

## 机械通气患者镇静镇痛药物的应用

【作者】 卓婕 孙永昌

首都医科大学附属北京同仁医院呼吸内科 (北京 100730)

【摘要】 镇静和镇痛是机械通气患者治疗的一部分,运用得当,可以改善患者的预后,缩短机械通气时间,降低危重病人的死亡率。本文综述了机械通气患者镇静镇痛治疗的目的、方式的选择以及最新研究成果等。

【关键词】 机械通气; 镇静药物; 镇痛药物; Ramsay 评分; Riker 镇静-躁动评分

【中图分类号】 R56;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-06-0028-04

随着重症医学的发展,机械通气已成为危重患者的常规救治方式,镇静和镇痛是机械通气患者治疗的一部分,运用得当,可以改善患者的预后,缩短机械通气时间和 ICU 住院时间,降低危重病人的死亡率。所以,对机械通气患者来说,正确运用镇静镇痛治疗对预后具有十分重要的意义。

### 1 机械通气患者镇静镇痛治疗的目的

机械通气患者镇静镇痛治疗的目的在于减轻疼痛和焦虑,降低机体的耗氧量,增加人机配合,改善肺通气。由于原发疾病和手术伤口造成的疼痛、频繁的有创和无创操作和监测(如穿刺、动静脉置管、血流动力学监测、引流、气管插管、气道内吸引等)、长时间卧床甚至制动引起躯体不适、对自身疾病和预后的担忧、对家属的思念、对 ICU 环境的恐

惧、各种医疗设备运转产生的噪声和报警、昼夜不息灯光剥夺患者的正常睡眠、其他患者病逝所产生的不良情绪影响,均可导致交感神经过度兴奋,表现为呼吸、心跳加速,代谢异常、机体耗氧量增加。患者焦虑和恐惧的情绪,可导致躁动、谵妄、对治疗的不配合,如拔除气管插管、动静脉导管和各种监测装置、发生人机对抗等。这些主客因素干扰了正常的治疗,增加了呼吸做功、产生人机对抗,加重了机体的负担,严重时可威胁病人的生命安全。由于疼痛和焦虑所导致的呼吸困难,如果不应用镇静镇痛治疗,很难使患者的呼吸与通气机形成同步,造成氧输送的降低和二氧化碳排出困难,内源性呼气末正压增高,增加气压伤的风险,同时对心排量产生不良影响。镇静镇痛治疗可减轻疼痛和焦虑,增

物和心理行为治疗,会取得更佳疗效。

(作者简介:副主任医师,硕士。从事呼吸内科临床工作 10 余年,在支气管肺癌诊治、呼吸系统危重症疾病、支气管哮喘的诊治及临床戒烟方面有较多的临床经验,擅长于支气管镜的诊疗技术。为北京市东城区医疗事故鉴定委员会呼吸专业专家组成员)

### 【参考文献】

- [1] 王辰,肖丹,孙永昌,等. 2007 版中国戒烟临床指南(试行本)[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:12.
- [2] 朱倩,李近磊,付文煥,等. 戒烟处方药伐尼克兰的有效性及安全性[J]. 中国新药与临床杂志,2009,128:891-894.
- [3] Xiao Y, Lv Y, Zhang X, et al. The pharmacokinetic and tolerability profile of varenicline in healthy Chinese volunteers[J]. International Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics, 2009, 47:246-254.
- [4] Wang C, Xiao D, Chan K P, et al. Varenicline for smoking cessation: a placebo-controlled, randomized study[J]. Respiriology, 2009, 14:384-392. 420.
- [5] Aubin H J, Bobak A, Britton J R, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open-label trial[J]. Thorax, 2008, 63:717-724.
- [6] West R, Baker C L, Cappelleri J C, et al. Effect of varenicline and bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt[J]. Psychopharmacology, 2008, 197:371-377.

