

[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 200580027250.3

[51] Int. Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/04 (2006.01)

A61M 1/00 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年8月29日

[11] 公开号 CN 101026992A

[22] 申请日 2005.6.9

[21] 申请号 200580027250.3

[30] 优先权

[32] 2004.7.7 [33] US [31] 10/886,322

[86] 国际申请 PCT/US2005/020316 2005.6.9

[87] 国际公布 WO2006/016953 英 2006.2.16

[85] 进入国家阶段日期 2007.2.12

[71] 申请人 伊西康内外科公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 詹姆斯·F·马丁

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

代理人 朱海波

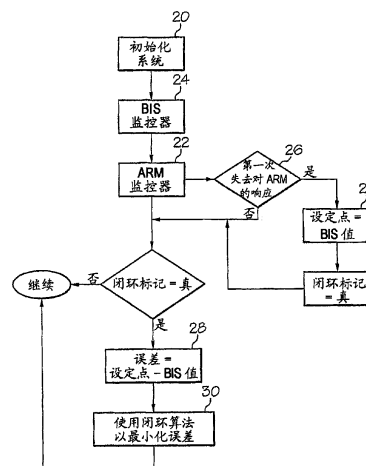
权利要求书 3 页 说明书 8 页 附图 3 页

[54] 发明名称

脑电双频指数闭环麻醉剂输送

[57] 摘要

一种用于输送镇静药物的方法，包括：施用患者药物，同时请求患者对指示作出响应；监控患者的 BIS 值；使患者达到不能在预定响应时间内对请求作出响应的麻醉级别；并确定与对应于失去响应的麻醉级别相符的 BIS 值。



1. 一种用于输送镇静药物的方法，包括步骤：
提供至少一个用于注射镇静药物并用于测量患者麻醉深度指数的装置；
开始施用患者镇静药物，同时请求所述患者对指示作出响应；
监控患者的麻醉深度指数；
使所述患者达到该患者不能在预定响应时间内对所述请求作出响应的麻醉级别；和
确定与所述患者不能响应的麻醉级别相符的麻醉深度指数值。
2. 根据权利要求1所述的方法，其中所述请求由自动响应监控系统（ARM）产生。
3. 根据权利要求2所述的方法，其中使所述患者达到该患者不能对自动响应监控系统作出响应的麻醉级别。
4. 根据权利要求3所述的方法，其中自动响应监控系统包括：
控制器，其产生需要所述患者作出预定响应的请求，并分析所述患者针对所述需要预定响应的请求而产生的响应；和
响应测试设备，包括：
请求组件，其将所述控制器产生的请求传送给所述患者；和
响应组件，其由所述患者使用以产生所述响应并将所述响应传送给所述控制器，
其中所述请求组件和所述响应组件中的至少一个组件在所述控制器和所述患者之间传送所述请求和所述响应中的至少一个。
5. 根据权利要求2所述的方法，还包括步骤：将与所述患者不能响应的麻醉级别相符的麻醉深度指数值建立为麻醉深度指数设定点；并继续施用所述患者药物，同时监控所述患者的相对于所述麻醉深度指数设定点的麻醉深度指数值。
6. 根据权利要求5所述的方法，还包括步骤：通过改变相对于与

