

沒有呼吸抑制作用的鎮靜安眠藥物：

Dexmedetomidine

葉盈池 劉人瑋

重症病患，尤其是需要呼吸器輔助呼吸者，因為這些病患經常有疼痛、焦慮、呼吸困難的問題，且面對著極大的壓力。加護病房的醫療照護最主要的是要提供重症病患舒適的環境，協助病患度過重大疾病與危及生命的威脅。因此，在加護病房中，尋找與解決造成病患不適甚至是痛楚的原因，一直以來是個熱門的研究課題。病患們在加護病房裡面對了莫大的壓力，包括疼痛、睡眠不足、全身上下的管路、呼吸器、吵雜與沒有日夜之分的環境。這些病患經常需要鎮靜安眠的藥物是不足為奇的，根據美國重症醫學會（Society of critical care medicine）有關於使用鎮靜安眠藥物的指引，重症病患使用鎮靜安眠藥物的適應症包括：解除焦慮、鎮靜安眠、使病患配合呼吸器等等，這些藥物在穩定病患方面有很好的效果，但也有研究顯示，過度使用這些藥物將會延長病患住在加護病房以及使用呼吸器的時間。如何正確且適當地使用，以及依照病患實際狀況選擇適當的藥物，都是重症照護上非常重要的議題。

一、傳統的鎮靜安眠藥物

傳統上，我們使用的鎮靜安眠藥物以 benzodiazepine (BZDs) 類藥物為主，常用的藥物包括 diazepam、lorazepam 與 midazolam，另一類非 BZDs 藥物以 propofol 為主。這些藥物作用在中樞神經系統的 BZD 受體，促進氯離子通道開啟，引發突觸後抑制性神經傳導電位而產生鎮靜作用。各種常用的鎮靜安眠藥物比較請參考表一。加護病房中使用的鎮靜安眠藥物，理想上可以注射、作用開始快、效果短，作用方面以沒有呼吸抑制、低血壓等副作用

為主，若沒有活性代謝物則可以減少蓄積的問題。事實上，目前並沒有任何一個藥物符合這所有的要求，以最常使用的 midazolam 而言，雖然其作用開始快、效果短，但有活性代謝物，長期使用或器官功能不全，都可能造成蓄積，造成病患停藥後仍然無法清醒拔管的問題。Propofol 同樣有作用快速且半衰期極短的好處，讓病患可以於停藥後快速甦醒，但其血管擴張作用比其他鎮靜安眠藥物大，血行動力學不穩定的重症病患，經常不適合使用這個藥物，長時間使用下，也可能影響血中三酸甘油酯濃度，造成乳酸中毒，甚至引發 propofol 輸注症候群。因此有許多要求不同作用機轉、副作用更少之鎮靜安眠藥物的呼聲出現。

二、全新機轉的鎮靜安眠藥物

另一個吸引著科學家的標的是腦中的 alpha-2 受體，這在腦中扮演著『調控者』的角色，在神經突觸前的 alpha-2 受體一旦被活化後，會回饋性地抑制神經傳導物質的釋放。一個歷史悠久、作用在中樞神經 alpha-2 受體的藥物，就是用於治療高血壓的 clonidine。Dexmedetomidine (Precedex[®]) 也是作用於這個受體的鎮靜安眠藥物，在臨床使用的劑量下，這個藥物可以顯著地減少正腎上腺素釋放，降低交感神經活性，產生鎮靜效果，且這樣的成是線性的，隨著劑量增加，效果越加顯著。

三、Dexmedetomidine 的藥物動力學

藥物分布：靜脈注射 Dexmedetomidine 後，藥物快速地分布在身體各組織，其分布半衰期僅有約 6 分鐘，排除半衰期約為 2 個小

時。到達血中濃度穩定狀態後的分布體積為 118 公升，代表該藥物分布範圍不侷限於血液中。在血中與蛋白質結合率為 94%，因此在肝臟功能不全合併白蛋白濃度低下的病患，與蛋白質結合的藥物比例會顯著下降。該藥物與其他同樣是高蛋白質結合率的藥物，例如 phenytoin、warfarin、theophylline 與 digoxin 並不會有顯著藥物交互作用。

