

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103209723 A

(43) 申请公布日 2013.07.17

(21) 申请号 201180048792.4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011.09.15

A61M 5/142 (2006.01)

(30) 优先权数据

61/382,945 2010.09.15 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013.04.08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/SG2011/000314 2011.09.15

(87) PCT申请的公布数据

W02012/036636 EN 2012.03.22

(71) 申请人 新加坡保健服务集团有限公司

地址 新加坡新加坡市

(72) 发明人 谢忠兴

(74) 专利代理机构 北京德琦知识产权代理有限

公司 11018

代理人 康泉 宋志强

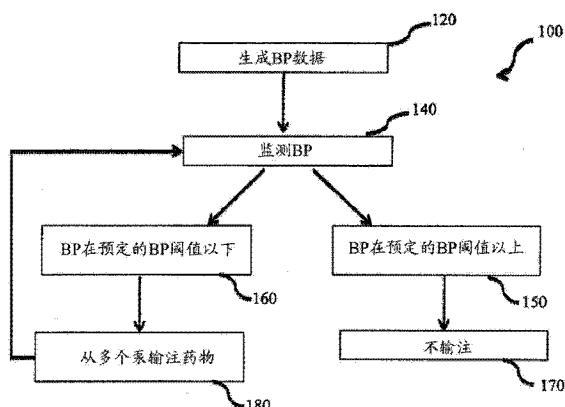
权利要求书2页 说明书10页 附图5页

(54) 发明名称

用于控制血压的药物输注系统和方法

(57) 摘要

提供涉及控制对象血压的方法的各个实施例，该方法包括：生成指示对象血压的血压数据；根据血压数据控制多个泵来将药物输注至对象内，其中多个泵中的每个泵适合于将多种不同药物之一输注至对象内，并且其中多种不同药物中的每种药物对对象血压具有特定的影响；其中根据血压数据控制多个泵，使得将使对象的血压稳定的药物混合物输注至对象内。



1. 一种控制对象的血压的方法,包括:

生成指示所述对象的血压的血压数据;

根据所述血压数据控制多个泵来将药物输注至所述对象内,其中所述多个泵中的每个泵适合于将多种不同药物之一输注至所述对象内,并且其中所述多种不同药物中的每种药物对所述对象的血压具有特定的影响;

其中根据所述血压数据控制所述多个泵,使得将使所述对象的血压稳定的药物混合物输注至所述对象内。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中如果血压下降至预定的血压阈值以下,则控制所述多个泵来将药物输注至对象内。

3. 如权利要求 2 所述的方法,其中所述预定的血压阈值在正常血压的 90% 以下。

4. 如权利要求 1 至权利要求 3 中任一项所述的方法,其中生成反映所述对象的心率的心率数据,并且其中根据所述心率控制所述多个泵。

5. 如权利要求 1 至权利要求 4 中任一项所述的方法,其中如果所述对象的心率超过预定的心率阈值,则控制所述多个泵中的第一泵来将第一药物输注至所述对象内。

6. 如权利要求 1 至权利要求 5 中任一项所述的方法,其中如果所述对象的心率下降至所述预定的心率阈值以下,则控制所述多个泵中的第二泵来将第二药物输注至所述对象内。

7. 如权利要求 4 至权利要求 6 中任一项所述的方法,其中所述预定的心率阈值在 60 跳每分钟以下。

8. 如权利要求 5 至权利要求 7 中任一项所述的方法,其中所述第一药物是苯肾上腺素。

9. 如权利要求 6 至权利要求 8 中任一项所述的方法,其中所述第二药物是麻黄碱。

10. 如权利要求 2 至权利要求 9 中任一项所述的方法,其中以规则的时间间隔持续将药物输注至所述对象内,直至血压超过血压阈值。

11. 如权利要求 10 所述的方法,其中所述规则的时间间隔在 15 秒和 30 秒之间。

12. 如权利要求 8 至权利要求 11 中任一项所述的方法,其中以规则的时间间隔以约 0.01mg 至 0.2mg 或 0.025mg 之间的剂量注射苯肾上腺素。

13. 如权利要求 9 至权利要求 12 中任一项所述的方法,其中以规则的时间间隔以约 0.5mg 至 4mg 或 2mg 之间的剂量注射麻黄碱。

14. 如权利要求 1 至权利要求 13 中任一项所述的方法,其中实时地收集所述血压数据。

15. 如权利要求 4 至权利要求 14 中任一项所述的方法,其中实时地收集所述心率数据。

16. 如权利要求 1 至权利要求 15 中任一项所述的方法,其中使用光传感器收集所述血压数据。

17. 如权利要求 16 所述的方法,其中所述光传感器被集成到适合于向所述对象施加机械压力的袖带中。

18. 一种控制对象的血压的系统,包括:

血压数据生成单元,适合于生成指示所述对象的血压的血压数据;

多个泵,其中所述多个泵中的每个泵适合于将多种不同药物之一输注至所述对象内,所述多种不同药物中的每种药物对所述对象的血压具有特定的影响;

控制单元,适合于根据所述血压数据控制所述多个泵来将使所述对象的血压稳定的药

物混合物输注至所述对象内。

19. 如权利要求 18 所述的系统, 其中如果血压下降至预的定血压阈值以下, 则控制所述多个泵, 使得将药物输注至所述对象内。

20. 如权利要求 19 所述的系统, 其中所述预定的血压阈值下降至正常血压的 90% 以下。

21. 如权利要求 18 至权利要求 20 中任一项所述的系统, 进一步包括 :

心率数据生成单元, 适合于生成反映所述对象的心率的心率数据, 其中所述控制单元根据所述心率数据控制所述多个泵。

22. 如权利要求 18 至权利要求 21 中任一项所述的系统, 其中所述控制单元适合于 :

如果所述对象的心率超过预定的心率阈值, 则控制所述多个泵中的第一泵来将第一药物输注至所述对象内。

23. 如权利要求 18 至权利要求 22 中任一项所述的系统, 其中所述控制单元适合于 :

如果所述对象的心率下降至所述预定的心率阈值以下, 则控制所述多个泵中的第二泵来将第二药物输注至所述对象内。

24. 如权利要求 21 至权利要求 23 中任一项所述的系统, 其中所述预定的心率阈值下降至 60 跳每分钟以下。

25. 如权利要求 22 至权利要求 24 中任一项所述的系统, 其中所述第一药物是苯肾上腺素。

26. 如权利要求 23 至权利要求 25 中任一项所述的系统, 其中所述第二药物是麻黄碱。

27. 如权利要求 19 至权利要求 26 中任一项所述的系统, 其中所述控制单元适合于 : 引起以规则的时间间隔将药物注射至所述对象内, 直至血压超过血压阈值。

28. 如权利要求 27 所述的系统, 其中所述规则的时间间隔在 15 秒和 30 秒之间。

29. 如权利要求 25 至权利要求 28 中任一项所述的系统, 其中所述控制单元适合于 : 引起以规则的时间间隔以约 0.01mg 至 0.2mg 或 0.25mg 之间的剂量注射苯肾上腺素。

30. 如权利要求 26 至权利要求 29 中任一项所述的系统, 其中所述控制单元适合于 : 引起以规则的时间间隔以约 0.5mg 至 4mg 或 2mg 之间的剂量注射麻黄碱。

