

以實證醫學探討鎮靜劑在小兒加護病房之使用

The Protocol of Procedural Sedation in Pediatric Intensive Care Unit

郭雲鼎 陳杰峰 邱文達

台北醫學大學·市立萬芳醫院

前言

小兒科在進行侵襲性檢查時所使用之鎮靜劑，以往並沒有一個很明確的臨床指引。兒童的體質比較特殊，所以做臨床試驗的個案比較少，這方面用藥之相關文獻也不多。嬰兒自出生後，隨著年齡之成長，其器官之發育亦逐漸成熟；而小兒科之領域，需要面對不同年齡層之小朋友，包括新生兒(newborn)、幼兒(infant)、兒童(child)、到青少年(adolescent)時期。對小兒科醫師而言，疾病之診治療，必須考慮藥物對不同年齡小朋友之生理之影響及其代謝。另一方面，小兒科的患者群中，尤其是五歲前的小朋友，雖經由溝通後，亦很難配合檢查，更增加了疾病診斷之困難度。

為什麼要有這樣一個方案(protocol)？以往資深的主治醫師會延用以往的方案，但那是否真的是有效且安全的，每家醫院都有不同的接受程度。臨床指引是來幫助臨床醫師，探討診療適應症，當然，我們必須要有一個理想的方案，例如，很快的誘導期(induction time)，而且可以保持有效率的呼吸，麻醉之後，沒有緊急併發症或一些副作用出現[1]。

選取理想的鎮靜藥物，有以下幾個標準：首先是快速，例如施打藥物後，要很快的達到效果；停藥後，會很快代謝掉，我們可以預期使用此藥物後，它整個的反應時間、作用時間、應給予多少劑量及何時可以恢復。另外也必須考量，它的代謝產物有沒有一些活躍的代謝產物，這些代謝產物會不會產生有毒性，心肺功能會不會因為使用

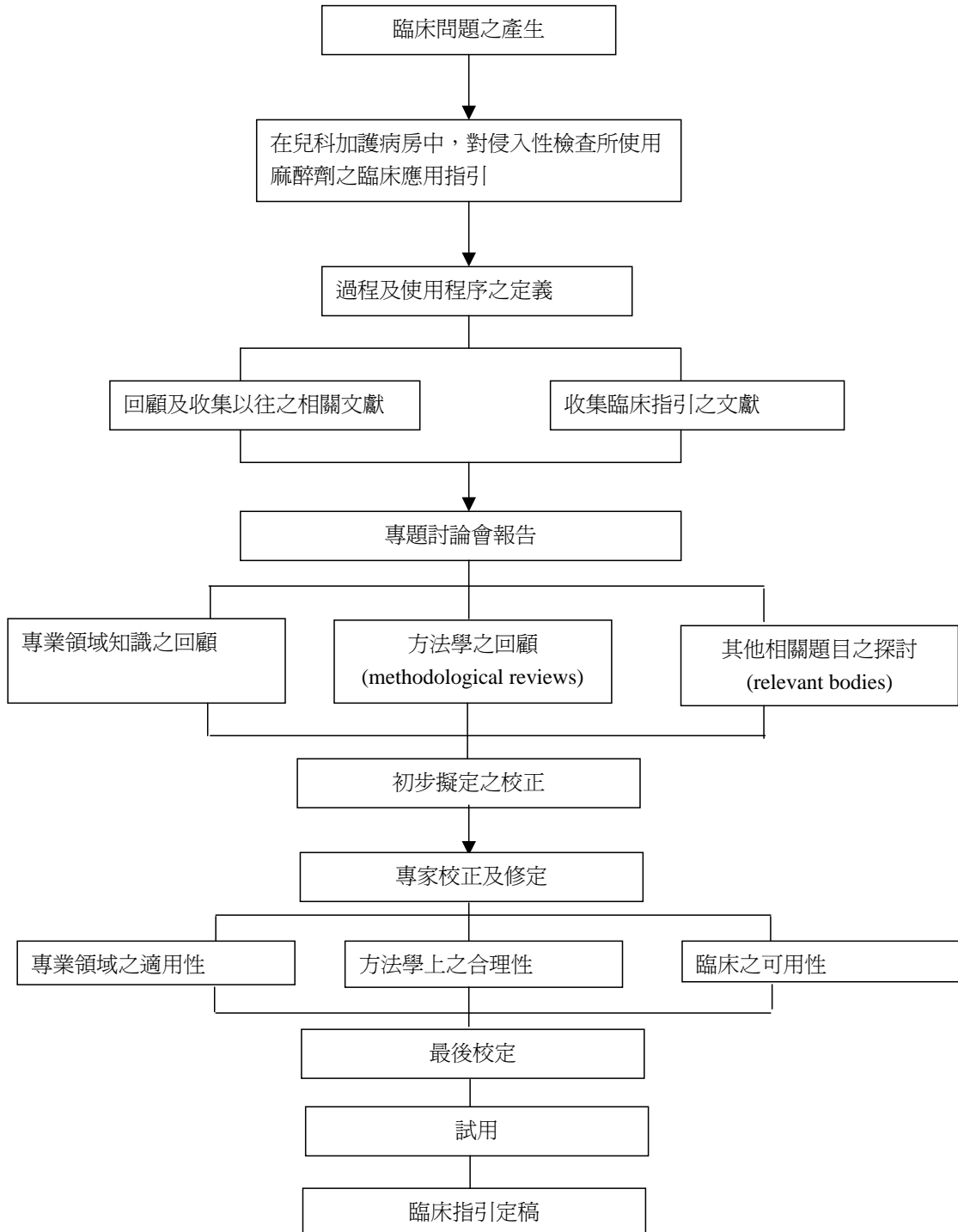
這個藥物而有所影響，會不會因為使用此藥物而干擾到其他目前所使用之藥物，使用此藥物會不會造成其他器官的衰竭[2]。

