

• 指南解读 •

2018年美国心脏协会心肺复苏与心血管急救指南更新解读——抗心律失常药物在成人心脏骤停高级生命支持及自主循环恢复后的应用



Download Clinical Guidelines

曹钰^{1,2}, 李东泽^{1,2}, 余海放^{1,2}, 蒋耀文^{1,2}, 叶胜^{1,2}, 郝迪^{1,2}, 曹径实^{1,2}, 李蕊蕊^{1,2}

1. 四川大学华西医院急诊科, 急诊医学研究室(成都 610041)

2. 四川大学灾难医学中心(成都 610041)



曹钰: 四川大学华西医院急诊科主任、主任医师、博士研究生导师。现任中国医师协会急诊医师分会副会长, 中华医学会急诊医学专委会常务委员、灾难学组组长, 四川省急诊医学学科带头人, 四川卫生计生领军人才, 四川省医学会急诊医学专业委员会主任委员, 四川省医师协会急诊医师分会主任委员等。长期从事急诊医学医疗、教学、科研、管理工作。主要研究方向为急危重症、中毒、灾难医学。先后负责国家级、省部级课题 20 余项。以第一作者或通讯作者发表学术论文 161 篇, 其中 SCI 论文 31 篇。参编/译国家级规划教材与专著 35 部。先后获四川省医学科技一等奖、四川省教学成果一等奖、成都市科学技术进步二等奖, 2013 年被授予全国总工会“全国医德楷模”称号。

【摘要】 美国心脏协会(American Heart Association, AHA)于 2018 年 11 月发表《2018 AHA 心肺复苏及心血管急救指南更新: 抗心律失常药物在成人心脏骤停高级心血管生命支持及自主循环恢复后的应用》。此指南更新立足于 AHA 2015 年 AHA 心肺复苏及心血管急救指南更新, 结合近期相关临床循证证据, 对成人心脏骤停患者出现除颤难治性心室颤动或无脉性室性心动过速时抗心律失常药物的使用, 以及恢复自主循环后的用药, 均提出建议。该文通过查阅文献、与其他指南推荐内容对比, 对此更新进行解读。

【关键词】 美国心脏协会; 抗心律失常药物; 除颤难治性心室颤动; 无脉性室性心动过速; 高级心血管生命支持; 心脏骤停

Interpretation of the 2018 Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care—The Use of Antiarrhythmic Drugs During Advanced Cardiovascular Life Support and Immediately after Restoration of Spontaneous Circulation in Patients with Cardiac Arrest

CAO Yu^{1,2}, LI Dongze^{1,2}, YU Haifang^{1,2}, JIANG Yaowen^{1,2}, YE Sheng^{1,2}, HAO Di^{1,2}, CAO Jingshi^{1,2}, LI Ruixin^{1,2}

1. Laboratory of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China

2. Disaster Medical Center, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China

Corresponding author: CAO Yu, Email: yuyuer@126.com

【Abstract】 American Heart Association (AHA) updated the advanced cardiovascular life support use of antiarrhythmic drugs during and immediately after cardiac arrest in the AHA guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care in November 2018. Based on the latest progress of relative evidence-based clinical evidence and 2015 AHA guidelines for cardiopulmonary resuscitation and cardiovascular emergency

DOI: 10.7507/1002-0179.201811067

基金项目: 国家自然科学基金(81772037, 81471836); 四川省科技厅应用基础项目(2018JY0577); 成都市科技惠民项目(2016-HM02-00099-SF)

通信作者: 曹钰, Email: yuyuer@126.com

cardiovascular care. This update gave recommends on the use of antiarrhythmic drugs during resuscitation from adult shock-refractory ventricular fibrillation (VF) and pulseless ventricular tachycardia (pVT) cardiac arrest and immediately after restoration of spontaneous circulation following shock-refractory VF/pVT cardiac arrest, respectively. This review aimed to interpret this update by reviewing the literature and comparing the recommends in this update with other guidelines.

