

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Αγγειοσυσπαστικά φάρμακα κατά τη διάρκεια καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης

Η καρδιοαναπνευστική ανακοπή (ΚΑ) αποτελεί μια από τις πλέον επείγουσες ιατρικές καταστάσεις. Η επινεφρίνη και η βαζοπρεσίνη είναι τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. ΣΚΟΠΟΣ Η ανασκόπηση των μελετών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της επινεφρίνης και της βαζοπρεσίνης στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Αναζητήθηκαν οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπως Medline, CINAHL, EMBASE, Cochrane Review, με χρήση λέξεων-κλειδίων, όπως επινεφρίνη, βαζοπρεσίνη, καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν βιβλία γνωστά στους συγγραφείς. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε τον Ιούνιο 2004 και η έρευνα επαναλήφθηκε τον Ιανουάριο 2005. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η επινεφρίνη όσο και η βαζοπρεσίνη ασκούν ευεργετική δράση στην ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας μετά από ΚΑ. Η β₁-δράση τους στο μυοκάρδιο έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτός ίσως είναι και ο λόγος για τον οποίο κλινικές μελέτες απέτυχαν να αναδείξουν κάποιο επιβεβαιωμένο ευεργετικό αποτέλεσμα στην επιβίωση. Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερος, αλλά δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Κανένα αγγειοσυσπαστικό φάρμακο δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε ανθρώπους, μετά από ΚΑ. Είναι απαραίτητος ο σχεδιασμός μεγάλων πολυκεντρικών μελετών με κοινά και προκαθορισμένα καταληκτικά σημεία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιοαναπνευστική ανακοπή (ΚΑ) αποτελεί την πλέον επείγουσα ιατρική κατάσταση. Ως ΚΑ, ορίζεται η εξωνοσοκομειακή ή η ενδονοσοκομειακή αναστολή της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, η οποία δεν συνοδεύεται από συμπτώματα, ή συνοδεύεται από συμπτώματα που δεν υπερβαίνουν τη μία ώρα σε διάρκεια.¹⁻³ Η επίπτωση του αιφνίδιου θανάτου παγκοσμίως είναι εξαιρετικά δύσκολο να υπολογιστεί, καθώς ποικίλλει ανάλογα με τον επιπολασμό της στεφανιαίας νόσου σε διαφορετικές χώρες.^{4,5} Για την Ελλάδα, αν και δεν υπάρχουν συγκεντρωτικά στοιχεία, η επίπτωση φαίνεται να υπερβαίνει τους 6.000 θανάτους ανά έτος.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα βελτιώνουν την έκβαση της καρδιακής ανακοπής, βελτιώνοντας την αιματική ροή στην καρδιά και τον εγκέφαλο κατά την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ),⁶ μεγιστοποιώντας την πιθανότητα ανάκτησης αυτόματης

κυκλοφορίας.⁷ Αν και η επινεφρίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο πρώτης εκλογής σε καρδιακή ανακοπή για πολλές δεκαετίες, δεν έχει αποδειχθεί ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα έναντι της χρήσης placebo σε κάποια κλινική μελέτη και, επιπλέον, εμφανίζει και δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁸

Η βαζοπρεσίνη είναι ένας εναλλακτικός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας, που έχει δοκιμαστεί κλινικά, αλλά και σε ζωικά μοντέλα καρδιακής ανακοπής. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της επινεφρίνης και της βαζοπρεσίνης επιπλέκεται από τις διαφορές στα πειραματικά μοντέλα, το σχεδιασμό των μελετών, τις δόσεις των χορηγούμενων φαρμάκων και το κλινικό περιβάλλον των μελετών,^{9,10} καθώς επίσης και από τα τρία είδη αρρυθμιών που εμπλέκονται στην καρδιακή ανακοπή σε ενήλικα (εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή, άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα και ασυστολία).