藥物代謝與排除：該藥物在肝臟經由兩種不同代謝系統代謝，分別是細胞色素系統（CYP450）與葡萄糖醛酸化作用（glucuronidation），這兩個代謝系統分別把 Dexmedetomidine 轉化為具有活性與不具活性的代謝物。排除廓清率為 39 公升/小時，約為 650 毫升/分鐘，遠大於腎絲球廓清率。特殊族群病患，例如老年病患、腎臟功能不全並不會顯著改變其藥物動力學參數，包括最高血中濃度（Cmax）、最高血中濃度發生時間（Tmax）、曲線下面積（AUC）、廓清率（CL）與達穩定狀態時分布體積（Vss）。但是因為該藥物的代謝物都經由腎臟排除，因此腎功能不全或腎衰竭病患，長時間使用仍然有蓄積的可能性。

四、適應症與使用劑量建議

Dexmedetomidine 核准適應症為加護病房中接受呼吸器輔助呼吸或插管病患鎮靜安眠用。該藥物應該以持續輸注幫浦使用，以精確控制流速與使用劑量，其建議速效劑量（loading dose）為 1 mcg/kg IV 在 10 分鐘內輸注完畢，接著以 0.2-0.7 mcg/kg/hr 的劑量持續輸注。重要的是，該藥物劑量應該依照病患臨床反應進行調整（請參照後文）。目前該藥物在國內外都未被核准使用超過 24 小時。腎臟或肝臟功能不全患者都應該調整劑量，但並沒有調整建議，依照病患實際臨床狀況進行調整。

Dexmedetomidine 的配製方法為抽取 2 ml 的藥物，以生理食鹽水稀釋至 50 ml，使最

終濃度為 4 mcg/ml。該藥物不建議與 amphotericin B 及 diazepam 一起投與。

五、藥物副作用與注意事項

該藥物於臨床研究中最常發生的副作用為血壓異常，可能造成低血壓，也可能造成高血壓（但在臨床研究中發生率低於安慰劑組），其他包括噁心、心搏徐緩等等，相關副作用發生率請參考表二。其他罕見（發生率 <1%）副作用包括肢體僵硬、心律不整、肝功能異常、酸中毒、高血鉀等等。該藥物曾有使用過量的報告，在使用到建議劑量上限的 13 倍時，主要發生的是心臟傳導的問題，包括一度與二度房室阻斷，並沒觀察到有顯著的血行動力學變化，但要注意的是，該病例並非重症病患，而是使用於正常健康志願者的研究時發生的。在使用於重症病患的臨床研究中，曾有一位病患使用了未經稀釋的 Dexmedetomidine（劑量為 19.4 mcg/kg），注射後發生心跳停止，但最終急救成功。

六、療效的評估

文獻上已經有許多評估使用鎮靜安眠藥物的方法發表，好的評估方法應該符合容易記憶、容易評估且有研究證實等條件，早期常用的評估標準為 Ramsay Sedation Scale（RSS），但近來越來越多國際上的研究使用 Richmand-Agitation Sedation Scale（RASS），詳細的評估方法請參考表三。使用這類藥物應該維持病患在輕度至中度鎮靜安眠的效果（約 RASS -2~-3 分之間），過度鎮靜可能會延長病患使用呼吸器，甚至是住在加護病房的時間，鎮靜效果不夠同樣可能增加自拔管路、管線甚至是不配合呼吸器等醫療問題。

七、臨床研究結果

早期的 Dexmedetomidine 臨床研究多針對其鎮靜安眠的效果與安慰劑進行比較，一直

到了 2006 年後才有比較具規模、設計比較嚴謹，且與目前現行鎮靜安眠藥物進行比較的研究。若以臨床問題：Dexmedetomidine 使用於插管接受呼吸器治療的病患，相較於 Lorazepam，是否可以降低發生譫妄或昏迷的比例來看，以 RASS 及另一項經常使用於加護病房評估病患是否發生譫妄的評估指標 CAM-ICU，Dexmedetomidine 持續輸注平均 120 個小時，相較於 Lorazepam，可以顯著降低病患發生譫妄或是昏迷的時間（未發生譫妄平均天數為 7.0 天比上 3.0 天； $P=0.01$ ），發生昏迷的比例同樣較低（63%比上 92%； $P<0.001$ ）。在預後指標方面，28 天死亡率沒