本研究希望以實證醫學為基礎，建立在加護病房中，執行侵襲性檢查時，使用鎮靜劑之臨床診療指引。

以筆者對於加護病房之經驗，當患重病或危急之兒童，常因面對一個不知的新環境而產生焦慮及恐懼。可能更因要接受侵襲性之檢查及治療而感到疼痛。而此疼痛更會以哭泣、躁動、抗拒檢查來表現。因此，醫生必須盡力來治療並緩解病童之不適及疼痛，是有其必要性的。儘管，各國政府衛生單位在核准藥物上市之前，常需要有藥物之臨床試驗報告，然而在大多數藥物之說明書上，通常只註明證實成人之療效，經常不含小兒科族群用藥安全之臨床數據。以藥理及藥物動力學而言，兒童用藥並不是成人之縮版(miniature)，不僅在藥物之分佈不同於成人，對於人體中與藥物作用之接受體亦會有所不同。顯明的，若要對急重症兒童施行侵襲性檢查或治療時，其鎮靜或是止痛藥物之用量及安全性，便為吾人研究群之首要目標。

方法

在進入主要之研究前，我們召集主要研究群共 8 位專家，首先制定一個流程，讓不同人員，可以更瞭解其研究之目的及方向，對未來之延續性是有所幫助的。由此流程圖(圖一)，吾人先擬定幾個主題，做為探討之方向：



圖一：擬定小兒有效及安全使用鎮靜劑之初步流程

1. 臨床問題之產生：

在加護病房，最令臨床醫師感到困擾之問題是：“對急重症兒童施行侵襲性檢查時，是否有一更有效及安全使用鎮靜劑之流程？在施行檢查後，可以在最短時間內，繼續評估其意識狀態？”

2. 界定主題範圍，包含過程及使用程序之定義：

本小型研究，希望制定一個處置前鎮靜劑使用方案(protocol)，以提供小兒科醫師，於小兒加護病房中，有一定之心跳、呼吸、和血壓之監視器，並有良好之急救設施下，施行氣管插管、腰椎穿刺、及胸管插管之標準步驟前之參考。

對以往常用之鎮靜劑，如 diazepam (Valium)，其作用時間長，會有呼吸抑制之副作用。近來，意識性鎮靜(conscious sedation)，已逐漸應用於非手術室領域，如急診(emergency department)和加護病房(intensive care unit)中，一方面可以減輕焦慮(anxiety)，提供止痛(analgesia)及忘記醫療處置時不愉快之記憶(amnesia)；另一方面，可以在最短時間，恢復其活動力。

