

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780023334.9

[51] Int. Cl.

A61M 5/172 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

[43] 公开日 2009年7月1日

[11] 公开号 CN 101472631A

[51] Int. Cl. (续)

A61M 19/00 (2006.01)

[22] 申请日 2007.6.12

[21] 申请号 200780023334.9

[30] 优先权

[32] 2006.6.21 [33] EP [31] 06012702.4

[86] 国际申请 PCT/EP2007/005165 2007.6.12

[87] 国际公布 WO2007/147505 英 2007.12.27

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.22

[71] 申请人 伯尔尼大学

地址 瑞士伯尔尼

共同申请人 ETH 苏黎世公司

[72] 发明人 T·布依莱昂 A·卡鲁索

M·勒金比尔 M·摩拉里

P·M·舒马赫 E·赞德里哥

[74] 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司

代理人 王勇 姜华

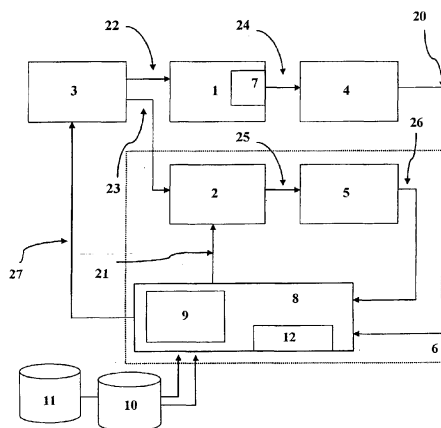
权利要求书2页 说明书21页 附图4页

[54] 发明名称

用于控制麻醉给药的系统

[57] 摘要

一种用于控制呼吸抑制剂药物或药物的混合物向自主呼吸患者给药的系统，包括：药物输送单元(3)，所述药物输送单元(3)适合于指示的或连续的且自动地向所述患者(1)滴定呼吸抑制剂药物或这样的药物的混合物，和控制设备(6)，所述控制设备(6)接收了与所述患者(1)的呼吸状态有关的测量信号(20)且向所述药物输送单元(3)发出控制信号(27)，其中控制设备适合于将所述与呼吸状态相关的测量信号保持到预先确定的情况，且因此向所述患者提供充分的镇静和/或止痛。



1. 一种用于控制呼吸抑制剂药物或药物的混合物向自主呼吸患者给药的系统，包括：

- 药物输送单元(3)，所述药物输送单元(3)适合于指示的或连续的且自动的向所述患者(1)滴定呼吸抑制剂药物或这样药物的混合物，和

- 控制设备(6)，所述控制设备(6)接收与所述患者(1)的呼吸状态有关的测量信号(20)且向所述药物输送单元(3)发出控制信号(27)，其中控制设备适合于将所述与呼吸状态相关的测量信号保持到预先确定的情况，且因此向所述患者提供充分的镇静和/或止痛。

2. 根据权利要求1所述的系统，其中控制设备(6)通过所述药物输送单元(3)尽可能快地实现可选择的药物血浆或效用位置浓度，同时限制药物送药速度，以保证部分的呼吸在所有时间都在0.4至0.95的优选范围内，且理想地在0.6至0.8的范围内。

3. 根据权利要求1或2所述的系统，其中呼吸状态的所述测量值是通过血液内的二氧化碳含量测量值对呼吸性酸中毒的评价。

4. 根据权利要求3所述的系统，其中所述情况在35至80mmHg的二氧化碳分压的范围内，优选地在45至65mmHg的范围内，且理想地在48至55mmHg的范围内。

5. 根据权利要求3所述的系统，其中所述二氧化碳测量值是呼气末分压测量值。

6. 根据权利要求3所述的系统，其中所述二氧化碳测量值是经皮分压测量值。

7. 根据权利要求1或2所述的系统，其中呼吸状态的所述测量值是通过血液内pH值测量值对呼吸性酸中毒的评价。

8. 根据前述权利要求的一项所述的系统，其中所述控制设备(6)包括待由输送单元(3)使用的药物或药物的混合物的药物代谢动力学和药物效用动力学模型。

9. 根据前述权利要求的一项所述的系统，其中所述控制设备(6)进一步包括用于药物导致的对呼吸状态的影响的模型和包含了二氧化碳的动力学和动态学作为所述患者的呼吸性酸中毒的指示的呼吸

模型。

10. 根据前述权利要求的一项所述的系统,其中所述药物输送单元(3)包括输注和/或注射泵。

11. 根据前述权利要求的一项所述的系统,其中所述连续滴定是时间离散的,且基于系统更新速度,特别地带有范围从1至60秒的时间间隔。

12. 根据前述权利要求的一项所述的系统,其中通过所述药物输送单元(3)输送的所述药物或药物的混合物是或包括阿片类药物,特别地其中所述阿片类药物是瑞芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼或芬太尼。

13. 根据前述权利要求的一项所述的系统,其中通过所述药物输送单元(3)输送的所述药物或药物的混合物是或包括普鲁泊福。

14. 根据前述权利要求的一项所述的系统,其中所述药物的混合物包括至少一个呼吸抑制剂药物且另外地包括非呼吸抑制剂镇静剂药物或止痛剂药物,特别地其中所述药物的混合物包括阿片类药物和克他命。

15. 一种药物的混合物,所述药物的混合物包括瑞芬太尼和普鲁泊福,其比例为实现在血浆或效果位置处的稳态浓度比,对于麻醉中使用,在0.0015:1至0.0035:1之间,或对于镇静中使用,在0.0002:1至0.0008:1之间,特别地所述药物的混合物与根据前述权利要求的一项所述的系统联合使用。

16. 一种用于控制呼吸抑制剂药物或药物的混合物向自主呼吸的患者的给药的方法,包括如下步骤:获得与所述患者的呼吸状态相关的测量信号,向药物输送单元发出控制信号,所述药物输送单元适合于指示的或连续的且自动地向所述患者滴定呼吸抑制剂药物或这样的药物的混合物,其中控制设备适合于将所述与呼吸状态相关的测量信号保持到预先确定的情况,且因此向所述患者提供充分的镇静和/或止痛。

## 用于控制麻醉给药的系统

### 技术领域

本发明总地涉及将一个或多个呼吸抑制剂药物给药到自主呼吸患者的系统和相关的过程。更具体地，本发明涉及用于在医疗或外科处理期间提供患者镇静和减轻疼痛、不适和/或焦虑的装备。所述装备基于表示为呼吸气体的身体含量和/或呼吸活动的监测的和/或推断的呼吸驱动确定且给予最佳给药形式。本发明使得能够给予有效的患者镇静，同时在开环和闭环操作期间最小化药物导致的不良作用。

### 背景技术

麻醉指身体敏感性降低的情况。麻醉是由麻醉药物给药导致的可逆的药理学状态。在医疗处理期间给予充分麻醉保证了患者的无意识、止痛和/或肌肉松弛。

根据国际疼痛研究协会 (IASP)，在医疗和外科处理期间要求定期对药物送药的再评估。响应于药物和外科刺激的显著的个体变化与反应随时间的改变组合要求了药物输送的个体化。对于患者的给药形式的定制基于效果评估和剂量滴定的连续过程。目的是优化希望的效果 (例如，止痛，焦虑缓解和镇静)，同时最小化不希望的效果 (IASP Task Force, 2005)。本发明涉及用于有效地解决这些问题的护理系统和方法。

目前可利用镇静技术来在医疗和外科过程期间提供患者止痛和焦虑缓解。“清醒镇静”和“监测麻醉护理”定义为意识受抑制的医疗受控状态，它允许了维持保护性反射。被镇静的患者保持了自主呼吸能力和保护气道的能力。根据镇静深度，患者能够响应于带有不同程度的目的性的口头命令和触觉刺激 (Novak, 1998)。在给予清醒镇静期间，医师监督或亲自进行镇静药物和/或止痛药物的给药，这些药物减轻患者焦虑且保证在诊断或治疗过程期间的止痛。这样的对意识的到中等镇静程度的药理学抑制意图在于便于成功地进行医疗过程，同时为患者提供了舒适性、焦虑缓解和协作。另一方面，MAC 允许了最大镇静深度的安全给药，所述最大镇静深度超过了在清醒镇静期间提供的镇静深度 (ASA Relative Value Guide, 2006)。

清醒镇静和 MAC 的使用广泛用于但不限制于如下处理：内窥镜检查（例如，胃镜检查，结肠镜检查，内窥镜逆行胰胆管造影（ERCP）；支气管镜检查或光纤插管；膀胱镜检查；体外冲击波碎石（ESWL）；慢性硬膜外血肿去除（与局部麻醉结合）；创伤/烧伤的清创，脓肿引流；虚拟探头整形外科；介入放射；用于人工受精的卵母细胞收集；牙科外科介入（与局部麻醉结合）；眼科过程（与眼球后阻断术结合）。

