

· 专家论坛 ·

“无镇静”: 梦想还是梦魇?

马朋林 刘京涛

2002 年, 美国成年重症患者持续应用镇痛、镇静剂临床实践指南提出, 保持重症患者处于最舒适和最安全的状态是重症监护病房(ICU)医护人员的基本目标^[1], 高度强调了镇痛/镇静治疗的重要性。指南要求临床医生需要根据不同重症患者的机体功能状态, 制定恰当的个体化镇痛/镇静计划, 并且通过实时监测患者的镇痛/镇静深度调节药物用量, 使镇痛/镇静计划完美地实施, 保持患者处于理想的镇痛/镇静状态, 并实施每日唤醒(即计划镇痛策略, protocolized sedation)。在此基础上, 近年来基础和临床研究还发现, 恰当的镇痛与镇静对以全身炎症反应综合征(SIRS)为病理生理基础的机体具有免疫调节、器官功能保护等作用, 甚至对病死率产生一定程度的影响^[2-4], 更进一步阐明了镇痛与镇静的作用不仅仅只是局限于解除患者的不适感受, 而是已上升到一个新的层面, 即已成为对并发高炎症反应、接受机械通气的重症患者所进行综合干预手段的一部分。由此可见, 恰当的镇痛与镇静在机械通气患者的治疗中不可或缺。

然而, 事物总有其两面性。不恰当的镇痛与镇静非但不能达到上述目的, 还可能使得重症患者处于不安全的危险之中, 如镇痛/镇静不足所引起的躁动、人机不协调、意外拔管; 镇痛/镇静过度所引起的循环波动、胃肠道功能异常、脱机延迟以及呼吸机相关性肺炎(VAP)发生率增加等^[5]。而现有的调查显示, 不恰当的镇痛与镇静在临床上发生率极高^[6]。因此, 一部分临床医生认为, 给予足够的镇痛、而不给予镇静(即所谓“无镇静”策略)可能是一种避免过度镇静副作用的替代策略, 并且最近 Strøm 等^[7]在研究中发现, 此措施能有效缩短机械通气时间、住 ICU 时间以及降低病死率。因此, 是否只需要足够的镇痛已成为有可能影响 ICU 机械通气患者临床治疗常规的有争议的焦点问题。

1 恰当的镇痛与镇静是提高患者舒适性的必要手段

首先, ICU 镇痛不足的现象普遍存在。一项 66 例小样本的研究发现, 12% 的患者认为在 ICU 治疗过程中疼痛难以忍受, 是他们在 ICU 最难以忘怀的痛苦事情^[8]。我们于 2006 年对全国 31 家三级甲等

教学医院 ICU 成功救治并转至普通病房的 314 例清醒患者进行的访问调查发现, 在 ICU 治疗过程中无疼痛感受的患者只有 5%(16 例), 其他患者都有不同程度的疼痛^[9]。造成此现象的原因很多, 包括 ICU 接受有创机械通气患者无法与医护人员进行有效的交流, 而临床上又缺乏对疼痛状态和程度有效、可靠的评估方法^[10]。更加重要的是, 在临床实践中, 有些医生会习惯性认为, 气管插管机械通气的患者会随时间的推移而逐渐耐受气管导管等不良刺激, 可以少用或不用镇痛、镇静剂。然而, 事实并非如此。2005 年法国的一项调查显示, 在机械通气第 2 天、第 4 天和第 6 天, 随着机械通气时间的延长, 疼痛评分(behavioral pain scale, BPS)越来越高, 说明患者疼痛的不良感受越来越强烈^[11]。这个研究结果告诉我们, 至少在接受有创机械通气的前 1 周内, 疼痛不良感受不会出现耐受现象, 尤其在 ICU 有创性诊疗操作过程中, 患者的疼痛感受更强烈。而研究发现, ICU 的第 2 天、第 4 天和第 6 天, 应用麻醉性镇痛药治疗的患者从 90% 下降到 70%。而且在穿刺等有创操作过程中, 仅有 1/5 的患者给予疼痛评估和镇痛药物。以上研究证据表明, ICU 镇痛不足普遍存在。因此, 加强 ICU 镇痛必然将极大程度地提高机械通气患者的舒适性, 并带来一系列良性结果。