3. 文獻搜尋

意識性鎮靜劑的範圍，包括催眠鎮靜劑(chloralhydrate, morphine, fentanyl, propofol)、分離性麻醉劑(ketamine)、和苯二氮平類(benzodiazepines,如 diazepam, midazolam)等。針對這些藥物，從一些醫學文獻及醫學資料庫中：如 Cochrane Library, Medline, EBMBASE, Journal@OVID, ACP Journal Club 等，以”pediatric sedation”，”conscious sedation”，”intensive care unit and sedation”，chloral hydrate”，”ketamine”，”midazolam” and “propofol”當作關鍵字，搜尋出相關之文獻，經過篩選後進行回顧。

4. 專題討論會議及文獻評讀

在 2005 年 7 月至 12 月經過 20 次的討論會，每次有 8 位專家進行分析及分工整理，對所有搜尋出之文獻篩選出與問題有關之主題，進行評讀；並依照實證醫學之分級來評估(如表一)。在此嚴格評讀文獻的步驟中，主要將文獻依其研究架構，大致分成五個實證醫學證據等級[3]：

- Level I：有顯著意義的隨機對照研究報告
- Level II：世代研究 (cohort study)
- Level III：病例及對照組研究(case-control study)

- Level IV：病例報告(case series)
- Level V：專家意見(expert opinion)

作者	研究地區	文獻標題	研究病例	樣本大小	結果	證據等級
Roelofse, J.A. et al.(1996)	South Africa	A double-blind randomized comparison of midazolam alone and midazolam combined with ketamine for sedation of pediatric dental patients. [4]	Between the age of 2 and 7 years who required sedation for dental procedures were administered.	100(Between the ages of 2 and 7 years)	When evaluating postoperative recovery, statistically significantly more children receiving midazolam alone were fully awake on admission to the recovery room and 30 minutes later	IV
Daniel, A (1997)	New York	Sedation with intravenous midazolam in the pediatric intensive care unit. [5]	Retrospective review of records patients	Pediatric ICU	Midazolam, alone or in conjunction with an opioids analgesic, can provide safe and effective sedation in a variety of contexts, including mechanically ventilated children, neonates and patients with burn injury	V
Ramsay, J.A. et al (1974)	London	Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. [6]	Six levels of sedation were formulated; three with the patient awake and three	30(8 years to 75 years)	Alphaxalone-alphadolone sedation provides “light sleep,” allowed rapid variation in the level of sedation and enabled repeated assessment of the central nervous system	IV

			with the patient asleep			
Green, S.M et al.(2001)	Loma Linda, California	Ketamine sedation for pediatric critical care procedures. [7]	Retrospective consecutive case series . Children receiving ketamine for procedural sedation over a 5-year period	442(Under 21 years)	Given the profound analgesia typical of the dissociative state, ketamine can be expected to consistently produce more reliable conditions than light sedation with benzodiazepines and opioids.	IV
Lowrie, L et al .(1998)	Cleveland, Ohio	The pediatric sedation unit: a mechanism for pediatric sedation received. [8]	Retrospective review (The majority of children needing years) propofol or midazolam.	458(2 weeks to 32)	In 79 of 458(12%)sedation episodes, complications were documented. Mild hypotension(4.4%),pulse oximetry<93%(2.6%),apnea(1.5%),and transient airway obstruction(1.3%)were For patient requiring analgesia, ketamine or fentanyl was added) the most common complications noted. No	IV

					long-term morbidity or mortality was seen	
Kaplan, R.F., Yang, C.I. (2002)	Washington, DC	Sedation and analgesia in pediatric patients for procedures outside the operating room. [9]	Sedation and analgesia	Expert opinion	The definitions of the four levels of sedation and analgesia are : (1) Minimal sedation (anxiolysis). (2) Moderate sedation or analgesia (“conscious sedation”). (3) Deep sedation and analgesia. (4) Anesthesia	V
Hwang, B.T., Chu, N.W (1995)	Taipei, Taiwan	Normal oscillometric blood pressure values in Chinese children during their six years. [10]	To obtain the normal values of BP in Chinese children from one day up to 6 years of life.	3937(1 day to 6 years)	The 5 th , 50 th , 95 th percentiles of blood pressure (systolic, diastolic and mean) increase with age in childhood. There were no significant differences between the BP values of the males and females in the first six years of life.	II