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(5):559-565
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(5):559-565

Θ. Ξάνθος,
Δ. Παπαδημητρίου

Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής
και Χειρουργικής Έρευνας, Ιατρική
Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Vasopressors in cardiopulmonary
resuscitation

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Βαζοπρεσίνη
Επινεφρίνη
Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση

Υποβλήθηκε 2.10.2006
Εγκρίθηκε 24.7.2007

μελέτες γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα (1992–2005). Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: Medline, CINAHL, EMBASE, Cochrane Review. Οι βάσεις δεδομένων αναζητήθηκαν με λέξεις-κλειδιά, όπως «αδρεναλίνη», «βαζοπρεσίνη», «καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση», «επιβίωση», «νευρολογική έκβαση». Αναζητήθηκαν και ανευρέθηκαν σχετικά ελληνικά και ξένα βιβλία, που ήταν γνωστά στους συγγραφείς. Κριτήρια εισαγωγής στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν έρευνες που μελετούσαν την έκβαση της ΚΑΑ είτε σε πειραματικά μοντέλα, είτε σε ανθρώπους μετά από τη χορήγηση των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η δημοσίευση σε οποιαδήποτε άλλη γλώσσα εκτός από την Αγγλική και ημερομηνίες πραγματοποίησης των μελετών πριν από το 1992, καθώς θεωρήθηκαν ξεπερασμένες.

2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Το 1948, ο Ahlquist¹¹ παρατήρησε ότι υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι αδρενεργικών υποδοχέων, τους οποίους ονόμασε α και β. Η αρχική αυτή ταξινόμηση επεκτάθηκε περαιτέρω από τους Lands et al,¹² οι οποίοι παρατήρησαν ότι αυτά τα δύο αρχικά είδη των αδρενεργικών υποδοχέων μπορούν να κατηγοριοποιηθούν περαιτέρω σε δύο διακριτούς υποτύπους (α_1 , α_2 , β_1 , β_2). Ο κατάλογος αυτών των υποδοχέων έχει επεκταθεί και στις ημέρες μας και έχουν κλωνοποιηθεί 9 υπότυποι. Υπάρχουν 3 α_1 -υπότυποι (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}), 3 α_2 -υπότυποι (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) και 3 β υπότυποι (β_1 , β_2 , β_3).³² Οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς αφθονούν στο μυοκάρδιο και είναι περισσότεροι από τους α-αδρενεργικούς.¹³

3. ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

3.1. Επινεφρίνη

3.1.1. Πειραματικές μελέτες. Η επινεφρίνη είναι ένας μικτός αδρενεργικός αγωνιστής, που δρα στους α- και β-αδρενεργικούς υποδοχείς. Οι δράσεις της στην επανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας καθορίζονται από την α-δράση της. Η επινεφρίνη αυξάνει την πίεση των στεφανιαίων αγγείων, προκαλώντας περιφερική αγγειοσυστολή, που διατηρεί τον αγγειακό τόνο και εμποδίζει την αγγειακή κατάρρευση. Η δράση της αυτή είναι εμφανής στη διαστολική πίεση της θωρακικής αορτής.¹⁴

Αν η αρχική απινίδωση αποτύχει, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αναζωογόνηση από όλους τους διεθνείς οργανισμούς προτείνουν την περιοδική ενδοφλέβια χορήγηση επινεφρίνης.⁸ Σε περίπτωση παρατεταμένης ΚΑ, η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων και η δια-