其次, 镇静是消除 ICU 患者焦虑等心理应激的必要手段。多种因素可引起重症患者焦虑、恐惧等心理应激。意识清醒的患者送入 ICU 时, 复杂的心理状态是诱发焦虑的主要原因。患者离开亲人陪同感到无助; ICU 特殊环境——各种监护仪、呼吸机及其所发出的报警声音会使患者对所患疾病能否康复丧失信心, 担心自身疾病的严重程度是否影响将来的工作和生活, 甚至产生对死亡的恐惧^[12]。我们曾对 ICU 大抢救时邻床清醒重症患者机体应激状态进行调查, 发现不进行干预或仅接受心理辅导的患者应激激素的分泌显著增高, 并持续至 24 h 以上, 导致剧烈的循环波动以及频发心律失常; 而仅给予 5~10 mg 咪唑安定静脉注射, 能显著消除上述不良反应^[13]。此研究充分说明, 镇静是有效解除 ICU 重症患者心理应激的有效手段。然而, 现状却不容乐观。由于缺乏恰当的镇静, ICU 患者焦虑、躁动的发生率高达 50%~70%, 是 ICU 重要的不安全因素。我国近期的一项全国性流行病学调查结果显示, ICU 患

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.05.001

作者单位: 100041 北京, 解放军总参谋部总医院急救部 ICU

通信作者: 马朋林, Email: mapenglin1@163.com

者住院期间不良经历发生率超过 80%^[14]。此外,有研究报道,重症患者的焦虑等心理不良经历不仅发生在 ICU 加强医疗过程中,而且在转出 ICU 的前 1 周内甚至 2 个月内仍存在不同程度的心理障碍,创伤后综合征(PTSD)的发生率远高于其他住院患者^[15]。由此可见,实施恰当的镇静是提高重症患者舒适性与安全性的重要保证。

然而遗憾的是 ICU 镇痛/镇静不足现象普遍存在。2006 年德国一项调查显示,ICU 机械通气患者接受计划镇静治疗的比例不足 35%^[16]。美国一项多中心调查报告指出,计划镇静策略在相当一部分医院 ICU 中并未得到良好实施^[17]。近年对中国三级甲等教学医院的调查发现,近 37.4% 的 ICU 重症患者未给予任何镇静治疗,接受计划镇静治疗的患者比例不足 15%^[18]。由此可见,加强 ICU 医生的镇痛、镇静观念,提高 ICU 机械通气患者接受恰当的镇痛、镇静治疗的比例是 ICU 质量与安全建设面临的重要任务之一。

2 过度镇静,形势严峻

相比于镇静不足会降低机械通气的有效性,引起自主拔管、谵妄等不安全事件,镇静过度危害更大。大量的研究证实,镇静过度会导致患者机械通气时间延长、VAP 的发生率增高、深静脉血栓形成,以及增加患者的医疗费用及住院病死率^[19-20]。

连续镇静深度监测是防止镇静过度的有效措施。然而,由于当前缺乏可靠的临床镇痛、镇静深度评价体系,依据现有评分体系,无论是在深度镇静状态还是浅度镇静状态,都会有不同程度的镇静过度与镇静不足^[17]。Jackson 等^[6]所进行的一项荟萃分析发现,即使在控制相对严格的随机对照临床研究(RCT)中,不恰当镇静的患者比例仍可能高达 60% 以上。进一步分析发现,所有入选文献所报道过度镇静的发生率从 2.8% 到 44.0% 不等。一项来自法国的 44 个中心参与的 RCT 研究显示,过度镇静导致严重的苏醒延长的发生率高达 41.0%~57.0%^[11]。事实上,过度镇静在临床上并非少见,也已成为 ICU 医生、专科医生以及患者家属担心影响脱机以及其他不良事件发生的主要顾虑,从而影响规范化镇痛/镇静策略的实施。

