ShowNotes – Urgent pod lupou

*journal club*

# Efektivita antiarytmik při zástavě oběhu s defibrilovatelným rytmem

Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, et al. **Effectiveness of antiarrhythmic drugs for shockable cardiac arrest: A systematic review**. Resuscitation. 2018;132:63-72. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.08.025 [1]


**Abstrakt**

**Purpose:** The purpose of this systematic review is to provide up-to-date evidence on effectiveness of antiarrhythmic drugs for shockable cardiac arrest to help inform the 2018 International Liaison Committee on Resuscitation Consensus on Science with Treatment Recommendations.

**Methods:** A search was conducted in electronic databases Medline, Embase, and Cochrane Library from inception to August 15, 2017.

**Results:** Of the 9371 citations reviewed, a total of 14 RCTs and 17 observational studies met our inclusion criteria for adult population and only 1 observational study for pediatric population. Based on RCT level evidence for adult population, none of the anti-arrhythmic drugs showed any difference in effect compared with placebo, or with other anti-arrhythmic drugs for the critical outcomes of survival to hospital discharge and discharge with good neurological function. For the outcome of return of spontaneous circulation, the results showed a significant increase for lidocaine compared with placebo (RR = 1.16; 95% CI, 1.03–1.29, p = 0.01).

**Conclusion:** The high level evidence supporting the use of antiarrhythmic drugs during CPR for shockable cardiac arrest is limited and showed no benefit for critical outcomes of survival at hospital discharge, survival with favorable neurological function and long-term survival. Future high quality research is needed to confirm these findings and also to evaluate the role of administering antiarrhythmic drugs in children with shockable cardiac arrest, and in adults immediately after ROSC.

