

# 心肺复苏药物治疗的新进展

王凡<sup>1</sup> 张新超<sup>1</sup>

[关键词] 心搏骤停;心肺复苏;血管活性药物

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.01.005

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A

## Progress of drug therapy in cardiopulmonary resuscitation

**Summary** High-quality cardiopulmonary resuscitation (CPR) and proper drug therapy in CPR are both important parts to improve the success rate of CPR. With the development of evidence-based medicine, although the clinical research of drug therapy in CPR such as vasoactive drug therapy has made some progresses, it is still limited.

**Key words** cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; vasoactive drug

心搏骤停(cardiac arrest, CA)是一种严重威胁人类生命的急症,无论是院外心搏骤停还是院内心搏骤停,自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)率和存活率均较低<sup>[1]</sup>。美国和欧洲的院内心搏骤停存活率为7%~26%<sup>[2]</sup>,院外心搏骤停存活率为5%~20%<sup>[3]</sup>,而北京院外心搏骤停和院内心搏骤停出院存活率仅为1.3%<sup>[4]</sup>和9.1%<sup>[5]</sup>。近年来,心搏骤停与复苏科学既有令人惊喜的新发现如体外心肺复苏,又有步履维艰的关于药物复苏的临床试验。根据心搏骤停后的病理生理变化,及时正确的应用复苏药物也是决定心肺复苏能否成功的一个重要因素。随着循证医学的发展,关于心肺复苏药物的临床应用研究虽然取得了一些新的进展,但仍然比较有限。

### 1 血管活性药物

血管活性药物在心肺复苏中的应用已有较长的时间,其意义主要在于提高复苏期间重要器官如心脏、脑的灌注压,从而有助于维持心脏、脑等器官组织的血流灌注,促进自主循环恢复。

#### 1.1 肾上腺素

肾上腺素作为心肺复苏最早应用的血管活性药物一直沿用至今,仍是现代心肺复苏中首选的血管活性药物。它的作用机制主要是激动血管平滑肌上的 $\alpha_1$ 受体,引起血管收缩,增加主动脉舒张压,从而提升冠状动脉和颅内灌注压,而冠状动脉灌注压与自主循环恢复密切相关<sup>[6]</sup>。然而,肾上腺素的给药时机、给药剂量、给药间隔以及联合用药等问题一直都是争论的焦点。

**1.1.1 给药时机** 一项初始为不可除颤心律的院内心搏骤停成年患者的研究,针对肾上腺素不同给

药时机(1~3、4~6、7~9 min)与预后的相关性进行了分析,结果显示早期使用肾上腺素的患者具有更高的自主循环恢复几率和良好的神经系统预后<sup>[7]</sup>。另外一项多中心前瞻性队列研究的分析显示,不可除颤心律的心搏骤停患者延迟第一剂肾上腺素,会降低其自主循环恢复几率及一个月生存率<sup>[8]</sup>。类似的一项日本研究纳入了2008—2012年间119 639例院外心搏骤停患者,结果显示早期应用肾上腺素患者的自主循环恢复几率更高<sup>[9]</sup>。相反,一项关于可除颤心律的心搏骤停患者的研究,结果显示除颤后2 min内使用肾上腺素与生存率下降相关,早期使用肾上腺素会导致自主循环恢复几率的降低以及脏器功能的恶化,该研究认为早期使用肾上腺素,除了减少心、脑微循环血流外,肾上腺素引起的心肌需氧量增加可能也是有害的<sup>[10]</sup>。

因此,对于不可除颤心律的心搏骤停患者,早期使用肾上腺素能提高自主循环恢复几率,改善远期预后。然而,对于初始为可除颤心律的心搏骤停患者,在初次除颤2 min内给予肾上腺素可能是有害的。2015年美国心脏协会心肺复苏指南中同样推荐,对于非可除颤心律而言,在专业人员开始进行心肺复苏后应尽早使用肾上腺素<sup>[11]</sup>。

**1.1.2 给药剂量** 一项研究比较了2255例非创伤性院外心搏骤停患者复苏中应用不同剂量肾上腺素的预后。该研究分为高剂量组:第4分钟给予1 mg肾上腺素,随后不可除颤心律的患者每2 min给予1 mg肾上腺素,可除颤心律的患者每8 min给予1 mg肾上腺素;低剂量组:第4和第8分钟分别给予0.5 mg肾上腺素,随后不可除颤心律的患者每2 min给予0.5 mg肾上腺素,可除颤心律的患者每8 min给予0.5 mg肾上腺素。研究结果显示两组出院存活率以及神经系统预后差异无统计

<sup>1</sup>北京医院 国家老年医学中心急诊科(北京,100730)  
通信作者:张新超, E-mail: xinchaoz@163.com

学意义<sup>[12]</sup>。同样,一项针对院外心搏骤停患者复苏中应用标准剂量肾上腺素(1 mg)和高剂量肾上腺素(>1 mg)的荟萃分析发现,标准剂量组患者的自主循环恢复几率和院前生存率下降,而出院存活率和良好神经系统预后差异无统计学意义<sup>[13]</sup>。