【Key words】 American Heart Association; Antiarrhythmic drugs; Shock-refractory ventricular fibrillation; Pulseless ventricular tachycardia; Advanced cardiovascular life support; Cardiac arrest

除颤难治性心室颤动 (ventricular fibrillation, VF) 或无脉性室性心动过速 (pulseless ventricular tachycardia, pVT) 是指 VF/pVT 持续存在, 或经一次以上的电除颤后再次出现的 VF/pVT。成人心肺复苏患者出现除颤难治性 VF/pVT 时往往提示预后不佳, 是高级心血管生命支持 (advanced cardiovascular life support, ACLS) 中影响心肺复苏成功率和心脏骤停患者预后的主要因素之一^[1]。目前抗心律失常药物在除颤难治性 VF/pVT 中使用的主要目的在于提高心肺复苏成功率和预防 VF/pVT 复发, 并协同除颤, 增加自主循环恢复 (restoration of spontaneous circulation, ROSC)。但抗心律失常药物在除颤难治性 VF/pVT 的真实疗效和使用时限目前尚需要更多临床证据加以明确。

2018 年 11 月 AHA 发布的《2018 AHA 心肺复苏及心血管急救指南更新: 抗心律失常药物在成人心脏骤停高级心血管生命支持及自主循环恢复后的应用》(以下简称 2018 AHA 心肺复苏指南)^[1]立足于近年在相关领域发表的新临床循证证据, 优先选择国际复苏联络委员会 (International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR) 证据审查中具备充分科学研究或富有争议的主题, 依旧沿用 2015 年指南更新中的评价体系、推荐级别和证据, 对抗心律失常药物在除颤难治性 VF/pVT 的使用提出建议 (表 1)。本文就此指南的更新要点进行解读。

1 成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者在复苏期间使用抗心律失常药物的建议

1.1 胺碘酮和利多卡因

2018 AHA 心肺复苏指南更新认为: 对除颤难治性 VF/pVT 的心脏骤停患者在复苏期间使用药物时, 胺碘酮的地位仍和 2015 指南更新保持一致, 推荐级别为 II b, 证据级别为 B-R^[1]。临床证据来源主要基于 3 项心脏骤停患者心肺复苏除颤后对比胺碘酮/利多卡因及安慰剂的随机、双盲、安慰剂对照研究: ROC-ALPS 试验^[2]、ARREST 试验^[3]和 ALIVE 试验^[3-4]。

胺碘酮/利多卡因和安慰剂对比的试验结果如下: 无论是 1999 年公布的 ARREST 试验^[3] (胺碘酮与安慰剂对比), 还是 2016 年公布的 ROC-ALPS 试验 (胺碘酮/利多卡因与安慰剂对比)^[2]都发现, 胺碘酮/利多卡因比安慰剂更能提高除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者复苏后入院率, 但两项试验也均发现, 胺碘酮/利多卡因对患者的出院生存率和神经功能预后的影响没有差异。但 ROC-ALPS 试验^[2]发现有目击者的院前心脏骤停患者的救治效果更好, 这可能和药物及时使用有关。

胺碘酮和利多卡因对比的试验结果如下: 2002 年发布的 ALIVE 试验^[3-4]结果发现, 相比利多卡因组, 胺碘酮能使除颤难治性 VF/pVT 院外心脏骤停患者获得更高的入院率。而 ROC-ALPS 试验^[2]发现, 虽然胺碘酮和利多卡因均提高入院率, 但两者

表 1 抗心律失常药物对成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者在 ACLS 及 ROSC 后的应用

分类	具体条目	推荐级别	证据级别
在复苏期间			
胺碘酮/利多卡因	均可使用 及时给药效果更佳	II b	B-R
镁剂	不建议常规使用 尖端扭转型室速 (与长 QT 间期相关的多形性室速) 可使用	III II b	C-LD C-LD
在 ROSC 后 (<1 h)			
β-受体阻滞剂	使用	—	—
利多卡因	使用 无禁忌证, 可能出现复发性 VF/pVT 难以控制时, 可在特定情况下 (如在 EMS 转运期间) 预防性使用	— II b	— C-LD

室速: 室性心动过速; EMS: 院前急救医疗体系; —: 无有力证据支持或反对

间比较无差异,而且利多卡因比胺碘酮还增加到急诊的 ROSC 率。

上述结果与一项 Meta 分析的结果一致:胺碘酮和利多卡因对比安慰剂均能提高心肺复苏患者入院存活率,且二者无明显差异,但胺碘酮和利多卡因对改善心肺复苏患者长期预后无效^[5]。ROC-ALPS 试验^[2]还发现院前使用这两种药物增加 24 h 临时起搏器安置比例。

综合上述研究结论,2018 年指南更新再次推荐针对除颤难治性 VF/pVT 患者在除颤无效时使用胺碘酮或利多卡因,尤其是对于目击者的患者,应及早使用这些药物(推荐级别 II b,证据级别 B-R),首次强调针对成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者在复苏期间除颤无反应时,尽早使用胺碘酮/利多卡因的必要性。

