

• 经验交流 •

院前院内持续镇静镇痛对急性冠脉综合征患者预后的影响

孙立东 赵子瑜 石磊 孙谋 吴建 刘彦群 李多磊 陈圆圆

475003 河南开封,解放军第一五五医院急诊科

通讯作者:孙立东, Email: sld5028@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.018

基金项目:军区后勤科研计划项目(CJN12J040);全军医学科研计划项目(15QNP018)

To investigate the effect of pre- and in- hospital sedation and analgesia on prognosis of acute coronary syndrome Sun Lidong, Zhao Ziyu, Shi Lei, Sun Mou, Wu Jian, Liu Yanqun, Li Duolei, Chen Yuanyuan

Department of Emergency Medicine, Chinese People's Liberation Army NO. 155 Central Hospital, Kaifeng 475003, Henan, China

Corresponding author: Sun Lidong, Email: sld5028@126.com

Fund program: Subject of Jinan Military Region (CJN12J040); Army Medical Research Program (15QNP018)

近年来,急性冠脉综合征(ACS)的发病率呈逐渐增高趋势,尤其是急性心肌梗死(AMI),如果在院前处置不当,病死率极高^[1]。虽然对ST段抬高型ACS患者早期溶栓已达共识,但院前溶栓存在诸多问题和困难,不利于院前实施。如果对院前ACS患者给予镇静镇痛治疗,是否可减少心机耗氧量,为下一步入院后溶栓或介入治疗争取时间?自2010年起我们在院前即刻对ACS患者给予镇静镇痛治疗取得了较好疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料:采用历史前瞻性队列研究方法,选择2007年1月至2016年2月在本院治疗的ACS患者,符合世界卫生组织(WHO)的诊断标准。

1.1.1 纳入标准:持续性胸痛、胸闷>30 min且含服硝酸甘油缓解不明显;心电图有相应改变;家属拒绝行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)者。

1.1.2 排除标准:急性期出现意识不清或死亡;严重心律失常及低血压;肝肾不全者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗及监测均取得患者或家属知情同意。

1.2 分组及治疗:以2010年1月至2016年2月院前院内持续镇静镇痛治疗的ACS患者作为观察组;以2007年1月至2009年12月院前仅给予镇痛治疗的ACS患者作为对照组。观察组院前持续静脉泵入咪达唑仑4~5 mg/h、舒芬太尼3~4 μ g/h,控制Ramsay镇静评分、视觉模拟评分法(VAS)在3分左右,入院后再根据病情持续泵入3~5 d。对照组院前肌肉注射(肌注)度冷丁75~100 mg、安定100 mg,入院后度冷丁12 h 1次、安定8 h 1次肌注,持续3~5 d。两组患者扩张冠状动脉(冠脉)、营养心肌、吸氧等治疗相同。

1.3 判定标准:① Ramsay镇静评分:焦虑、激动、失眠记1分;合作、可定位、安静记2分;仅对命令反应记3分;对轻拍前额或大声刺激反应灵敏记4分;对轻拍前额或大声刺激反应迟钝记5分;对轻拍前额或大声刺激无反应记6分。

② VAS疼痛评分:0分为无痛;1~2分为偶有轻微痛;3~4分为常有轻微痛;5~6分为偶有明显疼痛但能耐受;7~8分为常有明显疼痛尚可忍受;9~10分为疼痛难以忍受。镇痛效果:VAS<3分为良好;3~4分为基本满意;>5分为差。

1.4 观察指标:用药前后心率(HR)、呼吸频率(RR)、收缩压(SBP)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、心肌酶、心肌肌钙蛋白I(cTnI),溶栓再通率、AMI发生率、住院病死率。

1.5 统计学方法:使用SPSS 10.0软件处理数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用药前后采用配对 t 检验,组间比较用方差分析,两两比较用LSD- t 检验;计数资料组间比较用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料:观察组160例患者中男性108例,女性52例;年龄(54.26 ± 6.59)岁;发病时间(4.12 ± 3.32)h;心电图示ST段抬高103例,非ST段抬高57例;98例ST段抬高者在入院后2 h内进行了静脉溶栓。对照组132例患者中男性89例,女性43例;年龄(54.32 ± 6.61)岁;发病时间(4.20 ± 3.12)h;心电图示ST段抬高91例,非ST段抬高41例;87例ST段抬高者在入院后2 h内进行了静脉溶栓。两组患者性别、年龄、发病时间、心电图改变等构成比差异无统计学意义(均 $P>0.05$),说明两组基线资料均衡可比。