31. 如权利要求 18 至权利要求 30 中任一项所述的系统, 其中所述血压数据生成单元适合于实时地生成所述血压数据。

32. 如权利要求 21 至权利要求 31 中任一项所述的系统, 其中所述心率数据生成单元适合于实时地生成所述心率数据。

33. 如权利要求 18 至权利要求 32 中任一项所述的系统, 其中所述血压数据生成单元包括光传感器。

34. 如权利要求 33 所述的系统, 其中所述血压数据生成单元是袖带, 在所述袖带内集成所述光传感器, 其中所述袖带适合于向所述对象施加机械压力。

用于控制血压的药物输注系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2010 年 9 月 15 日提交的美国临时申请 No. 61/382,945 的优先权的权益，该美国临时申请的全部内容为所有目的通过引用特此并入本申请。

技术领域

[0003] 各个实施例涉及控制对象血压的方法，特别涉及控制对象血压的系统。

背景技术

[0004] 动脉血压(BP)的围手术期波动是常见的并且可以关联不良后果。尽管进行了多年研究，但是血压(BP)波动，尤其是由脊髓麻醉引起的低血压，仍然是经受剖腹产的分娩患者的非常重大的临床问题。据报道，这在其它方面健康的女性中高达 90%，并且这可能与母亲和胎儿严重的发病率有关(“Roofthooft & Van2008”，2006 年，Smiley 等人)。母亲的动脉低血压使子宫灌注压力下降，导致分娩期胎儿窒息和胎儿酸中毒(Roberts 等人，1995 年)。严重的母亲低血压还引起母亲的脑低灌注，导致恶心和呕吐。已描述了非急需剖腹产的脊髓麻醉期间难治的低血压和心脏停搏的情况(“Hawthrone & Lyons1997”，1996 年，Parker 等人)。

[0005] 已使用各种技术来防止和处理低血压。来自考克兰系统评价数据库的结果显示像胶质、麻黄碱、苯肾上腺素或小腿压缩这样的介入都不能有效消除该情况(2006 年，Cyna 等人)。血管加压剂是保持 BP 经常使用的药物，但会导致显著的副作用。困难之一是在 BP 变化的严重程度和 BP 变化对治疗的响应方面的大的个体间变异性。已经提议与静脉内液体一起使用非滴定的但必须高剂量的静脉内血管加压苯肾上腺素，以几乎消除低血压的风险(2005 年，Ngan Kee 等人)，但代价是过度治疗(反应性高血压和补偿性心动过缓)。这种结果对母亲和新生儿的影响，尤其对高危患者(严重的子痫前期和子宫内生长迟缓)的影响可能是有害的。而且，尽管极大代价地消除了低血压，但是已发现不明智地高剂量的苯肾上腺素危害子宫胎盘血液循环(2004 年，Erkinaro 等人)。

[0006] 低血压(例如低于每个个体的基线生理值的约 10%)是经受剖腹产的分娩患者中非常常见的副作用。这可能潜在地对母亲造成副作用(恶心、呕吐)和对胎儿造成副作用(酸中毒)(2004 年，Ngan Kee 等人)。然而，当前使用被称为苯肾上腺素的推荐药物的标准技术众所周知会导致 BP 的过度治疗，导致 40% 以上的患者显著高于正常 BP(BP 大于基线 20% 的反应性高血压)以及母亲心率的反应性放慢(心动过缓)；这些对高危患者可能是有害的(2005 年，Ngan Kee 等人)。

[0007] BP 过度治疗的主要原因之一是不能连续地且可靠地无创地测量 BP。特别地，使用传统无创的 BP 监测(基于振量法原理)方法受限于使通常施加至手臂的袖带充气和随后放气所花费的时间。BP 的“实时”测量的迟滞期和缺乏会导致当发生 BP 变化时不能以及时的方式对 BP 变化进行细化和做出反应。在脊髓麻醉中，这些变化可能非常剧烈和突然——如果听任这些变化而不做处理，那么这些变化会导致对母亲和胎儿的负面影响。使用被插入动

脉(动脉管)内的有创导管是不现实的且并非没有风险。

[0008] 仍需要提供一种能够防止或改善与 BP 波动有关的负面临床结果的可替代方法。

发明内容

[0009] 在一个方面中,本发明提供一种控制对象的血压的方法。所述方法包括:生成指示所述对象的血压的血压数据;根据所述血压数据控制多个泵来将药物输注至所述对象内,其中所述多个泵中的每个泵适合于将多种不同药物之一输注至所述对象内,并且其中所述多种不同药物中的每种药物对所述对象的血压具有特定的影响;其中根据所述血压数据控制所述多个泵,使得将使所述对象的血压稳定的药物混合物输注至所述对象内。

[0010] 在另一方面中,本发明提供一种控制对象的血压的系统。所述系统包括:血压数据生成单元,适合于生成指示所述对象的血压的血压数据;多个泵,其中所述多个泵中的每个泵适合于将多种不同药物之一输注至所述对象内,所述多种不同药物中的每种药物对所述对象的血压具有特定的影响;控制单元,适合于根据所述血压数据控制所述多个泵来将使所述对象的血压稳定的药物混合物输注至所述对象内。

附图说明

[0011] 当结合非限定示例和伴随附图考虑具体实施方式时,本发明将通过具体实施方式得到更好的理解,其中:

[0012] 图 1 表示图示根据各个实施例的控制对象血压(BP)的方法的示意流程图 100。

[0013] 图 2 表示图示根据各个实施例的控制对象血压(BP)的方法的示意流程图 200。“HR”表示对象的心率。

[0014] 图 3 表示图示根据各个实施例的控制对象血压(BP)的方法的示意流程图 300。平均血压(BP)是基于规则时间间隔的收缩 BP 的前三次读数用算术方法计算的。

[0015] 图 4 表示根据各个实施例的控制对象血压的系统 400。

[0016] 图 5 示出显示根据各个实施例的用于控制对象血压的闭环双泵自动化系统(CLDPAS)的组件的图像。“CNAP”代表连续无创动脉压。

[0017] 图 6 表示根据各个实施例的用于在脊髓麻醉下的剖腹产期间输注苯肾上腺素或麻黄碱药物的闭环控制器的示意图 500。“CNAP_Sys”代表 CNAP 收缩 BP(手指),基线 NBP 代表无创 BP(袖带),基线 HR 代表开始之前的 HR,平均 CNAP_Sys10s 代表从 1s 至 10s 的平均 CNAP,平均 CNAP_Sys15s 代表从 10s 至 15s 的平均 CNAP。

具体实施方式

[0018] 下面的详细描述涉及附图,附图通过图解示出可以实践本发明的特定细节和实施例。充分详细地描述这些实施例,以使本领域的技术人员能够实践本发明。可以使用其它实施例,并且可以在不脱离本发明范围的前提下进行结构变化和逻辑变化。各个实施例不一定是相互独立,因为一些实施例可以与一个或多个其它实施例结合,以形成新的实施例。

[0019] 在各个实施例的上下文中,对值应用的术语“约”或“近似”可以包含准确值和值的±5%的变化。

[0020] 已经发现一种保持血液动力学稳定性的可替代的和特殊化的方法,其可以防止或

改善与血压波动有关的负面临床结果。在不希望受理论限制的前提下,收缩血压可以保持在基线值的约 10% 以内。因此,与那些接收本领域标准技术的患者相比,新生儿结果(APGAR 分数、脐带 pH) 和母亲副作用(低血压、高血压、恶心、呕吐、心动过缓和母亲的满意度) 分布将惠及于使用本发明的方法和系统的患者。

