

艾司氯胺酮联合瑞芬太尼在重症肺炎有创机械通气患者镇痛镇静中的疗效及安全性评价^{*}

苗磊¹ 廖静贤² 申满竹² 杜志强¹ 王言理³

[摘要] 目的:评价艾司氯胺酮联合瑞芬太尼在重症肺炎有创机械通气患者镇痛镇静中的疗效及安全性。方法:这项单中心的随机对照研究在连云港市第二人民医院重症医学科进行,将纳入患者随机分为研究组(瑞芬太尼联合艾司氯胺酮)和对照组(瑞芬太尼联合丙泊酚),2 组患者行经口气管插管机械通气后均给予镇痛镇静治疗。随访 28 d,剔除失访及退出,根据不同临床转归,分为死亡组和生存组。结果:最后纳入统计分析的研究组 75 例,对照组 75 例。2 组在病死率、ICU 住院时间和机械通气时间上均差异无统计学意义($P>0.05$);但是研究组的停药后唤醒时间少于对照组[(27.12±6.87) min vs. (33.89±8.62) min, $P<0.05$],瑞芬太尼总量少于对照组[(23.72±20.05)g vs. (32.31±21.82)g, $P<0.05$]。研究组的低血压、呼吸抑制发生率显著低于对照组(20.00% vs. 37.30%, 13.30% vs. 28.00%, $P<0.05$),而研究组的谵妄发生率高于对照组(45.30% vs. 28.00%, $P<0.05$)。死亡组的年龄显著大于生存组[(73.64±14.81)岁 vs. (65.79±15.88)岁, $P<0.05$];死亡组的机械通气时间、停药后唤醒时间以及瑞芬太尼用药总量均显著大于生存组($P<0.05$);死亡组的低血压、心动过缓、呼吸抑制、反流及谵妄的发生率均显著高于生存组(44.00% vs. 21.00%, 46.00% vs. 25.00%, 40.00% vs. 11.00%, 30.00% vs. 9.00%, 50.00% vs. 30.00%, 均 $P<0.05$)。logistic 回归显示:停药后唤醒时间,低血压,呼吸抑制,反流是患者死亡的主要危险因素($P<0.05$)。结论:瑞芬太尼联合艾司氯胺酮具有较好的镇痛镇静效果,可减少瑞芬太尼药物使用量,缩短停药后唤醒时间,且未增加不良反应发生风险,可作为重症肺炎机械通气患者镇痛镇静治疗方案的选择之一。

[关键词] 重症肺炎;机械通气;镇痛镇静;艾司氯胺酮;瑞芬太尼

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.05.004

[中图分类号] R563.1 [文献标志码] A

Evaluation of efficacy and safety of esketamine combined with remifentanyl for analgesia and sedation in patients with severe pneumonia undergoing invasive mechanical ventilation

MIAO Lei¹ LIAO Jingxian² SHEN Xiaozhu² DU Zhiqiang¹ WANG Yanli³

(¹Department of Critical Care Medicine, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, the Second People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang, Jiangsu, 222000, China; ²Department of Geriatrics, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, the Second People's Hospital of Lianyungang; ³Department of Emergency Medicine, the First People's Hospital of Lianyungang)

Corresponding author: WANG Yanli, E-mail: wylwjc123456@163.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of esketamine combined with for analgesia and sedation in patients with severe pneumonia undergoing mechanical ventilation. **Methods:** This single-center randomized controlled trial was conducted in the Department of Critical Care Medicine, the Second People's Hospital of Lianyungang. Patients were randomly divided into study group (remifentanyl combined with esketamine, RK group) and control group (remifentanyl combined with propofol, RP group). The patients were followed up for 28 days, and the loss to follow-up and withdrawal were excluded. According to different clinical outcomes, the patients were divided into death group and survival group. **Results:** There were 75 cases in the study group and 75 cases in the control group. There were no significant differences in mortality rate, length of ICU stay and mechanical ventilation time between the two groups ($P>0.05$). However, the wake-up time after drug withdrawal in the study

^{*}基金项目:江苏省老年健康科研资助项目(No:LD2021034);连云港市卫生健康青年科技项目(No:QN202210)

¹徐州医科大学连云港临床学院(连云港市第二人民医院)重症医学科(江苏连云港,222000)

