

ACCM 2012 处理 ICU 成人患者疼痛、烦躁和谵妄 临床实践指南解读

重症患者的镇静镇痛处理日益受到重视，已被视为对 ICU 重症患者综合性处理的重要组成部分。相关的研究已经成为重症医学近年来的热点领域，但相对而言，重症患者镇静镇痛临床处理指南的开发和更新却远远滞后。最早在1995年，美国重症医学院 (ACCM, American College of Critical Care Medicine) 和美国重症医学会 (SCCM, Society of Critical Care Medicine) 曾发表过包括6条建议的专家共识[1]，而真正规范意义上的循证医学镇痛镇静处理指南发表于2002年[2]。此后十多年里，见于期刊的相关研究文献逐年增多，对于重症患者镇痛镇静的认识和理念也已经有了很大的进步和改变。在此背景下，作为对2002年指南更新版的《处理 ICU 成人患者疼痛、烦躁和谵妄临床实践指南》终于在2013年元月发表[3]。新版指南将疼痛评估和处理置于最优先地位，从指南标题到正文内容均按疼痛(pain)、烦躁(agitation)和谵妄(delirium)的顺序排列和叙述，故被简称为 PAD 指南。

一、PAD 指南的开发过程

1. PAD 指南修订专门委员会的组建

ACCM 早在2006年就召集20名对本领域有经验的跨学科专家组成专门委员会，着手镇静镇痛指南的更新和修订。专门委员会以下分为4个专题小组分别负责一个专题内容，即（1）疼痛与镇痛、（2）烦躁与镇静、（3）谵妄、（4）相关 ICU 结局。专题小组就所负责的领域提出相关临床问题，进行证据鉴别、综述和评估文献，拟定指南推荐意见，并起草所负责章节的文稿。

2. 文献搜索和证据评估

PAD 指南的开发采用GRADE(grading of recommendations, assessment, development and evaluation)系统，并有 GRADE 工作组的专家参与。首先由各专题小组分别以 PICO 表格形式提出相关临床问题。PICO 表格的内容包括：（1）患者或临床问题(P, patient and/or problem)、（2）处理干预(I, intervention)、（3）干预的比较(C, comparison of intervention)、（4）临床结局(O, clinical outcome)。特意邀请一名专业图书馆专家协助各专题小组制

定出文献搜索词表。文献搜索范围包括 8 个最重要的国际性数据库，搜索时间跨度 1999 年 12 月至 2010 年

12 月间。对其后的文献也每 2 周进次 1 次自动搜索直至 2012 年 7 月(发表于 2010 年 12 月后的研究不纳入证据总结和投票过程)。PAD 指南修订专门委员会还首创性的建立了一个专门的 Refworks 数据库挂于网上，纳入所搜索到的全部 19300 项参考文献，相关人员可凭密码进入，极大方便和完善了文献搜索和总结过程。

对所搜索到研究论文，各专题小组由 2 名成员独立完成 GRADE 特征总结，并进行证据的质量评估。若针对某个结局有多项研究而结果又不一致，且尚无相关的系统综述发表，则由 GRADE 工作组成员专门就该问题进行一次相关文献的 meta 分析。最后将证据的质量评估为高(A)、中(B)和低/极低(C)三个等级。

3. 推荐意见及推荐力度

各专题小组依据证据质量和对临床结局的风险-益权衡拟定具体的推荐意见，并确定推荐的力度，最后以无记名投票方式形成共识提交给指南修订专门委员会。推荐意见可分为陈述性(descriptive)和操作性(actionable)意见两类。对于操作性推荐意见还划定了推荐力度，即强烈推荐(1 级)和微弱推荐(2 级)。能够做出强烈建议的推荐意见，必须有充分的证据使多数专门委员会成员相信干预的益处显著超过危害，或干预的益处显著超过危害。而微弱建议则表明某干预的益处似乎超过风险(或反之)但证据质量低，或者干预的或风险益处相接近。强烈和微弱推荐意见的描述用“recommend”和“suggest”加以区别(本文分别译作“推荐”和“建议”)。操作性建议中，若是支持做某项干预则在句尾以(+)表示，若反对做某项干预则以(-)表示。若对某临床问题缺乏相关证据或专门委员会成员不能达成共识，则不提推荐意见(0)，一律不仅凭临床经验或专家意见做出推荐意见。专门委员会成员对各专题小组提交的 GRADE 证据总结以及陈述/推荐意见进行审查，并以无记名方式对每条陈述/推荐意见进行投票和评论。最后形成的正式推荐意见达 54 条，其中 19 条为陈述性意见，其余为操作性意见。