数个因素使得清醒镇静和 MAC 比全身麻醉更有吸引力。低药物和仪器成本、在过程后无长期监测、患者恢复的时间短将临床成本保持在适度水平。相反地，全身麻醉和随后的麻醉后护理对于仪器、药品和人力资源方面的临床成本具有明显的影响。此外，导致患者的长期无意识状态不利地影响了恢复的时间和质量。通过清醒镇静和/或 MAC 处理的患者通常比接受全身麻醉的患者出院更快。另一方面，清醒镇静和 MAC 不适合于所有外科处理。例如，明显的侵入性外科手术通常要求提供全身麻醉且延迟患者出院准备完毕时间。

数种不同的药物能够用于提供患者镇静，且在较高的剂量下提供全身麻醉。例子包括阿片类药物（如：瑞芬太尼，阿芬太尼，芬太尼、舒芬太尼和度冷丁），苯并二氮<sup>䄀</sup>类药物（如咪达唑仑，地西洋和劳拉西洋），普鲁泊福和可他命。在临床情况中，镇静剂和止痛剂口服输送，直肠输送，静脉输送或肌肉输送。阿片类药物静脉给药。催眠药物静脉输送或在挥发剂情况下吸入输送。无论给药的方法如何，这些药物的大多数具有显著的呼吸抑制剂效果，这取决于剂量，给药形式，患者敏感性和健康情况。高剂量和/或快给药速度可能导致对呼吸驱动的危险损害，且最终导致呼吸暂停和死亡。此外，呼吸抑制在体内建立了酸性状态，这是由于 CO<sub>2</sub> 的过量。此现象称为呼吸性酸中毒（等价的术语是血碳酸过多性酸中毒和二氧化碳酸中毒）。在 PaCO<sub>2</sub> 急剧增加与严重的血氧不足和酸血症结合时，急性呼吸性酸中毒能够威胁生命。的确，美国麻醉医师学会（ASA）将自主呼吸患者中由药物导致的呼吸抑制确定为主要发病原因（ASA Task Force, 2006）。

从迄今为止所论述的内容，明显的是给予患者镇静表示了疼痛缓解和焦虑控制与呼吸驱动抑制、气道保护缺失和无意识性之间的平衡。因此，变得可理解的是由于药物导致的呼吸抑制、血液脱氧和呼吸性酸中毒是镇静的最突出的副作用。如果将两类或更多类的药物伴随地给药，则这些效果特别地

普遍 (Bhananker 等人, 2006)。经常通过为患者提供额外的氧气流来保证充足的充氧, 例如通过鼻导管或非再生呼吸器面具。然而, 充足的充氧不意味着在非稳定状态中和当呼吸入富氧的气体混合物时的充足的呼吸。

美国专利 No. 5, 806, 513 (Tham 等人) 披露了一种控制系统, 该控制系统实现了闭合回路麻醉给予系统, 以通过流量最小化程序维持对使用者限定的氧和麻醉剂浓度。

美国专利 No 7, 034, 692 (Hickle) 披露了一种系统以监测患者的通气情况且防止在执行治疗过程期间的错误的、烦扰的或过敏性的警报。监测数据通过高敏感性警报算法和高特异性警报算法处理, 这生成了安静的、半明显的或明显的警报情况, 和/或激活了系统中的超警惕状态。所述的系统提供了对于高敏感性、高特异性警报算法的自动响应, 且以使用者透明的方式降低了错误的正性/错误的负性警报。

PCT 专利 No. WO 2005/082369 (Shafer 等人) 披露了用于疼痛处理中肺部给药的阿片类药物制剂。制剂通过肺部药物输送装置分配, 该装置要求促动客意的患者作用力。所述制剂包括至少一个迅速发作的阿片类药物和至少一个持续有效的阿片类药物 (例如, 封装在生物可相容载体内的阿片类药物, 该载体延迟药物在肺表面处的释放, 如脂质体封装的阿片类药物)。制剂采用了迅速发作和脂质体封装的阿片类药物的副作用, 以允许患者自我限制药物摄入。

#### 参考文献

M. Akio, N. Akiya, K. Shinobu, K. Yasushi, 和 K. Yoichiro. Clinical evaluation of a new combined transcutaneous carbon dioxide tension and pulse oximetry sensor in adult patients undergoing laparoscopic surgery. ASA Annual Meeting Abstracts, 2004.

L. C. Novak. ASA updates its position on monitored anesthesia care. American Society of Anesthesiologists Newsletter, 62(12): 1998.

S. M. Bhananker, K. L. Posner, F. W. Cheney, R. A. Caplan, L. A. Lee, 和 K. B. Domino. Injury and liability associated with monitored anesthesia care. Anesthesiology, 104: 228-234, 2006.

International Association for the Study of Pain. Task force on professional education: Core curriculum for professional education in pain. IASP Press, 2005.

American Society of Anesthesiologists. Task Force on Sedation and Analgesia by Non-anesthesiologists. *Anesthesiology*, 84(2): 459-471, 1996.

American Society of Anesthesiologists. ASA Statement: Distinguishing Monitored Anesthesia Care (MAC) from Moderate Sedation/Analgesia (Conscious Sedation) . ASA 2006 Relative Value Guide, 2006.

E. Sarton, A. Dahan, L. Teppema, A. Berkenbosch, M. Van Den Elsen, J. Van Kleef. Influence of acute pain induced by activation of cutaneous nociceptors on ventilatory control. *Anesthesiology*, 87(2) :289-296, 1997.

C. J. Glynn, J. W. Lloyd, S. Folkhard. Ventilatory response to intractable pain. *Pain*, 11: 201-211, 1981.

S. Schraag, G. N. Kenny, U. Mohl, M. Georgieff. Patient-maintained remifentanil target-controlled infusion for the transition to early postoperative analgesia. *Br. J. Anaesth.*, 81: 365-368, 1998.

L. I. Cortinez, H. R. Munoz, R. De Ia Fuente, D. Acuna, J. A. Dagnino. Target-controlled infusion of remifentanil or fentanyl during extra-corporeal shock-wave lithotripsy. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 22: 56-61, 2005.

T. Bouillon, J. Bruhn, L. Radu-Radulescu, C. Andresen, C. Co-hane,

S. L. Shafer. A model of the ventilatory depressant potency of remifentanil in the non-steady state. *Anesthesiology*, 99: 779-787, 2003.

M .C. van den Nieuwenhuyzen, F. H. Engbers, A. G. Burm, A. A. Vletter, J. W. van Kleef, J. G. Bovill. Target-controlled infusion of alfentanil for postoperative analgesia: a feasibility study and pharmacodynamic evaluation in the early postoperative period. *Br. J. Anaesth.*, 78: 17-23, 1997.

S. Schraag, M. R. Checketts, G. N. Kenny. Lack of rapid development of opioid tolerance during alfentanil and remifentanil infusions for postoperative pain. *Anesth. Analg.*, 89: 753-757, 1999.

T. Bouillon, C. Schmidt, G. Garstka, D. Heimbach, D. Stafforst, H. Schwilden, A. Hoeft. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of alfentanil. *Anesthesiology*, 91: 144-155, 1999.

T. Bouillon, J. Bruhn, L. Radulescu, C. Andresen, T. J. Shafer, C. Cohane, S. L. Shafer. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology*, 100: 1353-1372, 2004.

T. Bouillon, J. Bruhn, L. Radu-Radulescu, C. Andresen, C. Cohane, S. L. Shafer. Mixed-effects modeling of the intrinsic ventilatory depressant potency of propofol in the non-steady state. *Anesthesiology*, 100: 240-250, 2004.

D. R. Westenskow, A. M. Zbinden, D. A. Thomson, B. Kohler. Control of end-tidal halothane concentration. Part A: Anaesthesia breathing



system and feedback control of gas delivery. Br. J. Anaesth., 58(5): 555-562, 1986.