²徐州医科大学连云港临床学院(连云港市第二人民医院)老年医学科

³连云港市第一人民医院急诊医学科

通信作者:王言理, E-mail: wylwjc123456@163.com

group was less than that in the control group (27.12 ± 6.87 vs. 33.89 ± 8.62 , $P < 0.05$), and the total dose of remifentanyl in the study group was less than that in the control group (23.72 ± 20.05 vs. 32.31 ± 21.82 , $P < 0.05$). The incidences of hypotension and respiratory depression in the study group were significantly lower than those in the control group (20.00% vs. 37.30% , 13.30% vs. 28.00% , $P < 0.05$), while the incidence of delirium in the study group was higher than that in the control group (45.30% vs. 28.00% , $P < 0.05$). The age of death group was significantly older than that of survival group (73.64 ± 14.81 vs. 65.79 ± 15.88 , $P < 0.05$). The duration of mechanical ventilation, wake-up time after withdrawal and total dose of remifentanyl in the death group were significantly than those in the survival group ($P < 0.05$). The incidences of hypotension, bradycardia, respiratory depression, reflux and delirium in the death group were significantly higher than those in the survival group (44.00% vs. 21.00% , 46.00% vs. 25.00% , 40.00% vs. 11.00% , 30.00% vs. 9.00% , 50.00% vs. 30.00% , $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that wake-up time after drug withdrawal, hypotension, respiratory depression and reflux were the main risk factors for death in ICU patients with severe pneumonia undergoing mechanical ventilation ($P < 0.05$). **Conclusion:** Remifentanyl combined with esketamine has a better analgesic and sedative effect, reduce the dosage of remifentanyl, shorten the wake-up time after withdrawal increases the risk of adverse reactions. Remifentanyl combined with esketamine can be used as one of the options of analgesic and sedative treatment for patients with severe pneumonia undergoing mechanical ventilation.

Key words severe pneumonia; mechanical ventilation; analgesia and sedation; esketamine; remifentanyl

重症肺炎常因存在严重缺氧而需机械通气治疗,病死率可达 $30\% \sim 50\%$,而合适的镇痛镇静,可以增强患者对机械通气的耐受,并可缓解疼痛、恐惧等带来的不适,使抢救治疗更容易^[1]。已有多中心研究示,全身镇痛镇静方法,比如 ABCDEF 集束化管理,可以改善患者预后、促进快速康复以及转出重症监护病房^[2-3]。瑞芬太尼为新型短效阿片受体激动剂,其镇痛效果强,起效快,常用于危重患者镇痛治疗^[4]。而艾司氯胺酮是非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,兼具镇痛镇静作用^[5-6]。危重患者镇痛镇静治疗需适度,过度或不足均对患者产生不利影响,因此需对危重患者镇痛镇静效果及不良反应进行准确评价,而适当的镇痛镇静方案选择是重症肺炎有创机械通气患者亟待解决的问题。故本研究通过比较艾司氯胺酮联合瑞芬太尼与丙泊酚联合瑞芬太尼对重症肺炎有创机械通气患者镇痛镇静疗效及安全性,为重症肺炎患者分类救治及镇痛镇静方案选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究设计

这项单中心的随机对照研究在连云港市第二人民医院重症医学科进行,该研究方案通过了连云港市第二人民医院医学伦理委员会批准(No: 2022K009)。研究时间为 2021 年 1 月—2022 年 11 月。纳入研究前均获得患者亲属的知情同意。所有录入数据均经过严格的逻辑检查,确保数据的准确性和完整性。重症肺炎诊断标准符合 2019 IDSA/ATS 临床实践指南^[7]。纳入标准:①年龄 ≥ 18 周岁;②机械通气时间 ≥ 48 h;③符合重症肺炎诊断标准。排除标准:妊娠或哺乳期;有严重肝肾功能不全;意识障碍患者;气管切开;急性呼吸窘迫综合征。

1.2 随机化与分组

按照随机数字表法,将纳入患者随机分为研究组(瑞芬太尼联合艾司氯胺酮),对照组(瑞芬太尼联合丙泊酚),2 组患者行经口气管插管机械通气后均给予镇痛镇静治疗。随访 28 d,剔除失访及退出,根据临床结局分为死亡组和生存组。