τήρηση κάποιας ροής αίματος είναι οι κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την επιτυχή έκβαση της. Αν η πλήρωση των στεφανιαίων αγγείων είναι >30 mmHg, η 24ωρη επιβίωση είναι κατά πολύ αυξημένη.¹⁵ Σε αντίθεση με την α-, η β-αδρενεργική διέγερση μπορεί να έχει αρνητικά αποτελέσματα,¹⁶ καθώς αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου στο μυοκάρδιο που μαρμαίρει, μειώνει την αιμάτωση¹⁷ και σχετίζεται με κακή λειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά την αναζωογόνηση.¹⁸ Τόσο οι α- όσο και οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές αυξάνουν την ισχαιμική βλάβη του μυοκαρδίου. Οι α_1 -αγωνιστές αυξάνουν τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο¹⁹ και, κατά συνέπεια, μπορεί να αυξήσουν τη σοβαρότητα της μυοκαρδιακής λειτουργίας κατά την περίοδο μετά την αναζωογόνηση. Οι α_1 -αδρενεργικοί αγωνιστές μπορεί να έχουν και επιπλέον ανεπιθύμητες δράσεις, καθώς προκαλούν αγγειοσυσπασση στο μυοκάρδιο περιορίζοντας ακόμα περισσότερο τη ροή αίματος. Όμως, αυτή η αρχική υπόθεση δεν έχει επιβεβαιωθεί από πειραματικές μελέτες στο σκύλο,^{20,21} καθώς η σύγκριση της επινεφρίνης με τη μεθοξαμίνη, έναν εκλεκτικό α_1 -αγωνιστή, έδειξε ότι η μεθοξαμίνη αύξησε τη ροή στο μυοκάρδιο και στον εγκέφαλο και κατέληξε σε καλύτερα ποσοστά επιβίωσης και καλύτερη καρδιακή παροχή στην περίοδο μετά την αναζωογόνηση. Η α_1 -αδρενεργική διέγερση στον άνθρωπο δεν είναι καθόλα γνωστή.

Στο μυοκάρδιο, δεν έχουν μέχρι τώρα ταυτοποιηθεί α_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς.²² Παρόλα αυτά, πειραματικές μελέτες που συνέκριναν έναν α_2 -εκλεκτικό αδρενεργικό αγωνιστή, την α-μεθυλονορεπινεφρίνη, με την επινεφρίνη, έδειξαν ότι το υπό μελέτη φάρμακο οδήγησε σε λιγότερες κοιλιακές αρρυθμίες στη μετά την αναζωογόνηση περίοδο και βελτίωσε σημαντικά τη μυοκαρδιακή λειτουργία.²³ Όταν η α_2 δράση της επινεφρίνης αποκλειόταν με νοχιμβίνη, η θεραπευτική δράση της επινεφρίνης μειωνόταν σημαντικά.²³ Αυτό, άλλωστε, αποτελεί και έμμεση ένδειξη ότι οι α_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς είναι παρόντες στο μυοκάρδιο.

Η μυοκαρδιακή λειτουργία μετά από χορήγηση επινεφρίνης και α-μεθυλονορεπινεφρίνης έχει μελετηθεί σε ζωικό μοντέλο πειραματικής καρδιακής ανακοπής¹⁷ και διαπιστώθηκε ότι, ενώ δεν υπάρχει διαφορά στην ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μειώθηκε κατά 35% στην ομάδα της επινεφρίνης και μόλις 14% στην ομάδα της α-μεθυλονορεπινεφρίνης σε σχέση με τις αρχικές μετρήσεις.

Αυτές οι πειραματικές παρατηρήσεις δεν έχουν ακόμα επιβεβαιωθεί σε ανθρώπους και η επινεφρίνη παραμένει ως το φάρμακο πρώτης εκλογής στις κατευθυντήριες οδηγίες από όλους τους διεθνείς οργανισμούς.

3.1.2. Κλινικές μελέτες. Αν και η επινεφρίνη χρησιμοποιείται

ως φάρμακο πρώτης εκλογής για πολλές δεκαετίες στην ΚΑΑ, δεν υπάρχουν ικανοποιητικές ενδείξεις ότι βελτιώνει το αποτέλεσμα της ΚΑΑ σε ανθρώπους και, επιπλέον, η βέλτιστη δόση που ασκεί ευεργετικό αποτέλεσμα (αν υποθεθεί ότι υπάρχει κάποιο ευεργετικό αποτέλεσμα τελικά) στις τρεις αρρυθμίες, που αποτελούν το κλινικό υπόστρωμα της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής –της κοιλιακής μαρμαρυγής (ΚΜ), της άσφυγμης ηλεκτρικής δραστηριότητας και της ασυστολίας– δεν έχει καθοριστεί με ακρίβεια.