所述患者不能响应的麻醉级别相符的麻醉深度指数值的麻醉深度指数设定点，改变所述患者的麻醉级别。

7. 根据权利要求 1 所述的方法，其中开始施用所述患者药物的步骤包括基于注射速率逐渐增大的注射速率曲线来注射药物。

8. 根据权利要求 1 所述的方法，其中开始施用所述患者药物的步骤包括基于注射速率逐渐减小的注射速率曲线来注射药物。

9. 根据权利要求 1 所述的方法，其中开始施用所述患者药物的步骤包括基于注射速率恒定的注射速率曲线来注射药物。

10. 根据权利要求 1 所述的方法，其中开始施用所述患者药物的步骤包括基于注射速率以恒定速率增大的注射速率曲线来注射药物。

11. 根据权利要求 1 所述的方法，其中开始施用所述患者药物的步骤包括基于注射速率以非恒定速率增大的注射速率曲线来注射药物。

12. 根据权利要求 6 所述的方法，其中继续施用药物的步骤是基于所述患者的麻醉深度指数值和麻醉深度指数设定点之间的差来调节的。

13. 根据权利要求 5 所述的方法，其中继续施用药物的步骤与监控所述患者的相对于麻醉深度指数设定点的麻醉深度指数值的步骤以闭环方式进行。

14. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述麻醉深度指数是脑电双频指数。

15. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述麻醉深度指数基于听觉诱发电位。

16. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述麻醉深度指数是麻醉深度监测仪指数。

17. 一种药物输送设备，包括：

自动响应监控系统（ARM）；

麻醉深度指数监控设备，用于在输送镇静药物期间监控患者的麻醉深度指数值；和

镇静药物注射装置。

18. 根据权利要求 17 所述的设备，其中自动响应监控系统包括：

控制器，其产生需要所述患者作出预定响应的请求，并分析所述患者针对所述需要预定响应的请求而产生的响应；和

响应测试设备，包括：

请求组件，其将所述控制器产生的请求传送给所述患者；和

响应组件，其由所述患者使用以产生所述响应并将所述响应传送给所述控制器，

其中所述请求组件和所述响应组件中的至少一个组件在所述控制器和所述患者之间传送所述请求和所述响应中的至少一个。

19. 根据权利要求 17 所述的设备，其中通过与所述患者不能对自动响应监控系统作出响应的麻醉级别相符的麻醉深度指数值确定麻醉深度指数设定点，并且所述注输装置施用所述患者药物，同时麻醉深度指数监控装置监控所述患者相对于所述设定点的麻醉深度指数值。

20. 根据权利要求 19 所述的设备，其中通过改变相对于与所述患者不能对自动响应监控系统作出响应的麻醉级别相符的麻醉深度指数值的所述设定点，来调节所述注输装置以改变所述患者的麻醉级别。

21. 根据权利要求 19 所述的设备，其中所述注输装置和所述麻醉深度指数监控装置在闭环中。

22. 根据权利要求 17 所述的设备，其中所述麻醉深度指数监控设备是 BIS 监控装置。

23. 根据权利要求 17 所述的设备，其中所述麻醉深度指数监控设备是听觉诱发电位装置。

24. 根据权利要求 17 所述的设备，其中所述麻醉深度指数监控设备是麻醉深度监测仪装置。

脑电双频指数闭环麻醉剂输送

技术领域

本发明涉及镇静药物输送，并且更特别地涉及闭环的镇静药物输送。

背景技术

已经提出了多种多样的自动输送系统用来施用药物，即诸如用于完成麻醉的麻醉剂、镇静剂和止痛剂之类的药物。这些系统的范围从依赖于麻醉药物的药物动力学模型来控制输送的“开环”系统直至依赖于麻醉深度的测量来控制输送的“闭环”系统。这里用到的术语“麻醉”，指的是通过镇静药完成的安眠和无痛的连续统一体，并且范围从无焦虑到一般的麻醉。这里用到的术语“镇静药物”，指的是麻醉师在引入镇静或麻醉时使用的药物的种类，包括安眠药、止痛剂和类似的药物。

在 Absalom A.、 Sutcliffe N.和 Kenny G.的“Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia (使用脑电双频指数的闭环麻醉控制：对在组合的全身和局部麻醉状态下经历大多数的整形外科手术的患者的表现评估)”

