

高血压性脑出血患者术后镇静镇痛的治疗进展

曹艺 陈勇

【中图分类号】 R743.34 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-0478(2019)03-0365-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.029

术后镇静镇痛治疗可以显著改善高血压性脑出血(HICH)患者的预后。但是,目前仍存在较多争议包括镇静镇痛的策略、模式和药物的选择等。

高血压性脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)是指高血压病伴有颅内微小动脉病变在血压突然骤升时破裂导致的脑实质出血,是自发性脑出血最常见的一种类型,致残率和致死率均较高。外科干预是 HICH 主要的治疗方式之一,通过清除血肿、解除血肿对周围脑组织的压迫,可以降低颅内压和减轻脑组织的损害,显著降低患者病死率和提高其远期生活质量^[1]。但是,疼痛、躁动、谵妄以及其他各种应激反应会增加术后再次出血的风险,导致病情加重,甚至死亡。适度的镇静镇痛可以减轻术后应激、炎症反应,改善脑组织代谢循环,降低脑缺血再灌注损伤,改善患者预后。目前,关于 HICH 术后镇静镇痛治疗仍有较大争议,也缺乏大样本的临床研究结果支持,各个镇静镇痛指南^[2-3]也对 HICH 术后镇静镇痛给出明确的指导意见。本研究就近年来关于 HICH 术后镇静镇痛治疗的文献进行综述,以便指导临床。

1 HICH 患者术后镇静镇痛的意义

研究表明,术后镇静治疗是 HICH 开颅血肿清除术后预后的独立影响因素^[4]。术后镇静治疗可以有效地稳定术后血压,降低术后躁动发生率和再出血率,从而改善预后^[4-5]。临床上常常出现术后单纯依靠降压药降压效果不佳的情况,即使一味增大降压药物剂量或联合用药仍难以将血压控制在理想水平,导致血压经常会出现一过性增高或持续增高,增加术后再出血的发生率^[6]。同时血压控制不佳也会增加脑水肿的程度,进一步加重脑组织的损害,影响远期的神经功能恢复^[7]。术后躁动一方面可以导致术后血压增高;另一方面患者依从性差,可以导致引流管牵扯、脱出,原手术区创面尚未稳定的血管瘢痕破坏,造成再次出血^[8]。再出血是导致 HICH 患者术后最严重的并发症之一,一旦出现将显著增加术后病死率和致残率。

开颅手术术后疼痛也越来越受到临床医师的关注。据统计,约 80% 的患者存在中-重度疼痛^[9]。术后疼痛也可以给 HICH 患者带来不良情绪,兴奋交感神经系统,使得血压增高,诱发应激反应和谵妄等,增加术后再出血率。同时,术

后镇痛联用镇静治疗可以更加有效地增强镇痛效果,减轻患者疼痛及不良情绪,改善预后。

此外,术后镇静镇痛还可以通过调节神经内分泌功能,减轻患者的应激炎症反应,从而达到改善神经功能,发挥脑保护作用^[10]。

2 HICH 患者术后镇静镇痛的策略与模式

临床上对于 HICH 术后镇静镇痛的选择多参照 ICU 重症患者镇静镇痛指南或颅脑损伤镇静镇痛指南实施的。有研究显示,深镇静模式会抑制呼吸中枢,延长 ICU 患者拔管时间,增加院内感染率和 ICU 住院时间,难以准确评估神经功能恢复情况,甚至会增加住院病死率^[11]。因此,多数学者提倡采用浅镇静。但是对于一些特定人群如合并癫痫持续状态、严重脑损伤、治疗性低温或严重呼吸窘迫综合征的患者仍必须予以较深度的镇静^[12]。国内有小样本随机对照研究显示,术后短期深镇静策略可以减少躁动、再出血等自发性脑出血的相关不良事件发生,并不增加呼吸机相关肺炎的发生率,改善术后 3 个月的预后^[13]。该研究还认为深镇静相关不良事件的发生与镇静深度和镇静时间均显著相关,把深镇静的时间控制在术后 12 h 内是安全而有效的。朱敏等^[14]通过对自发性脑出血患者术后不同镇静时间的疗效比较,认为术后持续镇静 6h 是最佳的。