[0021] 根据本发明各个实施例的控制对象血压的方法是建立在根据对象的血压数据将药物供给到对象内的多个泵的独立控制基础上的。

[0022] 因此,各个实施例提供一种控制对象血压的方法。该方法包括:生成指示对象血压的血压数据;根据血压数据,控制多个泵来将药物输注至对象内,其中多个泵中的每个泵适合于将多种不同药物之一输注至对象内,并且其中多种不同药物中的每种药物对对象血压具有特定的影响;其中根据血压数据控制多个泵,使得将使对象血压稳定的药物混合物输注至对象内。

[0023] 在各个实施例中,如果血压下降至预定的血压阈值以下,则控制多个泵来将药物输注至对象内。只要该值与平均血压值或平均血压范围有关,就可以用算术方法确定对象血压。平均血压值可以例如根据以约 10 秒、约 15 秒或约 20 秒的规则时间间隔确定的至少两个血压值之和来计算。对象的血压阈值可以指根据本发明描述的方法校准的基线血压。在各个实施例中,预定的血压阈值低于正常血压的约 90%,例如约 89%、约 88%、约 87%、约 86%、约 85%、约 84%、约 83%、约 82%、约 81% 或约 80% 等等。一般将血压表示为舒张压上方的收缩压。收缩压指动脉系统中最高的压力,并且舒张压指最低的压力。压力通常以 mmHg 测量。正常压力平均是 120/70,但是个体的正常压力可能随人的身高、体重、肥胖程度、健康度、情绪状态、年龄等而不同。尽管正常血压和高血压之间没有清晰的分界线,但是“低血压”可以包括可从医学上定义的绝对低血压,例如 90mmHg 以下的收缩血压。在各个实施例的上下文中,该方法可以包括治疗或预防对象的低血压。

[0024] 在各个实施例中,该方法包括生成反映对象心率的心率数据,其中根据心率控制多个泵。只要该值与平均心率值或平均心率范围有关,就可以用算术方法确定对象心率。例如,平均心率值可以根据以约 10 秒、约 15 秒或约 20 秒的规则时间间隔确定的至少两个心率值之和来计算。

[0025] 在各个实施例中,如果对象的心率超过预定的心率阈值,则控制多个泵中的第一泵来将第一药物输注至对象内。预定的心率阈值可以指在执行本发明的方法以前确定的对象心率。例如,预定的心率阈值可以指健康对象的静息心率。一般地,成人的正常心率范围是约 60 跳每分钟(bpm) 至约 80 跳每分钟。约 60bpm 以下的心率可以被称为心动过缓,并且 60bpm 以上的心率可以被称为心动过速。在各个实施例中,预定的心率阈值是约 60bpm 以下,例如约 59bpm、约 58bpm、约 57bpm、约 56bpm、约 55bpm、约 54bpm、约 53bpm、约 52bpm、约 51bpm、约 50bpm、约 48bpm、约 45bpm、约 40bpm 等等。

[0026] 在各个实施例中,如果对象的心率下降至预定的心率阈值以下,则控制多个泵中的第二泵来将第二药物输注至对象内。

[0027] 例如,多个泵可以是两个、三个、四个、五个、六个或任意更多个泵。泵可以指能够输送至少一种药物的任何装置,特别地是能够以例如受控的方式从注射器提供或输注药物的泵。多个泵中的每个泵适合于输注多种不同药物中的至少一种药物,也就是说例如,多个泵中的第一泵适合于输注第一药物,多个泵中的第二泵适合于输注第二药物,多个泵中的

第三泵适合于输注第三药物，多个泵中的第四泵适合于输注第四药物，等等。只要对象的血压被稳定，待输注给对象的至少一种药物就对对象的血压具有特定影响。例如，药物可以是治疗或预防低血压的任何药物和任何血管加压药物，血管加压药物包括但不限于苯肾上腺素、麻黄碱和它们的衍生物。

[0028] 在各个实施例中，可以以规则的时间间隔将药物连续注射至对象内，直至血压超过血压阈值。规则的时间间隔的范围可以是约 10 秒至 40 秒之间、约 10 秒至 30 秒之间、约 10 秒至 20 秒之间、约 15 秒至 30 秒之间、约 15 秒至 20 秒之间、约 25 秒、约 20 秒、约 15 秒或约 10 秒。

[0029] 在各个实施例中，可以以规则的时间间隔以约 0.01mg 至 0.2mg 之间、约 0.01mg 至 0.1mg 之间、约 0.01mg 至 0.05mg 之间、约 0.025mg 至 0.2mg 之间、约 0.05mg 至 0.2mg 之间、约 0.01mg 至 0.2mg 之间、约 0.1mg 至约 0.2mg 之间、0.05mg 或 0.025mg 的剂量注射苯肾上腺素。在各个实施例中，可以以规则的时间间隔以约 0.5mg 至 4mg 之间、约 0.5mg 至 3.5mg 之间、约 0.5mg 至 3mg 之间、约 0.5mg 至 2.5mg 之间、约 0.5mg 至 2mg 之间、约 0.5mg 至 1.5mg 之间、约 0.5mg 至 1mg 之间、4mg、2mg 或 1mg 的剂量注射麻黄碱。

[0030] 在各个实施例中，实时收集血压数据和心率数据。在各个实施例中，使用光传感器收集血压数据。光传感器可以集成在适合于向对象施加机械压力的袖带中。

[0031] 各个实施例还提供一种控制对象血压的系统。该系统包括：血压数据生成单元，适合于生成指示对象血压的血压数据；多个泵，其中多个泵中的每个泵适合于将多种不同药物之一输注至对象内，多个不同药物中的每种药物对对象的血压具有特定的影响；控制单元，适合于根据血压数据控制多个泵来将使对象血压稳定的药物混合物输注至对象内。

[0032] 在各个实施例中，血压数据生成单元适合于实时生成血压数据。在一些实施例中，血压数据生成单元可以是无创血压数据生成单元，并且例如可以是血液动力学监测装置。在一些实施例中，血压数据生成单元可以包括光传感器。在一些实施例中，光传感器可以集成在袖带内，其中袖带适合于向对象上施加机械压力。因此，可以通过红外线光传感器测量血压，红外线光传感器测量例如对象指尖中的脉搏压。血压数据生成单元还可以包括适合于显示血压数据的显示单元。

[0033] 在各个实施例中，控制单元可以包括用于从血压数据生成单元接收信息的模块，和用于向多个泵发送信息的模块。可以使用硬件、软件或它们的组合实现上述方法和相关的模块，并且上述方法和相关的模块可以例如在一个或多个计算机系统或其它处理系统中实现。

[0034] 在各个实施例中，该系统进一步包括心率数据生成单元，心率数据生成单元适合于生成反映对象心率的心率数据。只要可以确定对象的心率，心率数据生成单元就可以包括任何心率测量装置，例如心率监测仪或脉搏血氧计。

[0035] 控制单元根据心率数据控制多个泵。在各个实施例中，控制单元适合于如果对象的心率超过预定的心率阈值则控制多个泵中的第一泵来将第一药物输注至对象内。在其它实施例中，控制单元适合于如果对象的心率下降至预定的心率阈值以下则控制多个泵中的第二泵来将第二药物输注至对象内。

[0036] 为了可以使本发明容易理解并产生实际效果，现将参考附图描述特定实施例。还应理解，本文中关于本发明的各个实施例介绍的任何组件或子组件可以彼此通信经由各种