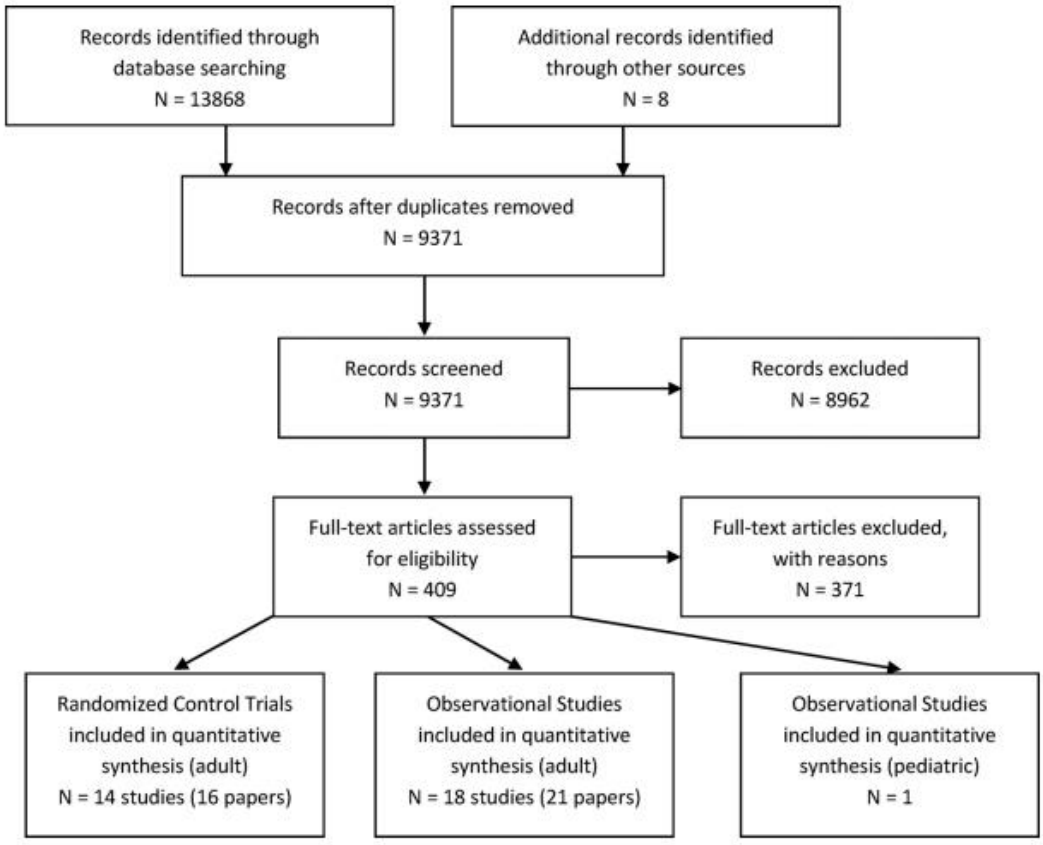
**Co bylo cílem review?**

Cílem tohoto systematického přehledu bylo získat nejaktuálnější informace týkající se účinnosti antiarytmik při řešení zástavy oběhu s defibrilovatelným rytmem, a to kdykoliv v průběhu resuscitace nebo ihned po obnovení oběhu u dospělých i dětí. Výsledek systematického přehledu byl reflektován v doporučeních International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) v roce 2021.

**Jak probíhal výběr publikací?**

Dva na sobě nezávisle pracující recenzenti vyhledávali v elektronických databázích Medline, Embase a Cochrane Library od jejich vzniku do 15. srpna 2017 relevantní publikace a následně za použití systému Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) posuzovali sílu a kvalitu důkazů.

Z 9371 citací splňovalo zařazovací kritéria a bylo do přehledového článku vybráno 33 publikací. Obrázek 1 představuje diagram výběru publikací.




Obrázek 1 – Diagram (flowchart) výběru publikací

ShowNotes – Urgent pod lupou

*journal club*

**Jaká byla zkoumaná populace?**

Skupina randomizovaných studií (dále jen „RCT“) zahrnovala jednu studii s velkým počtem účastníků (>1000 účastníků), jednu studii se středním počtem účastníků (500–999 účastníků) a dvanáct studií s malým počtem účastníků (<499 účastníků). V observačních studií byly čtyři s velkou kohortou (>1000 účastníků), čtyři se střední kohortou (500–999 účastníků) a deset s malou kohortou (<499 účastníků). Průměrné věkové rozpětí v RCT bylo 57–67 let, zatímco ve studiích observačních 55,8–83,3 let. Většina studií zahrnovala více mužů než žen.

**Co přesně bylo předmětem zkoumání?**

Předmětem zkoumání byla otázka, zda dospělí a děti (novorozenci, děti a adolescenti pod 18 let věku) v jakémkoliv úseku péče (přednemocniční či nemocniční) se srdeční zástavou s defibrilovatelným rytmem během jakékoliv části kardiopulmonální resuscitace nebo ihned po návratu spontánního oběhu pacient těží z podání antiarytmika (např. amiodaron, lidokain, či jiné) v porovnání s jiným antiarytmikem nebo s placebem nebo v porovnání se situací, kdy nebylo podáno žádné léčivo.

Zkoumáno bylo přežití do propuštění z nemocnice s dobrým kognitivním výsledkem, přežití do propuštění z nemocnice (sekundární přežití), návrat spontánního oběhu (primární přežití) a rekurence bezpulsové komorové tachykardie nebo komorové fibrilace.

| **PICO** | | |
|---|---|---|
| **P** | Population | dospělí a děti (novorozenci, děti a adolescenti pod 18 let věku) |
| **I** | Intervention | podání antiarytmika při srdeční zástavě s defibrilovatelným rytmem během jakékoliv části kardiopulmonální resuscitace nebo ihned po návratu spontánního oběhu v jakémkoliv úseku péče (přednemocniční či nemocniční) |
| **C** | Comparison | porovnání s jiným antiarytmikem nebo s placebem nebo v porovnání se situací, kdy nebylo podáno žádné léčivo |
| **O** | Outcome | 1) návrat spontánního oběhu (primární přežití)<br>2) přežití do propuštění z nemocnice (sekundární přežití)<br>3) přežití do propuštění z nemocnice s dobrým kognitivním výsledkem (neurologický outcome)<br>4) rekurence bezpulsové komorové tachykardie nebo komorové fibrilace |

**Závěr review?**

Výsledky přehledového článku jsou prezentovány ve vztahu ke sledovaným výsledkům – v textu označeno číslem (dle Outcome části PICO).

