

## · 临床研究 ·

## 早期浅镇静对ICU机械通气重症成人患者预后的影响

潘萍 王云超 沈晓圆 董洪亮 俞林峰

**[摘要]** 目的 评价早期浅镇静策略对重症监护病房(ICU)机械通气的重症成人患者预后的影响。方法 采用前瞻性随机对照研究,将78例机械通气重症成人患者分为以丙泊酚为基础镇静药物的早期浅镇静组(38例)和未具体指定基础镇静药物的标准化镇静组(40例)。比较两组患者不同镇静方法处理后48 h、72 h的镇静程度、谵妄率、48 h内接受镇静药的剂量、治疗期间意外拔管的例数、机械通气持续时间、ICU住院时间、总住院时间、28 d病死率。结果 早期浅镇静组48 h和72 h的浅镇静目标达标率、躁动发生率、谵妄发生率均明显优于标准化镇静组,差异有统计学意义( $\chi^2$ 分别=47.21、18.92、6.32;106.30、15.76、4.62,  $P$ 均 $<0.05$ )。两组患者48 h镇静剂使用剂量、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间比较,差异均有统计学意义( $t$ 分别=-8.27、-3.68、-5.20、-3.26,  $P$ 均 $<0.05$ )。两组28 d病死率、意外拔管率比较,差异无统计学意义( $\chi^2$ 分别=0.28、0.30,  $P$ 均 $>0.05$ )。结论 以丙泊酚为基础药物的早期持续浅镇静策略较标准镇静能有效使患者早期达到浅镇静目标,减少镇静剂的使用量,减少机械通气时间、ICU住院时间,相对安全、可行。

**[关键词]** 镇静; 机械通气; 重症监护

**Effect of early light sedation on the prognosis of mechanically ventilated critical ill adults in ICU** PAN Ping, WANG Yunchao, SHEN Xiaoyuan, et al. Intensive Care Unit, Xiaoshan First People's Hospital, Hangzhou 311200, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effect of early light sedation on the prognosis of mechanically ventilated critical ill adults in ICU. **Methods** A prospective and randomized controlled trial was performed. Totally 78 mechanically ventilated critical ill adults were divided into early light sedation group (38 cases) and standard sedation group (40 cases). The degree of sedation and delirium rate 48 hours and 72 hours after dealing with sedation, the doses of sedative in 48 hours, incidence of the accidental extubation, duration of mechanical ventilation, length of ICU stay, hospitalization time and 28d mortality between the two groups were compared. **Results** The general ratio of reaching light sedation goal, incidence of agitation and delirium at 48 hours and 72 hours after dealing with sedation in the early light sedation group were significantly superior to the standard sedation group ( $\chi^2=47.21, 18.92, 6.32; 106.30, 15.76, 4.62, P<0.05$ ). The doses of sedative in 48 hours, the time of mechanical ventilation, length of ICU stay, hospitalization time between two groups were significantly different ( $t=-8.27, -3.68, -5.20, -3.26, P<0.05$ ). The 28d mortality and the incidence of accidental extubation showed no significant differences between the two groups ( $\chi^2=0.28, 0.30, P>0.05$ ). **Conclusion** Compared with standard sedation, the early light sedation with propofol based sedative that applied in mechanically ventilated critical ill adults in ICU can achieve early light sedation goal effectively, decrease the sedative dosage, endotracheal intubation time and ICU stay time.

**[Key words]** sedation; mechanical ventilation; intensive care

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.02.007

基金项目:浙江省医学会新晨重症医学科研专项课题(2015ZYC--A47)

作者单位:311200 浙江杭州,萧山区第一人民医院重症医学科

通讯作者:潘萍, Email:pp00503@163.com

镇静治疗能改善ICU患者应激状态,改善患者舒适度,利于疾病的诊疗及护理操作<sup>[1]</sup>,现已被作为ICU学科管理与持续改进ICU操作技术的二类指标中的一项项目。与深镇静相比,浅镇静更能改良临床结果,减少监护中心呼吸机治疗时间、住院时间<sup>[2]</sup>。2013年ICU成年患者疼痛、躁动和谵妄治疗