通信接口传递的数据或信号。例如，信号或数据的形式可以是能够被通信接口和本发明的组件和子组件接收的电子信号、电磁信号、光信号或其它信号。例如，可以使用串行端口、电线或电缆、光纤、电话线、移动电话链路或其它通信信道(包括硬线信道或无线信道)实施通信。类似地，本文中关于本发明的各个实施例描述的组件或子组件之间传输的任何材料、流体或介质可以包括各种类型，例如但不限于管道、管、管腔、管路、注射针、导管等。

[0037] 图 1 表示图示根据各个实施例的控制对象血压(BP)的方法的流程图 100。在步骤 120 中，对象的 BP 读数可以由根据本发明各个实施例的血压数据生成单元量出。该对象可以是例如人体。对象可以是例如经历围手术期过程的患者。对象可以是分娩患者。在步骤 140 中，监测对象的 BP，并且可以根据对象收缩血压的最近三个读数用算术方法计算平均 BP。当满足 BP 下降至预定的 BP 阈值以下的标准时(步骤 160)，控制多个泵来将药物输注至对象内(步骤 180)。当满足 BP 超过预定的 BP 阈值的标准时(步骤 150)，使多个泵解触发且不发生药物输注(步骤 170)。

[0038] 图 2 表示图示根据各个实施例的控制对象血压(BP)的方法的示意流程图 200。对象的 BP 读数可以由根据本发明各个实施例的血压数据生成单元量出(步骤 120)，监测 BP 且确定平均 BP(步骤 140)。当满足对象的 BP 下降至预定的 BP 阈值以下的标准(步骤 160)和心率(HR)超过预定的 HR 阈值的标准(步骤 210)时，控制多个泵中的第一泵来输注第一药物(步骤 220)。当满足对象的 BP 下降至预定的 BP 阈值以下的标准(步骤 160)和 HR 下降至预定的 HR 阈值以下的标准(步骤 230)时，控制多个泵中的第二泵来输注第二药物(步骤 240)。当满足 BP 超过预定的 BP 阈值的标准(步骤 150)时，则使多个泵解触发且不发生药物输注(步骤 170)。

[0039] 图 3 表示图示根据各个实施例的控制对象血压的方法的示意流程图 300。执行这种根据各个实施例的方法，目的在于将收缩血压(SBP)保持在基线血压的 90%。对象经受局部麻醉(步骤 310)，量出并监测 BP(步骤 320)。当对象的 SBP 在基线血压的 90% 以下(步骤 330)且心率在 60 跳每分钟以下(步骤 360)时，将触发用于苯肾上腺素 25mcg 的输注泵(步骤 350)和麻黄碱 2mg 的输注泵(步骤 370)。如果心率在 60 跳每分钟以上或等于 60 跳每分钟(步骤 340)，则将只触发用于苯肾上腺素 25mcg 的输注泵(步骤 350)。另一方面，如果收缩血压在基线血压的 90% 以上(步骤 380)，则将不触发这些泵中的任一泵(步骤 390)。在不希望受理论限制的前提下，根据本发明的方法和系统不仅提供在没有有创血压监测情况下的血压和心率的连续测量，还提供血管加压剂的瞬时给予以恢复血液动力学稳定性。

[0040] 图 4 示出根据各个实施例的控制对象血压的系统 400。该系统可以是通过根据各个实施例的方法集成的闭环双泵自动化系统(CLDPAS)，以调节患者在麻醉期间的血液动力学状态。该系统还可以在固定速率模式下工作。传感器 420 测量对象 410 的血压。传感器可以集成到适合于向对象施加机械压力的指袖中。可以使用来自 Infinity[®] CNAP[™] SmartPod 的指袖。可以通过血压数据生成单元 430 显示血压数据，并且将血压数据连续输出至控制单元 440。控制单元 440 可以是计算机，该计算机被编制程序来实施根据本发明的方法、提供用户接口并控制通过串行端口(RS232)与像 Infinity[®] CNAP[™] 血液动力学监测仪(德国吕贝克市 Draeger Medical 公司)这样的血压数据生成单元 430 以及例如输注系统(德国贝朗医疗(B. Braun, Melsungen AG))的多个泵 450 的通信。基于本发明的方法，将发送信息来

触发多个泵 450 中的任一泵或都不触发。作为说明性示例，在两个 50ml 注射器内，分别以 100 微克 / 毫升(ml) 和 8mg/ml 的浓度制备苯肾上腺素药物和麻黄碱药物，这两个 50ml 注射器通过三通活栓而非使用单向阀门经由细孔伸长导管连接至患者的静脉管。

[0041] 图 5 示出显示根据各个实施例的用于控制对象血压的闭环双泵自动化系统 (CLDPAS) 的组件的图像。“CNAP”代表连续无创动脉压。

[0042] 图 6 表示示出根据各个实施例的用于在剖腹产期间在脊髓麻醉情况下输注苯肾上腺素药物或麻黄碱药物的闭环控制器的基本操作的示意图 500。闭环双泵自动化系统 (CLDPAS) 系统使用 Infinity[®] CNAP[™] (连续无创动脉压) SmartPod，并且生成的数据会被反馈至微处理器来密切地调节适用于药物(即血管加压剂，也就是苯肾上腺素和麻黄碱)的两个输注泵的功能，以调节血压。Infinity[®] CNAP[™] 产生对动脉 BP 的瞬时连续测量。光体积描记法 (photoplethysmograph) 传感器使用红外光源和光检测器来测量指动脉中的血量，并且从传感器袖带压中导出动脉实时 BP 的直接测量。这使得能够获得高分辨率动脉压波形和通过逐搏 (beat-to-beat) 计算的 BP，以允许全面地查看患者状态。母亲的收缩 BP 会被连续地反馈至集成计算机的输注泵，作为回应，会输注预设量的血管加压剂。所使用的计算机控制输注程序是在 Windows XP 操作系统下使用 Microsoft. Net3. 5 开发的。通过用户选择，程序可以在固定速率模式和闭环反馈模式之间切换。

[0043] 参考图 6 的示意图，示出了在闭环反馈模式下运行的系统的基本操作。在步骤 S520 中，对基线心率 (“基线 HR”) 和基线血压 (“基线 NBP”) 进行校准。通过对在步骤 S540 中从 1s 至 10s 的平均血压值 (“平均 CNAP_Sys10s”) 和在步骤 S550 中从 10s 至 15s 的平均血压值之和求平均，在步骤 530 中计算对象的血压 (“最终平均 CNAP_Sys”)。通过对在步骤 S570 中从 1s 至 10s 的平均心率值 (“10s 的平均 HR”) 和在步骤 S580 中从 10s 至 15s 的平均心率值 (“15s 的平均 HR”) 之和求平均，在步骤 S560 中计算对象的心率 (“最终平均 HR”)。如果在步骤 S590 中满足对象的血压 (“最终平均 CNAP_Sys”) 下降至基线血压 (“基线 NBP”) 以下的标准 1 且在步骤 S600 中满足对象的心率 (HR) 超过或等于基线心率的标准 1.1，则在步骤 S610 中触发泵 1 来以 200ml/hr 输注苯肾上腺素 20s。当在步骤 S590 中满足对象的血压 (“最终平均 CNAP_Sys”) 下降至基线血压 (“基线 NBP”) 以下的标准 1 且在步骤 S600 中不满足对象的心率 (HR) 下降至基线心率以下的标准 1.1 时，则在步骤 S610 中触发泵 1 和在步骤 S620 中触发泵 2 来以 200ml/hr 分别输注苯肾上腺素和麻黄碱 20s。如果在步骤 S630 中满足对象的血压 (“最终平均 CNAP_Sys”) 超过或等于基线血压 (“基线 NBP”) 的标准 2，则会解触发泵并停止输注 (步骤 S640)。在步骤 S650 中，会监测母亲的收缩 BP 并将其连续地反馈至集成计算机的输注泵，作为回应，会输注预设量的血管加压剂。