2.2 两组呼吸循环参数变化比较(表1):在达到镇静镇痛目标后,两组HR、RR逐渐减慢,SBP、MAP、CVP逐渐下降。与对照组比较,观察组用药10 min、1 h、1 d、3 d、5 d时HR、RR显著减慢,SBP、MAP显著下降(均 $P<0.05$),而CVP下降差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 两组心肌酶、cTnI变化比较(表2):两组治疗后谷草转氨酶(GOT)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、cTnI呈逐渐降低趋势。与对照组比较,观察组用药1 d起CK-MB、3 d起LDH均明显降低(均 $P<0.05$)。

2.4 两组溶栓再通情况比较:观察组98例静脉溶栓者再通

表 1 院前采取不同措施两组 ACS 患者用药前后各时间点呼吸循环参数的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	HR(次/min)	RR(次/min)	SBP(mmHg)	MAP(mmHg)	CVP(cmH ₂ O)
对照组	用药前	132	107.5±23.5	24.8±3.4	130.7±27.6	110.1±10.6	11.5±5.4
	用药 10 min	132	110.3±26.8	25.0±4.4	132.6±26.8	111.4±9.9	11.4±5.5
	用药 1 h	132	102.9±25.6	23.6±3.7	125.4±25.3	105.6±8.6	10.5±6.0
	用药 1 d	132	95.5±20.4	19.5±2.5	122.5±18.6	95.1±7.6	9.5±5.2
	用药 3 d	132	85.6±15.6	17.9±2.1	118.6±16.9	90.5±7.0	9.2±5.7
	用药 5 d	132	80.9±14.8	17.0±1.5	115.6±15.8	85.9±6.8	9.0±4.4
观察组	用药前	160	105.1±22.6	25.2±3.3	131.4±28.0	110.5±10.7	11.7±5.7
	用药 10 min	160	98.3±18.6 ^a	23.0±2.7 ^a	129.5±27.7 ^a	105.0±8.0 ^a	10.4±5.7
	用药 1 h	160	92.6±19.1 ^a	21.0±2.4 ^a	119.4±19.6 ^a	95.3±7.6 ^a	10.2±6.1
	用药 1 d	160	88.7±15.8 ^a	18.7±1.9 ^a	110.8±17.9 ^a	88.3±6.9 ^a	9.2±5.6
	用药 3 d	160	76.8±16.2 ^a	16.9±1.8 ^a	108.6±17.8 ^a	80.5±5.6 ^a	9.0±5.6
	用药 5 d	160	72.0±15.6 ^a	15.1±1.3 ^a	106.7±15.6 ^a	75.2±5.0 ^a	8.9±4.0

注:ACS 为急性冠脉综合征,HR 为心率,RR 为呼吸频率,SBP 为收缩压,MAP 为平均动脉压,CVP 为中心静脉压;1 mmHg=0.133 kPa,1 cmH₂O=0.098 kPa;与对照组同期比较,^a $P<0.05$

79 例(80.6%),其中下壁、右室和正后壁 21 例,广泛前壁 40 例,前间壁 18 例;未通 19 例,其中下壁、右室和正后壁 7 例,广泛前壁 8 例,前间壁 4 例。对照组 87 例静脉溶栓者再通 51 例(58.6%),其中下壁、右室和正后壁 14 例,广泛前壁 26 例,前间壁 11 例;未通 46 例,其中下壁、右室和正后壁 17 例,广泛前壁 19 例,前间壁 10 例。观察组再通率明显高于对照组($P<0.05$)。

2.5 两组 AMI 发生率及病死率比较(表 2):