Δεν υπάρχουν, άλλωστε, μεγάλες μελέτες σε ανθρώπους που να συγκρίνουν την προτεινόμενη δόση της επινεφρίνης σε σχέση με placebo σε καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Σε μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν μεγάλες δόσεις (10 mg) επινεφρίνης με placebo δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες, ενώ σε άλλη μελέτη η σύγκριση μικρής δόσης επινεφρίνης (1 mg) δεν έδωσε καλύτερα αποτελέσματα από τη χρήση placebo.²⁴ Σε μια τυχαιοποιημένη, αλλά όχι και τυφλή μελέτη, που συνέκρινε την επινεφρίνη σε δόση 0,5 mg σε σχέση με τη λιδοκαΐνη (100 mg) σε μικρό αριθμό ασθενών με προνοσοκομειακή ΚΜ, η έκβαση ήταν ίδια αναφορικά με την επιβίωση, αν και περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη εμφάνισαν τελικά ασυστολία.²⁵

Η μελέτη-σταθμός των Herlitz et al²⁶ συνέκρινε την έκβαση 417 ασθενών με εξωνοσοκομειακή ΚΜ με 786 ασθενείς που δεν έλαβαν αδρεναλίνη, καθώς το παραϊατρικό προσωπικό δεν είχε εξουσιοδότηση να τη χορηγήσει. Σε αυτούς που απινιδώθηκαν με επιτυχία, η εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν η ίδια και για την ομάδα της επινεφρίνης και για την ομάδα που δεν έλαβε επινεφρίνη, αν και τα ποσοστά εξόδου από το νοσοκομείο ήταν καλύτερα για την ομάδα που τελικά δεν έλαβε αδρεναλίνη. Σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση,²⁷ που δημοσιεύτηκε στη συνέχεια, μελετήθηκαν οι μεταβλητές που σχετίζονται με ενδονοσοκομειακή ανακοπή σε έναν πληθυσμό 773 ασθενών, όπου και πάλι η επινεφρίνη σχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα επιτυχούς αναζωογόνησης.

Επίσης, έγινε προσπάθεια συσχέτισης της έκβασης της καρδιακής ανακοπής ανάλογα με το αν δόθηκε επινεφρίνη και αν, τελικά, οι ασθενείς διασωλήνώθηκαν.²⁸ Ο υπό μελέτη πληθυσμός ήταν 10.996 άτομα, ενώ ως επιβίωση ορίστηκε η επιβίωση ενός μήνα και όχι η ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας. Τόσο η επινεφρίνη, όσο και η διασωλήνωση συσχέτιστηκαν με μικρότερα ποσοστά επιβίωσης. Η επινεφρίνη και η διασωλήνωση δεν βελτίωσαν την έκβαση σε ασθενείς που εμφάνισαν ΚΜ και χρειάστηκαν περισσότερες από τρεις απινιδώσεις για να αποκτήσουν αυτόματη κυκλοφορία, ενώ, ακόμα πιο παράδοξα, η θεραπεία με επινεφρίνη αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παρά-

γοντα για χειρότερη επιβίωση σε ασθενείς που εμφάνισαν μη απινιδώσιμους ρυθμούς ηλεκτροκαρδιογραφικά.

Οι μέχρι τώρα μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει αν η επινεφρίνη, τελικά, έχει κάποια επίδραση στην επιβίωση και όχι στην ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας, και όλο και περισσότεροι²⁹ υποστηρίζουν ότι η αρχική ενδοφλέβια δόση της επινεφρίνης μπορεί να αυξάνει την πίεση των στεφανιαίων αρτηριών και την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας, αλλά δεν βελτιώνει την επιβίωση, καθώς επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

