

临床药师参与1例重症患者酒精戒断性谵妄的实践

曹烨君¹ 张明珠²

(1.常州市第四人民医院药剂科 江苏常州 213000;2.山东省立第三医院药学部)

摘要 临床药师参与1例重症患者酒精戒断性谵妄的监护和治疗过程,在审核患者医嘱时,通过采集患者个人史、病史,结合谵妄风险评估及药学监护,协助医生鉴别诊断患者的谵妄类型,分析ICU患者发生谵妄的原因及风险因素,给予用药方案调整建议并持续监护患者情况,使患者谵妄病情得到及时有效控制,改善了其预后。探讨针对谵妄高风险人群,临床药师如何通过药学监护协助临床降低谵妄发生率以及谵妄发生后及时有效的治疗等方面为临床提供药学服务,改善重症患者预后,为临床提供参考。

关键词 重症患者;酒精戒断性谵妄;临床药师;药学监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)02-0129-04

Practice of Clinical Pharmacist Participating in a Case of Severe Patient with Alcohol Withdrawal Delirium

Cao Yejun¹, Zhang Mingzhu²

1. Department of Pharmacy, Changzhou Fourth People's Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu, China;

2. Department of Pharmacy, Shandong Provincial Third Hospital

ABSTRACT The clinical pharmacist participates in the monitoring and treatment of alcohol withdrawal syndrome in a critically ill patient. When reviewing the patient's medical order, the patient's personal history, medical history, delirium risk assessment and pharmaceutical monitoring are used to assist the doctor in diagnosing the type of different delirium, and analyzing the cause and risk factors of delirium occurred in the patient in ICU, the medication plan was adjusted and the patient's condition was continuously monitored, so that the patient's condition was timely and effectively controlled, and the prognosis was improved. To explore how high-risk populations can provide clinical pharmacy services through clinical pharmacists to help reduce the incidence of delirium and timely & effective treatment after delirium, improve the prognosis of critically ill patients, and provide reference for clinical.

KEY WORDS Severe patients; Alcohol withdrawal delirium; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

谵妄是重症监护室患者常见的并发症,是一种急性精神障碍,特征是急性波动性意识水平改变和思维紊乱。根据临床表现可分为活动减少型谵妄、激越型谵妄(活动增多型)及混合型谵妄3种类型;根据致病因素可分为药物戒断性谵妄、酒精戒断性谵妄和其他谵妄。ICU患者谵妄发生率达20%~87%^[1],尤其是机械通气患者。谵妄可显著增加机械通气时间、ICU住院时间、镇静药物使用量以及长时间认知功能损害,并增加ICU患者病死率,被称为ICU第6大生命体征。因此,对ICU患者实行早期监护,防控谵妄的发生显得尤为重要。但在我国,临床普遍未意识到谵妄的重要性,国内大部分ICU

未能常规开展谵妄评估。本文将通过分享1例重症患者酒精戒断性谵妄的药学监护全过程,分析其发生谵妄的原因及风险因素,探讨针对谵妄高风险人群,临床药师如何进行药学监护降低谵妄发生率以及出现谵妄后的治疗用药方面为临床提供药学服务,给临床相似案例提供参考。

1 病例概况

1.1 病例资料

患者男,69岁,因“不慎从2米多高处坠落,多发伤”于2018年5月8日收入我院ICU,入科时患者神志清,感胸痛、胸闷,右髋部疼痛,活动受限。无

基金项目:常州市科技局应用基础研究指导项目(编号:CJ20189002);中国药学会全国医药经济信息网科技传播创新工程重点项目(编号:CMEI2019KPYJ00039);江苏现代医院管理研究基金(编号:JSY-3-2017-033)

通讯作者:张明珠 Tel:(0531)81656684 E-mail:zhangmingzhuxz@126.com

腹痛,无气喘,无发热,保留导尿。入院诊断:多发伤;高血压3级;左颞脑挫伤;胸壁创伤性皮下气肿;耻骨联合骨折;右肺挫伤;右肋骨骨折;右双侧气胸;右髌骨骨折;全身软组织损伤。入院体检:T 36.6℃,P 96次/min,R 29次/min,BP 153/64 mmHg;血生化:尿潜血+++、葡萄糖7.55 mmol·L⁻¹,肌酸激酶420 U·L⁻¹,乳酸脱氢酶1 162 U·L⁻¹,总蛋白60.8 g·L⁻¹,白蛋白37 g·L⁻¹;血常规:WBC 22.4×10⁹·L⁻¹,N 18.61×10⁹·L⁻¹,RBC 3.34×10¹²·L⁻¹,Hb 108 g·L⁻¹,Plt 107 g·L⁻¹,C反应蛋白73 mg·L⁻¹,降钙素原1.65 ng·ml⁻¹;诉胸痛、右腕部疼痛,疼痛数字评分(NRS)6分。患者目前自主呼吸,保留导尿。