除以降低基础代谢(如脑创伤)及保持干预手段的有效性[如严重急性呼吸窘迫综合征(ARDS)小潮气量通气策略或俯卧位通气等]为目的所进行的干预性深度镇静外,过度镇静的发生常常与以下两方面因素有关。其一,缺乏连续性监测。当前监测镇静深度的指标有多种,每种指标均存在一定的局限性,但是只要运用任何一种指标进行连续性监测,镇静

过度就有可能极大程度地得到避免。然而遗憾的是,Weinert 和 Calvin^[17]的研究告诉我们,即使在教学医院,连续监测镇静深度的患者比例仍小于 40%。其二,ICU 镇静策略以控制患者躁动为目标,即患者安静合作时不给予任何镇痛、镇静剂,而当出现躁动时,为达到快速让患者安静的目的,常常采取静脉注射镇痛或(和)镇静剂。结果是,由于单次给药很难维持有效控制疼痛、焦虑等不适感受所需要的镇痛/镇静血药浓度,重复多次给药必将导致患者在镇静不足和镇静过度两个极端波动,镇静药物的总用量可能较计划镇静还多。我们的研究发现,在中国三级甲等教学医院 ICU 内,除 37.4% 的患者未接受任何镇痛/镇静外,接受此类镇静策略的患者比例为 12.4%^[18]。因此,如何实时调节镇静深度,避免镇静过度是 ICU 医生亟需解决的问题。

3 “无镇静”:医生的梦想?

既然镇静深度难以准确监测,镇静过度相比镇静不足在临床上更难以被发现并且危害更大;此外,尽管作用较弱,但麻醉性镇痛药都存在一定程度的镇静效应。因此有人提出,是否可以采取不镇静、仅给予镇痛的治疗策略?一方面仍可保持机械通气患者处于无痛状态,另一方面又可以避免镇静剂、尤其是过度镇静给机体带来的诸多危害。

2010 年,丹麦学者 Strøm 等^[7]在 LANCET 杂志发表了一项有关“无镇静”的研究,结果显示,与接受计划镇静患者比较,“无镇静”(仅给予镇痛和抗谵妄药物)患者机械通气时间、住 ICU 时间以及医院住院时间均缩短,病死率降低。提示“无镇静”优于计划镇静治疗,患者能获得更多的利益。然而认真分析其研究设计不难发现,该研究中除所有患者接受吗啡治疗外,对于无镇静组患者,如果出现躁动,先给予弗哌啶治疗,如果仍不能控制患者的躁动,则给予连续 6 h 丙泊酚静脉泵入,然后停止给予镇静剂,待患者完全清醒后再次进入无镇静组,如患者仍躁动,重复进行上一过程,如果给予连续 6 h 丙泊酚静脉泵入 3 次仍不能解除患者躁动问题则将病例归入镇静组。从此方案中可以看出,无镇静组并非是真的没有镇静,而是在有效镇痛基础上进行按需镇静,即患者不躁动便不给予镇静剂。另一方面,在镇静组,分析患者所接受镇静药物的剂量分布可以看出,至少有 50% 的患者超出了临床实际常规剂量,存在过度镇静之嫌。因此,此项研究更加准确地说,是比较了过度镇静和按需镇静之间的优劣,而并非真正有镇静和无镇静之间的比较。

显而易见,过度镇静比按需镇静对机械通气患者的预后影响更大。更为重要的是,后续调查发现,

入选无镇静组患者谵妄发生率为 20%，而镇静组患者中仅 4% 发生谵妄 ($P=0.04$)，说明“无镇静”将是一部分患者的梦魇！我们所进行的一项非干预、观察性研究从另一方面证实了镇痛、镇静联合应用的重要性。研究发现，仅给予镇痛药、或镇静药、或两者全无的患者存在严重不适感受记忆的发生率分别为 66.7%、56.7%、76.7%，但给予镇痛 + 镇静的患者中，发生率仅为 29.2% ($P<0.01$)。以上研究结果证实，重症患者接受机械通气过程中需要给予恰当的镇痛和镇静治疗，以最大程度减少各种加强医疗手段对机体产生的伤害刺激及其诱发的有害机体反应。