表一：相關文獻評讀

5.初步擬定草稿及校定

依照回顧之文獻，除了藥物之詳細文獻資料外，其他如：兒童血壓，以台灣地區曾作過之學童統計作為參考；而對其藥物所引起之副作用，在文獻中所能收集到的資料，如：低血壓，心律不整，呼吸抑制等反應，也列為應記錄之事項。

6.專家審核及定稿

2006年1月共2位專家進行審核，邀請相關之專家，參與專家會議，對其文獻內容、統計方法、及所列之臨床指引項目進行審核，並給予改善意見，於醫院試行後定稿。

結果

我們最後的方案(protocol) (如圖二、圖三、圖四)，就是先用小兒體重每公斤 0.1 毫克的 midazolam，一分鐘之後如果沒有效果的話，再加上小兒體重每公斤 1~2 毫克的 ketamine(這些 ketamine 稀釋到 10c.c 的蒸餾水中，並以每小時 120c.c 的速度緩慢注射)。五分鐘之後，如果小兒的 Ramsay scale 小於 5，就再加上小兒體重每公斤 1~2 毫克的 ketamine。在使用 ketamine 時，可以使用 atropine 來減少大量唾液的分泌。而且若使用在 15 歲以上的病人，容易有不愉快的幻覺或夢境產生。值得注意的是 Ketamine 不能使用於 3 個月以下之小嬰兒。

Midazolam 0.1 mg/kg was followed 1 min by Ketamine
1~2mg/kg (dilute to 10 ml with distilled water run 120 ml/hr)

5 minutes later

If Ramsay scale < 5, additional doses of Ketamine 1~2mg/kg

※ Ketamine

- * Hypersalivation can be minimized with atropine (0.01 mg/kg; minimum, 0.1 mg. maximum, 0.5mg)
- * Risk of unpleasant hallucinations or dreams in patient > 15 year of age (rare in younger patients)
- * Contraindication is an age < 3 months.

圖二：小兒有效及安全使用鎮靜劑之方案(protocol)

ASA Physical Status Classification

Class I : Patient healthy

Class II : Mild or moderate systemic disease

Class III : Severe systemic disease

Class IV : Severe systemic disease / constant threat to life

Class V : Moribund / not expected to survive

Ramsay Scale 1 Patient awake, anxious, agitated, or restless.

2 Patient awake, cooperative, oriented, and tranquil.

3 Patient awake, responds to commands only.

4 Patient asleep, brisk response to light glabellar tap.

5 Patient asleep, sluggish response to light glabellar tap.

6 Patient asleep, no response to light glabellar tap.

圖三：小兒有效及安全使用鎮靜劑之評估[6]

<i>Name</i>	<i>Age</i>	<i>Weight</i>	<i>Gender</i>	<i>Date</i>
<i>Diagnosis</i>	<i>From</i>	<i>Procedure</i>	<i>ASA</i>	<i>Fasting (hr)</i>
Diazepam	Midazolam	Ketamine	Atropine	
	<i>Induction Time</i>	<i>Procedure Time</i>	<i>Recovery Time</i>	
Interval				
HR/BP	/	/	/	
RR/SpO ₂	/ %	/ %	/ %	
Ramsay Scale				
GOT/GPT	pre- /	post- /		
BUN/Cr	pre- /	post- /		
Blood Gas	pH: pCO ₂ : HCO ₃ ⁻ : BE:	pH: pCO ₂ : HCO ₃ ⁻ : BE:		
*Hypotension	Bradycardia	**Hypoxemia	***Apnea	Seizure
		%		
Emesis	Salivation	Agitation	Allergy	Acidosis

- * Hypotension is defined as a decrease in systolic B P to less than the 5th percentile for age.
 ** O₂ saturation < 90 %
 *** The standard definition of apnea is cessation of inspiratory gas flow for 20 seconds, or for a shorter period of time if accompanied by bradycardia, cyanosis, or pallor.

