

• 病例报告 •

小剂量连续静脉注射咪达唑仑苏醒延迟 1 例

葛颖杰 李美花

咪达唑仑是一种水溶性苯二氮䓬类药物,是手术麻醉的基础镇静药,亦常用于危重患者的镇静。尽管咪达唑仑半衰期为 1.5~2.5h,但会引起苏醒延迟,即超过预期苏醒时间仍未苏醒^[1],危重患者可表现为意识障碍而混淆其他病因。现报告小剂量连续静脉注射咪达唑仑苏醒延迟 1 例。

1 病例报告

患者,男,75岁,“发现肌酐升高 2 年,加重 2 个月”入院。既往肝活检诊断为“胆汁性肝硬化”1 年。查体:生命体征平稳。肤色暗沉,睑结膜苍白,心肺腹无殊,下肢无水肿。入院时查血红蛋白 108g/L,肌酐 591.3 μmol/L,尿素氮 35.69mmol/L。入院后行左前臂动-静脉内瘘成型术顺利。入院第 17 天晚间患者渐出现烦躁,给予口服艾司唑仑 2mg,次日 15:00 左右出现意识模糊。查体:血压 155/85mmHg,心率 102 次/min,定向力差,对答不切题,双侧巴氏征阳性。急查血常规示白细胞 $10.01 \times 10^9/L$,N 0.848,肌酐 621.5 μmol/L,血气分析示 pH 值 7.30,BE -7.6mmol/L,给予静脉碳酸氢钠纠酸及其他对症治疗。翌日患者出现昏睡,呼之不应,瞳孔对光反射正常,伴双上肢震颤,肌张力增高,无神经系统定位体征。急查肌酐 626.1 μmol/L,血氨 44.7 μmol/L,血钾 4.56mmol/L,头颅 CT 与 MRI 检查未见颅内病变,不排除尿毒症性脑病,15:00 急行床旁血滤,由于患者躁动明显影响操作,15:35 始予咪达唑仑(江苏恩华药业集团)镇静,初予 2mg 缓慢静推,后持续缓慢静滴,维持剂量 0.01~0.05mg/(kg·h),患者昏睡,躁动缓解。每日血滤 4~8h,血流量 100ml/min,置换液体 24~28L,超滤 600~1000ml/d,连续 4d。期间血滤后肌酐波动在 228.8~470.7 μmol/L,酸中毒纠正,电解质在正常范围,但患者仍处昏睡状态,双上肢震颤消失,肌张力仍较高。当日 16:50 停用咪达唑仑,咪达唑仑持续使用 73.25h,总量 240mg。此后坚持每日床旁血滤,停用咪达唑仑 89h 后,患者自行睁眼,呼之能应,定向力存在,对答切题,肌张力正常。

2 讨论

一般认为咪达唑仑起效快,中枢峰效应时间为 2~4min,维持时间短,消除速度快,治疗指数宽、安全系数大。血浆蛋白结合率约 95%,45%~50%的咪达唑仑通过肝脏生物转化而被消除,主要依赖肝血流灌注和肝酶活性,代谢

产物由肾脏排出体外。用于危重患者的基础镇静的用法未能统一。2006 年中国《重症加强治疗病房病人镇痛和镇静治疗指南》建议采用持续缓慢静脉输注,先给予 0.03~0.30mg/kg 负荷剂量静注诱导镇静,后维持剂量常为 0.04~0.20mg/(kg·h)^[2]。咪达唑仑半衰期(1.5~2.5h)在下列情况下可延长:60 岁以上患者清除半衰期可延长 2 倍,长期镇静的危重患者半衰期可延长 6 倍,肝功能减退的患者半衰期亦可延长。

本例系老年患者,最初出现昏睡,在排除神经系统疾病及肝性脑病后,当时诊断为尿毒症性脑病,连续血滤 4d,肌酐明显下降且酸中毒基本纠正后患者仍未苏醒,不符合尿毒症性脑病的病程发展,此时用尿毒症性脑病则不再能解释患者的意识障碍。尽管本例使用的剂量小,仅为重症患者推荐剂量的 1/3 以下。但该患者存在下列因素使咪达唑仑半衰期明显延长:老年、慢性肾功能衰竭、肝硬化。患者应用咪达唑仑期间及停药后一直坚持床旁血滤,但由于该药血浆蛋白结合率高达 95%,血滤清除差,不利于该药清除。因此患者血滤治疗后虽肌酐下降、机体内环境稳定,但仍处于昏睡状态,临床考虑为咪达唑仑苏醒延迟(我院无法检验咪达唑仑血清浓度)。在停用咪达唑仑 30h 后给予呼吸兴奋剂多沙普仑 50mg 滴斗入催醒,用后患者出现躁动,呼之能应,但 2min 后出现双肺哮鸣音,考虑多沙普仑过敏反应,未继续使用。根据药物动力学模型预测,持续静脉滴注 72h 后维持深度镇静的苏醒时间为 14.9h^[3]。美国《危重病成人患者持续使用镇静剂和止痛剂的临床实践指南》指出,咪达唑仑连续使用 48~72h 者,苏醒时间无法预计^[4]。作者查阅文献报道,咪达唑仑持续静脉输注后苏醒时间为 1~405min^[5]。而本例患者在停用咪达唑仑约 89h 后苏醒。

咪达唑仑小剂量连续注射后,苏醒时间可能大大超过文献报道的时间。在危重患者,出现意识障碍时应注意鉴别该可能性,以决定治疗措施。同时本例亦提示下列情况下应慎用镇静剂:病情严重或多器官衰竭;肝功能障碍;肾功能衰竭;患者年龄较大。有以上情况的患者应减量或慎用镇静剂。

参考文献

- [1] 杭燕南. 当代麻醉学. 上海:上海科学技术出版社, 2002. 8:972.