(Anesthesiology, 第 96 (1) 期, 第 67-73 页, 2002 年 1 月) 中描述了一个“闭环”系统，该系统使用脑电双频指数 (BIS) 作为麻醉深度的测量值，BIS 是一个经连续处理的 EEG (脑电图) 参数，其在镇静药物施用期间测量脑功能的状态。BIS 是量化的 EEG 分析技术，已经开发出来供麻醉期间使用。EEG 的脑电双频分析测量 EEG 的各个频率之间相位和功率关系的一致性。该指数由功率谱分析和时域分析得出。

尽管 BIS 提供了适当的群体镇静和麻醉值，可是患者与患者之间存

在显著差异。BIS 指数是 0 到 100 之间的一个数值，其与在镇静药物施用期间的重要临床结束点成比例相关。数值 100 代表一种清醒的临床状态，而数值 0 表示一种等电位的 EEG。在 BIS 值为 60 时，通常患者有意识的可能性很低。BIS 值与患者血浆中的药物浓度级别成反比，也就是 BIS 值越低，患者体内的药物浓度越高，而 BIS 值越高，患者体内的药物浓度越低；但是，在患者与患者之间每个 BIS 谱有明显的变化。作为结果，对个体的患者使用 BIS 谱模型来估计麻醉深度是不可靠的。因此，需要针对每个患者单独地调整 BIS，以使其与患者的麻醉深度相关并估计患者的麻醉深度，从而使输送镇静药物系统形成“闭环”。

所以，在 3 项独立的研究中（参见 Leslie K.、Absalom A.和 Kenny G.的“Closed loop control of sedation for colonoscopy using Bispectral Index（使用脑电双频指数的结肠镜检查的镇静闭环控制）”，Anesthesia, 第 57（7）期，第 693-697 页，2002 年 7 月；Absalom A.、Sutcliffe N.和 Kenny G.的“Closed-loop control of anesthesia using Bispectral Index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia（使用脑电双频指数的闭环麻醉控制：对在组合的全身和局部麻醉状态下经历大多数的整形外科手术的患者的表现评估）”，Anesthesiology, 第 96（1）期第 67-73 页，2002 年 1 月；以及 Absalom A.和 Kenny G.的“Closed-loop control of propofol anesthesia using Bispectral index: performance assessment in patients receiving computer-control propofol and manually controlled remifentanil infusion for minor surgery（使用脑电双频指数的闭环异丙酚麻醉控制：对接受适于小型外科手术的计算机控制的异丙酚和手动控制的瑞芬太尼的注射的患者的表现评估）”，Br.J.Anaesthesia, 第 90（6）期，第 734-741 页，2003 年 6 月），使用手动滴定镇静而首先使患者的个体 BIS 值与个体的镇静级别相关。然后，基于手动获得的 BIS 值，确定一个设定点 BIS 值，并开始闭环控制。这一过程仅在研究环境中是可行的，但在临床环境下不能被接受，因为个体的 BIS 值与个体的麻醉级别的相关是耗费时间的。因此，理想的是提供一种在工作环境中有效地

针对个体患者调整 BIS 值的方法。S.D Kelly 的监控在麻醉和镇静期间的意识级别，提供了对 BIS 和 BIS 如何工作的详细的说明，可在 <http://www.aspectmedical.com> 在线获得。

发明内容

本发明的第一个实施例提供了一种用于输送镇静药物的方法，包括步骤：施用患者镇静药物，同时请求患者对指示作出响应；监控患者的 BIS 值；使患者达到该患者对请求不能响应或响应迟缓的麻醉级别；确定与患者对请求不能响应或响应迟缓的麻醉级别相符的 BIS 值；以及建立一个 BIS 设定点。开始闭环镇静药物输送以将患者的 BIS 值保持在设定点上。

本发明的第二个实施例提供了一种药物输送设备，其具有：自动响应监视系统(ARM)；脑电双频参数(BIS)监控设备，用于在输送镇静药物期间监控患者的 BIS 值；和镇静药物注射装置。