1.3 研究方法

所有入组患者在 24 h 内进行 APACHE II 评分;入院 24 h 内空腹抽取外周静脉血 2 mL,DXH800 血液细胞分析仪检测血常规,白蛋白及降钙素原检测采用全自动生化分析仪 AU5800。呼吸机为瑞士哈美顿医疗公司 HAMILTON-C1。瑞芬太尼(1 mg/支),艾司氯胺酮(2 mL/50 mg),丙泊酚(50 mL/0.5 g)。

1.3.1 镇痛镇静与抗感染治疗 所有入组患者均给予抗感染治疗,并根据病原学检查结果调整抗生素,所有入组患者均给予有创机械通气。根据血气分析结果调整呼吸机参数,并给予营养支持,器官功能保护,维持内环境稳定等治疗。所有入组患者均给予镇痛镇静治疗,2 组均给予瑞芬太尼 $0.05 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 起持续静脉泵入镇痛,研究组先给予艾司氯胺酮负荷剂量 0.5 mg/kg,之后以 $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 起持续静脉泵入镇静治疗;对照组给予丙泊酚负荷剂量 1 mg/kg,之后以 $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 起持续静脉泵入镇静治疗。观察患者镇静深度,根据血压、心率及镇静效果分别调整艾司氯胺酮和丙泊酚的剂量至满意的镇痛镇静状态。

1.3.2 镇痛镇静评分 每日进行唤醒试验行拔管评估,如果患者镇静评分在目标范围,要求患者完成呼唤睁眼,眼球跟踪,指令握手 3 项内容,如果未在镇静目标范围,则调整镇静药物剂量,达标后再进行唤醒试验。2 组镇静目标为 Richmond 躁动-镇静评分(RASS)维持在 $-2 \sim -1$ 分,镇痛目标为疼

痛行为量表(pain behavioral scale, BPS)评分维持在3~5分^[8]。

RASS评分:有攻击性(+4),非常躁动(+3),躁动焦虑(+2),不安焦虑(+1),清醒平静(0),昏昏欲睡(-1),轻度镇静(-2),中度镇静(-3),重度镇静(-4),昏迷(-5)。

BPS评分:面部表情,上肢运动以及机械通气的依从性。每方面计1~4分,总分3~12分。

1.3.3 记录不良反应 记录2组患者镇痛镇静期间高血压[BP $\geq$ 140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)],低血压(BP<90/60 mmHg)、心动过速(HR $\geq$ 100次/min)、心动过缓(HR<60次/min)、呼吸抑制(RR<8次/min,呼气末CO₂分压>42 mmHg或动脉血CO₂分压PaCO₂>45 mmHg)、呕吐、反流(胃残留量>200 mL/24 h)、便秘(>48 h不排便)、谵妄的发生情况。谵妄评估采用ICU意识模糊评估法(CAM-ICU)。

1.4 评价指标

主要评价指标:①镇痛镇静效果:分别记录研究组和对照组患者机械通气时间,停药后唤醒时间,ICU住院时间以及28 d病死率。②安全性评价:记录2组患者镇痛镇静期间不良反应发生情况。次要评价指标:达到相同镇痛镇静状态下瑞芬

太尼的药物使用总量,瑞芬太尼药物使用总量与机械通气时间,停药后唤醒时间及ICU住院时间的相关性。

1.5 统计学方法

数据分析使用SPSS 21.0统计软件, χ^2 检验进行计数资料组间比较,计量资料服从正态分布时以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布时以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用秩和检验(Kruskal-Wallis法),Spearman秩相关分析瑞芬太尼使用总量与各指标的相关性;二元logistic回归分析重症肺炎有创机械通气患者死亡危险因素,检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组情况及基线资料比较

根据纳入排除标准,共153例患者纳入研究进行随机分组,76例进入研究组(瑞芬太尼联合艾司氯胺酮),77例进入对照组(瑞芬太尼联合丙泊酚)。随访28 d,研究组有1例失访,而对照组有1例失访,1例数据不完整;最后纳入统计分析的研究组75例,对照组75例。2组基线资料比较均差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 研究组与对照组一般资料比较

