

右美托咪定在急性左心衰治疗应用中的疗效和安全性探讨

王贵强, 袁灵*, 杨盛泉, 卫茂华, 张莉

(泸州市人民医院 重症医学科, 四川 泸州 646000)

【摘要】目的: 探讨右美托咪定在急性左心衰中应用的有效性和安全性。方法: 48例急性左心衰患者随机分为常规治疗组(C组)、右美托咪定组(D组), 分别在入ICU时、治疗24和48h, 采用床旁心脏超声测定两组患者的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF), 左心室舒张末期径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD); 测定两组患者的血浆B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)水平, 计算其变化率; 监测动脉血气分析, 计算氧合指数; 观察两组患者在治疗48h内心率、平均动脉压、气管插管机械通气情况, 记录两组患者的吗啡使用量和使用次数。结果: 入ICU时, 两组患者在LVEF、LVEDD、BNP水平、氧合指数、心率、平均动脉压方面差异均无统计学意义, $P>0.05$; 治疗24和48h时D组LVEF均明显高于C组, LVEDD均明显低于C组, BNP变化率均高于C组, 心率均明显低于C组, 氧合指数均明显高于C组, 差异有统计学意义, $P<0.05$; 治疗48h内, 两组患者均未发生明显的心动过缓和难治性的低血压, D组气管插管率为20.8%, 未明显高于C组(16.7%), 差异无统计学意义, $P>0.05$; 治疗48h内D组吗啡的使用次数和使用总量分别为24次和100mg, 均低于C组的37次和188mg, 差异均有统计学意义, $P<0.05$ 。结论: 右美托咪定在ICU严密的监测下可安全地用于急性左心衰患者的镇静。

【关键词】右美托咪定; 急性左心衰; 治疗应用; 安全性

【中图分类号】R971.93; R541.6

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2018)03-0033-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.008

Efficacy and safety of dexmedetomidine in patients with acute left heart failure

WANG Gui-qiang, YUAN Ling*, YANG Sheng-quan, WEI Mao-hua, ZHANG LI

(Department of Critical Care Medicine, Luzhou People's Hospital, Sichuan Luzhou 646000, China)

【Abstract】 Objective: To explore the efficacy and safety of dexmedetomidine in patients with acute left heart failure. **Methods:** 48 patients with acute left heart failure were randomly divided into conventional treatment group and dexmedetomidine group. At admission, 24 and 48 hours after ICU admission, the left ventricular ejection fraction(LVEF) and left ventricular diastolic internal diameter(LVEDD) were determined by bedside cardiac ultrasound, the level of plasma B-type natriuretic peptide (BNP) were measured along with the rate of its change. Arterial blood gas analysis was used to measure the arterial oxygen pressure, oxygenation index. Within 48 hours after treatment, physiologic data were collected including heart rate, mean arterial pressure, tracheal intubation and mechanical ventilation, along with the amount and frequency of morphine infusion. **Results:** There were no significant differences between the two groups at the admission in LVEF, LVEDD, BNP levels, oxygenation index, heart rate and mean arterial pressure, $P>0.05$. Compared with the routine treatment group at 24 and 48 hours after ICU admission, LVEF, the decrease rate of BNP and oxygenation index were higher in dexmedetomidine group, along with lower LVEDD and heart rate, $P<0.05$. Within 48 hours after ICU admission, there were no significant difference between the two groups in bradycardia and refractory hypotension. The tracheal intubation rate in dexmedetomidine group was 20.8%, at the similar level of that in conventional treatment group(16.7%), $P>0.05$, the amount and frequency of morphine infusion in dexmedetomidine group were 24 times and 100 mg, which were significantly lower than that in conventional treatment group(37 times and 188 mg), $P<0.05$. **Conclusion:** Dexmedetomidine can safely be used in patients with acute left heart failure under intensive monitoring in ICU.