临床实施指南建议ICU成年患者如果无禁忌证则予以镇痛为先的浅镇静策略;并推荐镇静药物首选丙泊酚或右美托咪定等非苯二氮卓类镇静<sup>[3]</sup>。2013年Shehabi等<sup>[4]</sup>提出了以右美托咪定为基础的浅镇静为目标的镇静策略,而右美托咪定现仍未进入医保报销范围,长时间镇静治疗对患者而言是一笔较大开支,且有报道指出24 h使用后会快速耐受,量效具有平台效应<sup>[5]</sup>。MIDEX and PRODEX研究<sup>[6]</sup>提示以丙泊酚为基础的轻度镇静治疗有效,但丙泊酚长时间、大剂量泵入会产生脂代谢异常、丙泊酚输注综合征。临床中单一镇静药物保持浅镇静靶范围都具有各自的局限性,如何进行合理的镇静药物配伍、剂量控制、程序使用从而达到浅镇静目标仍需要不断的深入研究。本研究对有适应证的患者在镇痛后予以丙泊酚为基础镇静药物的程序镇静,必要时配伍其他镇静药物,通过比较早期持续浅镇静与标准镇静对监护中心成人机械通气患者预后的影响,来探索合理的早期浅镇静模式。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究为前瞻性、随机、对照、非盲研究,选取2015年12月至2017年6月萧山区第一人民医院综合ICU的重症患者,均为接受有创呼吸机治疗12 h内、预测通气治疗持续超过24 h需要进行镇静治疗的成年重症患者。排除标准:①年龄未满18岁;②姑息治疗的患者如心肺复苏术后、特重型颅脑损伤患者;③原发神经系统疾病患者,如急性脑卒中等;④需持续深镇静治疗者如高血压危象、恶性心律失常、重度急性呼吸窘迫综合征、支气管哮喘急性期气道峰压较高、颅内高压、癫痫持续发作;⑤急性肝功能衰竭患者;⑥痴呆或有心理疾病患者。共纳入92例患者,其中有14例患者因放弃治疗退出本次研究,最终纳入对象78例,其中男性40例、女性38例;年龄39~80岁。将78例病人采用随机数字方法分为早期浅镇静组38人和标准化镇静组40人。两组患者一般情况见表1,两组比较,差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

1.2 方法 两组患者镇静治疗前先泵入芬太尼 $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 或吗啡 $0.05 \sim 0.10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,镇痛标准为重症监护疼痛观察表评分达到0~2分。早期浅镇静组:患者的镇静目标为Richmond躁动镇静评分(the Richmond agitation-sedation scale, RASS)为-2~1分。在机械通气开始后维持丙泊酚 $1.2 \sim 3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 作为基础镇静药物,协同药物

避免或最小化使用苯二氮卓类,在机械通气12 h内即开始定时地进行镇静评估并调整镇静药物剂量,在此过程中不需要进行每日镇静药物中断及唤醒。标准化镇静组:患者的RASS评分目标为-3~-2分。治疗药物未予具体指定,可泵入丙泊酚、咪达唑仑注射液 $0.05 \sim 0.10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 等。每日6:00进行唤醒流程:停用所有镇静药物,观察到病人清醒或者躁动,然后重新开始泵入先前的镇静药物,初始速度为先前的1/2,调节剂量使患者达到预定镇静目标。

表1 两组患者一般情况的比较

| 一般情况          | 早期浅镇静组<br>( $n=38$ ) | 标准化镇静组<br>( $n=40$ ) |
|---------------|----------------------|----------------------|
| 性别(男/女)       | 18/20                | 22/18                |
| 年龄/岁          | $60.37 \pm 11.92$    | $62.52 \pm 10.47$    |
| 体重/kg         | $67.50 \pm 8.96$     | $68.53 \pm 6.92$     |
| APACHE II评分/分 | $17.21 \pm 3.32$     | $16.21 \pm 3.38$     |
| 机械通气至入组时间/h   | $1.61 \pm 1.02$      | $1.43 \pm 0.73$      |
| 心功能衰竭/例(%)    | 6(15.79)             | 8(20.00)             |
| 呼吸衰竭/例(%)     | 12(31.58)            | 8(20.00)             |
| 脓毒症/例(%)      | 5(13.16)             | 7(17.50)             |
| 多发伤/例(%)      | 5(13.16)             | 6(15.00)             |
| 急诊术后/择期术后     | 6/4                  | 6/5                  |

1.3 观察指标 ①观察入组后48 h、72 h内两组患者的镇静程度。间隔4 h进行一次镇痛、镇静水平评分。RASS评分为-2~1分为轻度镇静,RASS评分 $\leq -3$ 分为深度镇静,RASS评分 $\geq 2$ 分为躁动。②记录两组镇静期间谵妄发生率。每天进行1次谵妄评分,谵妄评分采用ICU谵妄评估诊断表。③记录两组患者48 h接受镇静药的剂量、治疗期间意外拔管的例数、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间、28 d ICU病死率。