一般资料			$\bar{X} \pm S, M(Q_1, Q_3)$	
	对照组($n=75$)	研究组($n=75$)	$t/Z/\chi^2$	P
男性/例	51	44	1.407	0.309
年龄/岁	67.00 $\pm$ 16.61	69.81 $\pm$ 15.17	-1.083	0.281
APACHE II 评分/分	27.24 $\pm$ 7.93	26.91 $\pm$ 7.80	0.259	0.796
最高体温/ $^{\circ}\text{C}$	38.67 $\pm$ 0.71	38.50 $\pm$ 0.77	1.428	0.155
白细胞计数/($\times 10^9/\text{L}$)	12.00(8.50, 14.80)	12.60(9.50, 16.10)	1.041	0.298
血小板计数/($\times 10^9/\text{L}$)	155.00(129.00, 203.00)	161.00(117.00, 218.00)	0.506	0.613
血红蛋白/(g/L)	102.10 $\pm$ 22.99	102.91 $\pm$ 23.03	-0.216	0.829
降钙素原/(ng/mL)	0.59(0.14, 4.28)	0.51(0.18, 2.91)	0.271	0.787
白蛋白/(g/L)	28.27 $\pm$ 6.34	29.69 $\pm$ 6.70	-1.334	0.184
心率/(次/min)	100.12 $\pm$ 28.21	100.16 $\pm$ 28.67	-0.009	0.993
呼吸频率/(次/min)	24.31 $\pm$ 8.22	24.24 $\pm$ 8.87	0.048	0.962

2.2 研究组与对照组病死率及不良反应比较

75例研究组中死亡24例,75例对照组中死亡26例,2组病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2组在ICU住院时间及机械通气时间上差异无统计学意义($P>0.05$),但是研究组的停药后唤醒时间少于对照组,瑞芬太尼总量少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。2组不良反应比较,高血压、心动过速、心动过缓、呕吐、便秘的发生率差异无统计学意义($P>0.05$),但研究组的低血压、呼吸抑制发生率显著低于对照组($P<0.05$),

而研究组的谵妄发生率高于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 生存组与死亡组比较

纳入的150例患者中死亡50例,病死率为33.33%。2组比较,在性别构成比上差异无统计学意义($P>0.05$),死亡组的年龄显著大于生存组($P<0.05$);2组在最高体温以及入院24 h内的WBC、PLT、HB、PCT、白蛋白水平上差异均无统计学意义($P>0.05$);2组在ICU住院时间上差异无统计学意义($P>0.05$);而死亡组的机械通气时

间、停药后唤醒时间以及芬太尼用药总量均显著大于生存组($P < 0.05$);2 组在高血压、心动过速、呕吐、便秘的发生率上均差异无统计学意义($P >$

0.05);而死亡组的低血压、心动过缓、呼吸抑制、反流及谵妄的发生率均显著高于生存组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 2 研究组与对照组病死率及不良反应比较

 $\bar{X} \pm S$

项目	对照组(RP)($n=75$)	研究组(RK)($n=75$)	t/χ^2	P
死亡/例(%)	26(34.67)	24(32.00)	0.120	0.863
ICU 住院时间/d	12.32±9.88	9.79±7.01	1.811	0.072
机械通气时间/h	178.40±100.66	159.55±94.54	1.182	0.239
停药后唤醒时间/min	33.89±8.62	27.12±6.87	5.322	0.001
瑞芬太尼总量/g	32.31±21.82	23.72±20.05	2.501	0.013
高血压/例(%)	10(13.30)	19(25.30)	3.463	0.097
低血压/例(%)	28(37.30)	15(20.00)	5.510	0.030
心动过速/例(%)	16(21.30)	18(24.00)	0.152	0.846
心动过缓/例(%)	29(38.70)	19(25.30)	3.064	0.115
呼吸抑制/例(%)	21(28.00)	10(13.30)	4.920	0.043
呕吐/例(%)	8(10.70)	6(8.00)	0.315	0.780
反流/例(%)	15(20.00)	9(12.00)	1.786	0.265
便秘/例(%)	15(20.00)	13(17.30)	0.176	0.834
谵妄/例(%)	21(28.00)	34(45.30)	4.852	0.042