圖四：小兒有效及安全使用鎮靜劑之表格[10]

討論

在藥理學方面，止痛鎮靜劑有鴉片類(opioids)，如配西汀(Pethidine，俗稱 Demerol)，分離性麻醉劑(ketamine)，以及常用的苯二氮平(benzodiazepines，如 diazepam (Valium)，lorazepam (Ativan) 或 flunitrazepam (Rohypnol)，這些藥使用於小孩子身上，作用時間太長，很容易有嗜睡症狀。Midazolam (Dormicum)，是短效型的藥物，效果會比較快一點，但使用於小孩身上，效益有時會無法評估。有時癲癇發作時會使用到 diazepam (Valium)，可是它的缺點是會造成呼吸

抑制。另外常使用的是 chloral hydrate 麻醉鎮靜劑；chloral hydrate 必須要用水當作溶劑，需避光，時間無法維持很久，約一個星期後就會代謝，藥物可做為小孩非侵襲性之鎮靜劑，但如果使用時間過長，效果就不是很好。

根據文獻指出[11][12]，像 diazepam、midazolam、ketamine、propofol，這些藥物因在統計數據上是安全的，故可以使用於小兒科加護病房，例如：diazepam 在 ICU 裡也是常為選擇性的一些藥物，加上因價格便宜，所以大部份的醫院都會使用此類藥物，主要是因為它可以很快速的達到藥效，但相對地缺點為半衰期很長，此藥物的另一個缺點為其代謝產物有一些鎮靜的效果，如果須立即評估病人的神智狀況，應考量是否應再繼續使用此藥物[13]。所以如果估計它是長期的鎮靜劑，則需考慮其使用之劑量及時間，另外，有些代謝產物中間也會引起肝功能失調，所以必須要注意肝功能方面的追蹤監測，使用於小孩子時，因 diazepam 是油性的，所以在緩慢推注(slowly push)時，可能會有點痛，故必須注意到這藥要推注的很慢。

Midazolam(Dormicum)，它的優點為反應時間很快，二、三分鐘就可到達反應期，整個大概作用時間可達到一小時左右，此藥物並沒有止痛的效果，只可以鎮靜，所以有些侵襲性的處理，還是需要一些止痛劑來輔佐。Midazolam 會抑制神經的傳導物質，所以也會影響病人神智狀況。因為 midazolam 半衰期很短，藥效啟動迅速，病人也可馬上恢復神智狀況，以利我們可以追蹤到病人神智恢復情況，所以如果預期治療所做的步驟時間很短，則可考慮使用此藥物。Midazolam 是藉由肝臟做代謝，也就是 P 450 來代謝，所以如果病人有使用其他藥物，像抗結核病的 rifampicin 或制酸劑，在使用 midazolam 時要特別的小心，因為可能會產生交互作用，所以如果長期使用，肝臟或腎臟的一些毒性，會造成白蛋白下降，營養不良，其藥物另外的副作用為偶爾造成低血壓，也有文獻報告指出，這會造成呼吸抑制，所以使用 midazolam 時需注意，如果真的有中毒的情況發生，可以馬上打一個 flumazenil。

氯胺酮 (Ketamine) 是一種分離劑(dissociative agent)，反應時間也很快，大約 5-10 分鐘，恢復期 1-2 小時，Ketamine 也有鎮靜及少部份的止痛效果，但會造成健忘的狀況，所以只有在一些侵襲性的診療處置，例如在胃鏡檢查時，偶爾會打一些 ketamine，以達到止痛效果。大部份的人是由肝臟代謝，再藉由小便排出，這中間的一些產物，