【Key words】 dexmedetomidine; acute left heart failure; therapeutic use; safety

[收稿日期] 2018-01-07

[作者简介] 王贵强, 男, 硕士, 副主任医师; 研究方向: 危重病研究; Tel:13678308211; E-mail:wangguiqiang646000@126.com

[通讯作者] *袁灵, 男, 硕士, 主治医师; 研究方向: 危重病研究; Tel:15182515615; E-mail:958837035@qq.com

急性左心衰是临床上急需抢救的急危重症，抢救难度大。目前，针对急性左心衰的抢救措施主要有强心、利尿、扩血管等综合治疗，同时恰当使用镇痛镇静药物会提高治疗效果。吗啡是目前公认的抗心源性哮喘药物，但是吗啡应用中最常见的危害是吗啡的呼吸和循环抑制作用，故在临床上吗啡的应用受到限制^[1]。右美托咪定是 α_2 肾上腺素受体激动剂，与中枢和周围神经系统的 α_2 肾上腺素受体结合后，产生镇静、镇痛、抗焦虑、易唤醒等药理作用，并可减少儿茶酚胺对心肌毒性而发挥保护心肌的作用^[2-3]。然而，右美托咪定作用于心脏的 α_2 肾上腺素能受体产生抗交感作用及迷走神经兴奋作用，可引起明显心率减缓和低血压等不良反应^[2]，故其能否安全地应用于急性心力衰竭患者的镇静和镇痛，目前研究较少。本研究拟在急性左心衰患者中使用右美托咪定，并对其疗效及安全性进行探讨。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2014年12月至2016年12月泸州市人民医院重症医学科收治的急性左心衰患者作为研究对象。入选标准：①符合中华医学会心血管病学会发布的“中国心力衰竭诊断和治疗指南（2014）”的诊断标准和急性心衰的临床程度床边分级IV级^[4]；②患者或家属签订知情同意书，符合理论委员会相关规定。排除标准：①患有肥厚型心肌病、心包积液、急性心肌梗死、多器官功能衰竭、大量胸腔积液、气胸、肺源性心脏病、肾功能衰竭、恶性肿瘤、脓毒败血症、心律失常的患者；②死亡或中途退出治疗的患者。

1.2 方法

1.2.1 抽样方法 符合入选标准及排除标准的患者共计48例，采用随机数字表法，将患者分为常规治疗组（C组）24例和右美托咪定组（D组）24例。

1.2.2 治疗方法 C组按照“中国心力衰竭诊断和治疗指南（2014）”行强心、利尿、扩血管、吗啡注射及无创辅助通气等综合治疗，缺氧状态无改善时，行气管插管呼吸机辅助通气；D组在C组治疗基础上给予右美托咪定（江苏恒瑞医药股份有限公司，商品名艾贝宁，产品批号12122434）以 $0.2\sim 0.7\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续静脉泵入，维持Riker镇

静躁动评分在2~4分；在治疗过程中若患者的平均动脉压低于65 mmHg则使用去甲肾上腺素静脉泵入维持平均动脉压 $>65\text{ mmHg}$ ，若心率 $<50\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$ 则使用异丙肾肾上腺素维持心率 $>50\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$ ，若出现呼吸抑制立即行气管插管呼吸机辅助呼吸。

1.2.3 观察指标 观察两组患者心率、平均动脉压、气管插管机械通气情况；记录两组患者吗啡使用量和使用次数；入ICU时、治疗24、48 h做动脉血气分析，计算氧合指数；检测两组患者在入ICU时，治疗24和48 h时血浆B型利钠肽（B-type natriuretic peptide, BNP）浓度，入ICU时的血浆BNP水平为基础值（BNP 0 h），计算24 h内血浆BNP水平变化率 $\text{RATE}_{24\text{h}} = (\text{BNP } 0\text{ h} - \text{BNP } 24\text{ h}) / \text{BNP } 0\text{ h}$ ，48 h内血浆BNP水平变化率 $\text{RATE}_{48\text{h}} = (\text{BNP } 0\text{ h} - \text{BNP } 48\text{ h}) / \text{BNP } 0\text{ h}$ ^[5]；入ICU时、治疗24 h和48 h时床旁心脏超声检查，记录左心室舒张末内径（left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD），左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）。