1.4 统计学方法 采用SPSS17.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料用率表示。两样本均数的比较采用 $t$ 检验;率的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 早期浅镇静组与标准化镇静组在入组后48 h、72 h镇静程度及谵妄发生率的比较 入组后48 h,早期浅镇静策略组共评估455次,标准化镇静组共评估382次;入组后72 h,早期浅镇静策略组共评估

684次,标准化镇静组共评估617次。两组在入组后 48 h、72 h镇静程度、谵妄发生率的比较见表2。

表2 两组在入组后48 h、72 h镇静程度、谵妄发生率的比较/例次(%)

| 组别     | 入组48 h镇静程度  |            |           | 入组48 h<br>谵妄 | 入组72 h镇静程度  |            |           | 入组72 h<br>谵妄 |
|--------|-------------|------------|-----------|--------------|-------------|------------|-----------|--------------|
|        | 浅镇静         | 深镇静        | 躁动        |              | 浅镇静         | 深镇静        | 躁动        |              |
| 早期浅镇静组 | 288(63.30)* | 145(31.87) | 22(4.84)* | 7(18.42)*    | 446(65.20)* | 192(28.07) | 46(6.73)* | 10(26.32)*   |
| 标准化镇静组 | 130(34.03)  | 201(52.62) | 51(13.35) | 18(45.00)    | 226(36.63)  | 309(50.08) | 82(13.29) | 20(50.00)    |

注:\*,与标准化镇静组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,早期浅镇静组48 h的浅镇静目标达标率、躁动发生率、谵妄发生率均明显优于标准化镇静组,差异有统计学意义( $\chi^2$ 分别=47.21、18.92、6.32, $P$ 均 $<0.05$ );早期浅镇静组72 h的浅镇静目标达标率、躁动发生率、谵妄发生率亦明显优于标准

化镇静组,差异均有统计学意义( $\chi^2$ 分别=106.30、15.76、4.62, $P$ 均 $<0.05$ )。

2.2 两组患者48 h镇静剂使用总量、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间、28 d病死率、意外拔管率比较见表3

表3 两组患者48 h镇静剂使用总量、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间、28 d病死率、意外拔管率比较

| 组别     | 48 h镇静剂使用剂量/mg    | 机械通气时间/d     | ICU住院时间/d     | 总住院时间/d       | 28 d病死率/% | 意外拔管率/% |
|--------|-------------------|--------------|---------------|---------------|-----------|---------|
| 早期浅镇静组 | 3731.69 ± 895.50* | 7.95 ± 2.35* | 10.84 ± 2.37* | 20.55 ± 4.10* | 13.00     | 3.00    |
| 标准化镇静组 | 5558.30 ± 1044.20 | 9.79 ± 2.28  | 13.26 ± 1.87  | 22.87 ± 3.61  | 18.00     | 5.00    |

注:\*,与标准化镇静组比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,两组患者48 h镇静剂使用剂量、有创机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间比较,差异均有统计学意义( $t$ 分别=-8.27、-3.68、-5.20、-3.26, $P$ 均 $<0.05$ )。两组28 d病死率、意外拔管率比较,差异无统计学意义( $\chi^2$ 分别=0.28、0.30, $P$ 均 $>0.05$ )。

### 3 讨论

研究显示过度镇静能降低呼吸道痰液自清能力,延长机械通气持续时间,增加呼吸机相关性肺炎等风险。ICU机械通气患者早期镇静深度与机械通气持续时间及远期预后显著相关,是其独立的危险因素,出现深度镇静后其6个月内死亡风险明显增加<sup>[7,8]</sup>。指南(IPAD)强力推荐浅镇静治疗,并指出药物首选非苯二氮卓类(丙泊酚或右美托咪定)治疗。有研究显示右美托咪定与丙泊酚在机械通气时间、住ICU时间、病死率相当<sup>[6]</sup>。国内蔡燕等<sup>[9]</sup>做了关于以丙泊酚为镇静基础药物的浅镇静的研究,验证了浅镇静的有益作用,但研究是在机械通气48 h以后展开。本次研究早期浅镇静组对有浅镇静适应证的早期机械通气患者,以丙泊酚为初始治疗药物,早期12 h内开始进行定时、反复的镇静评定,调整镇静药物泵速,必要时联合其他镇静药物,在24~48 h最快到达浅镇静靶范围,保持患者处于能唤醒、能有效保持咳嗽反射、痰液自清功能、能配合评估脱呼吸机、拔除插管的一种舒适且安全的状