本发明其它实施例、目的、特点和优势，在阅读具体实施方式、附图和附加的权利要求后对于本领域普通技术人员来说将变得很明显。

附图说明

图 1 是示出根据本发明的一个实施例的镇静药物输送系统的框图；
图 2 是示出根据本发明的一种方法的流程图；以及
图 3 是自动响应监控系统的示图。

具体实施方式

本发明的一个实施例提供了一种闭环镇静药物输送系统，其中通过将 BIS 特点和自动响应监控系统 (ARM) 的患者特定特点结合起来校准设定点，从而在镇静药物输送时形成“闭环”。作为选择，可以用其他用于指示麻醉深度的系统替换根据本发明的 BIS，例如，麻醉深度监测仪和各种听觉诱发电位 (AEP) 装置。

ARM 本身是对响应度(也就是患者响应或者不响应)的二元测量。

ARM 通过识别由中度麻醉到深度麻醉的转变，而能够在在一个镇静药物输送系统中扮演一个完整的角色。但是，因为它是一个二元测量，所以不能提供关于患者在失去响应之后的麻醉深度的足够信息。因为患者失去了响应度，所以单独的 ARM 不能被用来提供一个闭环的镇静药物输送系统。然而，ARM 可以和 BIS（或其它麻醉深度指数）结合使用来有效的确定患者的麻醉级别并在镇静上形成“闭环”。

BIS 已被用来测量镇静药物（例如麻醉剂等）在脑部效果的改变，并且更特别地被用来测量患者的催眠状态。BIS 监控器可从地址为 141 Needham Street, Newton, MA 02464 的 Aspect Medical System 公司购买。当一个患者服用越多的镇静剂时，BIS 值越低，而当一个患者服用越少镇静剂时，BIS 值越高。患者的 BIS 值反映了患者对药物的反应。在施用同样剂量的药物时，较敏感的患者相对于较不敏感的患者在 BIS 值上将表现出更大的减少量。这样，BIS 可以测量患者的相对镇静级别；但是，患者对药物的敏感性的较大可变性使得不能单独使用 BIS 来确定患者的麻醉级别（甚至在具有相似体质的患者中也是如此）。这样，一般地，提出一个使 BIS 范围与个体的麻醉级别相关的大众人群的 BIS 模型是不可行的。BIS 应当与个体患者相关以确定患者的麻醉级别。这通过使患者对 ARM 的响应与患者个体的 BIS 值相关而完成，以便更准确地确定患者的麻醉级别，并更进一步的帮助建立针对患者的设定点或目标麻醉级别。

使用 ARM 来估计患者的麻醉级别的方法在 2003 年 9 月 29 日提交的序列号为 No.10/674, 160 的美国专利申请中有所记述，在此通过参考包含其内容。如在该申请中所描述，数种方法和设备可以用于使用 ARM 来监控患者的麻醉级别。简言之，ARM 是一种患者响应系统，该响应系统为了接收患者响应而向患者发送各种请求，然后分析患者对请求的响应。通过分析患者的响应，可以确定患者的麻醉级别。患者也可能达到不再对 ARM 作出响应的麻醉级别，或达到患者不能在预定的时间段内响应的麻醉级别。几种不同的标准被用于确定患者被认为对 ARM 失去响应时的结束点。例如，如在上述的申请中讨论的，在患者不能在请

求发送到患者之后的一段确定的时间段内作出响应的时候,可能发生失去 ARM 响应的情况。在患者的响应没有达到最小门限响应级别时,可能发生失去 ARM 响应的情况。这样,临床医生可以确定患者在哪个点失去对 ARM 的响应。尽管确定何为失去 ARM 响应的标准是由临床医生选择的,但患者被判断对 ARM 失去响应的点总是与需要该特定点的患者的 BIS 值相关的。通过这样做,使 BIS 与个体患者相关。