## 发明内容

在现代麻醉实践中使用了多种药物。最常用的全身麻醉剂的一些是巴比妥酸盐，苯并二氮<sup>草</sup>类药物，克他命和普鲁泊福。另一方面，阿片类药物代表了最相关的止痛剂类型。在临床情况中，麻醉剂和止痛剂进行静脉输送，肌肉输送，直肠输送或在挥发剂的情况中通过吸入输送。由药物（或多种药物）给药实现的药理学效果取决于剂量、给药形式和患者敏感性等因素。

在20世纪50年代，Bickford（美国专利 No. 2,690,178）和 Bellville（美国专利 No. 2,888,922）开拓了在麻醉健康护理中新颖的送药范例和给药过程的设计。随着监测系统的复杂和对于身体功能理解的进步，在那些早期工作之后出现了几个对于改进药物输送的其他贡献。例如，Zbinden 和 Westenskow 提出基于精确的控制算法的对药物给药管理的新颖的方法（例如，Westenskow 等人，1986，和其他公开）。

目前，在麻醉行业中使用了如下的送药策略：手工药丸（bolus）给药和/或连续输注，靶控输注（TCI），患者控制镇静（PCS）。通过临床护理人员进行的手工送药具有一些缺点，包括临床护理人员必须基于推定的血液浓度选择药物剂量。相反地，TCI 使得麻醉师能以预知的血浆或效果位置浓度而非选择输注速度为目标。装置基于内置的特定药物的药物代谢动力学模型控制药物输送。TCI 不考虑如下两个潜在的误差源：预测浓度和实际浓度之间的不符；个体间和个体内的明显的药物效应动力学可变性。前者在手术中不能被估计和修正。后者能通过将目标浓度调整到在患者中观察到的希望的和/或不希望的效果而补偿。即，合适的目标浓度仅能在瞬时的欠剂量和/或超剂量后建立。另一方面，PCS 装置仅能使用在协作的且充分教导的患者中。它们的设计导致镇静和止痛的程度波动。PCS 被视作安全的送药策略，因为无反应的患者不能操作装置。因此，药物给药停止。然而，在剂量输送和最大药物效果之间的时间滞后能导致无意的患者自我超剂量。

美国专利 No. 6,745,764 (Hickle) 披露了带有集成的患者接口的药物输送系统。患者能够操作接口装置以发送剂量改变请求到药物输送设备。系统能通过估计患者对于刺激（例如，听觉或振动命令）的主动响应来确定患者响应性。所述系统根据患者接口请求和患者响应性数据管理药物输送。

近年来,许多人承担了改进麻醉健康护理的挑战。在给药过程设计中一些有意义的成就在下文中进行总结。

欧洲专利 No. 1, 547, 631 (Barvais 等人)披露了计算机辅助的系统,该系统增加了静脉药物输送的安全性,且能够将专家知识传授到经验更少的护理人员。

美国专利 No. 6, 807, 965 (Hickle)披露了一种系统,以根据存储在存储装置内的安全性数据组保守地管理药物输送。所述数据组反应了安全的和不希望的生理学参数和预先限定的正常范围。系统监测了患者的生理学情况,包括患者的无意识深度。系统将由患者监测器提供的信号与所存储的安全性数据组进行比较,且通过保守地控制(即削减、限制或停止)药物输送来进行响应。

PCT 专利 No. WO 2001/083007 (Struys 等人)提供了一种系统和方法,以基于患者的响应形式进行药物给药。患者个人的响应形式通过最小二乘法识别。在此方法之后,感测到的患者属性和估计的曲线之间的差异被最小化,以获得最佳拟合的药物效应动力学 Hill(希尔)曲线。在调整药物输送中使用个人化的 Hill 曲线克服了患者之间的大药物效应动力学可变性。在本发明的一个实施例中,所述系统使用了患者的脑电图(EEG)信号或脑电双频谱指数(BISTM)来估计患者的镇静深度响应形式。

PCT 专利 No. WO 2005/072792 (Struys 等人)披露了一种护理系统,所述护理系统根据患者特定的响应形式管理药品输送。系统通过脑电双频谱指数和其他处理过的 EEG 测量值(如中位频率,谱边缘和熵度量)确定了患者的响应形式。所述系统应用了来自贝叶斯统计学的技术来使响应形式参数适合于在患者对药物响应中发生的改变。

镇静的的问题由于缺少 MAC 和清醒镇静期间使用的抗假象呼吸监测器而复杂。在临床情况中监测患者呼吸的可能方法包括:胸腔视觉检查;胸部电阻抗改变的检测;胸围的应变计测量;由 ECG 导出的呼吸率检测(例如,呼吸性窦性心律不齐(RSA)检测,心动周期的自回归谱分析,心脏的电主轴变化等);鼻热敏电阻计;体积描记术;呼吸量测定或气道压力监测;呼气末 CO<sub>2</sub> 分压(PetCO<sub>2</sub>)的二氧化碳描记术评估。然而,前述方法中没有一个是被证明为完全适合于在镇静期间使用。例如,通过视觉检查测量呼吸流量(或每分通气量)是不实际的和不可靠的。如果无其他呼吸测量可利用,则这代表了麻醉师所依赖的来验证患者是否呼吸暂停的方法。这在可靠性、精度、

可重复性和自动化方面明显表现得非常差。另一方面，检测胸部阻抗改变允许估计潮气量，但该方法易于受到假象干扰。患者和电缆的移动降低了检测到的信号的信噪比。因此，胸部阻抗改变产生的呼吸率的测量值不适合于手术中使用。作为呼吸监测中的黄金标准的二氧化碳描记术则受到伪低读数的影响，特别是当发生上气道阻塞时。二氧化碳描记术设备采用鼻导管以用于呼气采样。长度为 3cm 至 5cm 的套管不影响自主呼吸；然而，如果患者通过口呼吸，则这产生了不正确的测量值。另一个采样装置利用了面部面具。管的死区和面具自身的死区降低了 PetCO<sub>2</sub> 测量值的可靠性，因此通常仅考虑呼吸率数据。两个装置都对于浅呼吸和气道阻塞敏感。结论是，至此描述的通气方法中没有一个是满足对于临床情况中完全满意使用的要求。

能够通过测量经皮的 CO<sub>2</sub> 张力 (PtcCO<sub>2</sub>) 和氧气饱和度 (SpO<sub>2</sub>) 来间接地确定患者呼吸的充分性 (Akio 等人, 2004)。为此目的，将脉搏血氧测定法与经皮 CO<sub>2</sub> 感测组合的新颖的装置近来已进入市场。目前，以下的监测器在商业上可提供：SenTec AG (Therwil, Switzerland) 的 V-Sign™ Sensor；Radiometer A/S (Copenhagen, Denmark) 的 TCM4, TCM40, TOSCA500 和 MicroGas 7650。这些装置采用了定位在耳垂处的传感器以用于连续测量患者的心率 SpO<sub>2</sub> 和 PtcCO<sub>2</sub>。稳态偏置和响应时间是让人满意的，因此传感器提供了快速和可靠的呼吸指示，这适合于在 MAC 和清醒镇静期间使用。

PCT 专利 No. WO 2002/041770 (Tschupp 等人) 提供了用于测量血液生理学参数的传感器，例如用于测量氧和二氧化碳。所述传感器包括测量装置和数字传感器信号处理器，且提供了数字输出信号。

PCT 专利 No. WO 2005/110221 (Gisiger 等人) 披露了一种过程，以通过感测装置在耳垂处测量经皮 CO<sub>2</sub> 分压。过程使用了经皮 CO<sub>2</sub> 分压测量装置和加热系统，该加热系统将传感器的接触表面加热。

除其值作为患者舒适 (well-being) 监测器外，PtcCO<sub>2</sub> 信号能够用作用于药物送药的代用端点。这里，基础概念从在癌症处理中使用的给药方案导出。在肿瘤学中药物送药经常受到副作用的发生的限制，而非实现最佳治疗效果的限制。此送药范例称为“最大容许系统性暴露” (MTSE)。MTSE 范例在 MAC 和清醒镇静中的应用意味着通过基于呼吸抑制 (不良作用) 的药物输送的控制来提供止痛和焦虑缓解 (希望的效果)。为提供最佳止痛或镇静处理，通常不需要导致最大容许呼吸抑制 (即，系统暴露)，而个人化最佳呼吸抑制量将指导处理。此外，我们将此概念称为 IOSE (个人化最佳系统暴露)。

当满足如下条件时，IOSE 具有清楚的临床值：

- a) 对于希望的效果的简单和稳定的测量不可获得；
- b) 希望的和不希望的效果的浓度 - 效果曲线彼此相关。

其中 a)：MAC 和清醒镇静（止痛、焦虑缓解和/或镇静）的希望的效果能够容易地在觉醒和在倦睡中测量。自主申诉、移动、VAS 量表和 OASS 量表提供了关于是否实现了希望的效果的清晰的信息。然而，这些测量值仅能在刺激后被检测。不希望的患者响应经常导致由麻醉师进行的“过修正”，这又导致副作用的发生。也有人建议基于 EEG 的指示可提供希望的效果的连续测量。例如，由 Aspect Medical System 提供的脑电双频谱指数（BIS™）是从 EEG 导出的参数，该参数与患者刺激无关地估计了麻醉的催眠成分。然而，EEG 在中等镇静的患者中示出了宽的波动且在治疗范围中对于阿片类药物不敏感。结论是以上所述的方法中没有一个能够在 MAC 期间使用来估计希望的效果。