加气管插管的耐受性,使患者主动配合治疗,避免意外拔管,增加人机协调性,改善通气功能;同时减低机体的分解代谢,减少机体氧耗的需求,使机体处于"休眠"状态,有利于减轻各种应激和炎症反应对器官的损伤,对器官起到保护作用。

## 2 镇静和镇痛药物的选择

在非药物措施不能改善患者的疼痛和焦虑的情况下,需要应用药物治疗。Arroliga 等<sup>[1]</sup>进行的多中心前瞻性研究中提示,5183 例机械通气患者中,68% 的患者接受了镇静镇痛治疗。镇静镇痛药物的种类很多,对于机械通气患者应遵循以下原则:首先应进行充分镇痛,在此基础上开始镇静治疗;尽可能选用起效快、半衰期短、体内蓄积少、唤醒快、没有戒断反应、对心血管系统影响小的药物。

### 2.1 镇痛药物

包括阿片类药物(吗啡、哌替啶、芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼)、非阿片类中枢镇痛药、非甾体消炎药(NSAIDs)。由于镇痛效果的差异,目前仍以阿片类药物(表 1)最为常用。阿片类药物可引起呼吸抑制、血压下降、胃肠蠕动减弱,对于肝肾功能不全的患者其代谢产物可造成延时镇静和不良反应加重。吗啡可致组胺释放,可能加重气道痉挛,不适合哮喘和 COPD 患者的应用。芬太尼的镇痛作用是吗啡的 100~180 倍,起效快,作用时间短,对循环的抑制作用轻于吗啡。瑞芬太尼代谢产物的清除率不依赖于肝肾功能,对呼吸有抑制作用,但停药 3~5min 自主呼吸即可恢复。舒芬太尼的镇痛作用是芬太尼的 5~10 倍,作用持续时间是芬太尼的 2 倍,但唤醒时间长于瑞芬太尼。

### 2.2 镇静药物

最常应用的是苯二氮草类和丙泊酚。苯二氮草

类具有催眠、抗焦虑和顺行性遗忘的作用,咪达唑仑作为目前苯二氮草类中的首选药物,其作用强度是地西泮的 2~3 倍,丙泊酚和咪达唑仑均具有起效快,作用时间短,停药后清醒相对较快等特点。但剂量过大或快速推注时可抑制呼吸、造成血压下降。咪达唑仑在反复注射或长时间应用时还可造成药物蓄积或耐药产生。丙泊酚具有降低颅内压和直接扩张支气管平滑肌的作用。但丙泊酚的溶剂为乳化脂肪,长期大量使用可造成高甘油三酯血症。长期镇静患者中,停药后丙泊酚清醒更快,拔管时间更早。

右旋美托咪啶是一种高选择性的  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动药,于 1999 年被美国食品药品监督管理局批准短期应用于 ICU 机械通气患者。右旋美托咪啶作用于蓝斑核,可使患者产生类似于生理状态的睡眠和可唤醒作用的镇静,在镇痛治疗中可减少阿片类药物的用量。然而应用中需注意低血压、心动过缓甚至窦性停搏等不良反应。对于机械通气患者来说,右旋美托咪啶不会导致呼吸抑制。Riker 等<sup>[3]</sup>进行的前瞻性双盲随机对照试验显示,应用右旋美托咪啶的患者机械通气时间短于与咪达唑仑组。但 Tan 等<sup>[4]</sup>所作的 META 分析认为尚不能证实右旋美托咪啶可以缩短机械通气时间和住院时间,其疗效还需要进一步研究,常用镇静药物的负荷剂量和维持剂量见表 2<sup>[5]</sup>。Arroliga 等<sup>[1]</sup>的研究中显示,在 16681 个机械通气日中,患者应用镇痛或镇静药物的时间占 58%,其中 I 苯二氮草类、丙泊酚、阿片类药物分别应用了 11445、3485 和 10491 个机械通气日。

## 3 镇静方式的选择

首先应给予负荷剂量的药物以尽快达到镇静目的,随后可以分为持续静脉输注(表 2)和间断给

表 1 常用镇痛药物的量效关系和剂量<sup>[2]</sup>

药物名称	等效剂量	半衰期	间断给药剂量	维持剂量
吗啡	10mg	3~7h	0.01~0.15mg·kg <sup>-1</sup> , iv, q1~2h	0.07~0.5 mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>
哌替啶	75~100mg	3~4h	-	-
芬太尼	200μg	1.5~6h	0.35~0.15μg·kg <sup>-1</sup> , iv, q0.5~1h	0.7~10μg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>
瑞芬太尼	-	3~10min	-	0.6~15