表 3 生存组与死亡组临床资料比较

 $\bar{X} \pm S, M(Q_1, Q_3)$

项目	生存组($n=100$)	死亡组($n=50$)	$t/Z/\chi^2$	P
男性/例(%)	61(61.00)	34(68.00)	0.703	0.474
年龄/岁	65.79±15.88	73.64±14.81	-2.918	0.004
最高体温/℃	38.51±0.69	38.73±0.82	-1.703	0.091
白细胞计数/($\times 10^9/L$)	11.65(8.70,15.00)	13.20(9.48,16.55)	1.609	0.108
血小板计数/($\times 10^9/L$)	157.00(126.00,206.00)	186.50(126.50,227.25)	0.833	0.405
血红蛋白/(g/L)	101.31±24.63	104.88±19.14	-0.898	0.371
降钙素原/(ng/mL)	0.41(0.14,1.86)	0.78(0.30,5.13)	1.920	0.055
白蛋白/(g/L)	28.92±6.66	29.09±6.36	-0.152	0.879
ICU 住院时间/d	11.39±9.37	10.38±6.98	0.674	0.501
机械通气时间/h	126.50(90.00,212.50)	195.50(112.50,273.00)	2.887	0.004
停药后唤醒时间/min	29.00(23.00,33.00)	35.50(28.00,41.00)	4.282	<0.001
瑞芬太尼总量/g	20.00(10.00,35.75)	28.00(14.00,45.00)	2.128	0.033
高血压/例(%)	22(22.00)	7(14.00)	1.368	0.280
低血压/例(%)	21(21.00)	22(44.00)	8.623	0.004
心动过速/例(%)	25(25.00)	9(18.00)	0.932	0.410
心动过缓/例(%)	25(25.00)	23(46.00)	6.756	0.015
呼吸抑制/例(%)	11(11.00)	20(40.00)	17.098	<0.001
呕吐/例(%)	8(8.00)	6(12.00)	0.630	0.552
反流/例(%)	9(9.00)	15(30.00)	10.938	0.002
便秘/例(%)	17(17.00)	11(22.00)	0.549	0.508
谵妄/例(%)	30(30.00)	25(50.00)	5.742	0.020

2.4 ICU 重症肺炎机械通气患者死亡危险因素分析

根据表 3 结果提示:年龄、机械通气时间、停药后唤醒时间、瑞芬太尼总量、低血压、心动过缓、呼吸抑制、反流、谵妄与不良结局显著相关。将上述变量作为自变量(X),研究分组为分类变量,预后为因变量(Y),发生死亡记为 1,生存记为 0。其中连续自变量年龄(中位数 $M=72$),机械通气时间($M=135.50$),停药后唤醒时间($M=31.00$),瑞芬太尼总量($M=22.00$)以中位数为分界点,转换为二分类变量,具体变量赋值见表 4。logistic 回归分析提示:停药后唤醒时间,低血压,呼吸抑制及反流是 ICU 重症肺炎机械通气患者死亡主要危险因素($P<0.05$,表 5)。纳入标准: $\alpha=0.05$,剔除标准: $\alpha=0.1$ 。

表 4 变量赋值表

变量	赋值情况
预后(Y)	生存=0,死亡=1
研究分组(X_1)	对照组=0,研究组=1
年龄 ≥ 72.00 岁(X_2)	否=0,是=1
机械通气时间 ≥ 135.50 h(X_3)	否=0,是=1
停药后唤醒时间 ≥ 31.00 min(X_4)	否=0,是=1
瑞芬太尼总量 ≥ 22.00 g(X_5)	否=0,是=1
低血压(X_6)	否=0,是=1
心动过缓(X_7)	否=0,是=1
呼吸抑制(X_8)	否=0,是=1
反流(X_9)	否=0,是=1
谵妄(X_{10})	否=0,是=1

表 5 logistic 回归分析不良结局发生危险因素

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
研究分组	-0.808	0.503	2.578	0.108	0.446	0.166~1.195
年龄	0.840	0.448	3.508	0.061	2.316	0.962~5.578
机械通气时间	-0.526	0.552	0.907	0.341	0.591	0.200~1.745
停药后唤醒时间	1.673	0.550	9.246	0.002	5.330	1.813~15.674
瑞芬太尼总量	0.869	0.482	3.243	0.072	2.383	0.926~6.133
低血压	1.499	0.504	8.838	0.003	4.479	1.667~12.037
心动过缓	0.575	0.479	1.441	0.230	1.776	0.695~4.539
呼吸抑制	1.624	0.550	8.729	0.003	5.074	1.728~14.905
反流	1.290	0.582	4.909	0.027	3.632	1.161~11.368
谵妄	0.584	0.471	1.537	0.215	1.793	0.712~4.512