其中 b)：对于  $\mu$  激动剂的 ( $\mu$ -agonistic) 阿片类和 GABAergic 药物（如苯并二氮<sup>𧇀</sup>类药物和普鲁泊福），呼吸抑制的强度与止痛和镇静的效果对应。药物和神经受体之间的相互作用解释了此行为。在脑干和丘脑内的  $\mu$  受体调节了高效阿片类药物的止痛和呼吸抑制剂效果。苯并二氮<sup>𧇀</sup>类药物和普鲁泊福在 GABA 受体上施加了其镇静/催眠效果，这也显示为导致呼吸抑制。因此，药物导致了呼吸抑制剂效果，这总是与止痛镇静相关联，且反之依然。结合到相同的受体类型的药物导致止痛/镇静和呼吸抑制的概念意味着药物（多种药物）的浓度的增加总是导致止痛/镇静和呼吸抑制剂效果的伴随增加。可以将止痛/镇静“标定”到呼吸抑制，呼吸抑制的最大可允许程度的选择产生了最大可允许浓度，其止痛/镇静效果能够立即确定。例如基于 PCO<sub>2</sub> 送药能个人化，从而产生了 IOSE。止痛仅能在应用有害刺激后被估计。此建议的新送药范例将使得医师能获得止痛剂浓度，且使用在治疗范围内阿片类药物效果的最客观的测量 - 呼吸抑制 - 来个人化送药。

在某些情况中（自主呼吸，中等肺部病状），IOSE 概念也能够应用于重症监护单元（ICU）镇静。在此情况中，主要给予清醒镇静，以提供对于气管内管以及术后/受伤后止痛的耐受性。控制 ICU 镇静的所有建立的方法都不是最理想的。例如，通过 BIS™ 监测来测量电 CNS 活动在轻镇静程度时是不可靠的，且不能连续地获得镇静结果。然而，在 ICU 实践中存在很好地建立的趋势，以从受控通气移动到辅助通气。此转移提供了使用每分通气量和/

或呼吸气体测量（例如，PCO<sub>2</sub>）作为充分镇静的代用参数的可能性。实际上，过度镇静导致了降低的每分通气量和增加的 PCO<sub>2</sub>；对于不足镇静，相反的情况适用。因此，IOSE 可考虑作为合适的送药范例以用于重症监护止痛镇静。

在临床情况中，麻醉师可通过滴定药物输送直到观测到不希望的效果来应用 IOSE 概念，因为测量到的端点与治疗效果相关。为示例的目的，护理提供者能够通过将 PCO<sub>2</sub> 以 50mmHg、55mmHg 或 60mmHg 为目标来管理药物给药。目标 PCO<sub>2</sub> 和大约 40mmHg 的非镇静值之间的差异考虑到药理学效果的希望的程度。此外，IOSE 范例能够实施到自动送药装置中，如本发明所披露。

在此披露的系统提供了一种装备，用于控制带有呼吸抑制副作用的止痛剂、镇静剂和/或催眠剂的给药。对于能够受到药物导致的意识抑制的自主呼吸的患者进行药物输送。药物输送控制设备考虑到监测到的生理学情况以确定给药形式，这保证了充分和安全的镇静而带有最小的副作用。呼吸损害、血液脱氧和血碳酸过多性酸中毒是由于药物导致的最明显的不良作用。控制设备根据一个或多个患者监测装置提供的反馈信息管理药物输送。反馈数据反应了患者的呼吸状态，包括呼吸性酸中毒和呼吸气体的含量。

在此处上文中和下文中涉及了反馈环控制系统，如在自动化控制领域中所理解。在工程和数学中，控制理论处理动态系统的行为。其中发生转化或进行作用的系统的特征在于输入和输出。反馈是一种过程，其中系统的输出信号的一些比例或一般地系统的输出信号的函数被传递到（“反馈到”）输入。经常有意地这样进行，以控制系统的动态行为。在系统内的连续反馈生成了反馈环。

在每个反馈循内，关于转化或作用的结果的信息以输入数据的形式被回送到系统的输入。反馈导致了调整，该调整随实际输入和希望输入之间的差异变化。反馈环控制系统通常包括：

- 要控制的变量的传感器；
- 指定了受控变量应具有的值参考输入或设定点；
- 将实际感测到的值或反馈信号与设定点或参考输入进行比较的比较器。比较器的输出通常称为误差信号，其极性确定了需要进行的修正的方式；
- 控制机构或控制器，所述控制机构或控制器由误差信号激活且通过促动器操纵系统的输入，以获得系统输出的希望的效果。

已经提出数种类型的控制器或控制机构，它们在固有的决策的原理上不同。简单类型的控制器是比例控制器。对于此类型的控制，控制器输出（即，

控制作用)与误差信号成比例。比例控制的特征在于非常低的复杂性程度,但它具有缺点,最重要的是对于大多数系统它不完全地去除测量值与希望值(设定点)的误差或偏差。对于比例控制的替代包括比例积分(PI)控制和比例积分微分(PID)控制。这些控制器能基于误差信号的历史(积分作用)和改变率(微分作用)调整过程输出,这增加了控制的精度和稳定性。更复杂类型的控制是模型预测控制(MPC)。MPC控制器依赖于动态系统的经验模型来基于自变量的已知值预测因变量的未来行为。MPC通过预测系统如何对于输入起反应而在较简单类型的控制上进行了改进,即提前已知由于输入产生的效果。因为数学模型经常不能完全地描述系统行为,反馈信息用于修正模型不精确性。另一个先进类型的控制是模糊逻辑控制。在模糊逻辑中,任何陈述的真实性是一种程度。模糊逻辑依赖于通过一组规则将输入空间映射到输出空间,例如一系列“如果-则”陈述。对“如果-则”规则的解释涉及两个截然不同的步骤:对前提的估计和将结果应用于结论。因此,模糊逻辑控制器是解释输入值且基于一些规则组将值赋予输出的控制器。

如上所述,误差信号提供了由控制机构对到系统的输入进行的调整的幅度和方向的信息。这意味着反馈环控制机构操纵输入,以使得如果输出超过设定点则产生输出的降低,且反之亦然。总体结果是即使在发生扰动时也使系统稳定且维持围绕希望设定点的平衡。将此解决方法应用于药物送药范例,这意味着药物给药根据在患者中感测到的情况被调整。如果药理学效果过强,则削减药物输送;如果效果过弱则增加药物输送。这能够理解为滴定药物输送至所要效果。一般而言,反馈控制器的范围远超过警报或安全系统的范围,所述警报或安全系统检测对于患者的危险情况且因此降低或停止药物给药。

与反馈控制器不同,开环控制器是一种控制器类型,该控制器仅使用当前状态和/或其系统模型来计算其到系统的输入。开环控制器(也称为非反馈控制器)不使用反馈来确定其输入是否达到设定点。这意味着系统不观察它所控制的过程的输出。因此,真正的开环系统不能补偿系统内的扰动。开环控制原理在麻醉护理中具有一些应用,例如在TCI(靶控输注)技术中。在此披露的本发明的实施例之一利用了非反馈控制。

不间断地警戒、无易疲劳性、高度可预测和可重复行为是完全证明药物输送的自动化设备的设计正确的机器的一般特性。这些属性在例如麻醉给予的动态情况中具有具体值,在所述情况中过失或延迟可能导致灾难性结果。

此外，反馈装置能通过检测测量到的端点的改变而充分地对于疼痛刺激的发生和外科扰动的其他源起反应。例如，疼痛触发了其他自动响应中的呼吸改变。数个研究报道了疼痛感知具有对于呼吸的总体刺激性影响（如，Sarton 等人，1997，Glynn 等人，1981）。这样的影响通过如下生理学机制施加：

- 疼痛强化了二氧化碳新陈代谢，即，在疼痛刺激后在体内的  $\text{CO}_2$  产生速度增加。实际上，疼痛导致儿茶酚胺的释放，这又强化了心和呼吸活动。增加的生理学工作确定了  $\text{O}_2$  消耗和  $\text{CO}_2$  产生的增加；

- 疼痛导致在动脉血中的生理学  $\text{PCO}_2$  设定点降低 (Glynn 等人，1981)；

- 疼痛的效果是增加每分通气量的与化学受体无关的强直性驱动，即呼吸对于疼痛的响应不被骨髓内的中枢化学受体和颈动脉体内的外周化学受体调节，而是通过脑干内的呼吸神经元进行中枢调节 (Sarton 等人，1997)；