图 1 是一组根据本发明的一个实施例的镇静药物输送系统 10 的框图。系统 10 包括 BIS 监控器 12、控制器 14、ARM 系统 16 和注输装置 18。注输装置 18 是一个经由控制器 14 控制的自动注输泵。在这里用到的术语“控制器”,既包括执行所公开功能的单一逻辑装置又包括执行所公开功能的逻辑装置的任意组合。根据本发明的一个实施例,控制器 14 评价 BIS 监控器的输出,并指示注输装置 18 基于 BIS 监控器 12 的输出及其与由 ARM 系统 16 建立的 BIS 设定点的关系而继续输送镇静药物。

一种根据本发明的一个实施例的方法用图表示为图 2 中的流程图。为开始镇静,在步骤 20 中临床医生通过用患者相关信息(例如名字、年龄和体重等等)对控制器 14 进行编程来初始化系统。基于该输入,控制器 14 将选择或计算针对患者的一种注输形式或速率,或临床医生设定药物注输速率。一种其中控制器 14 基于负荷剂量建立注输速率的方法的实例被记述在以题目“Dosage Control For Drug Delivery System (用于药物输送系统的剂量控制)”(律师存档号 451231-00049)提交的共同转让的美国专利申请中。

在如步骤 20 所示由临床医生对系统进行初始化后,注输装置 18 以恒等注输速率开始输送,并且控制器 14 发信号给 BIS 监控器 12,以便在步骤 24 中开始监控患者的 BIS 指数,同样发信号给 ARM 系统 16,以便在步骤 22 中开始请求来自患者的响应。在步骤 26 中,ARM 系统监控患者对其请求的响应。这个装置保持“开环”,以所选择的恒等注输速率输送并监控 BIS 和 ARM,直到患者不能响应预定数目的请求(例如,1 到 3 次)或不能在一个预定响应时间(例如,预定的几秒)内响

应而失去 ARM 响应。随后 ARM 系统发信号给控制器 14 以通知已经失去对 ARM 的响应，并且装置转换为“闭环”模式，调节注射速率，尝试最小化误差（即，设定点和测量的 BIS 值之间的差）。当装置处于闭环模式时，可以使用各种已知的闭环算法。

控制器 14 从 BIS 监控器 12 接收 BIS 值，并将患者在失去对 ARM 的响应的那个点的 BIS 指数用做设定点（参看步骤 27），基于该设定点，在步骤 28 中控制器 14 监控进一步的药物注射。根据外科手术过程的性质，设定点可能不是基于该点本身的 BIS 指数，而可能基于一个偏离它的 BIS 值。例如，如果过程不需要深度麻醉，那么设定点可以是高于患者对 ARM 失去响应的点的几个点。同样地，如果过程需要更深度的麻醉（举例来说，全身麻醉），那么设定点可以是低于患者对 ARM 失去响应的点的几个点。

在 BIS 设定点建立之后，控制器 14 在 BIS 监控器 12 的输出和 BIS 设定点（参看步骤 28）之间产生了一个误差。然后在步骤 30 中使用闭环算法将误差最小化。闭环算法的作用可能依赖于镇静药物、过程的性质和患者的特征。例如，如果患者的 BIS 指数远大于设定点，那么控制器会增大注射速率。另一方面，如果患者的 BIS 远小于设定点，那么控制器会停止（或减慢）药物注射。本发明也不限于只单独基于 BIS 监控的注射速率控制，而是可以使用其中使用 BIS 指数比较或使用对 ARM 的响应或者两者都用的系统。

图中示出了 ARM 如何工作的实例。图 3 说明了一个知觉镇静系统 100，包括控制器 102 和响应测试设备 104。控制器 102 产生一个需要来自患者 106 的预定响应的请求，并分析患者 106 产生的对请求的至少一个响应，来确定患者 106 的镇静级别。响应测试设备 104 包括请求组件 108 和响应组件 110。请求组件 108 将由控制器 102 产生的请求传送给患者 106。患者 106 使用响应组件 110 产生响应并将该响应传送给控制器 102。在这里特别有用的响应组件的例子，是如 2003 年 9 月 29 日提交的题目为“Response Testing for Conscious Sedation Involving Hand Grip Dynamics（包含手握动力学的知觉镇静响应测试）”、序列号为 No.