表 2 常用镇静药的负荷剂量和维持剂量<sup>[5]</sup>

药物名称	负荷剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	维持剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
咪唑啉仑	0.03 ~ 0.30	0.04 ~ 0.20
地西洋	0.02 ~ 0.10	
丙泊酚	1.00 ~ 3.00	0.50 ~ 4.00
右旋美托咪啶 <sup>*</sup>	0.001 (>10min)	<0.0007 (输注 >24h 者)

注:<sup>\*</sup>美国食品和药品监督管理局推荐剂量

药两种方式。长时间的持续输注可造成药物的蓄积;大剂量使用镇静药 >1 周,停药时易发生药物依赖和戒断反应。间断给药分为定时给药和按需给药,可避免持续输注的缺点,减少药物应用总量,停药时快速苏醒。大量研究认为间断给药可以缩短机械通气和 ICU 住院时间,但易出现镇静不充分而导致患者自行拔除气管插管和其他装置等情况,给护理增大难度。

#### 4 镇静深度的评估

镇静和镇痛水平的选择取决于镇静的目的:减轻焦虑、解除疼痛或抑制呼吸驱动力。目前多主张保持患者的正常睡眠-觉醒周期,使患者有一定程度的睡眠,但易被唤醒,并具备适当的定向力和识别能力;保持一定的自主呼吸和咳嗽、排痰能力,以加速肺部感染的控制,防止呼吸机相关性肺炎(VAP)的发生,缩短机械通气时间。

对镇静深度的评估,主观评估方法主要有 Ramsay 评分(表 3)和 Riker 镇静-躁动评分(sedation-agitation scale, SAS)(表 4)。Ramsay 评分可用于测定药物诱发的镇静状态,通常认为镇静指数 2 和 3 为理想的镇静水平。目前还缺乏简单

表 3 Ramsay 评分

分值	表现
1	病人焦虑、躁动不安
2	病人配合,有定向力、安静
3	病人对指令有反应
4	嗜睡,对轻叩眉间或大声听觉刺激反应灵敏
5	嗜睡,对轻叩眉间或大声听觉刺激反应迟钝
6	嗜睡,无任何反应

易行而又可靠的客观标准。

#### 5 减少过度镇静的策略

过度镇静可延长机械通气时间和住院时间,增加医院内感染的发生。多项研究表明,加强对镇静需求的评价和最小限度地应用镇静药物可有效避免此类不良事件的发生。目前经常提及的有:护士执行的镇静策略,即由 ICU 护士对患者进行镇静水平的评价,并根据镇静目标调整药物剂量;每日唤醒法:每日中断镇静药物,使其从体内清除,并重新评价镇静需要。与常规镇静方法相比,这两种方法缩短了机械通气时间和住 ICU 时间,并减少了呼吸机相关性肺炎的发生<sup>[6]</sup>。

#### 6 镇静镇痛药物与医院获得性感染

在一项多中心前瞻性研究中,Metheny 等<sup>[7]</sup>发现大剂量镇静药的应用是 VAP 的独立危险因素。机械通气时间的长短与 VAP 的发生有关。持续应用镇静药可延长机械通气的时间<sup>[1]</sup>。镇静期间,食管的运动明显减弱,导致反流增加,从而增加了 VAP 的风险。阿片类药物可以通过改变神经的兴奋性和抑制神经递质的释放而减少胃肠运动<sup>[8]</sup>,造成菌

表 4 Riker 镇静-躁动评分

分值	表现	描述
7	危险躁动	拉拽气管内插管,试图拔除各种导管,翻越床栏,攻击医护人员,在床上辗转挣扎
6	非常躁动	需要保护性束缚并反复语言提示劝阻,咬气管插管
5	躁动	焦虑或身体躁动,经言语提示劝阻可安静
4	安静合作	安静,容易唤醒,服从指令
3	镇静	嗜睡,语言刺激或轻叩眉间可唤醒并能服从简单指令,但又迅即入睡
2	非常镇静	对躯体刺激有反应,不能交流及服从指令,有自主运动
1	不能唤醒	对恶性刺激无或仅有轻微反应,不能交流及服从指令