目前尚未明确心肺复苏中肾上腺素的最佳应用剂量。但就目前研究结果来看,增加肾上腺素剂量,并不会改善心搏骤停患者的出院存活率以及神经系统预后。

**1.1.3 给药间隔** 一项院内心搏骤停患者复苏中不同肾上腺素给药间隔与出院存活率相关性的回顾性研究<sup>[14]</sup>,将肾上腺素平均给药间隔定义为初始肾上腺素给药时间到复苏终点之间的时间除以初次给药后接受的肾上腺素总剂量,研究结果显示,不管是可除颤心律还是不可除颤心律的心搏骤停患者,与肾上腺素平均给药间隔4~5 min相比,给药间隔越长的患者出院存活率越高。同样,一项1630例院内心搏骤停患儿的回顾性研究得出<sup>[15]</sup>,与肾上腺素平均给药间隔1~5 min相比,给药间隔越长的患者出院存活率越高。

因此,缩短肾上腺素给药间隔并没有明显的获益,反而延长肾上腺素给药间隔与出院存活率升高有关。2015年美国心脏协会心肺复苏指南中推荐<sup>[11]</sup>,成人心搏骤停复苏中,每3~5 min给予1 mg肾上腺素静脉注射,直至自主循环恢复。

**1.1.4 联合用药** 近年来,心搏骤停复苏过程中肾上腺素应用的副作用逐渐引起人们的关注。大剂量肾上腺素不仅造成心肌耗氧量增加、诱发严重的心律失常,而且还发现其影响脑组织的血液灌注,与患者远期的不良神经预后相关<sup>[16]</sup>。因此,试图通过联合用药以弥补其副作用,收效都甚微。目前尚缺乏大规模多中心随机对照临床研究证明联合用药的有效性。

## 1.2 血管加压素

血管加压素是2010年美国心脏协会心肺复苏指南中推荐的可用于代替肾上腺素的血管收缩剂<sup>[17]</sup>。然而近年来一系列临床研究结果显示,与单用肾上腺素相比,单用血管加压素以及联合血管加压素既不能提高自主循环恢复几率,也不能改善远期预后<sup>[18-20]</sup>。因此,2015年美国心脏协会心肺复苏指南中,将血管加压素从成人心肺复苏流程中去除<sup>[11]</sup>。

## 2 抗心律失常药物

心肺复苏中抗心律失常药物常用于电除颤无效的室颤或无脉性心动过速患者。美国心脏协会复苏指南中推荐:①对心肺复苏、电除颤及血管活性药物治疗无反应的室颤或无脉性室性心动过速

患者,可静脉使用胺碘酮<sup>[17]</sup>;②心搏骤停后常规使用利多卡因的证据不足,对室颤或无脉性室性心动过速心搏骤停患者自主循环恢复后,可以考虑立即开始或持续使用利多卡因<sup>[11]</sup>。然而,近年来一些临床研究并没有显示心搏骤停患者复苏过程中应用抗心律失常药物可以改善其出院存活率及远期预后。

一项随机双盲试验旨在对比非创伤性院外心搏骤停患者(电除颤无效的室颤或无脉性室性心动过速)在标准心肺复苏基础上静脉使用胺碘酮、利多卡因或安慰剂(生理盐水)的疗效。研究结果显示,与安慰剂相比,静脉使用胺碘酮或利多卡因并无显著的额外生存获益,也不能改善其神经系统预后<sup>[21]</sup>。Huang等<sup>[22]</sup>对心搏骤停患者复苏中应用抗心律失常药物(包括胺碘酮、利多卡因、镁剂等)的相关文献进行分析,结果显示抗心律失常药物未能提高其出院存活率及远期预后,同时指出现有相关的研究证据均存在较大的偏倚风险,证据质量不高。

## 3 其它药物

心肺复苏的其他药物治疗包括碳酸氢钠、液体治疗等,尚无充分证据表明心搏骤停患者可从上述药物的常规应用中获益<sup>[23]</sup>。

随着祖国传统医学的发展,中医药在心肺复苏中的应用研究不断深入。多项关于参附注射液在猪心搏骤停复苏模型中应用的相关研究结果显示<sup>[24-25]</sup>,其不仅可以改善心搏骤停后心肌细胞的功能,还可以提高脑组织的葡萄糖摄入,改善线粒体功能和大脑能量代谢而起到脑保护作用。我们期待将来传统医学能在心肺复苏的药物治疗中占据一席之地。