- 疼痛刺激不影响  $\text{CO}_2$  响应曲线的斜率（代表了每分通气量与在不同的  $\text{PO}_2$  值下的  $\text{PCO}_2$  的关系）。

以上所述的生理学机制产生了在疼痛刺激后每分通气量的总体增加。对于呼吸的影响在大约 3 分钟内达到了稳定状态，且能够定量为每分通气量的大约 20% 的增加，从而又产生了二氧化碳水平的降低。

因此，疼痛刺激产生了呼吸情况的改变，这能够通过患者监测装置检测到，且通过所提出的系统的反馈设计加以应对。其他影响患者呼吸的外科扰动能够类似地通过系统来管理。

另外，关于药物代谢动力学/药物效用动力学 (PK/PD) 的信息和关于呼吸和心血管调节的动力学的信息能够实现于所提出的系统和方法内。作为对比，护理者必须学习生理学系统在非稳定状态中的行为且应对个体间可变性。

最后，自动装置能够用安全性超驰 (over-rides) 补充。例如，能够预先限定动脉氧饱和度的最小值，以限制药物给药在安全范围内。其他可能的安全性参数有：在效应室或血液内的预测的药物浓度；供给到患者的总剂量；给药速度。安全性超驰能够产生立即的药物输送停止或维持现有的药物浓度/给药速度。

与具体情况、药物和端点无关，清醒镇静（经常地）和 MAC（偶然地）通过这样的护理者执行，该护理者并非在麻醉剂给药方面特别地受训，例如护士。这些护理者不熟悉人体呼吸控制的复杂性。每分通气量实际上通过数个内生性和外生性因素调节，包括肉体/感官刺激水平，药物浓度， $\text{O}_2$  和  $\text{CO}_2$

分压。每个因素具有对于呼吸的在响应幅度和动态特性方面的不同的影响。因此，未受训的护理者比麻醉师更易于使患者过剂量和欠剂量。在过剂量的情况中，护理者也更不熟悉复苏性措施。另一方面，使受训的麻醉师承担清醒镇静的任务是昂贵的且经常由于人力资源不足而不可行。输送所谓“安全”的药物（低效阿片类药物，例如度冷丁和咪达唑仑）具有有限的临床影响，因为这经常导致非最佳的轻度镇静。

作为结论，镇静和止痛的问题仍未解决。存在对于简化药物给药、增加患者安全性和舒适性和降低临床成本的明显的临床需要。在此所提出和披露的本发明解决了这些问题，且提供了实际的、有效的和安全的解决方案。本发明的系统和方法防止了过剂量和欠剂量，同时允许护理者在安全极限内提供止痛镇静。本发明的其他的关注点在下文中论述。

用于控制对于自主呼吸患者的呼吸抑制药物或药物的混合物给药的系统包括：药物输送单元，所述药物输送单元适合于指示的或连续的且自动的向所述患者滴定呼吸抑制药物或这样的药物的混合物；和控制设备，所述控制设备接收与所述患者的呼吸状态有关的测量信号且向所述药物输送单元发出控制信号，其中控制设备适合于将所述与呼吸状态相关的测量信号保持到预先确定的情况，且因此向所述患者提供充分的镇静和/或止痛。

本发明提供了用于将一个或多个麻醉剂和/或止痛剂药物输送到自主呼吸患者的设备和相关方法。本发明通过给予充分和安全的镇静来致力于减轻与医疗或外科处理相关的疼痛、不适和/或焦虑。本发明进一步致力于优化药物给药，从而防止使患者欠剂量和/或过剂量，且最小化与呼吸抑制剂麻醉剂相关的风险。系统易于在医疗或外科处理期间使用，其中希望或要求通过患者镇静进行对于患者疼痛、不适和/或焦虑的缓解。

根据本发明的护理系统包括：一个或多个患者监测装置，以监测至少一个反应了所述患者的呼吸状态的生理学情况；药物输送系统，以提供一个或多个药物；控制设备，以驱动输送系统。

患者监测装置提供一个或多个信号，以用于检测、测量或推断至少一个反应所述患者的所述呼吸状态的生理学情况。药物输送系统将一个或多个药物或药物的混合物提供到所述患者。控制设备驱动所述药物输送系统，且在本发明的一种形式中，其与所述患者监测装置和所述药物输送系统相互连接。

装备的目的是控制带有呼吸抑制剂副作用的止痛剂、镇静剂和/或催眠



剂对于能经受一定程度的药物导致的意识抑制的自主呼吸患者的给药。药物输送控制设备考虑监测的和/或推断的反应了呼吸状态的患者生理学情况，所述患者生理学情况包括患者呼吸气体的身体含量，以确定最佳给药形式且保证药物输送在有效和安全范围内。

为实现前述的和其他的目的，在此描述的用于管理患者疼痛和/或焦虑的过程包括基于体内预测的药物浓度控制麻醉剂的输送的方面。例如，药物给药能够基于在效应室或血液内的预测的药物浓度进行。麻醉剂浓度的预测通过药物代谢动力学建模实现，且能够考虑到患者的人口统计学协变量（例如，年龄、性别、体重、身高等）。

在本发明的另一个方面中，方法考虑到预测的药理学副作用，以确定给药形式。副作用从嵌入在控制系统内的呼吸模型的行为估计。对于例如阿片类药物和普鲁泊福的呼吸抑制剂，呼吸损害是最可见的不希望的作用。在一个实施例中，方法基于例如呼吸率（例如，在非插管的患者中）、每分通气量（例如，在插管的患者中）、潮气量的呼吸指示控制了药物输送。方法的延伸利用了预测的呼吸气体的身体含量作为呼吸抑制的间接评价。反应了体内氧和二氧化碳含量的参数，例如 O<sub>2</sub> 饱和度和 CO<sub>2</sub> 分压（或张力），用于确定给药形式。在优选实施例中，控制设备利用预测的经皮 PCO<sub>2</sub> 值。

根据本发明的一个方面，给药形式基于由患者监测装置提供的反馈信号确定。反馈信号反应一个或多个生理学情况，这允许监测呼吸状态和在存在麻醉剂时经历修改。在本发明的一个实施例中，监测装置提供在呼吸抑制剂给药后关于患者呼吸和/或呼吸性酸中毒的信息，和/或关于呼吸气体的身体含量的信息。在优选实施例中，药物输送控制设备从组合的脉搏血氧测定法/经皮 PCO<sub>2</sub> 传感器接收数据。

在本发明的另一个方面中，方法使用了在反馈信号内固有的信息以改进药物输送的安全性。控制设备基于测量到的呼吸指示连续地再次确定给药形式，具有实现要求的治疗效果和防止药物过剂量的组合目的。如果呼吸驱动的危害变得明显，则系统限制或停止药物输送以最小化对患者的危害。

在本发明的另一个方面中，由监测装置提供的反馈信号用于根据患者的响应性调整基础的呼吸模型的行为。在信号损失和/或传感器故障、失效或断开的情况中，控制系统能够从闭环运行切换到开环运行，且通过充足的药物输送持续提供有效的疼痛和/或焦虑管理。

在此描述的方法的优点是它能够根据患者的特定需要定制药物给药，这

取决于刺激水平、希望的止痛和焦虑效果、个体对于药物的敏感性。与临床情况、药物和端点无关，方法保证了患者安全性和舒适性，最小化了药物欠剂量和过剂量的风险，且降低了临床成本。

本发明的另外的特征和优点和本发明的多种实施例的结构和运行在后文中描述。

## 附图说明

图 1 是根据本发明的一个实施例的系统的概念示意图；

图 2 是阿片类药物瑞芬太尼的效果和副作用与药物浓度之间的关系图；

图 3 是阿片类药物阿芬太尼的效果和副作用与药物浓度之间的关系图；

图 4 是普鲁泊福的效果和副作用与药物浓度之间的关系图。

## 具体实施方式

在下文中描述的实施例不意图于是穷举的，或不意图于将本发明限制于所示的严格形式。实施例选择为解释本发明的原理及其应用。

图 1 示出了根据本发明的实施例的装置的优选的基本结构，所述装置将带有呼吸抑制剂副作用的止痛剂、镇静剂和/或催眠剂提供到经受医疗或外科过程的自主呼吸的患者 1。方框 1 虽然称为且指定为患者，但包括至少一个提供输出信号 24 的传感器 7，输出信号 24 是与患者的呼吸状态相关的感测信号。当然，可存在多于一个传感器，且这些传感器可提供用于所述呼吸状态的不同指示的信号。当然，患者 1 无这样的输入信号。然而，图 1 示出了装置包括药物输送单元 3，药物输送单元 3 具有待通过药物输送装置 22（例如，输注管线）施加到患者的止痛剂、镇静剂和/或催眠剂的指示的或连续的输出作为输出。此外，从药物输送单元 3 的止痛剂、镇静剂和/或催眠剂的实际输出的电子表示通过 23 作为输入信号提交到处理器单元 2（在控制设备 6 内侧），处理器单元 2 代表用于患者模型的处理器单元内的数据库和计算机软件产品。患者监测器装置 4 通过由传感器 7 的一个或多个提供的输入信号测量患者 1 的呼吸状态。模型预测计算器 5

