

· 临床经验 ·

右美托咪定治疗重型破伤风抽搐的疗效分析

肖玲燕 史东阳 卢虎 刘永福 郑以山

破伤风是由破伤风杆菌侵入人体，产生毒素引起的一种急性特异性感染。患者常常表现为全身肌肉的痉挛，重者可累及呼吸肌，甚至出现呼吸衰竭而死亡^[1]。持续的、严重的抽搐需要采取多种药物联合治疗，苯二氮 类和巴氯芬类药物是最常用的控制破伤风抽搐的药物^[2]。右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动药，具有镇静、遗忘和镇痛的作用，可以用于基础镇静治疗重型破伤风痉挛^[3]。本研究探讨右美托咪定控制重型破伤风抽搐的疗效及安全性。

资料与方法

一般资料 回顾性分析 2010 年 9 月至 2016 年 12 月在我院 ICU 接受治疗的重型破伤风患者的临床资料。

治疗方法 根据 Ablett 分级标准^[4]，选取 III 或 IV 级的重型破伤风抽搐患者。入院后予以气管插管，2 周内气管切开，给予呼吸机辅助通气，同时减少刺激，局部伤口清创并使用抗生素，静脉使用破伤风抗毒素及破伤风免疫球蛋白中和游离破伤风毒素。持续行心电监测及血氧饱和度监测；每 30 分钟行无创血压监测。所有患者接受咪达唑仑和丙泊酚作为基础镇静治疗；咪达唑仑负荷剂量为 0.1 mg/kg，随后以 0.1 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 剂量泵入；联合用药丙泊酚负荷剂量为 1 mg/kg，随后以 1 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 剂量泵入。以 0.1 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 为单位剂量调整咪达唑仑剂量，以 1 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 为单位剂量调整丙泊酚剂量，使患者的 RASS 镇静评分维持在 -1~0 分。当出现以下情况时加用右美托咪定：(1)每小时抽搐频率 > 4 次或抽搐持续时间超过 30 s；(2)SBP > 140 mm Hg 或 HR > 100 次/分，持续 1 h 以上。右美托咪定负荷剂量为 1 μ g/kg，随后以 0.2~0.6 μ g·kg⁻¹·h⁻¹ 剂量维持。所有患者每 4 小时行镇静评估，若 RASS 评分 \leq -2 分，则逐渐减少右美托咪定剂量，直至停用该药。每日停用镇静重新评估患者抽搐情况，所有镇静药物连续输注时间不超过 24 h。

统计分析 采用 SPSS 19.0 软件分析数据，正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用配对 *t* 检验比较右美托咪定使用前后临床参数；计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

基金项目：江苏省省级重点研发专项资金(BE2016613)；南京市医学科技发展项目(ZKX16060)
作者单位：210003 南京市，东南大学附属第二医院重症医学科

通信作者：郑以山, Email: Zhengys@163.com

结 果

共 87 例患者纳入研究，其中 74 例使用右美托咪定。具体临床资料见表 1。

表 1 破伤风患者的临床资料

项目	数值
总数	87
年龄(岁)	43.2 \pm 17.4
体重(kg)	62.9 \pm 12.7
抽搐发生时间(h)	37.2 \pm 18.1
入院时每小时抽搐频率(次)	10.3 \pm 3.5
入院时抽搐持续时间(s)	32.3 \pm 14.2
开始加用右美托咪定时间(h)	2.5 \pm 1.3
右美托咪定起效时间(min)	21.1 \pm 10.6
右美托咪定剂量(mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)	0.4 \pm 0.2
使用右美托咪定(男/女,例)	39/35
累计右美托咪定使用时间(d)	3.7 \pm 1.1
ICU 住院时间(d)	23.7 \pm 9.3
ICU 生存 [例(%)]	75(86.2)

与使用前比较，使用右美托咪定 1 h 后，患者的抽搐频率、HR、MAP 以及咪达唑仑和丙泊酚的使用剂量明显降低 (P < 0.05)(表 2)。

表 2 使用右美托咪定前后临床参数的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	使用前	使用 1 h 后
每小时抽搐频率(次)	7 \pm 3	3 \pm 2 ^a
抽搐持续时间(s)	23 \pm 11	12 \pm 7 ^a
HR(次/分)	89 \pm 18	68 \pm 27 ^a
MAP(mm Hg)	130 \pm 28	87 \pm 21 ^a
咪达唑仑剂量(mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)	0.12 \pm 0.03	0.06 \pm 0.02 ^a
丙泊酚剂量(mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹)	1.10 \pm 0.41	0.52 \pm 0.24 ^a

注：与使用前比较，^aP < 0.05

全部患者中有 7 例患者在使用右美托咪定(5.5±1.7) h 时出现 HR<60 次/分,6 例患者在使用右美托咪定(4.3±1.4) h 时出现 SBP<80 mm Hg,减少剂量,采取相应对症处理后,HR 和 SBP 恢复正常。