3.2. Βαζοπρεσίνη

3.2.1. Πειραματικές μελέτες. Η βαζοπρεσίνη είναι ένα ενδογενές πεπτίδιο, το οποίο διαθέτει φαρμακολογικές ιδιότητες που θεωρητικά θα μπορούσαν να έχουν εφαρμογή στην ΚΑΑ. Η βαζοπρεσίνη είναι ένας επιθυμητός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας για την ΚΑΑ, καθώς προκαλεί εκλεκτική αγγειοσυσπασση σε μη ζωτικούς για τη ζωή ιστούς, ενώ, ταυτόχρονα, διατηρεί την αιματική ροή στα ζωτικά όργανα, όπως είναι η καρδιά και ο εγκέφαλος.³⁰ Τα επίπεδα ενδογενούς βαζοπρεσίνης ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που επιβίωσαν από καρδιακή ανακοπή έναντι των ασθενών που υπέκυψαν, και το γεγονός αυτό αποτελεί ένδειξη ότι η βαζοπρεσίνη μπορεί να είναι ένα χρήσιμο φάρμακο σε καταστάσεις καρδιοαναπνευστικής ανακοπής.^{31,32} Πολλές πειραματικές μελέτες έχουν αναλύσει εκτενώς τη δράση της βαζοπρεσίνης σε καταστάσεις καρδιοαναπνευστικής ανακοπής. Ήδη έχει αποδειχθεί ότι σε χοίρειο μοντέλο ανοικτού θώρακα ΚΑΑ, ο αποκλεισμός της ενδογενώς παραγόμενης βαζοπρεσίνης καταλήγει σε χαμηλή στεφανιαία πίεση και χαμηλότερη μυοκαρδιακή ροή. Αντίθετα, η εξωγενώς χορηγούμενη βαζοπρεσίνη βελτίωσε σημαντικά τη μυοκαρδιακή ροή και την επιβίωση για μία ώρα σε χοίρειο μοντέλο καρδιοαναπνευστικής ανακοπής.³² Μια μετα-ανάλυση³³ 33 πειραματικών ζωικών μοντέλων καρδιοαναπνευστικής ανακοπής έδειξε ότι η βαζοπρεσίνη έδωσε καλύτερα αποτελέσματα από την επινεφρίνη ή τη χρήση placebo στην ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας σε ΚΜ. Παρόλα αυτά, σε ζώα όπου ο ρυθμός δεν ήταν ΚΜ, η βαζοπρεσίνη δεν είχε στατιστική διαφορά αναφορικά με την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας σε σχέση με την επινεφρίνη. Τέλος, στο παιδιατρικό πειραματικό μοντέλο καρδιακής ανακοπής από ασφυξία, η επινεφρίνη είχε καλύτερα αποτελέσματα από τη βαζοπρεσίνη στην ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας και στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας.³⁴ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της βαζοπρεσίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα αναφέρθηκαν για πρώτη φορά το 1947.³⁵ Εκτοτε, έχουν αναφερθεί και

άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως παροδική ισχαιμία, μυοκαρδιακή βλάβη χωρίς έμφραγμα, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και κοιλιακές αρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένης και της ΚΜ.³⁶

Σε αντίθεση με την επινεφρίνη, που προκαλεί συγκόλληση των αιμοπεταλίων, ειδικά σε υψηλές δόσεις,³⁷ η βαζοπρεσίνη δεν φαίνεται να έχει κάποια επίδραση στα αιμοπετάλια,³⁷ αν και υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα από ποικίλες μελέτες.^{38,39} Η διατήρηση της αγγειοσυστολής καταλήγει σε αυξημένη συστηματική αντίσταση και μπορεί να είναι καταστροφική στη μετά την ανακοπή περίοδο. Σε χοίρειο μοντέλο παρατεταμένης ΚΜ, η βαζοπρεσίνη δεν βελτίωσε τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, αλλά δεν επιδείνωσε την 24ωρη επιβίωση.⁴⁰ Ενδιαφέρον έχει ακόμα ότι η βαζοπρεσίνη εμφανίζει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (20 min) από την επινεφρίνη (4 min) και παραμένει ενεργός ακόμα και σε καταστάσεις οξέωσης.

3.2.2. Κλινικές μελέτες. Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χρήση της βαζοπρεσίνης ως φαρμάκου δεύτερης εκλογής, αφού υπάρχουν ικανοποιητικές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά της, με αρχική συνιστώμενη δόση 40 IU ενδοφλεβίως.