二、 PAD 指南的主要陈述和推荐意见

1. 疼痛与镇痛

a. 疼痛发生率

- (1) 成人 ICU 内外科和创伤患者无论休息或接受日常护理时经常经历疼痛(B)。
- (2) 心脏外科患者疼痛甚为常见，并且未得到良好治疗，女性患者疼痛甚于男性(B)。
- (3) 操作性疼痛在成人 ICU 患者中甚为常见(B)。

b. 疼痛评估

- (1) 推荐对所有 ICU 成人患者常规进行疼痛监测(+1B)。
- (2) 对除脑损伤外的ICU 患者、若运动功能完善并具有可观察的行为、而又不能自我报告疼痛者，最有效和可靠的疼痛行为检测尺度为是行为疼痛量表 (behavioral pain scale, BPS)和重症疼痛观察工具(critical-care pain observation tool, CPOT) (B)。
- (3) 不建议单独用生命体征(或含生命体征的观察性疼痛尺度)进行 ICU 患者的疼痛评估(-2C)；建议可以生命体征作为进一步疼痛评估的提示(+2C)。

c. 疼痛的治疗

- (1) 推荐拔除胸管之前进行预镇痛(preemptive analgesia)或/和非药物干预(如放松治疗)处理以便缓解疼痛(+1C)。
- (2) 建议对 ICU 患者进行其他有创性或可能导致疼痛的操作前，也给予预镇痛 或/和非药物干预缓解疼痛(+2C)。
- (3) 推荐以静脉输注阿片类药物作为治疗重症患者非神经病理性疼痛的一线选择 (+1C)。
- (4) 建议考虑应用非阿片类镇痛药，以便减少(或完全不用)阿片类药物(或完全不用阿片类药)，并减轻阿片类药物相关副作用(+2C)。
- (5) 目前所有能获得的所有静脉阿片药物，当滴定到相同的疼痛强度终点时，效果相当(C)。
- (6) 推荐治疗神经病理性疼痛时，除静脉用阿片类药物外，考虑加用口服加巴喷丁或卡马西平(+1A)。

(7) 建议考虑使用非阿片类镇痛药，以便减少阿片类药物用量(或完全不静脉应用)，并减轻阿片相关副作用(+2C)。

(8) 推荐对腹主动脉瘤手术患者术后镇痛时，考虑采用胸段硬膜外麻醉/镇痛(+1B)。

(9) 建议对外伤性肋骨骨折患者考虑采用胸段硬膜外镇痛(+2B)。

2. 烦躁与镇静

a. 镇静深度与临床结局

(1) ICU 患者维持浅的镇静水平与临床结局改善(如缩短机械通气期和ICU 留住期)(B)。

(2) 维持浅镇静水平增加生理性应激反应，但与心肌缺血发生率增加并无相关(B)。

(3) 此类患者镇静深度与心理应激间的关联尚不明确(C)。

(4) 推荐对ICU 成人患者滴定镇静药物维持浅而非深的镇静水平，除非存在临床禁忌(+1B)。

b. 镇静深度和脑功能的监测

(1) RASS 评分(Richmond agitation-sedation scale)和SAS 评分(sedation-agitation scale)是ICU 成人患者镇静质量和深度的最有效和最可靠镇静评估工具(B)。

(2) 不推荐以听觉诱发电位(AEP)、脑电双频指数(BIS)、麻醉意识深度指数(NI)、患者状态指数(PSI)和状态熵(SE))等脑功能客观检测手段，作为主要方法监测非昏迷 和非瘫痪重症成人患者的镇静深度，因这些手段不足以替代主观性镇静评分系统(-1B)

(3) 对接收神经肌肉阻滞剂治疗的患者，建议以上述脑功能检查客观指标作为主观镇静评估方法的辅助(+2B)。

(4) 对已知或怀疑癫痫的ICU 成人患者，推荐用EEG 监测非抽搐性癫痫活动，或用于颅高压ICU 成人患者滴定脑电抑制药物剂量以便达到爆发抑制(+1A)。

c. 镇静药的选择 建议在镇静策略中，优先选用非苯二氮卓镇静药(丙泊酚或右旋美托咪定)而非苯二氮卓药物(咪达唑仑或劳拉西洋)，以改善机械通气成人 ICU 患者的临床结局(+2B)。

3. 谵妄

a. 谵妄相关的结局 谵妄与 ICU 成人患者病死率增加(A)、ICU 留住期/住院期延长 (A)、以及 ICU 转

出后认知功能损害相关联(B)。 b.