4 总结

在“以病人为中心”的医疗方针下，医生应该追寻这样的梦想：患者一边接受着能引起一系列心理或生理不适感受的各种加强医疗措施，如呼吸机、连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 等，一边保持清醒意识去享受医护人员的关怀、朋友的关心以及亲人的关爱，而全无不适感受，滤过所有外来伤害刺激以及阻隔所有刺激诱发机体的心理及生理应激是一种艺术化的镇痛、镇静策略。但今天，这仅仅是一个梦想。

参考文献

- [1] Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 2002, 30: 119-141.
- [2] Qiao H, Sanders RD, Ma D, et al. Sedation improves early outcome in severely septic Sprague Dawley rats. *Crit Care*, 2009, 13: R136.
- [3] Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & immunomodulation. *Anesthesiol Clin*, 2011, 29: 687-706.
- [4] Arroliga AC, Thompson BT, Ancukiewicz M, et al. Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2008, 36: 1083-1088.
- [5] Carlon GC, Combs A. Role of sedation and analgesia in mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 2008, 36: 1366-1367.
- [6] Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, et al. The incidence of sub-optimal sedation in the ICU: a systematic review. *Crit Care*, 2009, 13: R204.
- [7] Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*, 2010, 375: 475-480.
- [8] van de Leur JP, van der Schans CP, Loeff BG, et al. Discomfort and factual recollection in intensive care unit patients. *Crit Care*, 2004, 8: R467-473.
- [9] 马朋林, 李秦, 刘京涛, 等. 镇静 - 镇痛策略与机械通气患者 ICU 不适经历关系的多中心调查研究. *解放军医学杂志*, 2008, 33: 957-959.
- [10] Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MA. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care*, 2008, 12 Suppl 3: S2.
- [11] Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*, 2007, 106: 687-695.
- [12] 刘大为. 实用重症医学. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 877-885.
- [13] 李秦, 苏瑾文, 刘京涛, 等. 咪唑安定降低重症加强治疗病房清醒患者在邻床心肺复苏时心理应激的研究. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 193-196.
- [14] 马朋林, 王宇, 席修明, 等. 重症加强治疗病房清醒患者不良住院经历调查分析. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 553-557.
- [15] Samuelson KA, Lundberg D, Fridlund B. Stressful memories and psychological distress in adult mechanically ventilated intensive care patients—a 2-month follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51: 671-678.
- [16] Martin J, Franck M, Sigel S, et al. Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care*, 2007, 11: R124.
- [17] Weinert CR, Calvin AD. Epidemiology of sedation and sedation adequacy for mechanically ventilated patients in a medical and surgical intensive care unit. *Crit Care Med*, 2007, 35: 393-401.
- [18] Ma P, Liu J, Xi X, et al. Practice of sedation and the perception of discomfort during mechanical ventilation in Chinese intensive care units. *J Crit Care*, 2010, 25: 451-457.
- [19] Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, et al. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Crit Care*, 2010, 14: R59.
- [20] Nseir S, Makris D, Mathieu D, et al. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care*, 2010, 14: R30.

(收稿日期: 2012-01-06)

(本文编辑: 李银平)

· 科研新闻速递 ·

自主神经功能紊乱与原发抗磷脂综合征的关系

原发性抗磷脂综合征 (APS) 与心血管事件之间的关系已经非常清楚，但 APS 与意外死亡的关系未知，人们推测其与自主神经系统中的交感神经改变有关。最近意大利研究人员对此进行了研究以验证两者之间的关系。试验组为患有原发性 APS 的 31 例患者，对照组为无原发性 APS 的 31 例健康人，对两组进行自主神经功能评估，包括倾斜、深呼吸、瓦氏动作、手握力、斯特鲁普和发汗试验。结果发现，与对照组相比，试验组患者倾斜试验阳性，且与呼吸频率周期变化相关；试验组患者的其他评估结果也有变化。自主神经疾病与患者的年龄、性别、病史、动脉或静脉血栓均无关，仅凝血参数与自主神经功能紊乱相关。据此，研究人员得出结论，APS 患者的自主神经功能紊乱与凝血参数具有相关性，APS 患者应接受自主神经功能评估以降低致命性心律失常和突发死亡的发生。

杜明华, 编译自《Int J Gen Med》, 2012, 5: 339-343; 胡森, 审校