[0044] 本文说明性地描述的本发明可以在没有本文特定公开的任何元件和限制的情况下适当地实践。因此，例如术语“涵盖”、“包括”、“包含”等应从可扩展的和没有限制的角度去理解。另外，本文采用的术语和表达被用作说明用语，而非限制术语，并且在使用这样的术语和表达时不意图将所示出和所描述的特征的任何等同物或一部分排除在外，而是应认识到可以在所要求保护的本发明的范围内进行各种修改。因此，应理解，尽管通过优选实施例和可选特征特定地公开了本发明，但是本领域技术人员可以进行在本文公开的优选实施例和可选特征中包含的本发明的修改和变形，并且这样的修改和变形被认为在本发明的范围内。

[0045] 本文已概括地且一般性地描述了本发明。落在全部公开范围内的每个较窄的类和亚属分组也形成本发明的一部分。这包括本发明的带有从“属”中除去任何主题的附文或负面限制的全部描述,而无论本文是否特定地记载了所删除的题材。

[0046] 其它实施例在下面的权利要求内且非限制性示例如下。另外,当以马库什组(Markush group)方式描述本发明的特征和方面时,本领域技术人员将认识到本发明由此还以马库什组的任何单个要素或要素的子组的方式描述。

[0047] 示例

[0048] 开发了一种通过独特的临床算法集成的闭环双泵自动化系统(CLDPAS)动脉压控制系统,以允许在麻醉期间更强地控制患者的血液动力学状态。该系统使用Infinity® CNAP™(连续无创动脉压)SmartPod,由此经由定制的USB连接将生成的数据反馈至微处理器来密切地调节适用于药物(即血管加压剂,也就是肾上腺素和麻黄碱)的两个输注泵的功能,以调节血压。

[0049] CLDPAS能够经由无创监测仪连续地且准确地测量逐搏动脉BP,还能够通过集成计算机的输注泵使血管加压剂的输注自动化和精细。

[0050] 进行初步预期的群组研究,来评估CLDPAS动脉压控制系统在剖腹产的标准化脊髓麻醉期间治疗低血压的功用。

[0051] 方法

[0052] 从新加坡健康服务中央机构审查委员会(Singapore Health Services Centralised Institutional Review Board)获得机构批准。CLDPAS动脉压系统是由Alex Sia教授开发的。

[0053] 在本初步研究中,招募了41名妇女。入选标准包括ASA1级和2级妇女,并且足月单胎妊娠被排定进行脊髓麻醉下非急需的剖腹产手术。不入选具有预先存在的高血压或妊娠导致的高血压、具有心血管或脑血管疾病、具有已知胎儿异常或任何分娩发作迹象的妇女。在到达手术室以前,给予具有0.3M柠檬酸钠的术前经口用药。将基线收缩血压计算为三个记录的平均值,并且该值被用作CLDPAS动脉压系统中的目标收缩血压。在局部麻醉下将18G插管插入前臂静脉内,并且将该18G插管连接至悬挂在手术台上约1.5m处的500ml哈特曼(Hartmann)溶液袋。抽取血液(3ml)并将该血液(3ml)搜集在EDTA管中,以进行基因臂研究(用于肾上腺素受体遗传多态性的基因分型)。

[0054] 通过心电描记术、脉搏血氧计和利用Infinity CNAP系统的血压评估,监测所有对象。未进行静脉内预水化(intravenous prehydration)。为了引起脊髓麻醉,妇女会置于坐位。在用利多卡因进行皮肤浸润之后,将27G尖头针插入在L3-L4间隙,鞘内给予具有15mcg芬太尼和100mcg吗啡的0.5%重比重布比卡因2.2ml。患者立即恢复至倾斜的仰卧位。就在鞘内注射后,开始CLPAS动脉压系统和快速静脉液体输注(共负荷)。

[0055] 该系统将使用Infinity CNAP的独特的临床算法集成至微处理器,来通过触发血管加压剂输注泵治疗低血压来调节血压。当收缩血压减少基线收缩血压的10%以上而没有心动过缓(即低于60跳每分钟的心率)时,触发50mcg的苯肾上腺素制剂药。当收缩血压减少基线血压的10%以上并伴随心动过缓时,触发4mg的麻黄碱制剂药。如果有严重的低血压(收缩血压小于65mmHg)或严重的心动过缓(心率小于45bpm),则允许主治麻醉师给予额外的苯肾上腺素、麻黄碱或阿托品制剂药。

[0056] 在鞘内注射 5 分钟后, 获取皮区冷感消失的程度。也可能报告像恶心和呕吐这样的不良反应。记录像年龄、体重、身高、基线收缩血压和基线心率这样的人口统计数据。还记录包括鞘内注射时间、躺在仰卧位的时间、切皮时间、分娩时间、手术结束时间、分娩前苯肾上腺素和麻黄碱剂量、苯肾上腺素和麻黄碱总剂量、静脉内注射液总量、最大和最小收缩血压、最大和最小心率、在 1 分钟和 5 分钟时的 APGAR 分数, 以及初生体重在内的临床结果。

[0057] 本研究中的统计分析是使用 SPSS16. 0 进行的。使用中值 [范围] [四分位距] 和平均值(标准偏差)分析了患者的人口统计数据和特征。使用中值 [范围] [四分位距] 分析了患者的临床结果。以数字(百分比)汇报苯肾上腺素和麻黄碱需求和副作用(恶心、呕吐)的发生率。

[0058] 结果

[0059] 41 名患者完成了初步研究, 无人退出。在需要向全身麻醉转变的脊髓麻醉中没有失败。将患者的特征总结在表 1 中。

[0060] 在整个剖腹产分娩过程中, 38 名患者(92. 6%)需要苯肾上腺素。在胎儿娩出前, 37 人(90. 2%)需要苯肾上腺素。在剖腹产分娩期间, 10 名患者(22. 4%)需要麻黄碱。在分娩前, 8 名患者需要麻黄碱。在剖腹产期间, 2 名患者经历了恶心, 但没有患者出现呕吐。主治麻醉师不需要给予额外的苯肾上腺素、麻黄碱或阿托品。

[0061] 将患者的临床结果总结在表 2 中。

[0062] 所有 41 名患者同意了用于肾上腺素受体遗传多态性的遗传筛选。在静脉插管期间使用 EDTA 管收集了血液样本。

[0063] 讨论

[0064] 本文描述了根据本发明各个实施例的用于在剖腹产的脊髓麻醉期间保持母亲血压的闭环双泵自动化系统(CLDPAS)动脉压控制系统。本系统不需要来自麻醉师的额外介入, 并且对妇女和婴儿产生了良好的临床结果。在剖腹产期间少数妇女(4. 9%)经历了恶心。没有出现呕吐, 并且所有婴儿在 5 分钟时具有 APGAR9。