患者有高血压病史10年,平日145/80 mmHg,最高180/100 mmHg,于2008年开始服用降压药,药名不详,规律服用,血压控制140/90 mmHg。吸烟20年,平均25支/d,未戒烟。饮酒10年,平均100 g(2两)·d⁻¹,未戒酒。

1.2 治疗经过

入院后采用地佐辛注射液40 mg加入0.9%氯化钠注射液40 ml中微泵静注(3 ml·h⁻¹)镇痛,盐酸右美托咪定400 μg加入0.9%氯化钠注射液50 ml中微泵静注(2 ml·h⁻¹)镇静治疗;转化糖电解质注射液、钠钾镁钙注射液补液、补充电解质。患者于5月10日出现言语混乱、血压升高等情况,医嘱给予苯磺酸氨氯地平(络活喜)5 mg po后血压128/53 mmHg,恢复正常;Richmond躁动-镇静评分(RASS)为+1分,采用ICU意识模糊评估(CAM-ICU)判断为轻度激越型谵妄。临床药师建议,根据患者NRS评分暂停地佐辛注射液微泵输入,采用呋喃美辛栓纳肛镇痛;奥氮平2.5 mg,po,qd短期应用3d。实施每日2次唤醒并进一步完善躁动-镇静评估,维持浅镇静水平(RASS评分白天维持0~-2分,晚间维持-1~-3分);转入胸外科后停用右美托咪定等镇静泵入用药,并继续监护患者意识、认知水平;医生部分采纳,停用地佐辛,换用呋喃美辛100 mg纳肛镇痛;奥氮平5 mg,po,qd(5月10~12日);并完善躁动-镇静评估,维持浅镇静水平。至5月12日患者整体病情稳定,疼痛评分NRS 2分,RASS评分-1分,谵妄症状好转。当日转入胸外科继续治疗,入科体检:T 36℃,P 76次/min,R 19次/min,BP 156/63 mmHg;患者神志清,精神略萎,NRS 2~3分;空腹血糖8.5 mmol·L⁻¹,血氧饱和度98%。医嘱给予苯磺酸氨氯地平片控制血压,监护血糖变化。5

月14日拔除胸腔引流管,次日转入骨科进一步治疗,体检:T 36.5℃,P 77次/min,R 19次/min,BP 140/67 mmHg;患者神志清,精神可,思路清晰,能配合医护完成疼痛评估,NRS评分3分,空腹血糖:8.1 mmol·L⁻¹,血氧饱和度99%。5月18日行骨盆切开复位内固定术,手术顺利。5月19日患者一般情况可,无发热,思路清晰,诉腰背部伤口疼痛,NRS评分4分,BP 136/67 mmHg,空腹血糖8.2 mmol·L⁻¹。医嘱给予呋喃美辛栓纳肛+地佐辛注射液晚间注射,后患者诉疼痛缓解。至6月3日患者伤口好转,无明显不适,出院回家休养。

2 药学监护

2.1 发生谵妄的原因分析

2.1.1 基线因素 2013美国PAD指南^[2]指出高血压和(或)酗酒史均是ICU谵妄基线风险因素。国外两项研究亦认为高龄是危险因素^[3,4]。2018中国成人ICU+镇痛和镇静治疗指南^[5]指出高龄、慢性阻塞性肺疾病史、高血压病史、高血糖、脑血管疾病史、酗酒史等等均是谵妄的危险因素。此外国内外研究显示指出饮酒、APACHE II评分及总胆红素、尿素氮偏高等是谵妄的独立影响因素^[6,7]。Zaal等^[8]总结出11个谵妄独立危险因素,其中同样包括年龄、高血压、急诊手术、创伤、APACHE II评分、机械通气等。该患者为69岁高龄患者,有10年酗酒史,10年高血压病史,入院检验血糖偏高,均为谵妄发生的高危因素。

2.1.2 诱发因素 黄洁等^[9]的Meta分析结果表明,感染是谵妄的独立预测因子。Silverstein等^[10]研究发现手术创伤和感染都会在体内引起外周炎症反应,并影响患者的认知功能,从而导致谵妄。此外,机械通气、睡眠不足、贫血及营养不良等等亦可能诱发谵妄^[2,5,7]。患者为多发伤创伤患者,入院后检查提示有贫血情况,并可能存在有感染情况,这些因素均易诱发谵妄的发生。