讨 论

破伤风在发展中国家仍然是一个重要的公共卫生问题。破伤风死亡率很大程度上取决于获得的医疗条件,对于合并严重肌肉强直和自主神经紊乱的患者,必须在 ICU 中接受监护治疗。

破伤风毒素可以引起广泛的肌肉强直和抽搐。破伤风毒素通过下运动神经元的轴突逆行运输到达脊髓或脑干,毒素跨越突触,被抑制性 GABA 能和/或甘氨酸能神经元的神经末梢摄取。达到抑制性神经末梢后,破伤风毒素抑制 GABA 和甘氨酸释放,引起下运动神经元去神经化,从而引起多动和肌肉活动增加,形成强直和痉挛^[5]。本研究中,所有患者伤口均彻底清创去除传染源,给予破伤风抗毒素或破伤风免疫球蛋白中和游离毒素、甲硝唑抗厌氧菌治疗,同时给予镇静药物控制肌肉强直及抽搐。

静脉注射地西洋是破伤风控制抽搐最常用的镇静手段,其与 GABA 的受体复合物具有较高的亲和力,可以改变离子通道通透性,增加氯离子流入神经元的通量。其控制肌肉强直和痉挛的有效性已被广泛认可^[6]。然而地西洋可以导致剂量依赖性的呼吸抑制;此外,由于其强烈的镇静作用和毒性,常常需要辅助机械通气。目前认为咪达唑仑较地西洋效价更高,临床中已经逐渐取代地西洋广泛应用于镇静^[7]。然而对于重型破伤风患者来说,单用咪达唑仑往往无法完全控制痉挛,需要联合使用其他镇静药物。

右美托咪定广泛应用于 ICU 患者的镇静治疗,能够有效地减少 ICU 监护时间以及缩短气管插管时间^[8]。Girgin 等^[9]用右美托咪定治疗 6 例破伤风患者,发现右美托咪定无法完全控制痉挛,但是可以降低痉挛的强度和频率,并且可以减少镇静剂、肌松剂的用量。Ozer-Cinar 等^[10]发现对于咪达唑仑和硫酸镁治疗不敏感的破伤风患者,使用右美托咪定可以有效控制痉挛。本研究采用咪达唑仑和丙泊酚作为基础镇静药物治疗破伤风痉挛,在抽搐高峰期尤其是发病 5 d 以内,即使使用咪达唑仑复合丙泊酚,大部分患者仍无法达到满意的抗抽搐效果,且过量使用镇静药物可能会导致药物成瘾等一系列并发症,加用右美托咪定后,患者的痉挛显著减轻,心率和血压也控制较好。病程中给予患者每日唤醒,停用所有镇静后重新评估患者抽搐情况,

在病程的 1 周左右即抽搐高峰期已过,此时给予咪达唑仑复合丙泊酚甚至单用咪达唑仑就能达到理想的镇静状态,故不再使用右美托咪定联合镇静。

右美托咪定的不良反应主要是心动过缓和低血压。Girgin 等^[9]的研究中尚未发现这两种不良反应。Ozer-Cinar 等^[10]发现使用右美托咪定的前 3 d 没有发生心动过缓和低血压,第 4 天有患者发生心动过缓和低血压,停用右美托咪定后好转。本研究中有 7 例患者出现心动过缓。6 例患者出现血压降低。减少剂量或停用后,这些患者心率和血压恢复正常。

本研究结果显示,右美托咪定可以有效控制重型破伤风抽搐,具有较高的安全性。

参 考 文 献

- [1] Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. *Br J Anaesth*, 2001, 87(3): 477-487.
- [2] Santos ML, Mota-Miranda A, Alves-Pereira A, et al. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(3): 321-328.
- [3] Bajwa SJ, Gupta S, Kaur J, et al. Reduction in the incidence of shivering with perioperative dexmedetomidine: a randomized prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2012, 28(1): 86-91.
- [4] Zu-Mu Z, Hong-Ying S, Yi X, et al. Risk factors of neonatal tetanus in Wenzhou, China; a case-control study. *Western Pac Surveill Response J*, 2015, 6(3): 28-33.
- [5] Humeau Y, Doussau F, Grant NJ, et al. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*, 2000, 82(5): 427-446.
- [6] 姚元章,周健.有监测的麻醉性看护下吸毒者破伤风的治疗. *临床麻醉学杂志*, 2001, 17(6): 339-340.
- [7] 秦克,黄明海,唐进,等.3 种镇静药物对 II 型呼吸衰竭机械通气的影响. *现代临床医学*, 2010, 36(4): 256-257.
- [8] Thwaites CL, Yen LM, Loan HT, et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 368(9545): 1436-1443.
- [9] Girgin NK, Iscimen R, Gurbet A, et al. Dexmedetomidine sedation for the treatment of tetanus in the intensive care unit. *Br J Anaesth*, 2007, 99(4): 599-600.
- [10] Ozer-Cinar S, Isil CT, Paksoy I. Dexmedetomidine in the management of severe tetanus. *Indian J Anaesth*, 2014, 58(1): 96-97.

(收稿日期:2017-06-27)