可能會像肝臟所代謝的 norketamine，會有一些止痛、鎮靜的效用。所以如果有肝臟功能受損或是肝發炎的病人，就必須要減少劑量的使用，比較不會產生呼吸方面的問題，但如果有呼吸道或氣喘是可以考慮使用，因它會增加心臟的速率、血壓，會有一些交感神經的效果，這個是必須要追蹤監測。Ketamine 副作用，會使腦壓上升，所以如果是顱內壓過高的病人在使用時，必須要特別小心[13]，尤其是顱內出血的病人；另外使用上必須注意在緊急狀況會有一些幻覺 (hallucinations)，所以如果要避免這樣狀況，可以在使用 Ketamine 之前打一劑 benzodiazepine，讓病人可以減少幻覺，但缺點是會增加唾液腺或是氣管上的分泌物，所以我們在使用上有時候會合併 atropine[11][12]。

Propofol 的藥效很快，產生作用時間是 30 秒，整個作用時間約 3-4 分鐘。它是以脂肪微粒，來攜帶這些藥物，但沒有止痛的效果。Propofol 的優點是反應時間快，不會有一些活性代謝物，一般來講，最好是使用中央靜脈來給予，因為這是油性藥劑，所以施打時會有疼痛感覺，可以用止痛劑來舒緩。一般來講 propofol 剛開始分佈在全身時，在小孩身上是必須使用稍微大量一點，慢慢減緩後，可以調到維持劑量(maintain dose)，所以計算小孩子的 initial doses 與 infusion rate 可能會比成人稍微多一點，這是跟成人比較不一樣的地方[14]。此藥副作用會造成呼吸抑制、血管擴張、低血壓、心跳變慢、抽筋、偶爾會有過敏的反應，這些都是必須考慮之因素。

我們使用的藥物經濟效益之比較(如表二)，在治療劑量裡面，最貴的就是 propofol，因為他的經濟效益比較好，可是他每天所需花的費用卻很高，而 midazolam 是比較低一點，每 20 公斤體重每天大約需花費新台幣 29-58 元。ketamine 雖然效果好，但止痛效果，只比 midazolam 高 2-3 倍，其經濟效益有斟酌之處。這是我們研究鎮靜劑的重要方向，就是要使用一些比較安全、快速、且經濟效益好的藥物。

	Valium	Midazolam	Ketamine	Propofol
Per mg	4 (10 mg/Amp)	10 (5 mg/Amp)	1 (500 mg/bt)	1 (200 mg/bt)
Loading (mg/kg)	0.2	0.1	1	2
Bolus cost (20kg)	16	20	20	40
Continuous (mg/kg/hr)	-----	0.06 ~ 0.12	0.3 ~ 1.2	9 ~ 18
Daily cost (20kg)	-----	29 ~ 58	144 ~ 576	4320~8640

表二：藥物成本分析(以新台幣為單位分析成本)[11][13]

我們常被問到：「所定下之臨床指引是否有所根據?是否可讓人信服?」。最理想的情況下，是能再一次依照所設計出之臨床指引，進行所謂的隨機取樣及控制組(randomized controlled trials, RCT)對照所做之實證研究。但在短時間是無法得到足夠的樣本數。因此，對於臨床指引要能有其效度，必須至少要能有兩個要件：

1. 在建立好臨床指引後，必須依所搜尋之文獻資料進行更新，必須是近年所發表之最新資料。
2. 在每一個指引所建議下，必須有引用文獻之出處，且有附加實證醫學之等級。

筆者之研究小組依上述之要件不斷回顧及討論，並期望能符合在醫學中心醫院所能執行之醫療行為。然而，在繁不勝數之文獻資料中，必須經由篩選後，得到「小兒有效及安全使用鎮靜劑之方案(protocol)」，尤其是族群之適合性，確實是一件巨大工程。

結論

在這方案裡，我們可以很快速，而且有效率的達到所預期的效果，且在實證醫學的引導之下，避免以往臨床醫師可能會遇到的一些瓶頸，也讓臨床醫師在診斷及治療病人之下，防止不可預期之併發症。接下來吾人團隊的工作乃著手進行在傳統之控制組及以實證醫學為基礎之實驗組來比較是否達到快而有效之治療，在這兩組間是否有顯著差異，藉此來提昇醫療品質及病童用藥安全。

致謝

本文能夠順利完成，在研究過程中，承蒙小兒科加護病房全體醫護人員，尤其是林大詠醫師不辭辛勞，整理相關文獻。亦感謝萬芳醫院實證醫學中心曾珮娟小姐協助，才能完稿。藉此，謹獻上我最真摯的感謝之心。