态。它是一种个体化、程序化、滴定式、镇静药物最少化的治疗模式。且本次研究结果证实,早期浅镇静组早期达到浅镇静目标、发生躁动、谵妄的比例均明显优于标准化镇静组( $P$ 均 $<0.05$ );机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间亦明显优于标准化镇静组( $P$ 均 $<0.05$ )。浅镇静策略持续实施,不需要进行每日中断镇静及唤醒,维持了镇静水平的稳定,规避了唤醒过程中患者自行拔管等偏激行为的风险,同时也减少了护士的工作量<sup>[10,11]</sup>。

苯二氮卓类药物(咪达唑仑等)的长期静脉注射可引起戒断综合征,指南认为苯二氮卓类药物的应用是ICU患者谵妄的危险因素,可使有创呼吸机持续时间、住院天数延长<sup>[12,13]</sup>。本次研究结果显示,早期浅镇静组患者48 h镇静剂使用剂量明显少于标准化镇静组( $P<0.05$ )。对早期浅镇静组患者实施以非苯二氮卓类药物丙泊酚为基础镇静药物的早期浅镇静策略,每日进行镇痛、镇静、谵妄评估,通过ICU个体化、程序化、滴定式管理,可以尽量避免或最小化苯二氮卓类药物的使用,减少镇静剂产生的副作用。当然在浅镇静策略实施过程中需认识到风险的存在。浅镇静部分降低患者的应激反应及改善舒适度及耐受性,可能导致疾病恶化及患者产生偏激行为等现象。执行前首先需明确适应证(预计机械通气24 h以上的成人重症患者),排除需持续深

镇静治疗度过疾病急性应激期的患者如恶性心律失常、严重急性呼吸窘迫综合征、支气管哮喘急性期气道峰压较高、癫痫持续发作等禁忌证;其次在实施过程中需加强评估、监测,确保镇静目标的实现。在执行过程中需要药物治疗与非药物治疗联合治疗,并普及医护人员浅镇静的理念和培训,从改善ICU的环境、改善患者的舒适度、改善患者的认知行为等多角度联合制定个体化的镇静策略。

本次研究为非双盲法,可能会产生研究者的主观偏倚,但本次研究的两组镇静策略的制定及执行需多次人为干预,很难实施盲法;本研究的样本量少,可能会增加I型或II型错误。

总之,以丙泊酚为基础治疗药物,对重症监护室内符合适应证的有创呼吸机通气的成人重症患者进行早期浅镇静治疗,能有效地达到早期浅镇静目标,减少镇静剂的剂量,缩短机械通气时间、ICU住院天数、总住院时间,具有良好的可行性与有效性,但后期需要多中心、大样本进一步的研究证实。

#### 参考文献

- 1 Dale CR, Kannas DA, Fan VS, et al. Improved analgesia, sedation, and delirium protocol associated with decreased duration of delirium and mechanical ventilation [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(3): 367-374.
- 2 Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(20): 1471-1477.
- 3 Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(1): 263-306.
- 4 Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(8): 1983-1991.
- 5 Walker J, Maccalum M, Fischer C, et al. Sedation using dexmedetomidine in pediatric burn patients[J]. *J Burn Care Res*, 2004, 27(2): 206-210.
- 6 Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine for Long-Term Sedation investigators: Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials[J]. *JAMA*, 2012, 307(11): 1151-1160.
- 7 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[J]. *JAMA*, 2007, 298(22): 2644-2653.
- 8 Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(12): 2311-2318.
- 9 蔡燕, 李勇, 吉木森, 等. 轻度持续镇静对重症机械通气患者预后和炎症水平的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(11): 820-823.
- 10 Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(19): 1985-1992.
- 11 Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al. Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(2): 365-371.
- 12 Vozoris NT, Fischer HD, Wang V, et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(2): 332-340.
- 13 Albrecht B, Staiger PK, Hall K, et al. Benzodiazepine use and aggressive behaviour: a systematic review[J]. *Aust NZ J Psychiatry*, 2014, 48(12): 1096-1114.

(收稿日期 2017-10-23)

(本文编辑 蔡华波)