1.2.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件完成，计量资料以均数 \pm 标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用 t 检验，计数资料比较采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

根据以上入排标准最终纳入受试者48例，其中男性26例，女性22例，平均年龄（ 61.2 ± 2.5 ）岁。两组患者在年龄、性别、病因、体重等一般资料方面差异无统计学意义， $P>0.05$ ，见表1。

表1 两组患者一般资料比较（ $n=48$ ）

一般资料	C组	D组	t/χ^2 值	P 值
年龄（岁）	61.9 \pm 3.5	59.5 \pm 3.9	1.06	>0.05
体重（kg）	74.5 \pm 8.6	76.2 \pm 9.4	0.85	>0.05
性别			0.34	>0.05
男（例）	14	12		
女（例）	10	12		
病因			1.52	>0.05
冠心病（例）	8	12		
风湿性心脏病（例）	2	1		
高血压性心脏病（例）	13	10		
先天性心脏病（例）	1	1		

2.2 两组患者BNP水平及RATE_{24h}与RATE_{48h}比较

入ICU时两组患者的BNP水平差异无统计学意义 ($P>0.05$); 经治疗后, D组BNP下降率高于C组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2。

表2 两组患者BNP水平及RATE_{24h}与RATE_{48h}比较 ($n=48, \bar{x} \pm s$)

项目	C组	D组	t值	P值
BNP _{0h} (ug·L ⁻¹)	2 843.1±1 448.8	3 008.4±1 443.1	0.40	>0.05
RATE _{24h} (%)	26.2±10.9	37.0±11.9	3.28	<0.05
RATE _{48h} (%)	49.8±14.9	69.8±14.5	4.68	<0.05

2.3 两组患者心脏超声指标LVEF、LVEDD的比较

在入ICU时两组患者的LVEF、LVEDD差异均无统计学意义 ($P>0.05$); ICU治疗24、48h, 两组LVEF均高于治疗前, LVEDD均低于治疗前, 其中D组LVEF明显高于C组, LVEDD明显低于C组, 差异有统计学意义, $P<0.05$, 见表3。

表3 两组患者在不同时点的LVEF、LVEDD值比较 ($n=48, \bar{x} \pm s$)

项目	C组	D组	t值	P值
LVEF(%)				
入ICU时	37.8±3.1	38.6±4.1	0.75	>0.05
治疗24h	43.0±3.9	45.3±3.4	2.12	<0.05
治疗48h	45.1±3.3	47.8±3.0	2.96	<0.05
LVEDD (mm)				
入ICU时	59.5±3.7	59.7±3.3	0.21	>0.05
治疗24h	57.7±3.2	56.2±2.7	2.60	<0.05
治疗48h	55.4±2.1	52.6±2.4	4.21	<0.05

2.4 两组患者在治疗前后心率、平均动脉压和呼吸状态情况比较

两组患者在治疗过程中均未发生明显的心动过缓和难治性的低血压; ICU治疗24、48h的心率均明显低于入ICU治疗时, 其中经治疗后D组的心率较C组更低, 差异均有统计学意义, $P<0.05$; 经治疗后, 两组患者的平均动脉压均较入ICU时明显下降, 但在治疗24、48h时两组的平均动脉压差异无统计学意义, $P>0.05$ 。C组有4例发生难以改善的低氧血症和气道保护能力差, 行气管插管机械通气, 气管插管率为16.7%; 而D组有5例行气管插管机械通气, 气管插管率为20.8%, 两组比较差异无统计学意义, $\chi^2=0.14, P>0.05$; 在ICU治疗24、48h时D组的氧合指数均高于C组, 差异具有统计学意义, $P<0.05$ 。见表4。