10/674,160 的共同所有美国专利申请中详细描述的一种手握组件。响应组件包括一个感应患者对请求作出的手握响应的动态变量的手具，并将该动态变量传送给控制器，该控制器至少分析该动态变量以确定患者的麻醉级别。

使用 ARM 的方法包括：对患者应用针对预定响应的激励或请求；指示患者对激励进行响应；监控患者对激励的响应；并且重复这些步骤直到患者对 ARM 失去响应。同时，与患者的麻醉级别相关联的患者的个体 BIS 值也被监控。患者对 ARM 失去响应时的 BIS 值被记录并用于校准个体患者的 BIS 值。在优选的实施例中，患者对 ARM 失去响应的 BIS 值被用做维持患者麻醉级别的 BIS 设定点。然而，根据医师的判断，患者的 BIS 设定点可以增大或减小。在患者身上完成或维持一个期望的效果常常是一个药剂输送系统的目的。这种期望的效果或效果的级别被称作设定点。优选地，在维持麻醉期间尽可能接近地靠近和维持由麻醉医师或其他健康护理专业人员指定的设定值。

通过整合上述 ARM 系统和与 BIS 相关联的特点，BIS 可以调整到个体患者，并且能够建立设定值，从而在镇静药物输送系统上形成闭环。

在本发明的一个实施例中，施用患者药物直到失去 ARM 响应。这可以通过逐渐增大注输速率实现。例如，系统逐渐增大药物注输速率，以 $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 开始，并每 60 秒使速率提高 $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ，直到患者对 ARM 失去响应超过三次连续抽样（也就是，患者对三次连续 ARM 请求失去响应）。在这一点，三次连续抽样的平均 BIS 值被用做闭环控制器的设定点。该 BIS 值（即 BIS 设定点）对应于在过程中患者应该被维持在的目标麻醉级别。

在使患者对 ARM 失去响应时注输速率可以基于各种注输速率曲线操作。类似地，根据年龄、健康状态和患者的其他特点，不同的结束点可以被用于定义失去 ARM 响应。例如，注输泵可以以固定速率或固定斜率增加注输速率。其也可以是一个变化的斜率，或者开始很高并且具有一个负的斜率，只要患者能安全且快速地（优选地，在 5 分钟之内）达到失去 ARM 响应的状态。一旦 BIS 值被确定达到患者对 ARM 失去

响应度的范围，就建立一个 BIS 设定点，同时镇静药物输送系统在过程的剩余部分将期望的麻醉级别维持在这个 BIS 设定点上。如果临床医生在稍后的过程中想要一个不同的麻醉级别，那么他可以通过改变 BIS 设定点来实现。例如，如果临床医生为了过程的一个更敏感的方面而想要一个更深的麻醉级别，临床医生可以降低 BIS 设定点。但是，用户将可以调整已经由 ARM 调整到特定患者的 BIS 值，而不是盲目地将一个群体 BIS 值设定为设定点。从而，临床医生能通过患者对 ARM 的响应与患者的 BIS 值的整合，在镇静药物输送系统上形成闭环。反之，以前，只使用单独的 ARM 系统，不可能确定患者的麻醉深度，不过，通过将患者的麻醉级别保持在或靠近患者对 ARM 失去响应时的 BIS 值，可以避免过度镇静。

本发明的第二个实施例提供了一种药物输送设备，其具有：自动响应监视系统（ARM）；脑电双频指数（BIS）监控设备，其在镇静药物输送期间监控患者的 BIS 值；和镇静药物注输装置。