虽然对利多卡因和胺碘酮进行无差别推荐,但利多卡因使用推荐证据级别由 2015 版的 C-LD 上升为 B-R,由胺碘酮替代药物升级为与胺碘酮同等地位的成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者在复苏期间使用抗心律失常药物。

1.2 镁剂

本次更新对镁剂的推荐内容较 2015 年版没有明显变化,基本继续沿用 2010 年指南内容:对成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者,不建议常规使用镁剂(推荐级别 III:无获益,证据级别 C-LD)。但也新增加:尖端扭转型室性心动过速(室速)(与长 QT 间期相关的多形性室速)可考虑使用镁剂(推荐级别 II b,证据级别 C-LD)。

4 项小规模随机对照研究发现,无论是针对除颤难治性 VF/pVT,还是其他节律的心脏骤停患者,镁剂都不提升心脏骤停患者的 ROSC 和出院存活率,但因研究样本量较小,难以形成高质量临床证据,仅为 C-LD,推荐意见还有待于进一步证实^[6-7]。

1988 年发表的一项关于对 12 例尖端扭转型室速(QT 间期延长的多形性室速)患者使用镁剂的试验研究结果发现,在发生尖端扭转型室速后,硫酸镁治疗可以缩短 QT 间期,预防尖端扭转型室速再发生。还有试验发现镁剂治疗尖端扭转型室速既简单又快速^[8]。因此目前认为,镁剂可用于预防尖端扭转型室速,但不能对多形性室速进行药物性复律。

2 成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者在 ROSC 后立即使用抗心律失常药物

2.1 β -受体阻滞剂

β -受体阻滞剂虽然能够抑制儿茶酚胺活性,降

低心律失常风险,同时能够稳定细胞膜,减少缺血损伤^[9],但目前仍无其在心脏骤停患者早期(<1 h)常规使用的循证医学证据^[1]。2015 年版指南证据源自 Skrifvars 等^[10]于 2003 年所做的一项观察性临床研究:对于除颤难治性 VF 心脏骤停,在 ROSC 后 72 h 内使用 β -受体阻滞剂能够改善患者 6 个月生存率。ILCOR 在 2018 年的证据审查中没有考虑这项研究,因为 ROSC 后预防性抗心律失常药物评估的预定标准只包括在 ROSC 后 1 h 内(而不是 72 h 内)给药^[1],因此无法对 ROSC 后早期(<1 h)常规使用 β -受体阻滞剂给出推荐意见。但基于上述研究,2015 年版指南更新中对于 VF/pVT 所致心脏骤停,建议尽早开始或继续口服或静脉注射 β -受体阻滞剂(推荐级别 II b,证据级别 C-LD)。

目前关于 β -受体阻滞剂用于除颤难治性 VF/pVT 的临床研究极少,且多为在复苏时给药,评估其对是否恢复自主循环的影响^[11-12]。部分基础实验证实 β -受体阻滞剂与某些药物,如米力农、肾上腺素联用时可减轻长时间按压后的心肌损伤及功能障碍,但这些研究均未设置单用 β -受体阻滞剂组^[12]。因此原有证据质量不足,其观点有待进一步研究。这也许是本次指南更新未再对 β -受体阻滞剂用于除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停进行推荐。

本次指南将 ROSC 后预防性抗心律失常药物评估的预定标准限定在 ROSC 后 1 h 内给予抗心律失常药物,可能有意强调 ROSC 后尽早使用抗心律失常药物的时限性,但是抗心律失常药物使用时限性的有效性目前尚无随机对照试验进行验证。故本次指南更新中对于 β -受体阻滞剂在除颤难治性 VF/pVT 的心脏骤停患者在 ROSC 后立即使用抗心律失常药物的临床研究尚处于空白阶段,需要高质量临床研究进一步明确本次指南更新观点的科学性。

2.2 利多卡因

目前缺乏足够的证据支持或反对 ROSC 后早期(<1 h)常规使用利多卡因。有回顾性研究在倾向评分匹配分析后显示,院外除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者 ROSC 后预防性给予利多卡因,不能降低患者入院率、存活出院率,但能降低 VF/pVT 心脏骤停的复发^[13]。所以,本次更新中仍指出:若无禁忌证,当复发性 VF/pVT 的治疗可能具有挑战性的时候,可以在特定情况下(例如在急救医疗服务转运期间)考虑预防性使用利多卡因(推荐级别 II b,证据级别 C-LD)。相对于 2015 年指南,本次指南更新继续承认利多卡因在 VF/pVT 所致心脏骤

停中对 VF/pVT 预防再次发生的地位,但由于临床证据的局限性,谨慎指出只有在 VF/pVT 复发管理资源支持上具有挑战性时(如急救医疗服务转运期间),考虑使用利多卡因,未再对除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停进行常规推荐。