表4 两组患者在不同时点的心率、平均动脉压、氧合指数的比较 ($n=48, \bar{x} \pm s$)

项目	C组	D组	t值	P值
心率 (次·min ⁻¹)				
入ICU时	130.9±16.7	133.5±19.3	0.28	>0.05
治疗24h	117.9±12.8	108.5±14.1	2.43	<0.05
治疗48h	101.2±7.1	88.9±11.9	4.30	<0.05
平均动脉压 (mmHg)				
入ICU时	125.3±24.3	122.5±21.7	0.12	>0.05
治疗24h	108.3±18.5	105.6±16.4	0.41	>0.05
治疗48h	98.2±16.7	96.7±18.2	0.24	>0.05
氧合指数 (PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg)				
入ICU时	139.0±30.3	150.0±32.8	1.21	>0.05
治疗24h	204.5±39.1	250.7±46.8	3.72	<0.05
治疗48h	288.3±36.9	255.5±47.6	2.67	<0.05

2.5 两组患者在治疗48h内吗啡使用次数与吗啡使用总量比较

在ICU治疗48h内D组吗啡的使用次数为24次, 明显低于C组的37次, 差异有统计学意义, $t=2.07, P<0.05$ 。在ICU治疗48h内D组吗啡的使用总量为100mg, 明显低于C组的188mg, 差异有统计学意义, $t=2.67, P<0.05$ 。

3 讨论

急性左心衰是临床上常见的急危重症, 其中交感神经系统兴奋和肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活在急性心力衰竭的发生发展过程中发挥着重要的角色作用^[6], 因此适当的镇静、抗交感治疗可减轻和消除患者的烦躁不安和恐惧, 降低氧耗, 有利于心衰症状的缓解。然而, 在临床上急性左心衰的镇静镇痛治疗必须考虑其药物的有效性和安全性。

本研究在急性左心衰患者的治疗中加用了右美托咪定, 经治疗后右美托咪定组的心脏超声指标LVEF较常规治疗组更高, LVEDD较常规治疗组更低, BNP下降率较常规治疗组更高, 本研究结果与张翠菊等^[7]研究相似, 从症状与辅助检查上显示右美托咪定具有心脏保护的作用, 能改善急性左心衰患者的心功能。另外, 右美托咪定的心脏保护作用机制可能与抗交感活性有关^[8-9]: ①右美托咪定可抑制交感中枢的活动, 降低心率, 延长冠状动脉在心脏舒张期的灌注时间; ②通过抑制血浆中儿茶酚胺释放, 降低血浆中儿茶酚胺的浓度, 减少心律

失常的发生^[10]；③右美托咪定与中枢神经蓝斑核的 α_2 受体结合，发挥镇静、催眠、抗焦虑作用，避免了疼痛、烦躁等原因导致交感神经活性亢进而诱发心衰，降低心脏氧耗，改善心肌的氧供需平衡。