*Účinnost antiarytmik u dospělých se srdeční zástavou (defibrilovatelný rytmus) během kardiopulmonální resuscitace*

Většina studií zahrnovala dospělé se srdeční zástavou mimo nemocnici. Při hodnocení návratu spontánního oběhu (1), výsledky ukazují vyšší počet návratu oběhu při podání lidokainu v porovnání s placebem (RR = 1,16; 95% CI, 1,03–1,29, p = 0,01). Jistota těchto důkazů je hodnocena jako velmi vysoká kvalita. Také u amiodaronu byl prokázán efekt pro návrat spontánní cirkulace v porovnání s placebem (active polysorbate 80) (RR = 1,27; 95% CI, 1,02–1,59, p = 0,03), nicméně jistota důkazů je hodnocena s velmi nízkou kvalitou s ohledem na zkreslení, nepřímé korelace (aktivní placebo s potenciálně nežádoucím účinkem na hemodynamiku) a nepřesnosti.

Výsledky velké observační studie (n = 27,463) poukazují na značnou výhodu užití amiodaronu a lidokainu s ohledem na přežití do doby propuštění z nemocnice a přežití po dobu jednoho roku (2). Nicméně, předpoklady tohoto účinku byly posuzovány na základě hrubých dat bez další analýzy a jsou předmětem selekčního zkreslení s nevyvážeností uvnitř skupin. Měly by tak být interpretovány s obezřetností. Výsledky observačních studií s menším počtem účastníků byly nejednoznačné, většinou neukazující žádný rozdíl v účinnosti při hodnocení přežití do doby propuštění z nemocnice, přežití do doby propuštění z nemocnice s dobrým neurologickým výsledkem nebo návratem spontánního oběhu.

Důkazy z RCT neprokázalo žádné z antiarytmik dostatečný efekt v účinnosti oproti placebu či vůči jinému antiarytmiku při hodnocení přežití do doby propuštění z nemocnice s dobrým neurologickým výsledkem (3). Jistota těchto důkazů je uvedena jako střední až velmi nízká kvalita s možností zkreslení, nepřímé korelace a nepřesnosti.

*Účinnost antiarytmik u dospělých se srdeční zástavou (defibrilovatelný rytmus) ihned po návratu spontánní cirkulace*

Systematický přehled nezahrnuje žádnou RCT týkající se této otázky. Jedna observační studie (n = 1721) podporuje profylaktické použití lidokainu v porovnání se standardní péčí do 1 hodiny po návratu spontánního oběhu, nicméně při nevyvážených skupinách ($n_{lidocain}$ = 1296 vs. $n_{standardní\ péče}$ = 425). Výsledky z kohorty upravené na poměrné srovnání ale neukázaly žádný rozdíl v účinnosti s ohledem na přežití do doby propuštění z nemocnice. Nicméně výsledky poukazují na snížení rekurence bezpulsové komorové tachykardie a komorové fibrilace o 41 % při použití lidokainu (4).

Nebyla nalezena žádná RCT pro tuto populaci. Jedna observační studie (n = 889) porovnávala účinnost amiodaronu, lidokainu, amiodaronu s lidokainem a standardní péčí během zástavy srdce u dětí s defibrilovatelným rytmem v nemocnici. Výsledkem nebyl žádný rozdíl v účinnosti jednotlivých antiarytmik s ohledem na přežití do doby propuštění z nemocnice. Při hodnocení návratu spontánní cirkulace studie ukázala na výhodnější užití lidokainu vůči amiodaronu (1). Nicméně porovnání je zatíženo četným výběrovým zkreslením, nevyvážeností skupin a výsledek by tak měl být brán s obezřetností.