[0065] 在剖腹产期间, 大多数患者需要来自 CLDPAS 动脉压系统的自动化的苯肾上腺素剂药。CLDPAS 动脉压系统具有独特的自动化地输注麻黄碱剂药的能力。41 名患者中的 8 名(19. 5%)具有需要麻黄碱剂药的伴随低血压的心动过缓。在不希望受理论限制的前提下, 该发现表明根据本发明各个实施例的双泵设置对抵消在这些情况下可以同时存在的低血压和心动过缓的影响是有用的。当与目前可获得的只间断地提供血压读数的系统相比时, 支持几乎连续地无创地监测收缩血压的 Infinity CNAP 系统, 促进了 CLDPAS 对血液循环变化快速地且有效地做出响应的能力。作为推论, 概念 CLDPAS 还将适用于支持有创(通过经由动脉内导管的转换获得)或无创连续血压监测装置的任何系统。另一方面, 如果两次测量之间的频率小于一分钟, 则不能可靠地执行经常使用的间歇无创血压监测(一般通过使用手臂上反复充气的袖带以及通常基于振量法原理进行), 即使该过程可以全部自动化。还更易于出现人为现象, 例如颤抖。CLDPAS 动脉压系统会在每 15 秒的时期上对收缩血压读数求平均, 以允许对基线值 10% 以下的血压变化的几乎“实时”的响应。

[0066] 由于 Infinity CNAP 的基准基于传统无创血压监测, 所以 Infinity CNAP 每 10-15 分钟重新校准。因此, 根据本发明的 CLDPAS 被发现是在剖腹产的脊髓麻醉期间可靠的动脉压控制系统。

[0067] 表 1

[0068] 通过 CLDPAS 动脉压系统经历剖腹产的患者的特征。值是中值 [范围] 或均值 (SD)。

[0069]

| | |
|--------------|-----------------------|
| 年龄 ;岁 | 32.9 (5.0) |
| 体重 ;kg | 68.1 (10.4) |
| 身高 ;cm | 159.0 (5.4) |
| 基线收缩血压 ;mmHg | 123[104–140][116–131] |
| 基线心率 ;bpm | 78[65–97][70–85] |

[0070] 表 2

[0071] 通过 CLDPAS 动脉压系统经历剖腹产的患者的临床结果。值是中值 [范围] [IQR]。

[0072]

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| 在 5 分钟时的块高度 ;皮节 (dermatome) | T3[T1–T6] |
| 脊髓麻醉到仰卧位时间 ;分钟 (min) | 2[1–6] |
| 脊髓麻醉到分娩时间 ;min | 17[9–46] |
| 脊髓麻醉到手术结束时间 ;min | 43[28–107] |
| 分娩前苯肾上腺素剂量 ;mcg | 250[0–1200] |
| 分娩前麻黄碱剂量 ;mg | 0[0–24] |
| 苯肾上腺素总剂量 ;mcg | 800[0–2150] |
| 麻黄碱总剂量 ;mg | 0[0–28] |
| 液体总量 ;ml | 1500[1000–2500] |
| 最大收缩血压 ;mmHg | 130[109–157] |
| 最大心率 ;bpm | 108[82–153] |
| 最小收缩血压 ;mmHg | 84[69–125] |
| 最小心率 ;bpm | 59[47–85] |
| 1 分钟时的 APGAR 分数 | 9[6–9] |
| 5 分钟时的 APGAR 分数 | 9[9–9] |

| | |
|----------|------------------|
| 出生体重 ;gm | 3145 [2426-4642] |
|----------|------------------|

[0073] 参考文献

- [0074] Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. “Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section (用于防止在剖腹产的脊髓麻醉期间低血压的技术)”. “Cochrane Database Syst Rev”. 2006 (4) :CD002251.
- [0075] Erkinaro T, Mäkkikallio K, Kavasmaa T, Alahuhta S, Räsänen J. “Effects of ephedrine and phenylephrine on uterine and placental circulations and fetal outcome following fetal hypoxaemia and epidural-induced hypotension in a sheep model (羊模型中麻黄碱和苯肾上腺素对子宫和胎盘循环的影响以及伴随胎儿低血氧和由硬脑膜引起的低血压的后果)”. “Br J Anaesth”. 2004. 93 (6) :825-32.
- [0076] Hawthorne, L. 和 Lyons G. “Cardiac arrest complicating spinal anaesthesia for caesarean section (并发心脏停博的剖腹产脊髓麻醉)”. “Int J Obstet Anesth”, 1997. 6 (2) :126-9.
- [0077] Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. “Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section (用于在剖腹产的脊髓麻醉期间维持母亲血压的苯肾上腺素输注方法的比较)”. “Br J Anaesth”. 2004. 92 (4) :469-74.
- [0078] Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. “Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery:an effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration (防止在剖腹产分娩的脊髓麻醉期间的低血压 :使用苯肾上腺素输注和晶体共水合的组合的有效技术)”. “Anesthesiology”. 2005. 103 (4) :744-50.
- [0079] Parker J, Balis N, Chester S, Adey D. “Cardiopulmonary arrest in pregnancy:successful resuscitation of mother and infant following immediate caesarean section in labour ward (怀孕时的心脏呼吸骤停 :产房中立即剖腹产手术后母亲和婴儿的成功复苏)”. “Aust N Z J Obstet Gynaecol”, 1996. 36 (2) :207-10.
- [0080] Roberts SW, Leveno KJ, Sidawi JE, Lucas MJ, Kelly MA. “Fetal acidemia associated with regional anesthesia for elective cesarean delivery (伴随非急需剖腹产分娩的局部麻醉的胎儿酸血症)”. “Obstet Gynecol”, 1995. 85 (1) :79-83.
- [0081] Roofthooft, E. 和 M. Van de Velde, “Low-dose spinal anaesthesia for Caesarean section to prevent spinal-induced hypotension (用于剖腹产的低剂量脊髓麻醉来防止脊髓引起的低血压)”. “Curr Opin Anaesthesiol”, 2008. 21 (3) :259-62.
- [0082] Smiley RM BJ, Negron M, Landau R. “beta2-adrenoceptor genotype affects vasopressor requirements during spinal anesthesia for cesarean delivery (在剖腹产分娩的脊髓麻醉期间 beta2- 肾上腺素受体基因型影响血管加压剂需求)”. “Anesthesiology”, 2006. 104 (4) :644-50.