心肺复苏是抢救心搏骤停的重要措施,高质量的心肺复苏以及合理的应用复苏药物均是提高心肺复苏成功率的重要环节。心肺复苏药物治疗如同急诊医学一样在不断发展进步之中,目前我们尚缺乏准确的监测手段评估复苏药物的作用。而对于新的复苏药物的探索大部分仍停留在实验室研究阶段,相关临床研究尚十分缺乏。

## 参考文献

- [1] 胡莹莹,徐军,朱华栋,等.急诊心搏骤停患者心肺复苏概况和预后调查:一项多中心前瞻性观察性研究[J].中华危重病急救医学,2018,30(3):234-239.
- [2] Ehlenbach WJ, Barnato AE, Curtis JR, et al. Epidemiologic study of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in the elderly[J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 22-31.
- [3] Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival

- rates: systematic review of 67 prospective studies[J]. Resuscitation, 2010, 81(11): 1479–1487.
- [4] Shao F, Li CS, Liang LR, et al. Outcome of out-of-hospital cardiac arrests in Beijing, China[J]. Resuscitation, 2014, 85(11): 1411–1417.
- [5] Shao F, Li CS, Liang LR, et al. Incidence and outcome of adult in-hospital cardiac arrest in Beijing, China[J]. Resuscitation, 2016, 102: 51–56.
- [6] Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation[J]. JAMA, 1990, 263: 1106–1113.
- [7] Donnino MW, Saliccioli JD, Howell MD, et al. Time to administration of epinephrine and outcome after in-hospital cardiac arrest with nonshockable rhythms: retrospective analysis of large in-hospital data registry [J]. BMJ, 2014, 348: g3028.
- [8] Homma Y, Shiga T, Funakoshi H, et al. Association of the time to first epinephrine administration and outcomes in out-of-hospital cardiac arrest: SOS-KANTO 2012 study[J]. Am J Emerg Med, 2018.
- [9] Tanaka H, Takyu H, Sagisaka R, et al. Favorable neurological outcomes by early epinephrine administration within 19 minutes after EMS call for out-of-hospital cardiac arrest patients [J]. Am J Emerg Med, 2016, 34: 2284–2290.
- [10] Andersen LW, Kurth T, Chase M, et al. Early administration of epinephrine (adrenaline) in patients with cardiac arrest with initial shockable rhythm in hospital: propensity score matched analysis[J]. BMJ, 2016, 353: i1577.
- [11] Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: adult advanced cardiovascular life support; 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care[J]. Circulation, 2015, 132(18 Suppl 2): S444–S464.
- [12] Fisk CA, Olsufka M, Yin L, et al. Lower-dose epinephrine administration and out-of-hospital cardiac arrest outcomes[J]. Resuscitation, 2018, 124: 43–48.
- [13] Lin S, Callaway CW, Shah PS, et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Resuscitation, 2014, 85: 732–740.
- [14] Warren SA, Huszti E, Bradley SM, et al. Adrenaline (epinephrine) dosing period and survival after in-hospital cardiac arrest: a retrospective review of prospectively collected data[J]. Resuscitation, 2014, 85: 350–358.
- [15] Hoyme DB, Patel SS, Samson RA, et al. Epinephrine dosing interval and survival outcomes during pediatric in-hospital cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2017, 117: 18–23.
- [16] Ristagno G, Tang W, Huang L, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation[J]. Crit Care Med, 2009, 37(4): 1408–1415.
- [17] Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support; 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care[J]. Circulation, 2010, 122: S729–S767.
- [18] Ong ME, Tiah L, Leong BS, et al. A randomized, double-blind, multicentre trial comparing vasopressin and adrenaline in patients with cardiac arrest presenting to or in the Emergency Department[J]. Resuscitation, 2012, 83(8): 953–960.
- [19] Ducros L, Vicaut E, Soleil C, et al. Effect of the addition of vasopressin or vasopressin plus nitroglycerin to epinephrine on arterial blood pressure during cardiopulmonary resuscitation in humans[J]. J Emerg Med, 2011, 41(5): 453–459.
- [20] Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation [J]. N Engl J Med, 2004, 350(2): 105–113.
- [21] Kudenchuk P J, Brown S P, Daya M, et al. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest[J]. N Engl J Med, 2016, 374(18): 1711–1722.
- [22] Huang Y, He Q, Yang M, et al. Anti-arrhythmia drugs for cardiac arrest: a systemic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2013, 17: R173.
- [23] 何庆, 黄煜. 心肺复苏药物新进展及循证医学证据[J]. 心血管病学进展, 2017, 38(4): 414–418.
- [24] Ji XF, Yang L, Zhang MY, et al. Shen-fu injection attenuates post-resuscitation myocardial dysfunction in a porcine model of cardiac arrest[J]. Shock, 2011, 35(5): 530–536.
- [25] Yin Q, Wu CJ, Yang J, et al. Effects of Shen fu Injection on cerebral metabolism in a porcine model of cardiac arrest[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(1): 33–39.

(收稿日期: 2018-10-29)