參考文獻

1. Bauman, L.A., Kish, I. (1999). Pediatric sedation with analgesia. *American Journal of Emergency Medicine*, 17, 1-3.
2. Tobias, J.D., Rasmussen, G.E.(1994) Pain management and sedation in the paediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* ,41,1269-1292.
3. Phillips, B., Ball, C., Sackett, D., Badenoch, D., Straus, S., Haynes, B.(1998). Evidence Level of Oxford Centre for EBM. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
4. Roelofse, J.A., Joubert, J.J., Roelofse, P.G.(1996).A double-blind randomized comparison of midazolam alone and midazolam combined with ketamine for sedation of pediatric dental patients. *J Oral Maxillofac* ,54,838-844.
5. Daniel, A.(1997) Sedation with intravenous midazolam in the pediatric intensive care unit, *Clinical Pediatrics*, 36, 449-454.
6. Ramsay, M., Savage, T., Simpson, B.(1974) Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ* ,2, 656–659.
7. Green, S.M., Denmark, T.K.; Cline, J., Roghair, C., Allah, S. A., Rothrock, S.G. (2001). Ketamine sedation for pediatric critical care procedures. *Pediatric Emergency Care*, 17,244-248.
8. Lowrie, L., Weiss, A.H., Lacombe,C.(1998). The pediatric sedation unit: a mechanism for pediatric sedation. *Am Acad Pediatrics*, 102,E30.
9. Kaplan, R.F., Yang, C.I.(2002).Sedation and analgesia in pediatric patients for procedures outside the operating room, *Anesthesiol Clin North America*,20,181-194.
10. Hwang, B.T., Chu, N.W.(1995). Normal oscillometric blood pressure values in Chinese children during their first six years, *Acta Paediatrica Sinica*, 36,108-112.
11. Tobias, J.D(1999). Sedation & analgesia in paediatric intensive care units: a guide to drug selection and use. *Paediatric Drugs*, 1,109-126.
12. Bavdekar, S.B., Mahajan, M.D., Chandu , K.V.(1999). Analgesia and sedation in pediatric intensive care unit.*J Postgrad Ed/Vol* 45.

13. Chernow, B., Laker, R., Creuss, D.(1982). Plasma, urine, and cerebrospinal fluid catecholamine concentrations during and after ketamine sedation. Crit Care Med, 10, 600-603.
14. An initiative of NSW Clinical Pharmacologists & Pharmacists (funded by the NSW Department of Health) (1995). Sedation of The Intensive Care Patient. (a Position Statement of the NSW Therapeutic Assessment Group Inc).
15. Hannallah, R.S(1992). Induction dose of propofol in unpremedicated children. Semin Anesth ,11,2-4.

摘要

本研究目的為探討以實證醫學為基礎，建立在小兒加護病房中，執行侵襲性檢查時，使用鎮靜劑之臨床診療指引。在研究之前，我們先召集主要研究群，制定一個小兒有效及安全使用鎮靜劑之初步流程，以幾個主題，做為探討之方向：1.臨床問題之產生；2.界定主題範圍，包含過程及使用程序之定義；3.文獻搜尋；4.專題討論會議及文獻評讀；5.初步擬定草稿及校定；6.專家審核及定稿。

常被問的問題是：「所定下之臨床指引是否有所根據?是否可讓人信服?」。最理想的情況下，是能再一次依照所設計出之臨床指引，進行所謂的隨機取樣及控制組(randomized controlled trials, RCT)對照所做之實證研究。但在短時間是無法得到足夠的樣本數。因此，建立良好的臨床指引，必須至少要能有兩個要件：

3. 在建立好臨床指引後，必須依所搜尋之文獻資料進行更新，必須是近年所發表之最新資料。
4. 在每一個指引所建議下，必須有引用文獻之出處，且有附加實證醫學之等級。

我們團隊的工作乃著手進行在傳統之控制組及以實證醫學為基礎之實驗組來比較是否有達到顯著差異。藉此來提昇醫療品質及病童用藥安全。

關鍵詞：實證醫學、鎮靜劑、臨床指引