3 讨论

重症肺炎因存在不同程度缺氧,需予机械通气治疗。ICU 患者处于强烈应激环境中,有创机械通气患者因普遍存在躁动、疼痛和睡眠障碍等问题,给予适度的镇痛镇静,可以增强对机械通气耐受、降低氧耗,有利于改善重症患者的预后^[9-11]。但是镇痛镇静治疗的不足或过度都可能对患者预后带来不利影响^[12],因此,在对机械通气患者镇痛镇静治疗过程中需对其疼痛、意识状态进行评估,对镇痛镇静疗效及安全性进行准确评价^[13]。瑞芬太尼具有镇痛效果强,起效快,不易蓄积等特点^[14]。而国内外研究提示艾司氯胺酮是非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,兼具镇痛镇静作用,且对血流动力学影响小^[15-16]。故本研究对氯胺酮联合瑞芬太尼在重症肺炎机械通气患者镇痛镇静的疗效及安全性进行了评价。本研究提示研究组与对照组之间病死率差异无统计学意义(32.00% vs. 34.67%, $P>0.05$)。但是瑞芬太尼联合艾司氯胺酮镇痛镇静方案的重症肺炎机械通气患者,其停药后唤醒时间及瑞芬太尼总量均显著少于对照组($P<0.05$)。瑞芬太尼联合艾司氯胺酮镇痛镇静方案患者的低血压、心动过缓、呼吸抑制、反流的发生率均低于对照

组($P<0.05$),与艾司氯胺酮对呼吸循环系统抑制作用较弱相关。钱夏丽等^[17]的研究提示,在一定浓度下,艾司氯胺酮影响钙离子释放,增加血管平滑肌舒张作用,降低肺动脉压,因此对休克、低氧血症造成的肺动脉高压具有一定治疗作用^[18]。因此瑞芬太尼联合艾司氯胺酮可作为重症肺炎有创机械通气患者镇痛镇静治疗方案的选择之一。

本研究提示死亡组的谵妄发生率显著高于生存组(50.00% vs. 30.00%),而 ICU 患者由于焦虑、疼痛、睡眠障碍、噪声以及包括阿片类、苯二氮卓类、丙泊酚,以及 α 肾上腺素能受体激动剂等镇静镇痛药物的使用,均可能造成谵妄的发生。重症监护病房患者谵妄发生率可达 32.50%^[19]。而本研究中谵妄的发生率为 36.67%(55/150),与上述研究结果相符。但是本研究中死亡主要危险因素的 logistic 回归结果中未见谵妄,考虑可能与样本量较小有关,可设计更大样本量的多中心研究来明确谵妄与预后的关系。

丙泊酚为临床常用的镇静药物,属烷基酚类,其起效较快,维持时间短,但国内外研究均提示,其可导致严重的呼吸抑制^[20-21]。舒芬太尼或瑞芬太尼是重症患者常用镇痛药物,其主要不良反应包括

恶心呕吐、呼吸抑制,以及包括心动过缓、低血压等对血流动力学的影响,而且不良反应为剂量依赖性,即药物使用总量越多,不良反应发生率越高^[22]。并且其不良反应与苯二氮类药物以及其他镇静催眠药物有协同作用,且可引起严重的心动过缓和低血压。本研究中 logistic 回归提示停药后唤醒时间是 ICU 重症肺炎机械通气患者死亡主要危险因素之一。同时镇静镇痛相关不良反应,包括低血压、呼吸抑制均是 ICU 重症肺炎机械通气患者死亡主要危险因素之一,提示我们在镇痛镇静方案选择时尽量选择上述不良反应发生率低的方案。而本研究中,研究组的低血压、呼吸抑制发生率均显著低于对照组,提示我们艾司氯胺酮联合瑞芬太尼的镇静镇痛方案具有较高的安全性。