谵妄的检测和监测

(1) 推荐对成人ICU 患者常规进行谵妄监测(+1B)。

(2) ICU 成人患者最可靠和最有效的谵妄监测工具是ICU 意识紊乱评估法 (confusion assessment method for the ICU, CAM-ICU)和重症谵妄筛查表(intensive care delirium screening checklist, ICDSC)(A)。

(3) 临床实践中对 ICU 成人患者常规进行监测谵妄是可行的(B)。

c. 谵妄的风险因子

(1) 有 4 项基础风险因子与 ICU 谵妄发生显著正相关：先前有痴呆、有高血压病史、有酗酒史、入住时疾病严重程度高(B)；

(2) 昏迷是ICU 患者发生谵妄的独立风险因子(B)。

(3) 苯二氮卓类药物应用可能是 ICU 成人患者发生谵妄的风险因子(B)；

(4) 对有谵妄风险的ICU 机械通气成人输注右旋美托咪啶镇静，可能较苯二氮卓类谵妄发生率更低(B)。

d. 谵妄的预防

(1) 推荐对ICU 成人患者可行就进行早期活动，以便降低谵妄发生率和缩短谵妄持续时间(+1B)。

(2) 对药物预防谵妄方案，以及联合非药物和药物方法预防谵妄，无推荐意见 (0C)；

(3) 不建议应用氟哌啶醇或非典型抗精神病药预防 ICU 成人患者谵妄(-2C)。

(4) 对应用于右旋美托咪啶预防ICU 成人患者谵妄无推荐意见，因缺乏其有效的有力证据(0C)。

e. 谵妄的治疗

(1) 无已发表的证据表明应用氟哌啶醇治疗能够缩短 ICU 患者谵妄的持续时间(无证据)。

(2) 非典型抗精神病药可能缩短这类患者谵妄的发作时间(C)。

(3) 不建议将抗精神病药物用于有明显尖端扭转型室速风险(即基础 QT 间期 延长、正在应用可延长 QT 间期的药物、或有此类心律失常病史)的患者(-2C)。

(4) 建议对ICU 患者谵妄镇静时，连续输注右旋美托咪啶进行镇静而不是苯二氮卓药物，除非谵妄与酒精或苯二氮卓药物撤退有关(+2B)。

4. 处理 PAD 改善 ICU 结局的策略

(1) 推荐的机械通气 ICU 患者常规采用每日中断镇静或浅的靶水平镇静(+1B)。

(2) 建议对ICU 机械通气患者实施镇痛为先的镇静(analgesia-first sedation)(+2B)。

(3) 推荐通过优化环境、采取控制光线和噪声、集中护理活动、减少夜间刺激 等保障患者睡眠周期的策略，以促进ICU 患者的睡眠(+1C)。

(4) 推荐采用跨专业团队的多种方法，包括医护人员教育、打印或计算机化的 PAD 处理流程或遗嘱单、以及 ICU 质量查房等手段，促进 PAD 指南或流程的贯彻实施(+1B)。

二、 对 PAD 指南的解读及点评

PAD 指南同时发表于《Critical Care Medicine》和《American Journal of Health-System Pharmacy》两杂志的 2013 年首期。纵观整个 PAD 指南全文，笔者认为有以下鲜明特点。