(在控制设备 6 内侧)从经电子表示 25 接收的患者模型 2 推断呼吸状态,且控制单元 8 (在控制设备 6 内侧)发出电子送药通信 27 到装置输送单元 3 以用于指示的或连续的滴定。所述药物输送根据基于直接患者测量值 20 (闭环模式,优选实施例的一个)或基于模型预测 26 (开环模式,优选实施例的一个,特别是在传感器信号的损失和靶控输注情况中)的呼吸状态进行。通过控制单元 8 进行的所述滴定通过误差信号引导,所述误差信号通过将设定点和患者测量值 20 或模型预测 26 进行比较计算出,其中所述控制单元 8 包括在处理器单元上运行的控制机构,控制机构带有决策原理,例如以软件实施的 PID (比例积分微分)。此实施例的控制机构的决策原理不限制于 PID,而是能够基于其他合适的原理。在闭环运行期间,患者模型 2 以连续的或指示的形式基于实际患者测量值 20 通过 21 而改造和更新。

在优选实施例中,控制单元 8 包括显示器 9 和一个或多个输入-输出系统 12 以用于使用者交互作用。此外,优选实施例包括药物数据库 10,药物数据库 10 包括待给药到患者的药物或药物的混合物的药物代谢动力学和药物效用动力学特征,特别是实现了控制设备 6 内侧的控制单元 8 和患者模型 2 的预设。药物效用动力学数据不仅包括治疗效果的特征的数据,而且包括关于副作用,特别是关于对于呼吸和心血管调节的动力学的影响的数据。在此优选实施例中,来自所述药物数据库 10 的这样的数据加载到控制设备 6 内用于随后的使用。

在优选实施例中,控制设备 6 补充以附加的安全性超驰,包括: a) 最小可容许动脉氧饱和度,其作为在违反的情况下立即停止药物给药的“硬”安全性超驰, b) 在效应室内的使用者可预先设定的最大和最小预测药物浓度,其作为“软”安全性超驰,当达到时浓度将维持,从而导致开环运行模式并通知使用者,和 c) 对于药物给药的输注速度(在静脉注射药物的情况中)、总药物剂量和关闭时间的限制。在优选实施例中,所有安全性信息和约束存储在安全性数据库 11 内,该数据库依附到控制设备 6。

在优选的实施例中,通过评估呼吸性酸中毒估计患者的呼吸状态。呼吸性酸中毒优选地通过量化血液内的二氧化碳含量来测量,或在另一个优选实施例中通过量化血液内的 pH 值来测量。这能够以多种方式进行,且这样获得信息,以输送与患者的呼吸状态相关的指示。

在优选实施例中,患者血液内的二氧化碳含量通过快速经皮二氧化碳

分压的测量值来测量。在另一个实施例中，患者血液内的二氧化碳含量通过二氧化碳的呼气末测量值来测量。所有这样的测量系统优选地补充以用于呼吸率的独立传感器，以用于感测系统内单个的故障情况的检测。

用于止痛的优选的药物为：阿片类药物，特别是阿芬太尼、芬太尼、瑞芬太尼和舒芬太尼。

呼吸抑制剂药物与非呼吸抑制剂止痛药物或镇静药物的混合物在其中观察到非典型呼吸抑制剂药物和/或二氧化碳敏感性的患者情况中是优选的。在优选的实施例中，非呼吸抑制剂药物是克他命。

图 2 示出了优选地使用阿片类药物瑞芬太尼用于止痛的效果和副作用与药物浓度的关系的图。瑞芬太尼自 20 世纪 90 年代中期使用，它主要地用于手术中止痛和清醒镇静。可获得的数据描述了瑞芬太尼的止痛和呼吸抑制剂潜能（由个人使用患者控制止痛（Schraag 等人，1998；Cortinez 等人，2005）和完整的浓度效果曲线，基于在个体内进行的利用对于呼吸抑制捕获的测量的  $\text{PaCO}_2$ （Bouillon 等人，2003）的对于呼吸抑制的多次观察，所打算获得的目标浓度）。在图 2 中示出的图具有：a) 在左侧纵坐标上的特定最大效果百分比，如在下文中所述，b) 在右侧纵坐标上的  $\text{CO}_2$  分压，单位为 [mmHg]，和 c) 在横坐标上的瑞芬太尼浓度，单位为 [ng/ml]。在图 2 中的图的数据轨迹上的图例如下：1) 在左侧纵坐标上：测量为经历充分的疼痛缓解的患者百分比的止痛（视觉模拟尺度  $< 3$ ，其中 0 意味着无疼痛，10 意味着最差可想象疼痛）。报道了 2.8 ng/ml 的  $\text{C}_{50}$ （实现一半效果所要求的浓度），斜率外插。在浸入式碎石机内的体外冲击波碎石（ESWL）期间获得数据。2) 也在左侧纵坐标上：在未受控  $\text{PCO}_2$  测量为每分通气量降低的百分比的呼吸抑制（临床情况；注意到伴随的高碳酸血症部分地抵消阿片类药物对每分通气量的影响）。3) 在横坐标上以垂直线表示的固定值： $\text{C}_{50}$  用于呼吸抑制，即在导致等高碳酸血症每分通气量的 50% 降低的效果位置处的瑞芬太尼浓度。注意到此值能够用于预测在未受控  $\text{PCO}_2$  的止痛和每分通气量，例如用于呼吸抑制的 1  $\text{C}_{50}$  产生明显的疼痛缓解（术后疼痛、腹部过程）和最小抑制剩余的通气。4) 在横坐标上以垂直线表示的固定值：在心的外科手术和整形外科患者操作患者控制止痛装置以实现充分的术后疼痛缓解中测量到的中间浓度。5) 在右侧纵坐标上： $\text{PCO}_2$  表达为以 mmHg 为单位的绝对值。

图 3 示出了优选地使用阿片类药物阿芬太尼用于止痛的效果和副作用

与药物浓度的关系的图。阿芬太尼自 20 世纪 80 年代后期使用，用于手术中和手术后止痛。可获得的数据描述了阿芬太尼的止痛和呼吸抑制剂潜能。由个人使用患者控制止痛(van den Nieuwenhuyzen 等人, 1997; Schraag 等人, 1999) 和完整的浓度效果曲线，基于在个体内进行的利用 PaCO<sub>2</sub> 捕获呼吸抑制 (Bouillon 等人, 1999) 的对于呼吸抑制的多次观察，所打算获得的目标浓度可获得。在图 3 中示出的图具有：a) 在左侧纵坐标上的特定最大效果百分比，如在下文中所述，b) 在右侧纵坐标上的 CO<sub>2</sub> 分压，单位为 [mmHg]，和 c) 在横坐标上的阿芬太尼浓度，单位为 [ng/ml]。在图 3 中的图中的数据轨迹的图例如下：1) 在左侧纵坐标上：测量为经历充分的疼痛缓解的患者百分比的止痛 (视觉模拟尺度 < 3, 其中 0 意味着无疼痛, 10 意味着最差可想象疼痛)。基于一般外科手术、妇科过程和整形外科过程的情况报道了 52 ng/ml 的 C<sub>50</sub>, 斜率外插。2) 也在左侧纵坐标上：在未受控 PCO<sub>2</sub>) 测量为每分通气量降低的百分比的呼吸抑制 (临床情况; 注意到伴随的高碳酸血症部分地抵消阿片类药物对每分通气量的影响)。3) 在横坐标上作为垂直线表示的固定值：C<sub>50</sub> 用于呼吸抑制，即在导致等高碳酸血症每分通气量的 50% 降低的效果位置处的阿芬太尼浓度。注意到此值能够用于预测在未受控 PCO<sub>2</sub> 的止痛和每分通气量，例如用于呼吸抑制的 1 C<sub>50</sub> 产生明显的疼痛缓解 (术后疼痛、腹部过程) 和最小地抑制了剩余的通气。4) 在横坐标上作为垂直线表示的固定值：在心的外科手术患者操作患者控制止痛装置以实现充分的疼痛缓解中测量到的中间浓度，固定值表示为横坐标上的垂直线。5) 在右侧纵坐标上：PCO<sub>2</sub> 表示为以 mmHg 为单位的绝对值。