**Diskuse**

Výsledky tohoto přehledu byly následně reflektovány v doporučeních International Liaison Committee on Resuscitation v roce 2018:

*„We suggest the use of amiodarone or lidocaine in adults with shock-refractory VF/pVT (weak recommendation, low-quality evidence).*

*The confidence in effect estimates is currently too low to support an ALS Task Force recommendation about the use of prophylactic antiar- rhythmic drugs immediately after ROSC in adults with VF/pVT cardiac arrest.“[*2]

*„We suggest that amiodarone or lidocaine may be used for the treatment of pediatric shock-resistant VF/pVT (weak recommendation, very low–quality evidence).“*[2]

V dalších letech nebyla publikována dostatečná evidence, která by vedla k novému doporučení ze strany ILCOR [3–8]. V současné době je k veřejné oponentuře zveřejněný dokument doporučení ILCOR z roku 2024, který uvádí, že od posledního systematického review z roku 2018 nebyla publikována žádná klinická studie, pouze 6 dalších analýz již publikovaných dat a navíc 20 observačních studií. Zdůvodnění pro neměnnost doporučení je v textu rovněž uvedeno:

*„Observational studies and the secondary analyses of prior RCTs generally favor amiodarone or lidocaine over placebo, supporting the current treatment recommendations. Studies supported early administration of antiarrhythmics during cardiac arrest as survival decreased with longer times to drug administration.“*[8]

Na základě ILCOR Consensus on Science With Treatment Recommendations je podání amiodaronu uvedeno v doporučených postupech pro resuscitaci Evropské resuscitační rady už mnoho let. Poslední doporučení uvádí:

- *„Dospělým pacientům se srdeční zástavou, u kterých po 3 defibrilačních výbojích přetrvává VF/pVT, podejte amiodaron v dávce 300 mg IV/IO.*
- *Amiodaron 150 mg IV/IO podejte jako další bolus pacientům, u kterých přetrvává VF/pVT po 5 provedených defibrilačních výbojích.*

- *Alternativně lze použít lidokain v dávce 100 mg IV/IO, pokud amiodaron není k dispozici nebo je místo amiodaronu používán na základě lokálních zvyklostí. Po pěti neúspěšných pokusech o defibrilaci lze zopakovat lidokain v dávce 50 mg jako další bolus. "[*9]

Vzhledem k chybějící evidenci nepředpokládáme, že by s doporučenými postupy pro resuscitaci ERC, které budou vydány v roce 2025, přišla v tomto postupu zásadní změna.

**Závěr**

Závěrem lze shrnout, že systematický přehled neukazuje na žádné zřejmé výhody v účinnosti antiarytmik během kardiopulmonální resuscitace s ohledem na sekundární přežití (2), ani na přežití do doby propuštění z nemocnice s dobrý neurologickým výsledkem (3).

Na základě systematického přehledu jsou ale důkazy svědčící pro použití lidokainu (a částečně i amiodaronu) pro zvýšení pravděpodobnosti návratu spontánního oběhu (1) ve srovnání s placebem navrhující použití lidokainu během kardiopulmonální resuscitace ke zlepšení krátkodobého přežití dospělých pacientů se srdeční zástavou s refrakterním defibrilovatelným rytmem.

**Co to znamená v praxi?**

Podáním amiodaronu, který je v Česku etablovaným antiarymikem, zvyšujeme šanci na primární přežití pacienta se zástavou oběhu s defibrilovatelným rytmem (VF/pVT).

Podání je indikováno v průběhu resuscitace u defibrilovatelných rytmů (VF/pVT) po provedení 3. defibrilačního výboje v dávce 300 mg IV/IO, případně doplněné o dalších 150 mg IV/IO po 5. výboji.