Μια μικρή εξωνοσοκομειακή μελέτη με 40 ασθενείς⁴¹ έδειξε ότι η βαζοπρεσίνη είχε καλύτερα αποτελέσματα από την επινεφρίνη, αλλά μια μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή μελέτη 104 ασθενών δεν ανέδειξε διαφορά μεταξύ της βαζοπρεσίνης και της επινεφρίνης.⁴²

Σε μια πιο πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, 1.186 ενήλικες σε καρδιακή ανακοπή τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ενδοφλέβια βαζοπρεσίνη είτε σε επινεφρίνη.⁶ Η βαζοπρεσίνη δεν έδωσε διαφορετικά ποσοστά επιβίωσης από την επινεφρίνη σε ΚΜ ή σε άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα, αλλά είχε καλύτερα αποτελέσματα από την επινεφρίνη σε ασυστολία. Σε μια μετα-ανάλυση,⁴³ οι συγγραφείς κατέληξαν ότι δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η επινεφρίνη υπερτερεί της βαζοπρεσίνης στη θεραπεία της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής.

3.3. Επινεφρίνη σε συνδυασμό με βαζοπρεσίνη

Σε πειραματικά μοντέλα ΚΜ, η επινεφρίνη συνδυασμένη με τη βαζοπρεσίνη κατέληξε σε υψηλότερες τιμές στεφανιαίας πίεσης,⁴⁴ σε καλύτερη αιματική ροή στα ζωτικά όργανα⁴⁵ και σε μεγαλύτερα ποσοστά ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας, σε σχέση με μόνο επινεφρίνη ή βαζοπρεσίνη.⁴⁶ Σε μια κλινική προοπτική μελέτη εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής μελετήθηκε ο συνδυασμός χορήγησης επινεφρίνης-βαζοπρεσίνης έναντι μόνης της επινεφρίνης.⁴⁷ Εντούτοις, σε ενήλικες χοίρους παρατηρήθηκε σημαντική

μείωση της ροής προς τον εγκέφαλο με το φαρμακευτικό συνδυασμό επινεφρίνης-βαζοπρεσίνης.⁴⁸ Σε μικρότερους χοίρους, τόσο η βαζοπρεσίνη από μόνη της, όσο και ο συνδυασμός βαζοπρεσίνης με επινεφρίνη βελτίωσε την αιματική ροή προς τον εγκέφαλο, αλλά κάτι τέτοιο δεν φάνηκε με μόνη την επινεφρίνη.⁴⁹

Η βαζοπρεσίνη έχει μεγαλύτερη δραστηριότητα από την επινεφρίνη σε καταστάσεις υποξίας και σε οξέωση, και ιδιαίτερα σε καταστάσεις παρατεταμένης καρδιακής ανακοπής.⁵⁰ Ο συνδυασμός των δύο φαρμακευτικών ουσιών περιορίζει τη δόση του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά και μειώνει τον κίνδυνο υποαιμάτωσης σε ζωτικά όργανα και τον κίνδυνο αρρυθμιών.⁴⁷ Η βαζοπρεσίνη μειώνει τις συγκεντρώσεις των ενδογενών παραγομένων κατεχολαμινών, συμβάλλοντας πιθανόν στη χρήση του συνδυασμού της επινεφρίνης με βαζοπρεσίνη σε καταστάσεις ασυστολίας.⁵¹

Βασιζόμενοι σε αυτά τα ευρήματα, ορισμένοι συγγραφείς⁵² προτείνουν ένα φαρμακευτικό συνδυασμό 1 mg επινεφρίνης αρχικά και στη συνέχεια 40 IU βαζοπρεσίνης, με την επινεφρίνη να χορηγείται κάθε 3 min, ανεξάρτητα από τον αρχικό ηλεκτροκαρδιογραφικό ρυθμό.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τα αγγειοσπαστικά φάρμακα πληθύνονται όλο και περισσότερο και καθιστούν εξαιρετικά δύσκολη την ερμηνεία τους. Αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρει στη μεγάλη ποικιλία των πειραματικών μοντέλων που έχουν χρησιμοποιηθεί, στις διαφορές των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της καρδιακής ανακοπής στα πειραματικά αυτά μοντέλα, αλλά και σε ανθρώπους, καθώς επίσης και στην πολυπλοκότητα εναλλαγής των τριών ρυθμών που σχετίζονται με την καρδιοαναπνευστική ανακοπή στους ανθρώπους. Το γεγονός ότι υπάρχουν πολλαπλοί μηχανισμοί πρόκλησης καρδιοαναπνευστικής ανακοπής οδηγεί στο συμπέρασμα ότι κανένα φάρμακο από μόνο του δεν είναι κατάλληλο για την αντιμετώπισή της.

