血流动力学稳定,没有呕吐、恶心、便秘、呼吸抑制、蓄积等不良反应<sup>[13]</sup>。实施连续静脉血液置换的患者会对导管等产生刺激的不适感,因为受到环境与疾病的焦虑、恐惧、疼痛等各种精神压力的影响,往往都很难自行适应,因此镇痛、镇静是一项重要的措施<sup>[14-15]</sup>。

有研究显示,右美托咪定联合丙泊酚用于连续静脉血液置换患者脓毒症感染谵妄的效果显著<sup>[16-17]</sup>。右美托咪定和丙泊酚联合使用,可在不影响治疗效果的前提下降低药物用量,却不会因为用量的减少而降低其治疗效果,能够起到良好的镇静效果,达到满意的疗效,这也许与两种药物共同作用息息相关<sup>[18]</sup>。本研究也显示,单独给予丙泊酚与右美托咪定联合丙泊酚治疗的患者ICDSC评分均较治疗前明显下降,但是实施联合治疗的患者治疗后较治疗前ICDSC评分下降的幅度要大得多。多项研究显示,右美托咪定联合丙泊酚可以显著缩短患者的苏醒时间,有利于减少平均住院时间。由于联合用药可降低药物的剂量,因而亦可降低患者不良反应的发生率<sup>[19-20]</sup>。本研究还显示,右美托咪定和丙泊酚联合治疗的患者药动学参数 $t_{1/2\beta}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ 等值与文献比较均有一定的缩减,而 $K_{21}$ 、 $K_{13}$ 、 $K_{10}$ 、 $V_c$ 、 $CL$ 、 $t_{1/2pi}$ 等值均比较稳定。

综上所述,右美托咪定联合丙泊酚治疗连续静脉血液置换患者脓毒症感染谵妄的效果良好,可以减少住院时间,降低患者不良反应发生率。

## 参考文献

[1] 解立新. 脓毒症:新兴生物学分子标志物初探:英文[J]. 解放军医学杂志,2013,38(1):6.

[2] 罗小秀,吴秀英. 不同剂量右美托咪定复合丙泊酚全凭静脉麻醉用于妇科腹腔镜手术的临床观察[J]. 中国医科大学学报,2013,42(2):179.

[3] 朴连玉,冯雅珍,李飞,等. 右美托咪定及小剂量氯胺酮预防小儿全麻苏醒期躁动的对比观察[J]. 中国妇幼保健,2013,28(4):696.

[4] 陈正,杭黎华,吴进,等. 右美托咪定对瑞芬太尼抑制切口体动反应量效关系的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(2):121.

[5] 徐巧敏,章玲宾,樊理华,等. 右美托咪定在经鼻纤维支气管镜气管插管中的应用[J]. 医药导报,2013,32(2):188.

[6] Burkhart CS, Dell-Kuster S, Siegemund M, *et al.* Effect of n-3 fatty acids on markers of brain injury and incidence

of sepsis-associated delirium in septic patients[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*,2014,58(6):689

[7] 张昭,周勇,周庆涛,等. HPLC法测定美罗培南血清浓度及其在ICU老年患者中的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(4):273.

[8] 刘建行,王健康. 高效液相色谱荧光法测定替米沙坦药物浓度的方法优化[J]. 中国药业,2006,15(10):48.

[9] 黄咏磊,张洁,张马忠,等. 持续输注丙泊酚药代动力学模型的选择[J]. 临床麻醉学杂志,2005,21(3):147.

[10] 陈正,邵东华,杭黎华. 右美托咪定对靶控输注丙泊酚镇静时量效关系的影响[J]. 中国现代医学杂志,2013,23(14):71.

[11] 何卓文,田丰,张坤全,等. 右美托咪定联合芬太尼用于肺功能减退老年患者无痛纤维支气管镜检[J]. 重庆医学,2013,42(17):1973.

[12] Duke-Novakovski T, Palacios-Jimenez C, Wetzel T, *et al.* Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine and ketamine infusions with either propofol infusion or isoflurane for anesthesia in horses[J]. *Vet Anaesth Analg*,2015,42(1):39.

[13] 谭志敏,彭爱霞,刘兴凤,等. Narcotrend监测下右美托咪定与丙泊酚在腹腔镜卵巢囊肿手术应用的比较[J]. 实用医学杂志,2013,29(14):2371.

[14] 李桦,庄笑梅. 药代动力学人体预测及其在新药研发中的应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2013,27(4):611.

[15] 刘卫锋,窦云凌,李梅娜,等. 单次剂量右美托咪定对脊柱侧凸矫形术中唤醒试验的影响[J]. 实用医学杂志,2013,29(15):2433.

[16] 赵侠,路敏,张芸辉,等. 帕拉米韦三水合物氯化钠在健康人体的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(10):751.

[17] Bergfeld C, Beyerbach M, Voigt AM, *et al.* Evaluation of heart rate variability for monitoring the depth of anaesthesia in dogs. Investigations based on total intravenous anaesthesia using propofol alone or in combination with dexmedetomidine or remifentanyl[J]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*,2015,43(1):1.

[18] 李磊,张丽慧,李智,等. 解毒通络方中三七皂苷类成分脑脊液药代动力学研究[J]. 中国药理学通报,2014,30(1):126.

[19] 蒋治中,曹苏,沈施仁. 氯胺酮复合右美托咪定在烧伤切痂植皮麻醉中的应用[J]. 江苏医药,2012,38(18):2161.

[20] 李建梅,霍仕霞,高莉,等. 不同纯度高良姜素的药代动力学比较研究[J]. 中国药理学通报,2012,28(9):1307.

(收稿日期:2015-07-05 修回日期:2015-10-27)

(编辑:李 劲)