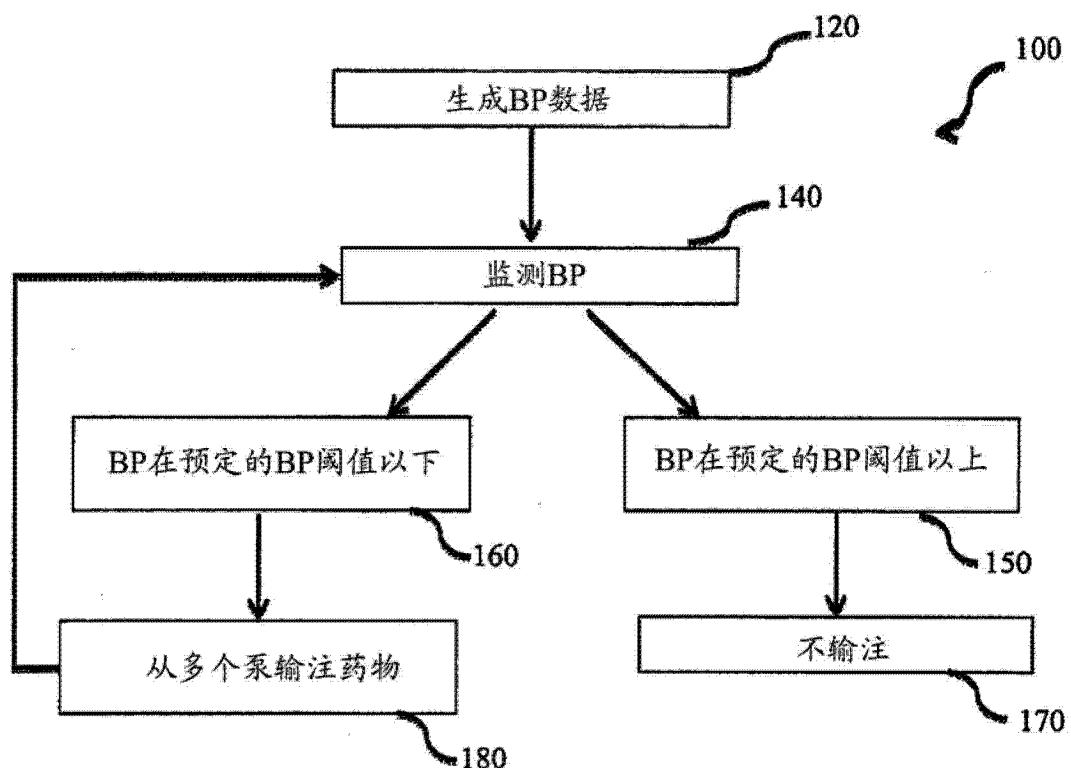


图 1

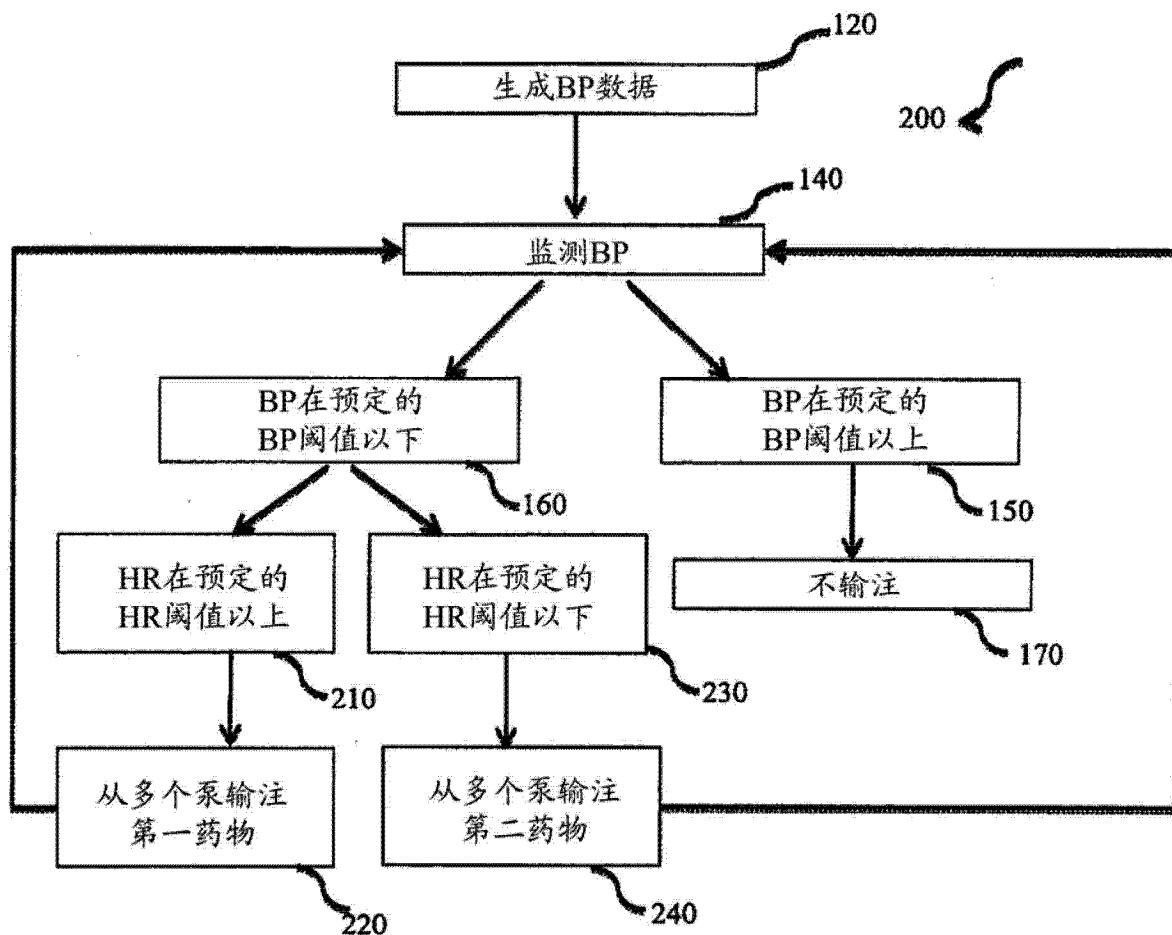


图 2

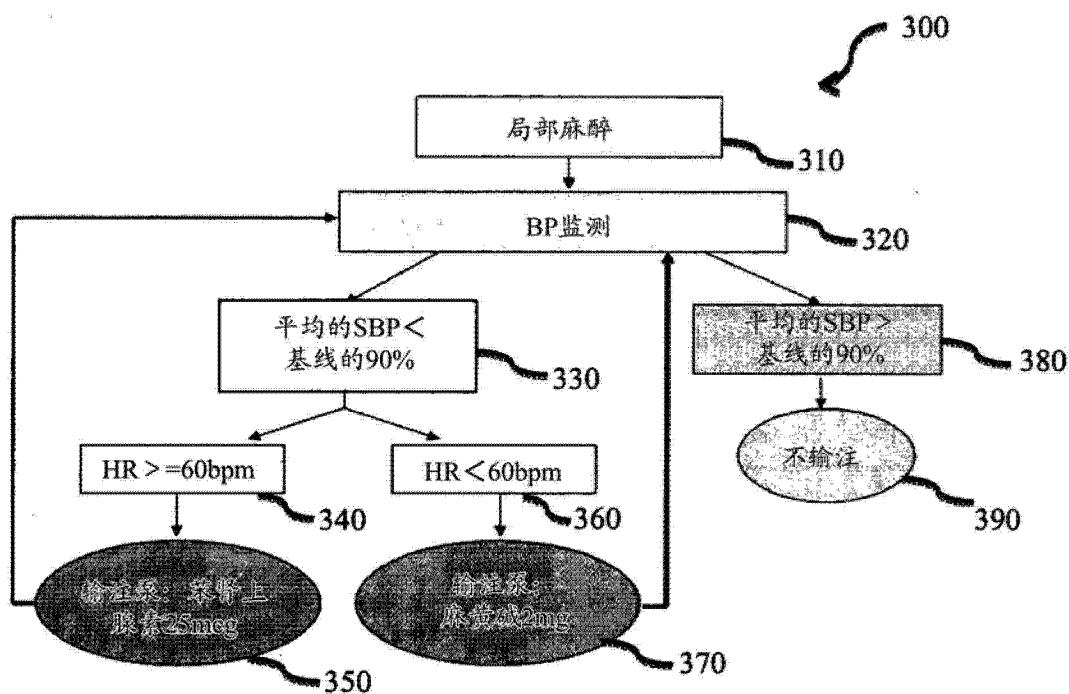


图 3