4 结论

瑞芬太尼联合艾司氯胺酮和瑞芬太尼联合丙泊酚均能达到较好的镇静镇痛效果,但是前者联合可减少瑞芬太尼的药物使用总量,且可缩短停药后唤醒时间,呼吸抑制和低血压的不良反应发生率更低,提示我们对于血流动力学不稳定的患者更适合选择瑞芬太尼联合艾司氯胺酮的镇痛镇静方案,但是需要注意谵妄的评估与干预。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lang J. Appraisal of clinical practice guideline: clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU [J]. *J Physiother*, 2022, 68(4): 282.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南 [J]. *中华重症医学电子杂志(网络版)*, 2018, 4(2): 90-113.
- [3] Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU liberation collaborative in over 15,000 adults [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(1): 3-14.
- [4] 段榆琳, 王宋平. 三种麻醉药物在 ICU 重症患者机械通气镇静治疗中的应用及效果比较 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(8): 1171-1174.
- [5] Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S. Ketamine: a versatile tool for anesthesia and analgesia [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(5): 633-638.
- [6] Gershengorn HB, Wunsch H. Temporal trends and variability in ketamine use for mechanically ventilated adults in the United States [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(9): 1534-1542.
- [7] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. an official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): e45-e67.
- [8] Wojnar-Gruszka K, Segal A, Płaszewska-Żywko L, et al. Pain assessment with the BPS and CCPOT behavioral pain scales in mechanically ventilated patients requiring analgesia and sedation [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(17): 10894.
- [9] Martinez RH, Liu KD, Aldrich JM. Overview of the medical management of the critically ill patient [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(12): 1805-1813.
- [10] Stollings JL, Balas MC, Chanques G. Evolution of sedation management in the intensive care unit (ICU) [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(11): 1625-1628.
- [11] Gitti N, Renzi S, Marchesi M, et al. Seeking the light in intensive care unit sedation: the optimal sedation strategy for critically ill patients [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 901343.
- [12] Aitken LM, Kydonaki K, Blackwood B, et al. Inconsistent relationship between depth of sedation and intensive care outcome: systematic review and meta-analysis [J]. *Thorax*, 2021, 76(11): 1089-1098.
- [13] 郭昆, 张红英, 彭四萍. 每日唤醒与舒适化镇痛镇静两种方案在 ICU 机械通气患者中的应用比较 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(10): 950-952.
- [14] 徐惠芳. 阿片类镇痛药的临床应用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2001(10): 599-602.
- [15] Bawazeer M, Amer M, Maghrabi K, et al. Adjunct low-dose ketamine infusion vs standard of care in mechanically ventilated critically ill patients at a Tertiary Saudi Hospital (ATTAINMENT Trial): study protocol for a randomized, prospective, pilot, feasibility trial [J]. *Trials*, 2020, 21(1): 288.
- [16] Amer M, Maghrabi K, Bawazeer M, et al. Adjunctive ketamine for sedation in critically ill mechanically ventilated patients: an active-controlled, pilot, feasibility clinical trial [J]. *J Intensive Care*, 2021, 9(1): 54.
- [17] 钱夏丽, 夏凡, 沈晓凤, 等. 艾司氯胺酮复合丙泊酚在宫腔镜检查术中的应用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(7): 706-708.
- [18] Wan C, Hanson AC, Schulte PJ, et al. Propofol, ketamine, and etomidate as induction agents for intubation and outcomes in critically ill patients: a retrospective cohort study [J]. *Crit Care Explor*, 2021, 3(5): e0435.
- [19] Li HC, Yeh TY, Wei YC, et al. Association of incident delirium with short-term mortality in adults with critical illness receiving mechanical ventilation [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(10): e2235339.
- [20] 郝迎春, 曹惠鹃, 孙莹杰, 等. 环泊酚与丙泊酚用于宫腔镜手术的比较 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(1): 106-108.
- [21] Dong SA, Guo Y, Liu SS, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing remimazolam to propofol when combined with alfentanil for sedation during ERCP procedures [J]. *J Clin Anesth*, 2023, 86: 111077.
- [22] 赵千文, 李秋红, 谢玉萍. 机械通气脓毒症患者应用舒芬太尼联合咪达唑仑镇静前后免疫功能及细胞因子水平的变化 [J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(8): 581-586.

(收稿日期: 2023-01-22)