2.1.3 药物因素 已有研究证实^[2]抗胆碱药物,苯二氮草类药物存在诱发谵妄的风险;而丙泊酚、右美托咪定等药物谵妄风险相对较小。此外有研究显示抗组胺药物、哌替啶等阿片类药物也可能致谵妄风险^[2]。鉴于该患者的活动受限、创伤情况及其他诱发因素的存在,以及阿片类药物地佐辛注射液的持续泵入使用都会增加谵妄发生率。

2.2 临床药师建议

根据CAM-ICU判断该患者存在激越型谵妄。

激越型谵妄可选择的治疗药物为:氟哌啶醇小剂量(0.5~2 mg),*po*或*im*,*q2~12h*;奥氮平*po*或舌下含服,起始剂量1.25~2.5 mg,*po*,*qd*,小剂量短期应用^[5]。临床药师通过收集病史,发现其既往有酗酒史,高血压病史,加之其为高龄69岁,还伴有血糖偏高、贫血、多发创伤感染等情况,评估其属于谵妄高风险人群。并在病例讨论时提请临床注意患者酗酒史,最终医补充诊断为酒精戒断性谵妄(alcohol withdrawal syndrome, AWS)。酒精戒断性谵妄通常发生于最后一次饮酒后48~72 h,最迟发生于第7日;苯二氮草类药物(BZDs)是目前被认为治疗AWS的一线药物,其主要通过调节GABA,结合GABA受体,增加氯离子内流,产生类似于乙醇的抑制作用^[5]。在患者入院第3日出现轻度激越型谵妄后,临床药师向医生提出如下用药建议:①完善疼痛评估,根据患者NRS评分逐渐减少镇痛药物每日输入量;②完善镇静水平评估,建议对该患者采用浅镇静水平,根据Richmond躁动镇静评分调整右美托咪定剂量,并实行每日上午、下午两次唤醒;③谵妄的治疗建议首选长效苯二氮草类如氯硝西泮片或地西泮,小剂量口服短期应用;其次可选择奥氮平小剂量(2.5 mg起)短期应用^[11]。

临床药师的建议获医生部分采纳:①根据患者当前NRS评分3~4分,停用地佐辛注射液微泵输入,改为叫噪美辛栓纳肛镇痛;②在ICU期间每日两次唤醒并完善躁动镇静评估,维持浅镇静水平(RASS评分白天维持0~-2分,晚间维持-1~-3分);转入胸外科后停用右美托咪定等镇静泵入用药,并继续监护患者意识、认知水平;③采用奥氮平5 mg,*po*,*qd*短期应用3 d,但临床药师认为起始剂量5 mg偏大^[11],建议从半片2.5 mg起短期小剂量服用。

2.3 后续监护及随访

至5月12日患者整体病情稳定,NRS评分2分,RASS评分-1分,谵妄症状好转。在患者后续分别转入胸外科及骨科继续治疗期间,临床药师持续跟进监护该患者谵妄控制情况、血压和血糖控制情况、疼痛缓解情况及创伤恢复情况。至患者6月3日出院,患者意识清晰,表达清楚,未再出现谵妄。出院后临床药师于9月28日电话随访,患者恢复良好,未出现其他不适。

3 讨论

多项研究显示谵妄是死亡率的独立风险因子,

谵妄持续期间每天死亡风险会增加10%,谵妄持续时间与6~12个月死亡率显著相关^[2,12,13]。许多证据支持表明谵妄是可以预防的,多元化干预经证实可以有效降低约30%谵妄发生率^[14]。2013年美国PAD指南^[2]及2018中国成人ICU+镇痛和镇静治疗指南^[5]均指出ICU需要对谵妄进行常规监测及评估,防止谵妄发生。其中PAD指南推荐早期活动可减少机械通气时间,镇静深度,谵妄发生率和ICU住院时间;并指出成人机械通气伴有谵妄的ICU患者如需要连续静脉镇静输注,采用右美托咪定而不是苯二氮草输液镇静可减少谵妄持续时间。Jakob等^[15]比较了欧洲9个国家44个中心的ICU咪达唑仑与右美托咪定使用情况及6个欧洲国家的31个中心及俄罗斯2个中心的丙泊酚和右美托咪定使用情况,结果显示右美托咪定在维持目标镇静水平上不劣于丙泊酚和咪达唑仑,并减少了机械通气的持续时间及拔管时间;还减少谵妄发生率,提高患者的沟通能力(自主表达疼痛情况等)。Su等^[16]对700例非心脏手术后的ICU中的老年患者研究发现,预防性低剂量右美托咪定静脉输注显著降低了术后谵妄发生率;而低剂量右美托咪定并不会显著增加心动过缓或低血压的发病率,但能显著降低高血压,心动过速和低氧血症的发生率。因此在急重症患者镇静方案选择,右美托咪定优于苯二氮草类、丙泊酚等,但需注意其可能引起的心动过缓、低血压等,肝损伤患者亦需减量应用。而在本病例中,虽然镇静方案采用的是右美托咪定,但该患者于入院第3日仍然出现了谵妄情况,因此,谵妄的发生是受基线因素、诱发因素、药物及环境等多重因素的影响。