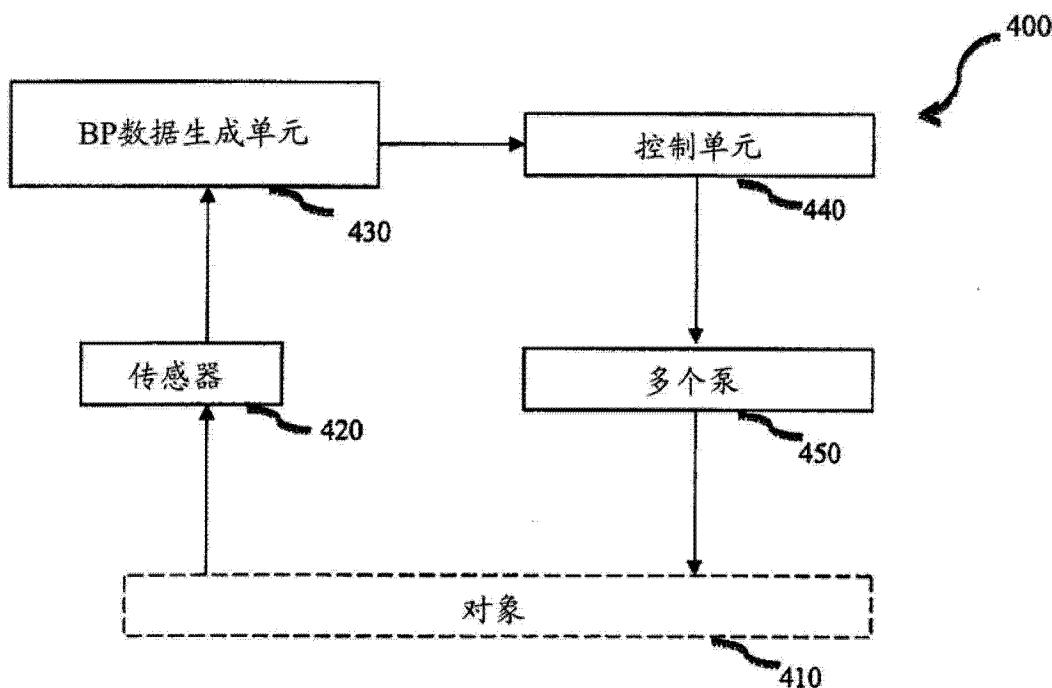


图 4

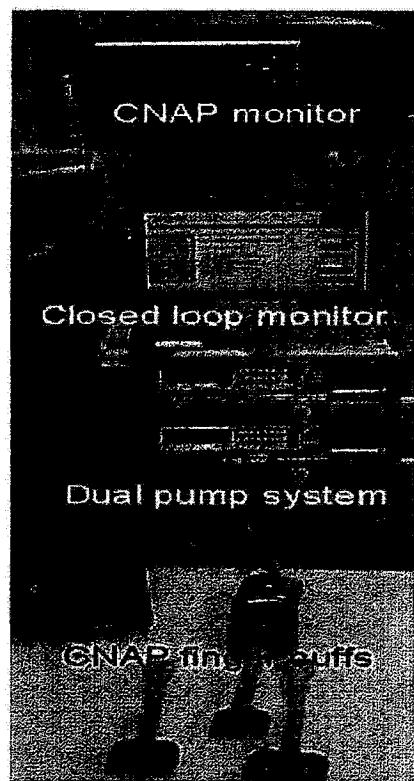


图 5

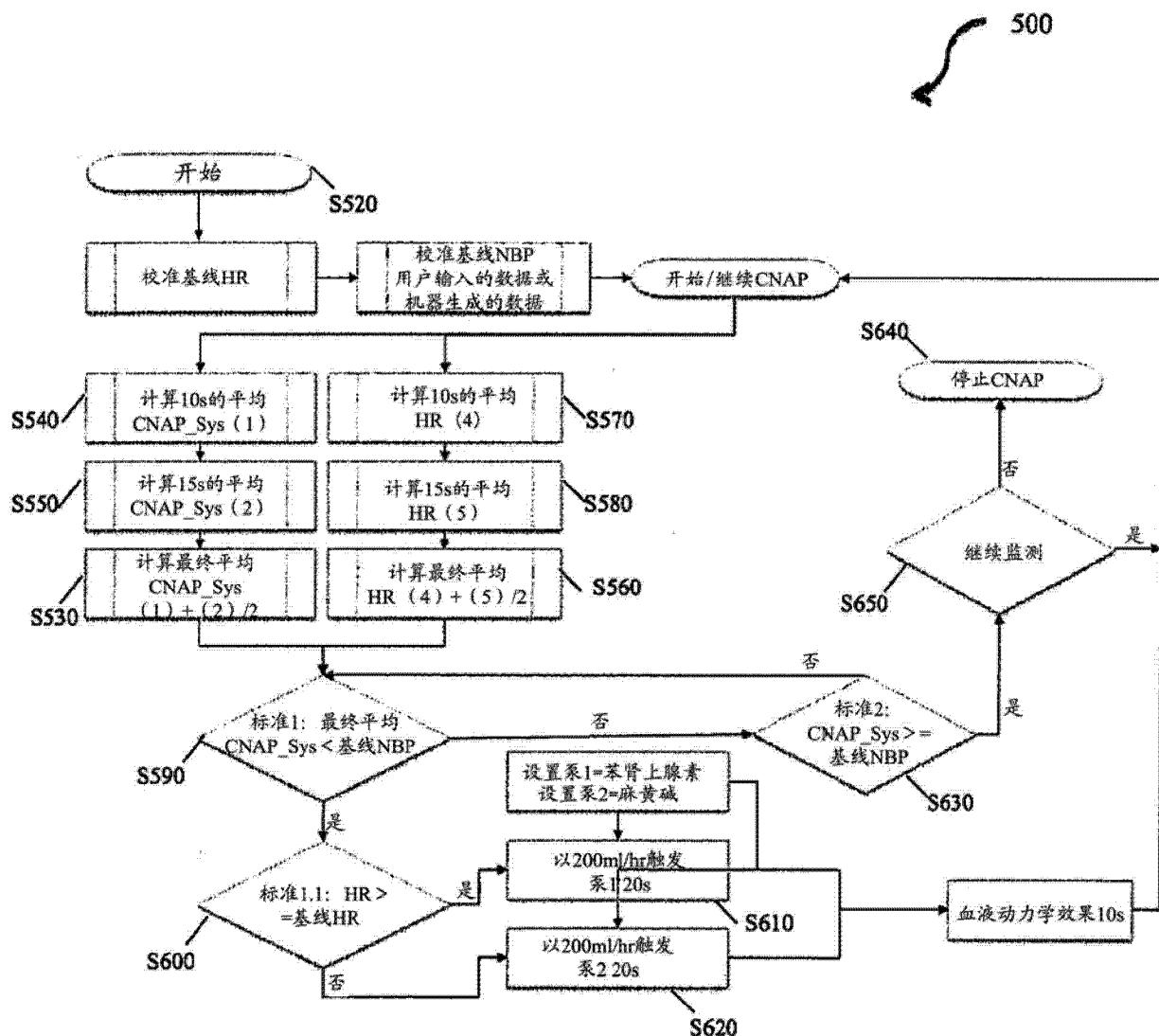


图 6