观察组 3 d、5 d 时 AMI 发生率显著低于

对照组(均 $P<0.05$)。观察组住院病死率显著低于对照组[11.25%(18/160)比 27.27%(36/132), $P<0.05$]。分析死亡原因为:多数患者合并其他基础病不接受溶栓、年龄较大或并发多器官功能衰竭。

3 讨论

ACS 引起的疼痛对机体来说是一个应激源,如果控制不好容易导致病情加重,诱发 AMI 或休克^[2],可以增加病死率及延长重症加强治疗病房(ICU)住院时间^[3-6]。镇静镇痛治疗的目的和意义是通过消除或减轻患者的疼痛及躯体不适感^[7],减少不良刺激、避免交感神经系统过度兴奋,从而降低组织器官的代谢速率及氧耗氧需^[8-10]。目前临床上对 ACS 患者镇静镇痛多用安定、吗啡^[11]按时肌注,很少在院前和院内持续静脉泵入咪达唑仑、舒芬太尼^[12-13]。

咪达唑仑能很快通过血脑屏障进入中枢神经系统,快速发挥药理作用,有良好的顺行性遗忘作用^[14]。清醒患者的躁动常常是因为疼痛。而咪达唑仑缺乏可靠的镇痛作用,所以单用对疼痛患者的镇静效果可能不佳^[15-17]。因此镇静必须建立在镇痛治疗基础上。传统阿片类镇痛药物长期使用会导致药物蓄积以及呼吸抑制和苏醒延迟等不良反应^[10-11]。吗啡具有组胺释放作用,可引起瘙痒、便秘等不良反应,其代谢产物还可损害肾功能。芬太尼是重症患者常用的镇痛药,但容易在体内蓄积^[18-19]。而舒芬太尼作为一种理想的麻醉性镇痛药,常用于长时间镇痛,其半衰期短于芬太尼,肝

表 2 院前采取不同措施两组 ACS 患者用药后心肌酶、肌钙蛋白及 AMI 发生率的变化比较

组别	时间	例数(例)	GOT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	LDH (U/L, $\bar{x} \pm s$)	CK-MB (U/L, $\bar{x} \pm s$)	cTnI ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	AMI 发生率 [% (例)]
对照组	1 d	132	451±87	680±89	403±98	121±35	24.2(32)
	3 d	132	388±42	590±66	65±21	117±26	15.2(20)
	5 d	132	57±35	350±59	21±8	65±19	10.6(14)
观察组	1 d	160	460±90	684±92	340±91 ^a	122±27	24.4(39)
	3 d	160	391±45	420±70 ^a	42±19 ^a	119±22	6.2(10) ^a
	5 d	160	58±36	223±45 ^a	15±6 ^a	68±27	4.4(7) ^a

注:ACS 为急性冠脉综合征,GOT 为谷草转氨酶,LDH 为乳酸脱氢酶,CK-MB 为肌酸激酶同工酶,cTnI 为心肌肌钙蛋白 I,AMI 为急性心肌梗死;与对照组同期比较,^a $P<0.05$

脏清除率高,具有可靠的安全性。同时泵入咪达唑仑和舒芬太尼可起到协同作用,产生良好的镇痛镇静效果。

本研究显示,观察组院前、院内持续静脉泵入咪达唑仑、舒芬太尼,可以使患者 HR、RR、血压在短时间内得以改善,且较对照组改善更为显著。两组患者 1 d 内 AMI 发生率差异无统计学意义,可能这部分患者在实施持续镇静镇痛之前已经发生了 AMI,但观察组溶栓后再通率显著高于对照组。说明持续镇静镇痛可以降低患者的基础代谢率,从而提高心肌的供氧。

疼痛可引起 ACS 患者睡眠不足、血液高凝、免疫抑制、肌肉僵直或痉挛、胸壁和膈肌运动受限、排痰不畅等,会加重病情及诱导并发症发生^[20-21]。观察组 3 d、5 d AMI 发生率明显低于对照组,这也说明持续镇静镇痛可以缓解病情,降低发生 AMI 的风险。AMI 时心肌酶指标不仅能反映病情变化,且能提示预后情况。本研究显示,观察组 LDH 和 CK-MB 未出现明显的高峰期,这也佐证了早期持续镇静镇痛可以解除患者的焦虑、烦躁,稳定生命体征,间接对缺氧心肌起到保护作用。从两组病死率分析,也能说明持续镇静镇痛对降低 AMI 病死率有着其他治疗不可替代的作用。