注:恶性刺激指吸痰或用力按压眼眶、胸骨或甲床 5s

群失衡和细菌移行感染。多项研究表明,镇静药可以改变微循环状况,如红细胞的流变学、白细胞的内皮黏附功能、造成内皮细胞功能障碍、间质水肿、改变组织灌注,使脓毒血症患者的多器官衰竭进一步加重。阿片类药物可以影响机体免疫功能是众所周知的,苯二氮草类可以通过与巨噬细胞的特异性受体结合而抑制其产生 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$ 。咪唑啉和丙泊酚可以抑制肥大细胞趋化作用和胞吐作用<sup>[9]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] Arroliga A, Frutos - Vivar F, Hall J, et al. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation[J]. Chest. 2005, 128: 496-506.
- [2] Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guideline for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult[J]. Crit Care Med, 2002, 30: 119-141.
- [3] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients: A Randomized Trial[J]. JAMA, 2009, 301: 489-499.
- [4] Tan TJ, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2010, 36: 926-939.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 重症加强治疗病房病人镇静和镇痛治疗指南(2006)[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26: 893-901.
- [6] Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP, et al. Optimizing Sustained Use of Sedation in Mechanically Ventilated Patients: Focus on Safety[J]. Curr Drug Saf, 2010, 5: 6-12.
- [7] Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors[J]. Crit Care Med, 2006, 34: 1007-1015.
- [8] Sternini C, Patierno S, Selmer IS, et al. The opioid system in the gastrointestinal tract[J]. Neurogastroenterol Motil, 2004, 16: S3-S16.
- [9] Fujimoto T, Nishiyama T, Hanaoka K. Inhibitory effects of intravenous anesthetics on mast cell function[J]. Anesth Analg, 2005, 101: 1054-1059.

## “2012 年紫禁城国际药师论坛”征文通知

“2012 紫禁城国际药师论坛”将于 2012 年 5 月 11 - 14 日在北京国际会议中心召开, 本届论坛由中日医学科技交流协会、日本病院药剂师协会、美国卫生系统药师协会及《药品评价》杂志社共同发起, 坚持以“携手实践”为核心主题, 围绕“安全用药风险、管理与实践”展开研讨。大会组委会诚邀您莅临会议并提交论文。

**征文主题** 1. 安全用药风险、管理与实践; 2. 抗感染药物的风险与管理; 3. 信息化与用药风险管理; 4. TDM、基因组学与个体化用药; 5. 合理用药科普教育; 6. 注射剂安全用药与风险管理; 7. 药学学院教育、继续教育及评估工具; 8. 人文话题: 沟通 & 伦理; 9. 慢性病用药安全与管理; 10. 药物安全性评价与风险管理。

**征文要求** 1. 论文应包含 500 - 800 字的中英文摘要; 2. 每篇字数控制在 3000 - 5000 字以内, 统一采用 Word 文档编辑, 文责自负; 同时需提交中文和英文版个人简历; 3. 经专家评选出的论文将推荐用于大会报告和壁报交流, 其他论文将作为会议光盘资料; 4. 请务必填写通信作者邮箱、办公室电话和手机号码。6. 征稿邮箱: fcpf2012@163.com; 7. 截止日期: 2012 年 03 月 02 日。

**报名须知** 1. 可通过电话、短信、传真、E-mail 或邮寄方式均可报名; 2. 报名短信内容: 姓名、性别、单位及科室、交费方式、住宿情况、到会时间(例: 张三 男 北京医院药剂科 提前电汇 住亚运村宾馆 2 天 5 月 12 日到会); 3. 药学工具网(www.yxgj.net)注册会员, 并在网上提交参会报名申请可再享受 200 元优惠。

**交费说明** 以到款时间为准, 2011 年 12 月 31 日前交费, 800 元/人; 2012 年 3 月 31 日前交费, 1000 元/人; 2012 年 4 月 1 日后交费, 1200 元/人。

**联系人** 杜兆华; 电话: 010-5710 8106; 网址: www.cjpif.org。

**地址** 北京市宣武区广安门内大街 208 号信恒大厦 B 座 319 室(100053)。