**VV-ECMO 和 VA-ECMO患者的镇静要求**

翻译：邓 丽 哈尔滨医科大学附属第一医院

审校：周荣华 四川大学华西医院

**【摘要】**

**背景：**评价ECMO患者常用阿片类药物和镇静剂最佳剂量策略的文献资料非常少，ECMO下这些药物的药代动力学和药效学会发生改变。

**目的：**探讨静脉-静脉(VV)和静脉-动脉(VA)ECMO患者在ECMO初始插管后镇静止痛药的每日剂量需求。

**方法：**回顾性观察ECMO支持至少24小时且同时接受镇静和镇痛的成人患者。排除标准：转院前24小时以上在外院插管的患者，有静脉吸毒或急性戒酒史的患者，或ECMO开始后48小时内死亡的患者。

**结果：**我们收集了26例ECMO患者资料，其中VV-ECMO 13例，VA-ECMO 13例。芬太尼的中位剂量为140µg/h，VV组所需剂量高于VA组(167vs106µg/h，P<0.001)。右美托咪啶和异丙酚的中位剂量分别为0.7µg/kg/h和26µg/kg/min，组间比较无显著性差异(P=0.38和P=0.24)。在ECMO支持期间，芬太尼、右旋美托咪啶和异丙酚的中位日剂量没有显著增加。

**结论和相关性：**结果发现阿片类药物每日总剂量需求低于以前文献报道的水平。此外，以−1~0为目标RAS值的轻度镇静策略在该患者群体中是可行的。

**关键词**：ECMO；镇静；内科ICU；心胸ICU；芬太尼；异丙酚；右美托咪啶

**背景**

镇静镇痛是ECMO患者管理的关键环节。与机械通气患者不同，ECMO患者镇静镇痛的最佳管理策略没有明确的定义。体外生命支持组织(ELSO)建议，插管期间和插管后的12至24小时内将患者镇静减至浅麻醉点，最大限度地减少耗氧量可实现更好的循环血流，并优化通气。一旦ECMO患者稳定下来，镇静目标就应该降低，以避免过度使用镇静剂的风险，但不能太轻以避免意外拔管或气管闭塞。尽管ELSO建议，不同中心的镇静做法差别仍很大。在对394个ECMO中心的调查中发现75%的患者在 VV-ECMO插管后，镇静目标被“镇静”到“无觉醒”，而其余25%的患者则是“平静和合作”。现有的评估ECMO患者镇静需求的文献报告呈现了相互矛盾的结果。此外，大多数使用苯二氮卓类用于镇静的药物，没有具体说明镇静滴定方案。由于临床实践的不断发展和常用镇静剂和止痛药的药代动力学的变化，因此，在ECMO支持的患者中达到期望的镇静水平仍然是一个挑战。

ECMO的患者中，药代动力学和药效学(PK/PD)原理会发生改变。ECMO管路增加了药物吸附和隔离的表面积，导致某些药物的分配体积(VD)增加。此外，管路老化也可能影响药物损失，随着时间的推移，老旧的管路可能会导致较少的药物隔离。药物隔离受到物理化学性质的影响。体外研究表明脂溶性药物平均药物损失率更高。理论上来说，亲水性药物的VD可能由于ECMO预充液中的血液稀释而增加。ECMO回路、药物性质和患者因素对ECMO患者PK/PD原则的整体影响尚未得到很好的研究。我们研究的主要目标是评估在ECMO支持最初24小时后接受VV-ECMO和 VA-ECMO的患者的镇静和止痛药的每日剂量需求，以评估镇静需求随着ECMO时间的进展而增加的假设。

**研究方法**

单中心回顾性分析2013年1月至2018年4月期间需要ECMO支持的成人患者。入选标准：ECMO支持至少24小时，并同时接受镇静和止痛。排除标准：转院前24小时以上在外部医院插管，有静脉吸毒或急性戒酒史，或在ECMO开始后48小时内死亡。这项研究得到伦理委员会的批准，同时由于回顾性研究未取得知情。

**数据收集**

收集患者基线资料、ECMO适应症、血管活性药物剂量、实验室数据和ECMO参数(泵流量、泵速、气体流速)。 SOFA评分、记录镇静和止痛剂的每日总剂量。收集ECMO支持6小时后的机械通气参数，以及是否需要肾脏替代治疗、吸入一氧化氮或肌松剂。仅收集ECMO支持8天内患者。

**镇静策略**

芬太尼是首选的止痛药。异丙酚和右美托咪啶是首选镇静剂，通常与芬太尼联合使用。除非患者不能耐受其他镇静剂，否则应避免连续输注苯二氮卓类药物。镇静剂和镇痛剂由护士根据RASS目标、电子用药顺序和护理滴定指南进行滴定。根据ELSO指南，在ECMO开始期间，患者要彻底镇静到轻度麻醉点，然后在ECMO支持的剩余时间内按耐受程度脱机。

**终点指标**

主要终点指标是确定在最初的ECMO插管期后镇静剂和镇痛剂的中位数日剂量需求。次要结果包括镇静需要量随时间的变化、获得的RASS、住院时间、氧合器更换、拔管存活率和出院存活率。