1. 循证医学临床实践指南的典范

如上所述，PAD 指南是由 SCCM 组织的指南修订专门委员会专家历时 6 年的漫长历程而完成的。其开发过程严谨科学，严格遵循着循证医学原则，所采用的 GRADE 方法是被公认的最佳证据评估和分级系统，被当今的绝大多数临床实践指南广泛采用。所搜索评估的参考文献达 19300 条之多，正文附录的参考文献达 472 条，推荐意见达到 44 条，这是先前的指南所不能比拟的。例如 1995 年的 SCCM 专家共识所依据的参考文献仅有区区 13 条，给出的推荐意见只有 6 项；而 2002 年指南依据的参考文献为 235 条，推荐意见也只有 28 条。此外，PAD 指南的推荐意见完全依据证据说话，对于专家共识一律不予采信，指南的开发也不接受任何来自企业的赞助。故可以认为 PAD 指南真实反映了重症患者镇痛、镇静和谵妄处理的最新研究成

果，所提出的推荐意见代表着当前的最佳临床实践，恰当的贯彻实施必将使重症患者获益而得到结局改善的。

2. 重视疼痛、烦躁和谵妄的床旁评估和监测

及时发现重症患者的疼痛、烦躁和谵妄，以及客观判断其严重程度，是合理预防治疗的关键。PAD指南对此给予了高度重视，明确要求对ICU重症患者必须常规进行疼痛、烦躁和谵妄的评估和监测。

如何评估和监测重症患者的疼痛、烦躁和谵妄，始终是一个临床难题。重症患者更有其特殊性，许多患者因意识障碍或治疗干预(如气管插管)而不能进行语言表达，从而实施诊断和评估更为困难。除烦躁/镇静的评估有时可借助某些仪器(如听觉诱发电位和脑电双频指数等)进行客观检测外，多数情况下是没有任何检测仪器或实验室指标，可用于疼痛、烦躁和谵妄的诊断和评估的。临床实践中通常借助各种不同的床旁评估工具，并大量的相关研究发表。采用心理测量学分析(psychometric analyses)方法对目前临床应用的各种疼痛、烦躁/镇静和谵妄床旁评估工具进行分析检验，是PAD指南的创新。PAD指南修订过程中，对6项行为疼痛评分法、10项镇静/烦躁评分法和5项谵妄监测工具进行了心理统计学特征的分析，并得到3名心理测量学专家的帮助。依据评分监测工具可靠性(reliability、信度)、有效性(validity、效度)和可行性(feasibility)等特征的综合评分结果，在疼痛、镇静和谵妄3类评估监测工具中，各选出分值最高的2项作为PAD指南的正式推荐(见上述相关章节)。

3. 将疼痛的识别和镇痛治疗置于优先地位

研究发现，无论是外科术后或创伤，还是患内科疾病的ICU重症患者，经常遭受着程度不同的疼痛，而且常常未被识别和恰当治疗。重症患者的疼痛未加及时和恰当治疗可造成多种近期和远期不良后果，包括增加ICU留住期发生急性谵妄风险、增加转出ICU后发生创伤后应激紊乱(PTSD)的风险等。

有鉴于此，PAD指南对重症患者的疼痛识别和处理给予前所未有的高度重视。例如，推荐对所有ICU患者，尤其是无法自我报告疼痛的患者，常规采用有效和可靠的疼痛行为检测尺度(BPS或CPOT)进行疼痛评估。建议行有创性操作(如胸管拔除)前给予预镇痛处理。尤其强调，对ICU重症患者实施镇痛为先镇静(analgesia first sedation)或镇痛性镇静(analgesedation)的策略，以代替传统的以催眠为基础镇静

(hypnotic-based sedation)的策略。镇痛为先的策略主张患者有疼痛不适时，首先考虑给予完善的镇痛处理，从而有可能不用或少用镇静药物。

4. 提倡浅水平镇静策略

早期的 ICU 镇痛镇静实践，基本上是将外科手术的全身麻醉管理方法用于重症患者，几乎一律采用深度镇静。而当初使用的呼吸机结构简单，与患者自主呼吸的同步性能差，不得不依赖较深的镇静达到人机协调，神经肌肉阻滞剂的使用也颇为频繁。但随着临床经验的积累，这些传统做法的弊端日益显现。越来越多的证据显示，过度镇静抑制中枢呼吸驱动，妨碍认知功能恢复，不利于进行撤机试验和神经功能评估，从而延长机械通气期和 ICU 留住期；还有可能增加院内获得性感染及镇静镇痛药物蓄积风险，最终导致总住院时间延长和医疗费用增加。也有证据显示长时间大量镇静镇痛药暴露，可导致远期的认知功能障碍。更新的研究提示，机械通气重症患者早期采用较深的镇静水平，甚至可能与 180 天病死率增加相关。