常用的镇静模式有程序化镇静、每日中断镇静和早期目标导向性镇静。①程序化镇静是目前临床上应用较广的一种镇静模式。它是指在镇痛的基础上依据每日的镇痛深度评分对镇痛药物剂量进行调整,以期达到理想的镇静目标。但是,它会显著增加护理人员的工作强度,且对护理水平要求较高,一般仅在重症病房才具备实施条件;②每日中断镇静:每日通过逐步减少直至停止镇静镇痛药物来观察患者意识及病情变化,然后再恢复原镇静镇痛药物的使用。HICH 患者行每日中断镇静仍存在争议,意识的急剧变化可能诱发血压及颅内压增高,引起心理应激^[15],甚至导致再出血。王玲等^[16]认为脑出血术后每日中断镇静联合程序化镇静的模式优于单纯每日中断镇静,可显著降低术后并发症的发生,有利于术后意识的恢复;③早期目标导向性镇静:由 Shehabi 等^[17]在 2013 年首次提出,它强调以浅镇静为目标,在镇痛的基础上使用右美托咪定镇静,不需要每日唤醒。与程序化镇静类似,它过度依赖于床旁护士的评估,且护理工作量大。

3 常用 HICH 患者镇静镇痛药物的特点

对于 HICH 患者,镇静镇痛药物的选择需把握两个基

本原则。一方面,药物本身对脑组织无附加损害、不会引起颅内压增高、脑组织灌注下降等风险;另一方面,药物的代谢快,停药后短时间内药物效应即可消除,防止体内蓄积引起的一系列不良反应。

(1)咪达唑仑是苯二氮卓类药物,具有镇静催眠、抗焦虑、抗惊厥及癫痫、中枢性肌松等作用。它起效快,静脉推注后 3~5 min 起效,苏醒时间为 50~120 min。其安全性较高,对心血管系统副作用小,但以心动过速较常见^[18],且对呼吸有一定的抑制作用。有研究表明,咪达唑仑可以降低脑脊液及血液中炎性介质 sFKn、IL-6 水平,提高癫痫抽搐阈值,降低重型颅脑损伤患者术后癫痫的发生率,起到脑保护作用^[19]。长期应用咪达唑仑时可产生药物蓄积,导致苏醒时间延迟,骤然停药时可出现戒断症状。另外,有 1%~15% 的患者使用了咪达唑仑后可出现矛盾反应,即出现与镇静作用完全相反的表现,如烦躁、恐惧、愤怒、甚至自残行为等^[20]。Shehabi 等^[17]提出早期目标导向性镇静时推荐使用右美托咪定的同时也建议少用或避免使用苯二氮卓类的镇静药物。

(2)丙泊酚是一种烷基类静脉全身麻醉药物,起效迅速,苏醒快。停药后短时间内即可对患者的神经功能进行评估。丙泊酚可以通过多种机制如调节细胞因子控制炎症反应、下调水通道蛋白 4 降低脑水肿、抑制氧化应激及细胞凋亡等来降低颅内压、脑代谢率和脑组织缺血再灌注损伤,以实现脑保护作用^[21]。但是,大剂量、长时间输注丙泊酚可并发丙泊酚输注综合征,可出现代谢性酸中毒、高脂血症、心律失常、横纹肌溶解等^[22]。有研究结果显示,对于严重急性脑损伤患者丙泊酚和咪达唑仑的镇静效果相当^[23]。