收稿日期:2008-04-14

作者单位:100853 北京市,解放军总医院南楼心血管二科

作者简介:葛颖杰,女,1982 年 5 月生,河南省商丘市人,医学硕士,医师。E-mail:gyj516@126.com

- [2] 中华医学会重症医学分会. 重症加强治疗病房病人镇痛和镇静治疗指南. 中国实用外科杂志, 2006, 26: 893-901.
- [3] Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, et al. A double-blind, randomized comparison of i. v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology*, 2001, 95: 286-298.
- [4] Judith J, Pharm D. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 2002, 30: 119-141.
- [5] 刘宏, 楼天正, 卢中秋. 咪达唑仑与异丙酚用于机械通气镇静效果对比研究. *浙江临床医学*, 2007, 9: 409-410.

(上接第 69 页)

3 讨论

心肌缺血、缺氧及能量代谢异常是老年冠心病的病理生理基础。且缺血改变减弱相应部位心室壁的收缩功能, 而影响左心室功能及血流动力学改变^[1]。

左旋卡尼汀又称左旋肉碱, 是维持心肌细胞功能的重要物质。所以多年来成为临床较常用的心肌能量代谢治疗药物。它主要通过促进细胞内蓄积的长链脂酰-辅酶 A 进入线粒体, 解除对腺苷转位酶的抑制, 心肌能量代谢从以无氧酵解为主重新回到脂肪酸氧化为主, 提高细胞内 ATP(三磷酸腺苷)水平, 恢复心肌细胞功能, 从而减轻心肌损伤^[2,3]。然而, 左旋卡尼汀作为抗心肌缺血药物逐渐用于临床, 近年来国内外均有报道。尤其它在稳定性心绞痛中的作用已被美国心脏病学会等权威机构认可。中国医科大学盛京医院曹乾等^[4]用左旋卡尼汀改善陈旧性心肌梗死患者心肌缺血的观察取得了满意疗效。本文观察老年冠心病患者应用左旋卡尼汀可使心肌缺血情况改善, 治疗组心电图变化总有效率 78%, 对照组为 67%, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。胸闷等临床症状改善优于对照组, 且不良反应发生率, 疗效较满意。心肌缺血时, 心肌细胞内源性左旋肉碱缺乏, 脂肪酸 β 氧化障碍, 使能量产生障碍及游离脂肪酸、脂肪酸代谢产物堆积, 导致血管内皮细胞损伤^[5]。而当给予补充外源性左旋肉碱后促进了脂酰辅酶 A 进入线粒体内, 一方面增加了能量供应, 另一方面明显降低血浆游离脂肪酸, 从而减轻心肌缺血心脏损伤程度, 促进再灌注时心功能恢复, 提高运动耐力^[4]。国内外临床和动物试验已证明, 心肌缺血可导致左旋卡尼汀从心肌细胞外逸, 缺血 30min 心肌细胞的游离左旋卡尼汀可降至正常量的 50% 以下。此时, 心肌细胞的功能将受严重影响。如能及时补充左旋卡尼汀, 可使心肌恢复血液灌注, 从而重新建立 β -氧化, 产生 ATP 供给心肌能量, 改善心肌顺应性和增加心肌收缩性, 进而恢复心肌细胞功能^[6]。国内有研究表明, 用左旋卡尼汀后, 患者心肌缺血减

轻, 缺血性 ST 段下移有改善, 从而证实了左旋卡尼汀独特的抗缺血作用。另外, 本研究结果显示, 左旋卡尼汀治疗组左室射血分数由 48% 提高到 58%, 有统计学意义 ($P < 0.05$), 国外已有左旋卡尼汀可改善心功能作用的类似报道。

可见, 左旋卡尼汀治疗老年冠心病, 在纠正患者心肌能量代谢失衡之时, 对改善心肌缺血亦有效果。同时, 左旋卡尼汀用药后能提高左室射血分数, 保护心功能, 且患者胸闷等临床症状减轻, 不良反应少, 有助于提高运动耐力, 疗效可靠, 安全性好。作为目前老年冠心病治疗的补充措施之一, 左旋卡尼汀有重要的临床价值, 但其用药前景需待进一步研究。

参考文献

- [1] 王吉耀. 七年制内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 254.
- [2] Carvajal K, Moreno-Sanchez R. Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. *Arch Med Res*, 2003, 34: 89-99.
- [3] Rizos I. Three-years survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J*, 2000, 139 (2Pt3): S120-S123.
- [4] 曹乾, 马淑梅, 李晓东. 左旋卡尼汀改善陈旧性心肌梗死患者心肌供血的疗效观察. *中国实用内科杂志*, 2007, 17: 1384-1385.
- [5] Regitz V, Shug AL, Fleck E. Defective myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases. *Am J Cardiol*, 1990, 65: 755-756.
- [6] Wany Y, Meadoos TA, Longo N. Abnormal sodium stimulation of carnitine transport in primary deficiency. *J Biol Chem*, 2000, 275: 20782-20786.