虽然咪达唑仑、舒芬太尼没有直接扩张冠脉、溶栓的作用,但持续镇静镇痛对 ACS 能够起到积极的保护作用^[22-24],降低 AMI 发生率及死亡风险,其疗效显著,安全可靠,利于院前院内急救。本研究结果表明,院前、院内持续镇静镇痛

可以降低ACS患者的基础代谢率,从而提高心肌的供氧,间接对缺氧心肌起到保护作用。本研究所用咪达唑仑和舒芬太尼的剂量较小,且用量可以精确控制,故并未对患者循环造成影响。

参考文献

- [1] Spacek R, Widimský P, Straka Z, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study [J]. Eur Heart J, 2002, 23 (3): 230-238. DOI: 10.1053/euhj.2001.2735.
- [2] 孙立东, 汤友林, 席伟滨, 等. 院前一氧化氮吸入加静脉溶栓对急性心肌梗死再通率的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2004, 16 (3): 169-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2004.03.011. Sun LD, Tang YL, Xi WB, et al. Study on the reperfusion rate of acute myocardial infarction affected by inspiring nitric oxide and resolving thrombus intravenously before admission [J]. Chin Crit Care Med, 2004, 16 (3): 169-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2004.03.011.
- [3] 伍育旗, 余旻, 张郁林, 等. 冠状动脉旁路移植术后患者住ICU时间延迟的原因分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (2): 109-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.02.015. Wu YQ, Yu M, Zhang YL, et al. Cause analysis of prolonged intensive care unit stay after coronary artery bypass grafting [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (2): 109-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.02.015.
- [4] 张晶, 王庆胜, 杨红梅, 等. 急性心肌梗死合并多支病变患者急诊经皮冠状动脉介入治疗后不同血运重建策略的疗效和经济学评估 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (3): 169-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.003. Zhang J, Wang QS, Yang HM, et al. Evaluation of different revascularization strategies for patients with acute myocardial infarction with lesions of multiple coronary arteries after primary percutaneous coronary intervention and its economic evaluation [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (3): 169-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.003.
- [5] 吕杰, 刘丹, 安友仲, 等. 以瑞芬太尼镇痛为基础的镇静治疗对危重患者谵妄发生的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (10): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.10.013. Lyu J, Liu D, An YZ, et al. The influence of the sedation based on remifentanyl analgesia on the occurrence of delirium in critically ill patients [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (10): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.10.013.
- [6] Lucas SS, Nasr VG, Ng AJ, et al. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care: Sedation, Analgesia and Muscle Relaxant [J]. Pediatr Crit Care Med, 2016, 17 (3 Suppl 1): S3-15. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000619.
- [7] Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (1): 119-141. DOI: 10.1097/00003246-200201000-00020.
- [8] Brown JC, Klein EJ, Lewis CW, et al. Emergency department analgesia for fracture pain [J]. Ann Emerg Med, 2003, 42 (2): 197-205. DOI: 10.1067/mem.2003.275.
- [9] 郑蓓蓓, 王迪芬, 付江泉. 右美托咪定与咪达唑仑在机械通气重症患者镇静治疗中的比较研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (3): 307-311. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.020. Zheng BB, Wang DF, Fu JQ. A comparison on sedative effects between dexmedetomidine and midazolam for severe patients undergoing mechanical ventilation in intensive care unit [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (3): 307-311. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.020.
- [10] Frade-Mera MJ, Regueiro-Díaz N, Díaz-Castellano L, et al. A first step towards safer sedation and analgesia: a systematic evaluation of outcomes and level of sedation and analgesia in the mechanically ventilated critically ill patient [J/OL]. Enferm Intensiva, 2016 [2016-04-12]. [published online ahead of print January 20, 2016]. DOI: 10.1016/j.enfi.2015.10.002.
- [11] 刘勋. 234例院前急救镇静镇痛的临床分析 [J]. 中国医药导刊, 2012, 14 (1): 25-26. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2012.01.018. Liu X. Clinical analysis of 234 patients with prehospital emergency sedation analgesia [J]. Chin J Med Guide, 2012, 14 (1): 25-26. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2012.01.018.