在该患者入院后,临床药师即通过收集病史发现其既往有酗酒史,高血压病史,加之其为高龄69岁,还伴有血糖偏高、贫血、多发创伤感染等情况,评估其属于谵妄高风险人群。对于该类患者入院后建议临床严密监护镇静水平,尽量采用浅镇静,并采用每日唤醒,改善灯光环境,改善睡眠等情况预防谵妄发生,但不建议采用药物进行预防,因为目前药物预防谵妄缺乏循证依据,且氟哌啶醇片等抗精神病药物还存在可能引起Q-T间期延长等风险。此外,地佐辛注射液属于阿片类药物,是诱发谵妄的药物因素之一,而该患者入院后镇痛采用的微泵持续输入地佐辛方案中剂量过大,也是诱发其谵妄发生的因素。

既往临床上往往使用氟哌啶醇等非典型抗精神病药物来治疗谵妄,但根据最近研究显示其安全性及有效性未得到有效验证,且其所造成的椎体外系

等严重不良反应明显,不建议氟哌啶醇或其他非典型抗精神病药物如喹硫平、齐拉西酮应用于预防成人ICU患者谵妄^[5,17,18]。最新的研究亦发现既往认为对谵妄有预防作用的他汀类药物并不能降低谵妄发生率,其应用于谵妄预防的证据级别较低^[5]。因此,对于谵妄的治疗,可根据主诉及病史筛选酒精戒断或苯二氮草类药物戒断性谵妄,这类型谵妄首选长效苯二氮草类药物治疗,其次可选择 α_2 受体激动药如右美托咪定以及奥氮平等药物;而非酒精戒断或药物戒断性谵妄可选择氟哌啶醇或奥氮平小剂量短期应用^[11,12]。

此外,国外已有研究^{[19][20]}有在ICU患者入院时及入院24h内,通过多种谵妄风险因素对ICU患者谵妄发生风险的预测模型,并已初步得到验证能够预测重症患者的谵妄发生风险。

鉴于目前临床上对于谵妄的治疗药物有效性、安全性还有待更多证据支持。据“防大于治”原则,在谵妄发生之前,前瞻性预估其风险,对中高风险患者进行早期干预,除采用增加早期活动、改善睡眠环境等周围因素外,还通过区分可能发生的谵妄类型,对患者的镇静镇痛用药方案及其他可能诱发谵妄的用药方案实施重点个体化药学监护,减少药物诱发因素,减少谵妄发生率,改善患者预后显得尤为重要。

参 考 文 献

- 1 Zhang Z, Pan L, Deng H, et al. Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein[J]. J Crit Care, 2014, 29(1): 88-92
- 2 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]. Am J Health Syst Pharm, 2013, 70(1): 53-58
- 3 Pandharipande PP, Mrandi A, Adams JR, et al. Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(11): 1886-1892
- 4 Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients[J]. Anesthesiology, 2006, 104(1): 21-26
- 5 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
- 6 Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guidelines on postoperative delirium[J]. Eur J Anaesthesiol,

- 2017, 34(4): 192-214
- 7 罗小波,李劲松,罗明春,等. 谵妄预测模型建立和评价的临床研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(6): 532-535
- 8 Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, et al. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU[J]. Crit Care Med, 2015, 43(1): 40-47
- 9 黄洁,肖倩,吴琰,等. ICU谵妄危险因素Meta分析[J]. 中华护理杂志, 2010, 45(1): 6-9
- 10 Silverstein JH. Influence of anesthetics on Alzheimer's disease: biophysical, animal model, and clinical reports[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 40(4): 839-848
- 11 中华医学会老年医学分会. 老年患者术后谵妄防治中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 12(35): 1257-1262
- 12 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
- 13 Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, et al. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(11): 1092-1097
- 14 陈宇. 基于危险因素分层的重症患者谵妄发生预测模型建立及其实用性研究[D]. 兰州:兰州大学硕士学位论文, 2017
- 15 Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials[J]. JAMA, 2012, 307(11): 1151-1160
- 16 Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2016, 388(10054): 1893-1902
- 17 Riker RR, Shehabi Y, Bokesch P M, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients: A Randomized Trial[J]. JAMA, 2009, 301(5):489-499
- 18 Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: The MIND randomized, placebo-controlled trial[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 428-437
- 19 Wassenaar A, Schoonhoven L, Devlin JW et al. Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 114
- 20 Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU[J]. Crit Care Med, 2018, 46(9): 1532-1548

(2019-08-23 收稿 2019-12-11 修回)