**Zdroje**

[1] Ali, M. U., Fitzpatrick-Lewis, D., Kenny, M., Raina, P., Atkins, D. L., Soar, J., Nolan, J., Ristagno, G., & Sherifali, D. (2018). Effectiveness of antiarrhythmic drugs for shockable cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation*, *132*, 63–72. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.08.025

[2] Soar J, Donnino MW, Maconochie I, et al. 2018 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations Summary. Resuscitation. 2018;133:194-206. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.10.017

[3] Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH, et al. 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Resuscitation. 2019;145:95-150. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.10.016

[4] Nolan JP, Maconochie I, Soar J, et al. Executive Summary 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Resuscitation. 2020;156:A1-A22. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.09.009

[5] Wyckoff MH, Singletary EM, Soar J, et al. 2021 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; First Aid Task Forces; and the COVID-19 Working Group. Resuscitation. 2021;169:229-311. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.10.040

[6] Wyckoff MH, Greif R, Morley PT, et al. 2022 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. Resuscitation. 2022;181:208-288. doi:10.1016/j.resuscitation.2022.10.005

[7] Berg KM, Bray JE, Ng KC, et al. 2023 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. Resuscitation. 2024;195:109992. doi:10.1016/j.resuscitation.2023.109992

[8] Greif R, Bray J, Djärv T, et al. 2024 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. Draft for public comments [online]. Dostupné z: https://ilcor.org/uploads/2024_ILCOR-CoSTR_240314_Ed-March-20-CLEAN_AUTHORS-UPDATE-3_27_24.pdf

[9] Truhlář A, Černá Pařízková R, Dizon JML, Djakow J, Drábková J, Franěk O, Gřegoř R, Janota J, Janota T, Mathauser R, Peřan D, Rozsíval P, Šebková S, Škulec R, Štěpánek K, Štourač P, Tkaczyk J, Černý V. Doporučené postupy pro resuscitaci ERC 2021: Souhrn doporučení. Anest Intenz Med. 2021; 32(Suppl. A): 72 s. ISBN 978-80-7471-358-3

[10] Kremer LC, Mulder RL, Oeffinger KC, et al. A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(4):543-549. doi:10.1002/pbc.24445

**Přílohy**

## 1) GRADE metodika – hodnocení síly důkazů [10]

| Grade of recommendation<br><br>Conclusions of evidence | I<br>Strong recommendation to do<br><br>Benefits >>> risk & burdens | IIa<br>Moderate recommendation to do<br><br>Benefits >> risk & burdens | IIb<br>Weak recommendation to do<br><br>Benefits >= risks & burdens | III<br>Recommendation not to do<br><br>No benefit / Potentially harm |
|---|---|---|---|---|
| **A High level of evidence**<br>Consistent evidence from well performed and high quality studies or systematic reviews (low risk of bias, direct, consistent, precise) | Strong recommendation based on high level of evidence | Moderate recommendation based on high level of evidence | Weak recommendation based on high level of evidence | Recommendation based on high level of evidence |
| **B Moderate /Low level of evidence**<br>Evidence from studies or systematic reviews with few important limitations | Strong recommendation based on moderate/ low level of evidence | Moderate recommendation based on moderate/ low level of evidence | Weak recommendation based on moderate/ low level of evidence | Recommendation based on moderate/ low level of evidence |
| **C Very low level of evidence**<br>Evidence from studies with serious flaws. Only expert opinion, or standards of care | Strong recommendation based on expert opinion | Moderate recommendation based on very low level of evidence<br>Diverging expert opinions | Weak recommendation based on very low level of evidence<br>Diverging expert opinions | Recommendation based on very low level of evidence<br>Expert opinion |
| | **Wording in recommendations:** | | | |
| | We recommend<br>We should<br>Is recommended<br>Is indicated<br>Is useful<br>Is beneficial<br>Is effective | We suggest<br>Is reasonable<br>Is probably recommended<br>Can be useful<br>Can be beneficial<br>Can be effective | We might suggest<br>Might be reasonable<br>Might be considered<br>Usefulness is unknown | We do not recommend<br>Should not be performed<br>Is not useful<br>Is not beneficial<br>Is not effective<br>Is potentially harmful |