- [12] 李昭, 刘鲲鹏, 李成辉. 纤维支气管镜检查镇静药物的选择 [J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27 (5): 515-517. Li Z, Liu KP, Li CH. Fibre bronchoscopy sedative drugs of choice [J]. J Clin Anesthesiol, 2011, 27 (5): 515-517.
- [13] 章向成, 臧奎, 郭世光, 等. 布托啡诺联合咪达唑仑对危重病机械通气患者镇静镇痛效果的分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 157-159. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.20. Zhang XC, Zang K, Guo SG, et al. An analysis of sedative and analgesic effects of butorphanol combined with midazolam on critically ill patients with mechanical ventilation [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 157-159. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.20.
- [14] 许继元, 李茂琴, 张舟, 等. 咪唑安定和丙泊酚联用对危重患者镇静-遗忘作用的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20 (8): 449-451. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2008.08.001. Xu JY, Li MQ, Zhang Z, et al. Effects of combination of midazolam and propofol on anterograde amnesia in critical patients [J]. Chin Crit Care Med, 2008, 20 (8): 449-451. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2008.08.001.
- [15] Xue FS, Liu KP, Liu Y, et al. Assessment of small-dose fentanyl and sufentanil blunting the cardiovascular responses to laryngoscopy and intubation in children [J]. Paediatr Anaesth, 2007, 17 (6): 568-574. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.02162.x.
- [16] Zalieckas J, Weldon C. Sedation and analgesia in the ICU [J]. Semin Pediatr Surg, 2015, 24 (1): 37-46. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.11.011.
- [17] Dale CR, Kannas DA, Fan VS, et al. Improved analgesia, sedation, and delirium protocol associated with decreased duration of delirium and mechanical ventilation [J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11 (3): 367-374. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-2100C.
- [18] Maioli M, Zeymer U, van 't Hof AW, et al. Impact of preprocedural TIMI flow on myocardial perfusion, distal embolization and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors [J]. J Invasive Cardiol, 2012, 24 (7): 324-327.
- [19] Papsen JP, Russell KL, Taylor DM. Unexpected events during the intrahospital transport of critically ill patients [J]. Acad Emerg Med, 2007, 14 (6): 574-577. DOI: 10.1197/j.aem.2007.02.034.
- [20] 汪文杰, 鲁厚清, 邵仁德, 等. 咪唑安定与芬太尼联合用药多发伤患者的血流动力学变化 [J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (11): 687-688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.11.017. Wang WJ, Lu HQ, Shao RD, et al. Hemodynamic effects of midazolam and fentanyl combination in multiple trauma patients [J]. Chin Crit Care Med, 2012, 24 (11): 687-688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.11.017.
- [21] 荣彦生, 刘义, 于晗. 舒芬太尼后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9 (10): 1228-1230. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2011.10.045. Rong YS, Liu Y, Yu H. Experimental study on myocardial ischemia reperfusion injury in rats and the protective effect of sufentanil postprocessing [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2011, 9 (10): 1228-1230. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2011.10.045.
- [22] 李玉忠, 邓艳娜, 龙宏杰. 右美托咪啉在急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入术中的应用效果观察 [J]. 中国临床新医学, 2015, 8 (12): 1132-1135. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2015.12.07. Li YZ, Deng YN, Long HJ. The application value of dexmedetomidine in acute coronary syndrome and PCI operation [J]. Chin J New Clin Med, 2015, 8 (12): 1132-1135. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2015.12.07.
- [23] Riker RR, Gagnon DJ, May T, et al. Analgesia, sedation, and neuromuscular blockade during targeted temperature management after cardiac arrest [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2015, 29 (4): 435-450. DOI: 10.1016/j.bpa.2015.09.006.
- [24] Baron R, Binder A, Biniek R, et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version [J]. Ger Med Sci, 2015, 13: Doc19. DOI: 10.3205/000223.

(收稿日期: 2016-05-16)

(本文编辑: 保健媛, 李银平)