尽管针对特定的实施例（特别是使用 BIS 作为麻醉深度指数的实施例）示出和描述了本发明，但是，在阅读和理解说明书和附加的权利要求之后，等效和修改对本领域普通技术人员来说是很明显的。本发明包括所有这样的等效和修改，并且本发明仅被权利要求的范围限制。例如，可以用任何能够提供麻醉指数的装置来代替 BIS，包括但不限于，Narcotrend（麻醉深度监测仪）和各种 AEP（听觉诱发电位监测仪）装置。

在相关部分中所引用的所有文献在此通过参考的方式包括在内。对任何文件的引用不应被理解为承认这些文件是关于本发明的现有技术。

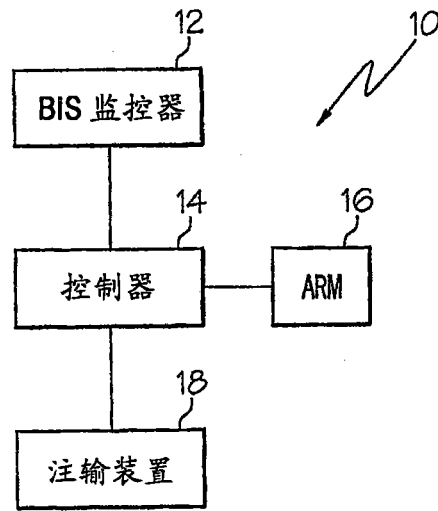


图 1

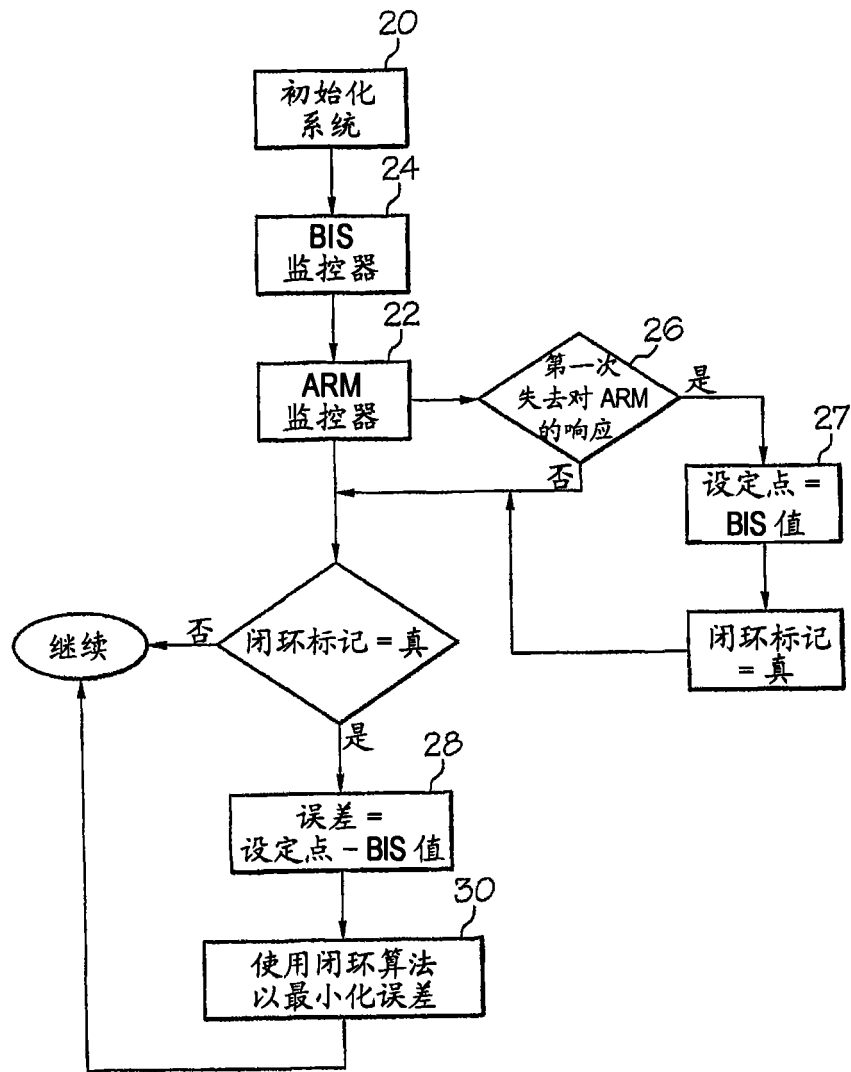


图 2

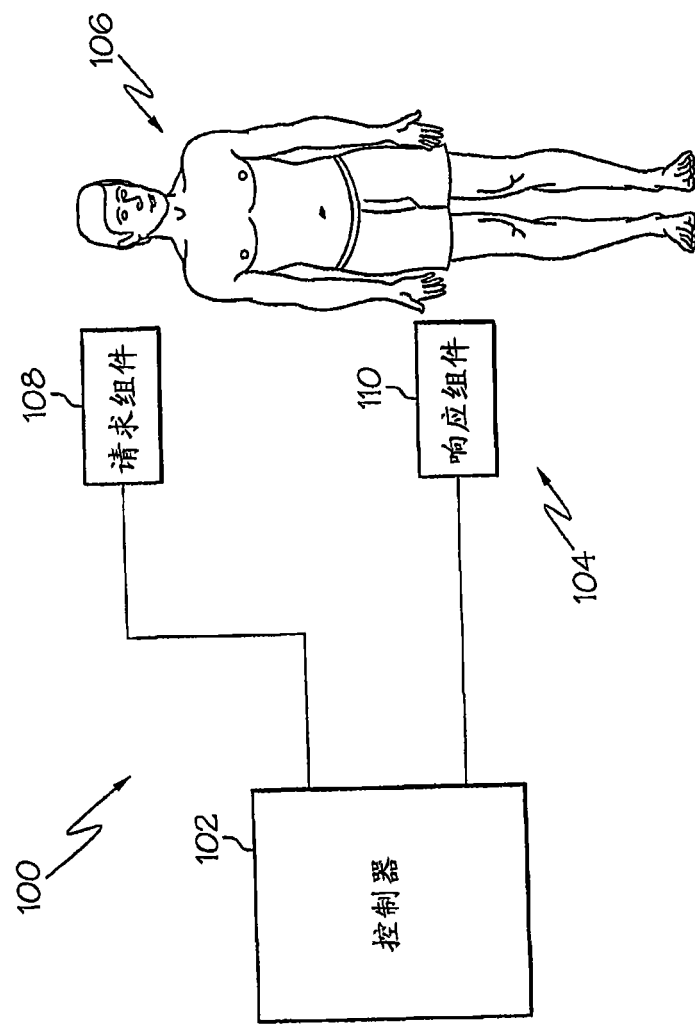


图 3

专利名称(译)	脑电双频指数闭环麻醉剂输送		
公开(公告)号	CN101026992A	公开(公告)日	2007-08-29
申请号	CN200580027250.3	申请日	2005-06-09
[标]申请(专利权)人(译)	伊西康内外科公司		
申请(专利权)人(译)	伊西康内外科公司		
当前申请(专利权)人(译)	伊西康内外科公司		
[标]发明人	詹姆斯F马丁		
发明人	詹姆斯·F·马丁		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/04 A61M1/00 A61M31/00		
CPC分类号	A61M5/1723 A61B5/4821 A61B5/486 A61B5/4839		
代理人(译)	朱海波		
优先权	10/886322 2004-07-07 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种用于输送镇静药物的方法，包括：施用患者药物，同时请求患者对指示作出响应；监控患者的BIS值；使患者达到不能在预定响应时间内对请求作出响应的麻醉级别；并确定与对应于失去响应的麻醉级别相符的BIS值。