(3)右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺受体激动剂,主要作用于蓝斑和脊髓内的突触前、后膜,产生镇静和弱镇痛效应。它可以提供一种类似于生理睡眠的特殊镇静模式——“可唤醒”镇静,在患者受到刺激时能被唤醒并与医务人员进行沟通。同时,它对呼吸没有抑制作用,对血流动力学也没有显著影响,对心脏、大脑、肝脏、肺部、肾脏等多个脏器都有保护作用^[24]。Meta 分析显示,较咪达唑仑和丙泊酚,右美托咪定可显著减少危重患者入住 ICU 的时间和谵妄的发生率,但是心动过缓的风险增高^[25]。多个研究结果证实,右美托咪定用于 HICH 术后镇静镇痛效果显著,不良反应率低,优于咪达唑仑^[26-27]。

(4)芬太尼、舒芬太尼和瑞芬太尼均为 μ 阿片类受体激动剂,属于强效镇痛药,也可以改善脑循环、减轻脑水肿,降低颅内压。镇痛效果以舒芬太尼最强,且舒芬太尼对心血管系统的影响较小。阿片类药物对呼吸均有一定的抑制作用,但是它们三者的呼吸抑制作用均低于吗啡。值得注意的是,芬太尼在注药 20~90 min 后可出现第 2 个较低的峰值,因此大剂量注射或反复注射芬太尼可出现延迟性呼吸抑制^[28]。瑞芬太尼半衰期仅 6min,较其他两种药物的作用时间更短,无蓄积效应,适合持续静脉给药。揭红英等^[29]发现右美托咪定联合瑞芬太尼可以有效稳定 HICH 术后血压及颅内压,对预防术后再出血有很大优势。

4 总 结

术后镇静镇痛对改善 HICH 预后有很大的意义,但仍缺乏高级别的循证医学证据去指导 HICH 术后镇静镇痛治疗。目前,浅镇静和短期深镇静策略、程序化镇静和早日目标导向性镇静模式在临床上应用较多,而右美托咪定、舒芬太尼和瑞芬太尼是比较理想的药物选择。但是,仍需大样本的临床研究去探究最优的 HICH 个体化镇静镇痛方案。

参 考 文 献

- [1] Tang YP, Yin FQ, Fu DL, et al. Efficacy and safety of minimal invasive surgery treatment in hypertensive intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Neurology, 2018, 18(1):136.
- [2] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专业委员会. 重症脑损伤患者镇痛镇静治疗专家共识[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(1):48-55.
- [3] 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.
- [4] 吕晨芳,王瑞杰,李伟. 高血压脑出血患者开颅血肿清除术后镇静治疗效果及其预后影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(4):32-36.
- [5] 李慧,冯贵龙,杨晓明. 镇静镇痛对高血压脑出血术后血压、二次出血率影响的研究进展[J]. 中国现代医生, 2016, 54(22):160-163.
- [6] 刘金龙,张高健,揭家广,等. 高血压脑出血术后再出血的影响因素及防治措施[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(18):7-9.
- [7] 王娟. 血压控制对高血压性脑出血病情转归的临床影响[J]. 中国医药指南, 2018, 16(5):75.
- [8] 曹红磊. 高血压脑出血术后再出血相关危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2016, 4(18):131.
- [9] 侯新冉,谢咏秋,郭曲练. 成人开颅手术术后疼痛现状及治疗进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(5):512-515.
- [10] 林宗钦,李达宇,王海燕,等. 右美托咪定用于颅脑损伤患者术后镇静对神经功能、炎症及氧化应激反应的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(9):918-922.
- [11] De JH B, Bastuji-Garin S, Fanguio P, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury[J]. Critical Care Medicine, 2005, 33(1):120-127.
- [12] 王静,李建国. ICU 镇静深浅谈[J]. 中华重症医学电子杂志:网络版, 2017, 3(4):245-249.
- [13] 王助衡,史春芝,孙立平,等. 自发性颅内出血术后早期应用短期深镇静策略的随机对照研究[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(11):1004-1009.
- [14] 朱敏,印五岳,李继武,等. 术后持续镇静时间对自发性脑出血预后的影响[J]. 安徽医药, 2017, 21(3):490-493.
- [15] Skoglund K, Enblad P, Hillered L, et al. The neurological wake-up test increases stress hormone levels in patients with severe traumatic brain injury[J]. Critical Care Medicine, 2012, 40(1):216-222.
- [16] 王玲. 优化组合方式镇静在脑出血术后患者中的应用效果[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(12):1667-1669.
- [17] Shehabi Y, Bellomo R, Reade M C, et al. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study[J]. Critical Care Medicine, 2013, 41(8):1983-1991.