**结果**

共筛查56例患者，其中26例纳入研究。共有13名患者接受VV-ECMO，13名患者接受VA-ECMO。队列的中位年龄为57岁(IQR=45，65)，其中20人(77%)为男性。与VV组相比，VA组发生慢性心力衰竭的患者明显更多(46%比0%，P=0.015)。VV组所有患者均接受ECMO治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)，而VA组患者接受ECMO治疗心源性休克。VA组中明显更多的患者在体外反搏支持前发生心脏骤停(62%比8%，P=0.011)。总体而言，VA组患者基线值较高，如SOFA评分(10vs8，P=0.002)、天冬氨酸转氨酶(186vs45U/L，P=0.002)、丙氨酸转氨酶(165vs52U/L，P=0.039)、乳酸(4.8vs1.6mmolL，P<0.001)和血尿素氮(45vs31 mg/dL，P=0.044)；血清肌酐有升高趋势(2.1vs1 mg/dL，P=0.057)。表1描述了基线特征的更多详细信息。

镇静和镇痛需求列出了每日镇静和止痛的需求（表2）。VV组共有13名患者(100%)和VA组11名患者(85%)接受持续输注芬太尼作为主要止痛剂。VV组11例(85%)使用右美托咪啶，VA组13例(100%)使用右美托咪啶。VV组丙泊酚使用率高于VA组(69%vs8%，P=0.004)。仅4例患者持续输注咪达唑仑。芬太尼的中位剂量为140ug/h(IQR=98200)µg/h，VV组所需剂量高于VA组(167vs106[IQR=78144]µg/h，P<0.001)。右美托咪啶的中位剂量为0.70(IQR=0.48，1)µg/kg/h，VV组与VA组相似(0.73[IQR=0.4，1.1]vs 0.7[IQR=0.48，0.95]µg/kg/h)。丙泊酚的中位剂量为26(IQR=22，39)µg/kg/min，组间比较无显著性差异。

**次要终点事件**

芬太尼、右美托咪啶和异丙酚的中位日剂量在ECMO支持的整个过程中没有显著增加。在深度镇静的患者中，5例接受了神经肌肉阻滞剂的输注。随着ECMO天数的增加，耐受增加镇静逐渐降低。ECMO支持的中位时间为4.5天(IQR=3.1，8.8)，VV组和VA组患者需要ECMO的时间分别为7.7天(IQR=3.9，9)和4.1天(IQR=3.1，5.9)(表3)。住院天数中位数为19.5天(IQR=12.9，28)。只有1名患者在ECMO支持的第8天因氧合器失效而需要更换氧合器。VV组拔管存活率(92%比54%，P=0.037)和出院存活率(77%比31%，P=0.018)均高于VA组。

**亚组分析**

轻度镇静组的亚组分析，共有7名患者被纳入轻度镇静亚组分析，他们的镇静需求与队列中其他患者的镇静需求进行了比较(表4)。轻度镇静组芬太尼用量(112vs156µg/h，P=0.003)明显低于其他组(P=0.036)，右旋美托咪啶用量明显高于其他组(0.95vs0.66µg/kg/h，P=0.036)。同样，轻度镇静的患者需要较低剂量的异丙酚，尽管在统计学上没有显著性。这两组患者的住院时间、拔管存活时间和出院存活时间相似。两组均未发生患者主动拔管或拔管的情况。

**讨论**

本研究回顾性分析了接受VV-ECMO和VA-ECMO支持的患者的每日镇静需求量。与Degrado等人的分析相似，我们发现阿片类药物的每日总用量低于文献报道。芬太尼是首选镇痛剂，丙泊酚和右美托咪啶是首选镇静剂，持续输注苯二氮类药物很少使用。芬太尼和右美托咪啶每日剂量需求没有随着ECMO支持时间的进展而增加。本研究分析中，芬太尼的中位剂量是140µg/h，随着ECMO时间的推移，它保持相对稳定。芬太尼的中位剂量与那些没有接受ECMO支持的危重患者相似。这些发现表明，尽管芬太尼是一种亲脂剂，正如之前报道的那样它隔离在ECMO回路中，是一种适合使用ECMO支持的患者的止痛剂。

目前缺乏评估右美托咪啶在成人ECMO患者群体中使用的临床数据。与其他镇静剂相比，右美托咪啶具有独特的药理作用。它产生镇静而不会抑制呼吸，促进更具生理性的睡眠-觉醒周期，并可能降低精神错乱的风险。在我们的队列中，24名患者(92%)接受右美托咪啶输注，并且剂量要求没有随着ECMO时间的进展而显著增加。此外，大剂量的右旋美托咪啶可能会导致聚氯乙烯管材更深刻的吸附，这在我们的研究中可能已经通过使用持续输液得到缓解。

疼痛、躁动和精神错乱指南建议使用异丙酚或右美托咪啶的镇静效果优于苯二氮卓类药物，以改善机械通气患者的临床结果。异丙酚是一种理想的镇静剂，因为它起效迅速，易于滴定，而且用适当的床边滴定缩短有效半衰期。在ECMO支持中，由于异丙酚的亲脂性，人们一直担心其在膜式氧合器上的吸附。这导致使用ECMO支持的患者明智地使用异丙酚，因为担心会导致氧合器失效。在我们的分析中，显示异丙酚与氧合器寿命的减少无关。

我们的目标是让患者对较轻程度的镇静感到舒适，以避免深度镇静的后果，如更长的拔管时间，增加医院发病率和死亡率，并促进物理治疗康复，这可能会减少住院时间，改善出院时的身体功能。

**结论**

我们的研究表明轻度镇静策略可能适用于接受ECMO支持的患者。我们还发现，随着离心泵和聚甲基戊烯氧合器ECMO回路的使用，镇静需求不会随着时间的推移而显著增加。未来需要进行更大规模的前瞻性研究，以评估ECMO回路对镇静需求的影响，并确定最佳镇静目标和策略。