有顯著差異（17%比上 27%； $P=0.18$ ），雖然該研究沒有足夠統計力量偵測死亡率之間的差異，仍待後續研究證實。

八、結語

在加護病房中使用鎮靜安眠藥物的情況非常普遍，雖然目前並沒有符合所有理想條件的藥物出現，Dexmedetomidine 擁有沒有呼吸抑制、對血壓影響程度比傳統鎮靜安眠藥物少、作用快速等好處，相信在之後更多更大型的研究中，可以進一步釐清其使用於重症病患身上的效果，冀望可以協助重症病患渡過苦痛的加護病房時光。

表一 常用鎮靜安眠藥物的比較

藥物	作用起始/效果維持時間	常用劑量	代謝與排除	好處	壞處
Lorazepam (Anxicam) 2 mg/ml/amp	5-20 分鐘 /6-8 小時，但在肝硬化或 ESRD 病患可能延長至 24-72 小時	2-6 mg IV Q4-6H 或 1-10 mg/hr 持續輸注	肝臟代謝為非活性代謝物	便宜、半衰期長	溶劑中含有 propylene glycol，大劑量使用可能造成毒性（代謝性酸中毒）
Midazolam (Dormicum) 5 mg/ml/amp	5-10 分鐘 /1-4 小時	1-20 mg/hr 持續輸注	肝臟經由 CYP 3A4 酵素系統代謝為具活性代謝物，再經由腎臟排除	作用快速、效果短	許多藥物交互作用、腎功能不全患者易有活性代謝物蓄積的問題
Propofol (Fresofol) 200 mg/20 ml/amp	30-50 秒 /3-10 分鐘	5-150 mcg/kg/min 持續輸注	肝臟代謝	作用快速、效果短	低血壓、影響三酸甘油酯、罕見 propofol 輸注症候群
Dexmedetomidine (Precedex) 200 mcg/2 ml/vial	立即/6 分鐘 (使用於肝硬化病患會延長)	0.2-0.7 mcg/kg/hr 持續輸注，使用不超過 24 小時	肝臟經由 CYP 450 酵素系統代謝	極短效，且具有些微止痛效果	易有低血壓、心跳徐緩等副作用，且目前未核准使用超過 24 小時

表二 Dexmedetomidine 於臨床研究中常見副作用

副作用	被隨機分派接受 Dexmedetomidine	被隨機分派接受安慰劑（共 379 位）
低血壓	28%	13%
高血壓	16%	18%
噁心	11%	9%
心搏徐緩	7%	3%
發燒	5%	4%
嘔吐	4%	6%
心房顫動	4%	3%

表三 Richmand-Agitation Sedation Scale (RASS) 摘自 *JAMA. 2003; 289: 2983-91.*

評分	描述	附註
+4	好鬥的	好鬥的、暴力傾向，對工作人員具有危險性
+3	非常躁動	拉扯或拔除管路或導管，具侵略性
+2	躁動	頻繁的非自主活動，無法配合呼吸器
+1	坐立不安	焦慮的，但不具侵略性或攻擊性
0	清醒並冷靜	
-1	嗜睡的	非完全清醒，但被聲音喚醒後可以維持超過 10 秒
-2	輕微鎮靜	可以被聲音短暫喚醒不超過 10 秒
-3	中度鎮靜	對聲音有活動或睜眼反應，但沒有眼神接觸
-4	深度鎮靜	對聲音沒有反應，但可以透過生理刺激產生活動與睜眼
-5	無法喚起	對聲音或生理刺激沒有反應

九、參考文獻

1. Izurieta R, Rabatin JT. Sedation during mechanical ventilation: a systematic review. *Crit Care Med* 2002;30(12):2644-8.
2. Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 2006;34(10):2541-6.
3. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298(22):2644-53.
4. Sessler CN, Varney K. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest* 2008;133(2):552-65.
5. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, et al. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl):S554-61.
6. Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med* 2005;33(6):1225-9.