- 1018C/G 启动子区多态性位点分析[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(2): 185-187.
- [23] 刘群友, 胡艳娟. 五羟色胺 1A 受体基因多态性与偏头痛的关系[J]. 中国医药指南, 2008, 6(23): 13-14.
- [24] 王晓丽, 代亚美, 关珂, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与偏头痛的相关性研究[J]. 中风与神经疾病, 2011, 28(3): 208-211.
- [25] 霍建新, 王萍, 敖姝真, 等. 雌激素受体基因 Pvu II 多态性与偏头痛相关性研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(9): 538-541.
- [26] Rodriguez-Acevedo AJ, Maher BH, Lea RA, et al. Association of oestrogen-receptor gene (ESR1) polymorphisms with migraine in the large Norfolk Island pedigree[J]. Cephalalgia, 2013, 33(14): 1139-1147.
- [27] Li L, Liu RZ, Dong Z, et al. Impact of ESR1 gene polymorphisms on migraine susceptibility a Meta-Analysis[J]. Medicine, 2015, 94(35): e0976.
- [28] An XK, Fang J, Lin Q, et al. New evidence for involvement of ESR1 gene in susceptibility to Chinese migraine[J]. Journal of Neurology, 2017, 264(1): 81-87.
- [29] 林湘, 何秋, 徐佳亮, 等. 白细胞介素 6-572G/C 基因多态性与中国东北地区汉族人群偏头痛相关性研究[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 498-502.
- [30] Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, et al. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura[J]. Neuroscience Letters, 2005, 374(2): 129-131.
- (2018-10-22 收稿)
-
- (上接第 366 页)
- [18] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial[J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2009, 301(5): 489-499.
- [19] 徐萍, 郑瑞强, 欧晓峰, 等. 咪达唑仑对中重型颅脑损伤患者炎性介质的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(2): 162-165.
- [20] 胡洁, 张马忠. 咪达唑仑的矛盾反应[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(11): 1013-1015.
- [21] 王家强, 缪长虹, 陈家伟. 丙泊酚的脑保护作用及其机制研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(8): 538-541.
- [22] 滕雪, 王国年. 成人丙泊酚输注综合征研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(4): 402-403.
- [23] Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, et al. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: A systematic review of randomized controlled trials[J]. Critical Care Medicine, 2011, 39(12): 2743-2751.
- [24] 任长和. 右美托咪啶脑保护作用的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(5): 721-723.
- [25] 卢院华, 陈志, 杨春丽. 右美托咪定与咪达唑仑和丙泊酚镇静对重症患者预后影响的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(2): 99-104.
- [26] 刘勇, 王萍, 赵希敏, 等. 右美托咪定与咪达唑仑治疗高血压脑出血的镇静效果比较[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(8): 1322-1324.
- [27] 刘锦, 俞梦瑾, 刘晖. 右旋美托咪定对高血压脑出血钻孔引流术后患者 SAS 评分及 Ramsay 评分的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(6): 620-622.
- [28] 丛露, 王珊娟, 杭燕南. 芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼对呼吸功能的影响[J]. 实用疼痛学杂志, 2007, 3(5): 379-383.
- [29] 揭红英, 李云祥, 叶纪录. 右美托咪啶复合盐酸瑞芬太尼在 ICU 高血压脑出血患者术后镇静镇痛中的应用[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(12): 1368-1372.
- (2018-10-25 收稿)