有鉴于此，PAD 指南推荐通过调整镇静药输注速率维持浅水平而非深度镇静。并明确界定所谓浅水平是保持患者处于有反应和觉醒状态，能够对指令做出有目的的应答，即能遵嘱完成睁眼、闭眼、握手、伸舌或摇动脚趾等动作中的任何 3 项。大约相当于 RASS 评分 0 ~ -2 分，SAS 评分为 4~3 分。

应该指出的是，浅水平镇静并非概无禁忌，至少以下状况时不适合采用浅水平镇静策略：癫痫持续状态者、接受神经肌肉阻滞剂治疗者、过去 24 小时内新发生心肌缺血者、存在颅高压者、严重 ARDS 有气压伤高风险的机械通气患者、接受治疗性低温的患者等。不适合做浅水平镇静的机械通气患者也应该进行每日中断镇静，以便尽量减浅镇静水平和尽早撤离呼吸机。此外，采用镇痛性镇静有助于少用或不用镇静药，从而避免过深镇静。

5. 重视谵妄的筛查和预防

谵妄是伴随躯体或精神疾病突然发生的严重意识混乱和脑功能迅速改变。过去认为，这些精神状态改变在患者转出 ICU 后可完全消失，对短期和长期结局影响甚微。但过去十年里，随着检查 ICU 患者谵妄的可靠和实用工具的开发，对 ICU 重症患者谵妄的流行病学特点有了更深入的了解。目前已知，急性谵妄可累及 80% 的重症患者，这些患者出院时仍有 10% 处于谵妄状态。ICU 谵妄与机械通气期、ICU 留住期和住院期延长相关联。谵妄可导致长期的神经学或心理学缺陷，与长期痴呆样

认知损害相关。更为严重的是，研究发现ICU谵妄与转出ICU后的死亡风险增加相关。

有鉴于此，应将谵妄视为一种急性脑功能障碍，象重视其他器官系统衰竭一样给予高度重视。PAD指南要求对ICU患者常规采用CAM-ICU或ICDSC监测谵妄。但在谵妄治疗方面未能给出有力的推荐意见，先前指南推荐的唯一谵妄治疗药物氟哌啶醇被认定无效，非典型抗精神病药物(如喹硫平)治疗谵妄也只有小样本研究的支持。PAD指南首次提出对ICU患者的谵妄重在预防。文献证实多种干预有可能降低ICU患者发生谵妄的风险，包括避免使用有导致谵妄的镇静药、避免过深镇静、充分镇痛治疗、改善睡眠和早期活动锻炼等。其中早期活动预防谵妄尤其引人关注。随机对照试验表明，机械通气重症患者在气管插管后72小时内即开始，于每日中断镇静时进行躯体活动和职业理疗，可使患者发生谵妄的天数减少一半。并可缩短机械通气天数和增加出院时的功能性自立能力。故PAD指南推荐对ICU成人患者只要有可能就应该进行进行早期活动。

综上所述，PAD指南整合了重症患者镇痛、镇静和谵妄处理等方面的循证医学证据，反映了该领域的最新研究成果，并提出了一些新的理念。但是任何指南所给出的推荐意见均必须经过临床实践的检验。只有在遵循PAD指南所提出原则的基础上，根据本单位的具体情况和实践经验，制定本科室的镇痛、镇静和谵妄处理流程(或方案)，并在实施过程中不断完善，才能提高对指南的依从，达到使患者获益的目的。

(项辉 蔡书翰 李建国)

参考文献

1. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 1995 Sep;23(9):1596-600.
2. 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 Jan;30(1):119-41.
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. Crit Care Med. 2013 Jan;41(1):263-306.
4. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al.; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the Intensive Care Unit: executive summary. Am J Health Syst Pharm. 2013 Jan 1;70(1):53-8.

5. Shehabi Y, Bellomo R, Mehta S, et al.. Intensive care sedation: the past, present and the future. *Crit Care*. 2013 Jun 12;17(3):322.
6. Peitz GJ, Balas MC, Olsen KM, et al.. Top 10 myths regarding sedation and delirium in the ICU. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S46-56.
7. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2014 Jan 30;370(5):444-54.