临床上任何镇静药物的使用都可能存在呼吸抑制、血流动力学负性效应等缺点，对患者的预后产生不利的影响。特别是在老年患者呼吸系统和心血管系统都存在着潜在的疾病情况下，传统的镇痛药物吗啡有显著的低血压及较强的呼吸抑制作用，严重时可诱发呼吸停止并加重心衰，影响患者的预后^[1,11]，从而限制了吗啡在急性左心衰中的应用。本研究发现右美托咪定组吗啡的使用次数和使用量均明显低于常规治疗组，显示了右美托咪定的使用可降低吗啡的使用，从而减少吗啡所致的不良反应，更有利于患者的安全。虽然右美托咪定具有拟副交感神经作用和中枢抗交感神经作用，临床上可能导致心动过缓、低血压等不良反应，然而在以交感活性亢进为重要机制的急性左心衰患者中，这种不良反应可成为有利的治疗措施^[12-13]。本研究发现右美托咪定治疗组未发生明显的心动过缓和难治性低血压，与常规治疗组相比，右美托咪定治疗组患者的心率更低、血压更容易控制，循环更稳定，推测右美托咪定可能通过抗交感作用，降低血浆儿茶酚胺水平，能更好地控制血压和心率^[14]。与此同时，本研究显示使用右美托咪定治疗后患者的氧合指数更高，这更有利于改善急性左心衰患者的缺氧状态，保障患者的安全。已有的临床研究证实^[15]，右美托咪定可以在维持镇静状态的情况下无明显的呼吸抑制作用，这将有助于患者自主呼吸的锻炼和气道保护能力的维持。然而，本研究发现在患者高龄、心功能不全的情况下，右美托咪定组气管插管机械通气的发生率较常规治疗组更高，虽无统计学意义，但未体现出右美托咪定无呼吸抑制的优势，分析其原因可能与本研究的样本量少，且未进行亚组分析相关。在以后的研究中将通过增加样本量、进行亚组分析、预后评价等方法对右美托咪定在急性左心衰治疗中的呼吸抑制情况进行探讨。

综上所述，右美托咪定作为 α_2 肾上腺素能受体激动剂，可以通过抗交感活性改善急性左心衰患

者的心功能和氧合指数，减少吗啡的使用，无明显循环抑制作用，在ICU严密的监测下可安全地应用于急性左心衰的治疗。

【参考文献】

- [1] Miró Ò, Gil V, Peacock W F. Morphine in acute heart failure: good in relieving symptoms, bad in improving outcomes[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(9):E871-874.
- [2] Wujtewicz M, Maciejewski D, Misilek H, et al. Use of dexmedetomidine in the adult intensive care unit[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2013, 45(4): 235-240.
- [3] 朱康生, 李超, 贾慧群. 右美托咪定心脏保护作用的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2014, 35(10): 940-943, 951.
- [4] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [5] 何玲玲, 余国龙, 高琪乐, 等. 血浆 B 型利钠肽动态变化对急性左心衰患者短期预后及死亡风险预测价值 [J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(3): 216-218.
- [6] Mentz R J, Stevens S, Lala A, et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2015, 3(2): 97-107.
- [7] 张翠菊, 邵文, 鲁秋东. 右美托咪定治疗小儿重症肺炎合并心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(12): 1473-1476.
- [8] 方志成, 郑翔, 刘伯毅, 等. 急性左心衰患者使用右美托咪定与酒石酸美托洛尔的抗交感活性对比研究 [J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(11): 1079-1081.
- [9] Gupta P, Whiteside W, Sabati A, et al. Safety and efficacy of prolonged dexmedetomidine use in critically ill children with heart disease[J]. Pediatr Crit Care Med, 2012, 13(6): 660-666.
- [10] Chrysostomou C, Morell V O, Wearden P, et al. Dexmedetomidine: therapeutic use for the termination of reentrant supraventricular tachycardia[J]. Congenit Heart Dis, 2013, 8(1): 48-56.
- [11] Naito K, Kohno T, Fukuda K. Harmful impact of morphine use in acute heart failure[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(7): 1831-1834.
- [12] Ji F, Li Z, Nguyen H, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery[J]. Circulation, 2013, 127(15): 1576-1584.
- [13] Gerlach A T, Blais D M, Jones G M, et al. Predictors of dexmedetomidine-associated hypotension in critically ill patients[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2016, 6(3): 109-114.
- [14] Lin Y Y, He B, Chen J, et al. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis[J]. Crit Care, 2012, 16(5): R169.
- [15] Xue F S, Liao X, Yuan Y J. Medications for sedation in patients with prolonged mechanical ventilation[J]. JAMA, 2012, 307(24): 2587-2588.