3 本次指南更新和其他指南推荐内容的对比

2018 年 11 月 ILCOR 也公布了《ILCOR 国际共识:心肺复苏和心血管急救治疗推荐概要》^[14]。该指南也基于目前高级生命支持抗心律失常药物的循证医学证据进行了更新。该指南对成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者在复苏期间或 ROSC 后立即使用抗心律失常药物进行推荐的内容包括:① 针对成人除颤难治性 VF/pVT,建议使用胺碘酮或利多卡因(弱推荐,低质量证据);不建议常规使用镁剂(弱推荐,极低质量证据)。② 目前证据水平太低,不足以支持对成人除颤难治性 VF/pVT 的心脏骤停患者使用溴苄胺、尼非卡兰或索他洛尔。③ 目前证据水平太低,不足以支持对成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者在 ROSC 后立即使用预防性的抗心律失常药物。

各学会由于对现有临床研究评价体系的差异,对成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者在复苏期间或 ROSC 后抗心律失常药物的推荐有所差异,但对成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者,无论是在复苏期间还是在 ROSC 后,立即使用抗心律失常药物的临床循证证据都严重缺乏,抗心律失常药物的使用规范性尚需更多临床试验进一步明确。故临床工作者在使用时亦应谨慎。

4 总结

本文着重讨论 AHA 发布的 2018 年心肺复苏指南中,对成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者在高级生命支持期间和 ROSC 后立即使用抗心律失常药物的建议更新。除颤目前已成为 VF/pVT 心脏骤停患者复苏的首选方案,复苏期间和 ROSC 后抗心律失常药物可能是提高 ROSC 成功率和改善短期预后的重要因素。目前抗心律失常药物仍以胺碘酮、利多卡因、镁剂和 β -受体阻滞剂等传统药物为主,但使用方案和推荐级别存在较大差异。尚需要开展临床研究寻找更强有力的证据,以规范在成人除颤难治性 VF/pVT 心脏骤停患者复苏期间或

ROSC 后的抗心律失常药物使用。

参考文献

- 1 Panchal AR, Berg KM, Kudenchuk PJ, *et al*. 2018 American Heart Association focused update on advanced cardiovascular life support use of antiarrhythmic drugs during and immediately after cardiac arrest: an update to the American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*, 2018. doi: 10.1161/CIR.0000000000000613.
- 2 Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, *et al*. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2016, 374(18): 1711-1722.
- 3 Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, *et al*. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*, 1999, 341(12): 871-878.
- 4 Dorian P, Cass D, Schwartz B, *et al*. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*, 2002, 346(12): 884-890.
- 5 Sanfilippo F, Corredor C, Santonocito C, *et al*. Amiodarone or lidocaine for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 2016, 107: 31-37.
- 6 Fatovich DM, Prentice DA, Dobb GJ. Magnesium in cardiac arrest (the MAGIC trial). *Resuscitation*, 1997, 35(3): 237-241.
- 7 Hassan TB, Jagger C, Barnett DB. A randomised trial to investigate the efficacy of magnesium sulphate for refractory ventricular fibrillation. *Emerg Med J*, 2002, 19(1): 57-62.
- 8 Tzivoni D, Banai S, Schuger C, *et al*. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation*, 1988, 77(2): 392-397.
- 9 Zoerner F, Lennmyr F, Wiklund L, *et al*. Milrinone and esmolol decrease cardiac damage after resuscitation from prolonged cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015, 59(4): 465-474.
- 10 Skrifvars MB, Pettilä V, Rosenberg PH, *et al*. A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation*, 2003, 59(3): 319-328.
- 11 Lee YH, Lee KJ, Min YH, *et al*. Refractory ventricular fibrillation treated with esmolol. *Resuscitation*, 2016, 107: 150-155.
- 12 Driver BE, Debaty G, Plummer DW, *et al*. Use of esmolol after failure of standard cardiopulmonary resuscitation to treat patients with refractory ventricular fibrillation. *Resuscitation*, 2014, 85(10): 1337-1341.
- 13 Kudenchuk PJ, Newell C, White LA, *et al*. Prophylactic lidocaine for post resuscitation care of patients with out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Resuscitation*, 2013, 84(11): 1512-1518.
- 14 Soar J, Donnino MW, Maconochie I, *et al*. 2018 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations summary. 2018. doi: 10.1161/CIR.0000000000000611.

收稿日期: 2018-11-10 修回日期: 2018-11-12
本文编辑: 凌雪梅