图 4 示出了优选地使用普鲁泊福用于镇静的效果和副作用与药物浓度的关系的图。普鲁泊福自 20 世纪 80 年代后期使用，用于清醒镇静和提供麻醉。可获得的数据描述了普鲁泊福的止痛 (例如，脑电双频谱指数，即 EEG 导出的参数的压制 (Bouillon 等人, 2004, “Pharmacodynamic interaction...”) 和呼吸抑制剂潜能 (Bouillon 等人, 2004, “Mixed-effects modeling...”)。对于这些端点利用 PaCO<sub>2</sub> 来捕获呼吸抑制，可获得整个浓度效果曲线。在图 4 中示出的图具有：a) 在左侧纵坐标上的特定最大效果百分比，如在下文中所述，b) 在右侧纵坐标上的 CO<sub>2</sub> 分压，单位为 [mmHg]，和 c) 在横坐标上的普鲁泊福浓度，单位为 [ug/ml]。在图 4 中的图的数据轨迹的图例如下：1) 在左侧纵坐标上：测

量为脑电双频谱指数 (BIS™) 的下降的催眠, 脑电双频谱指数 (BIS™) 是 EEG 导出的用于催眠/镇静的替代端点。值 50 对应于外科麻醉, 值 60-75 对清醒镇静足够。2) 也在左侧纵坐标上: 在未受控 PCO<sub>2</sub> 测量为每分通气量降低的百分比的呼吸抑制。(临床情况; 注意到伴随的高碳酸血症部分地抵消了普鲁泊福对每分通气量的影响。3) 在横坐标上以垂直线表示的固定值: C50 用于呼吸抑制, 即在导致等高碳酸血症每分通气量的 50% 降低的效果位置处的普鲁泊福浓度。注意到此值能够用于预测在未受控 PCO<sub>2</sub> 的镇静和每分通气量, 例如用于呼吸抑制的 1 C50 产生充分的镇静和最小地的抑制了剩余的通气。4) 在右侧纵坐标上: PCO<sub>2</sub> 表达为以 mmHg 为单位的绝对值。

根据图 2 至图 4 且考虑到另外的统计变化, 在优选实施例中用于治疗效果的二氧化碳水平的设定点的范围是二氧化碳分压从 35 至 80mmHg, 优选地从 45 至 65mmHg, 且理想地从 48 至 55mmHg。这些值范围对于经皮获得二氧化碳水平是特别地有用的。然而, 也可以直接测量作为在靠近患者肺部处、甚至在患者插管内的气体的 CO<sub>2</sub>。待选择的值能够通过护理提供者调整。

对于具有如小外科手术到大外科手术所经历的中度到高度疼痛水平的麻醉情况, 优选的药物是普鲁泊福和瑞芬太尼的混合物。为最快恢复和最佳的治疗结果, 在瑞芬太尼和普鲁泊福之间的送药比优选地选择为使得在血浆或效果位置内维持固定的浓度范围, 其范围为 0.0015:1 到 0.0035:1。对于具有如小外科手术或要求另外的不适和/或焦虑缓解的诊断性介入所经历的低度到中度疼痛水平的镇静情况, 瑞芬太尼和普鲁泊福之间的优选的比例范围为 0.0002:1 到 0.0008:1。

控制设备适合于将所述关于呼吸状态的测量信号保持到预先确定的情况, 且因此为所述患者提供充分的镇静和/或止痛。如上所述, 这意味着优选地数据库 10 或使用者选择预先设定的设定点, 例如二氧化碳水平。此情况可以是控制曲线上的给定点, 其以常用的闭环控制系统控制, 其中反馈控制监测了系统。这样的从控制理论中已知的闭环控制系统也能够使用例如二氧化碳水平的低水平和高水平的间隔。这样的情况意味着以控制设备 6 连同如在图 1 中示出的另外的元件实现。

在优选实施例中, 所述连续系统模式实施为基于离散时间的系统, 或使用时间常数的指示的系统, 所述时间常数与基础的生理学系统时间常数

相关但优选地低于所述基础的生理学系统时间常数。对于所述药物和药物的混合物，和由所述药物导致的患者呼吸状态的改变，系统时间常数优选的范围为从1至60秒。因此，系统更新速度（例如，系统内部状态更新，药物输送单元更新，患者监测器读取）优选地选择在从1至60秒的相同的范围内，例如带有5秒的间隔、10秒的间隔或20秒的间隔。

在开环系统的优选实施例中，所述模型预测用于靶控输注（TCI，即尽可能快且不超过地达到预先设定的浓度的输注方法）。这意味着，根据图1，患者监测器装置4及因此的测量值20：a）不用于此实施例的一个形式或不提供在此实施例的一个形式中，或b）它们作为输入值使用在此实施例的另一个形式中。在此实施例的第一形式中，表达为基准呼吸的部分的呼吸的预测的呼吸抑制的水平用于限制输注速度，所述输注速度被计算以达到预先设定的血浆或效果位置浓度。在此实施例的第二形式中，相对于患者呼吸状态的实际测量值（20）用于通过呼吸模型来计算部分的呼吸。此数据然后用于限制输注速度，以实现预先设定的血浆或效果位置浓度。因此，在此优选实施例的两个形式中，最大接受的部分的呼吸的降低表示TCI方法中的输注速度限制因素，且可由护理提供者选择。在优选的实施例中，所述部分的呼吸的范围为基准呼吸的0.4至0.95，且理想地在基准呼吸的0.6至0.8的范围内。在这些实施例中，a）用于TCI算法的呼吸抑制剂药物的药物代谢动力学模型与b）其在呼吸上的药物效用动力学效果和c）带有二氧化碳动力学和动态学的呼吸模型的组合保证了尽可能快地到达预先选择的浓度，同时维持在安全水平的呼吸。

#### 参考数字

- 1 患者
- 2 患者模型处理器
- 3 药物输送单元
- 4 患者监测器装置
- 5 模型预测计算器
- 6 控制设备（虚线方框）
- 7 传感器单元
- 8 控制单元
- 9 显示器
- 10 药物数据库

- 
- 11 安全性数据库
  - 12 输入-输出系统
  - 20 患者测量值
  - 21 患者模型更新
  - 22 到患者的药物输送（例如，输注管线）
  - 23 药物输送的电子表示
  - 24 传感器信号
  - 25 电子模型表示
  - 26 模型预测的电子表示
  - 27 电子送药通信



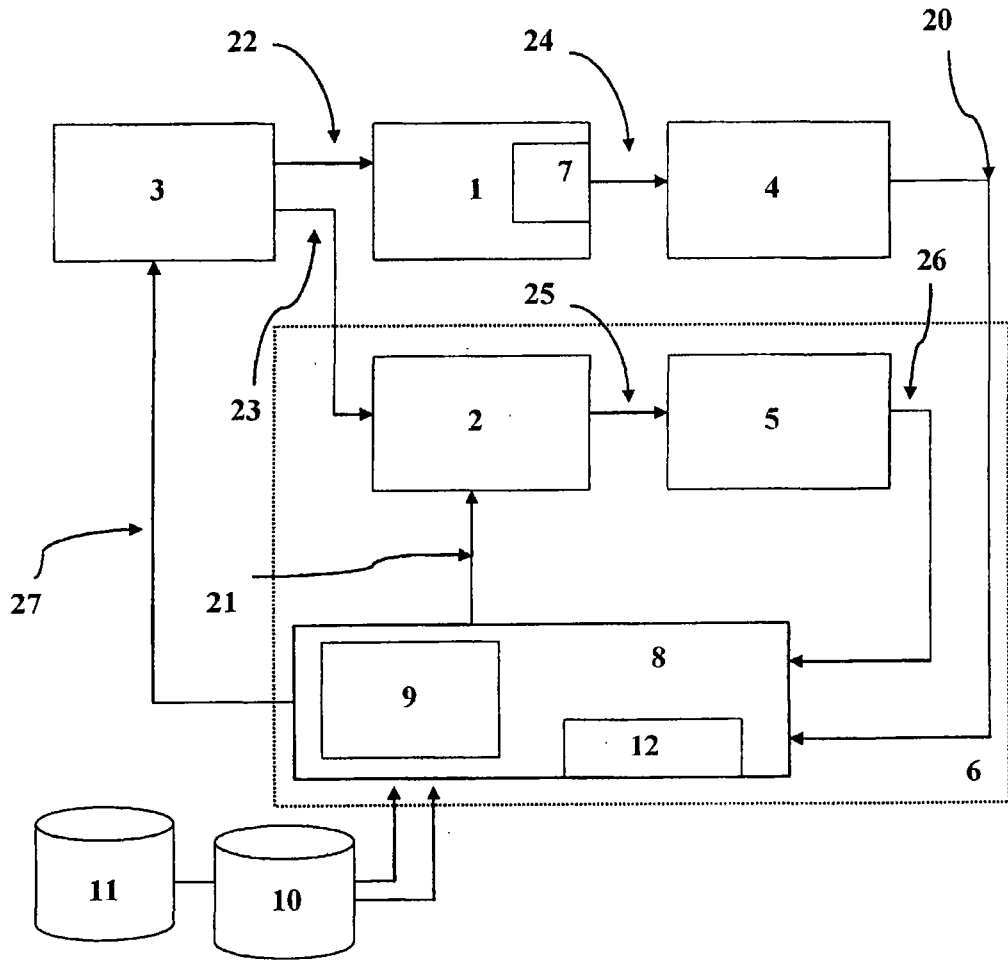


图 1

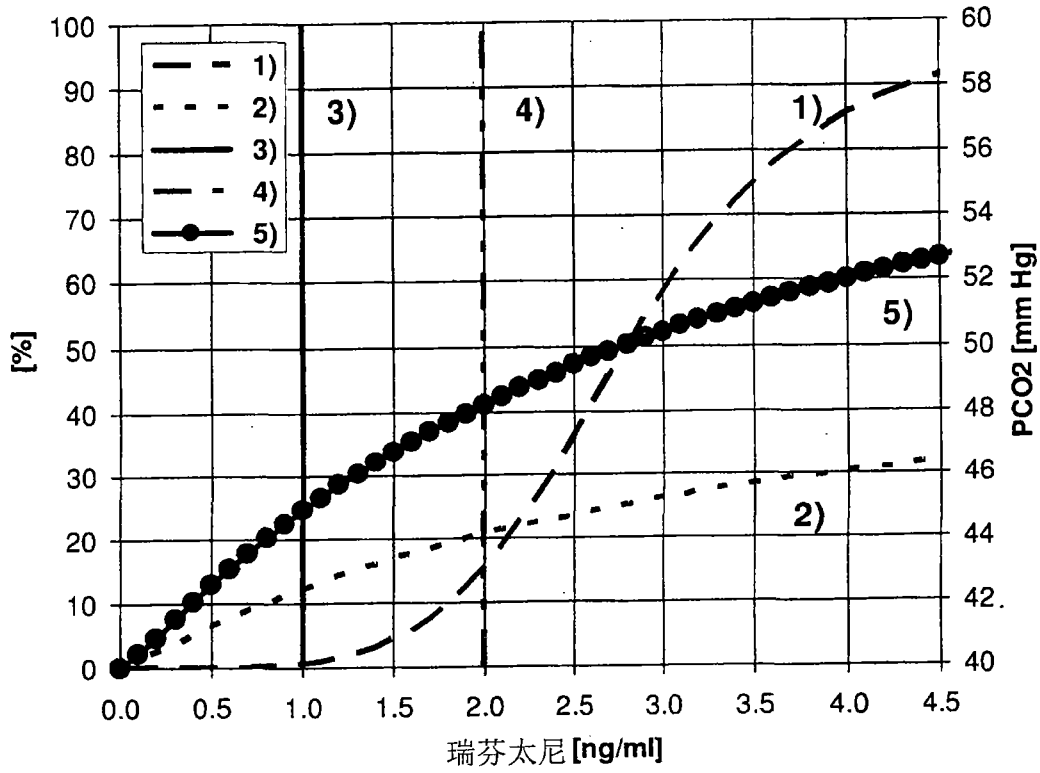


图 2

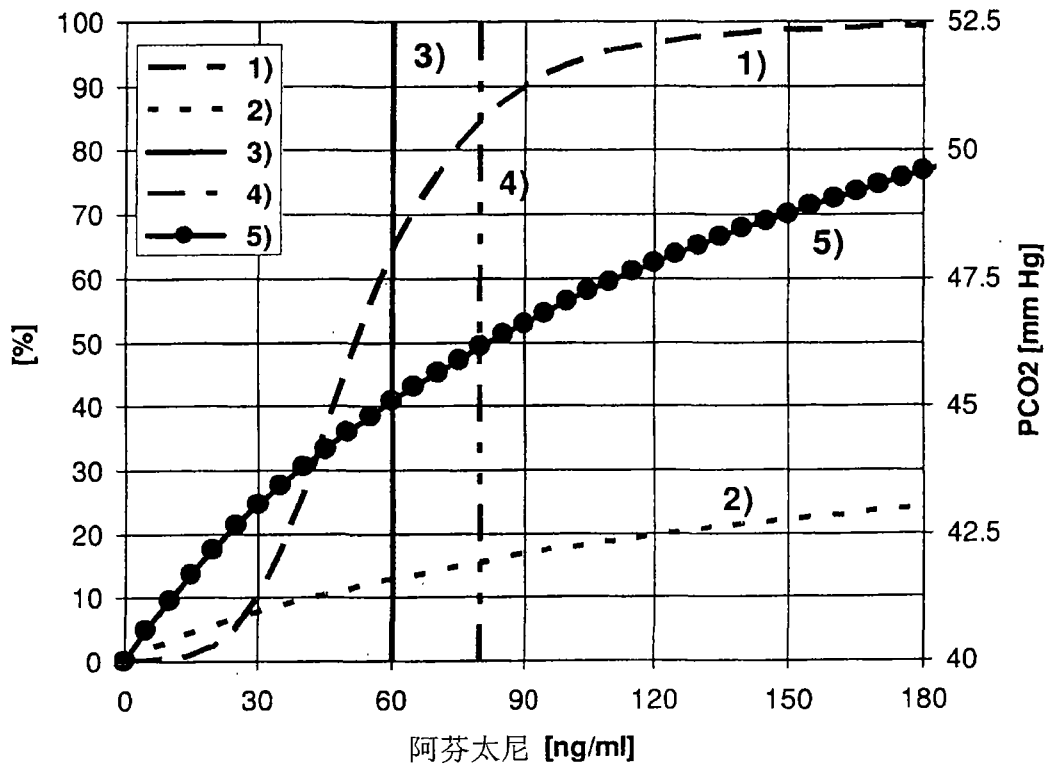


图 3

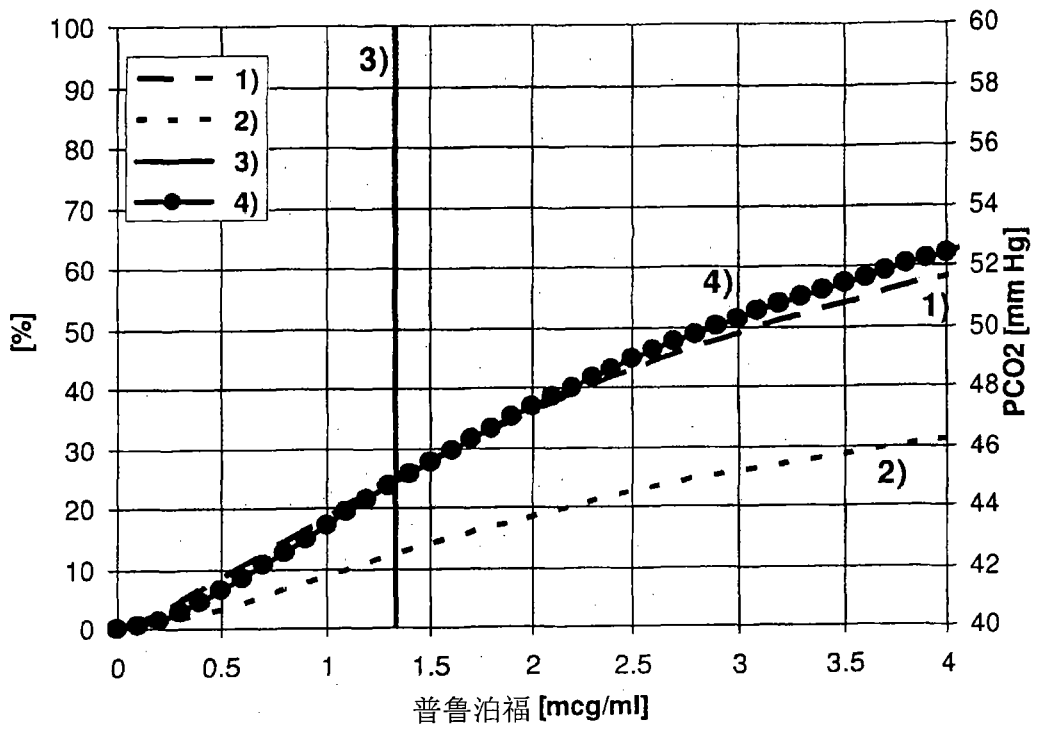


图 4