Ένας άλλος λόγος για τη δυνητική αδυναμία εφαρμογής της βασικής έρευνας σε κλινικό περιβάλλον εξωνοσοκομειακής ανακοπής είναι ότι βασική ΚΑΑ δεν πραγματοποιείται σε ανθρώπους στο σωστό χρόνο και, όταν πραγματοποιείται, δεν γίνεται σωστά. Πρόσφατες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ΚΑΑ που πραγματοποιείται σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον, αλλά ακόμα και σε ενδονοσοκομειακό περιβάλλον, είναι χαμηλής ποιότητας.⁵³ Φάρμακα, όπως η επινεφρίνη ή η βαζοπρεσίνη, των οποίων τα οφέλη, σε πειραματικά μοντέλα, οφείλονται στη βελτίωση της αιματικής ροής κατά τη διάρκεια ΚΑΑ, μπορεί να εφαρμόζονται ατελώς

στο κλινικό περιβάλλον βασικής ή εξειδικευμένης ΚΑΑ.

Πιθανόν εξαιτίας αυτών των παραγόντων, έρευνες δεκαετιών για την επιπεφρίνη δεν μπόρεσαν να δείξουν κάποιο ουσιαστικό κλινικό όφελος, ενώ, ακόμα, έχουν υποδείξει ότι το φάρμακο μπορεί να έχει και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στο βαθμό που η επιπεφρίνη είναι αποτελεσματική και προσφέρει κάποιο κλινικό αποτέλεσμα, τα οφέλη της φαίνεται ότι οφείλονται στην α_2 -αδρενεργική δράση της μάλλον, παρά στη β_1 , που είναι ανεπιθύμητη.

Η βαζοπρεσίνη, αν και θεωρητικά είναι πολλά υποσχόμενη, δεν έχει ακόμα καθιερωθεί ως αποτελεσματικός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας σε κλινικές μελέτες.

Δεδομένης της μικρής συσχέτισης μεταξύ των πειραματικών ερευνητικών πρωτοκόλλων και των κλινικών δοκιμών, είναι εξαιρετικά σημαντικό να πραγματοποιηθούν μεγάλης κλίμακας μελέτες αξιολόγησης των αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων.

ABSTRACT

Vasopressors in cardiopulmonary resuscitation

T. XANTHOS, D. PAPADIMITRIOU

Department of Experimental Surgery and Surgical Research, University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(5):559–565

OBJECTIVE Cardiac arrest (CA) still remains a daunting emergency. Epinephrine and vasopressin are the most common used vasopressors in cardiopulmonary resuscitation (CPR). The aim of this study was to review the relevant literature regarding the efficacy of epinephrine and vasopressin in CPR. **METHOD** Approaches used to access research studies included a comprehensive search of relevant electronic databases (Medline; CINAHL; EMBASE; Cochrane Review) using relevant keywords (e.g. epinephrine, vasopressin, cardiopulmonary resuscitation). Books and journals known to the authors were also used. Key journals were hand searched and references were followed up. Data were collected in June 2004 and the search was repeated in January 2005. **RESULTS** Animal studies have shown that both epinephrine and vasopressin are of help in the restoration of spontaneous circulation after CA. The β_1 -action in myocardium has been associated with potential adverse effects. This may be the reason that many clinical trials have failed to prove any benefit on survival. Combination therapy with both drugs appears to be more effective, but has been insufficiently studied. **CONCLUSIONS** None of the vasopressors researched has been proved to improve survival in humans after CA. Designing large multi-center studies with predefined endpoints is essential to elucidate the efficacy of epinephrine and vasopressin.

Key words: Cardiopulmonary resuscitation, Epinephrine, Vasopressin

Βιβλιογραφία

1. SPAIN DM, BRADESS VA, MOHR C. Coronary atherosclerosis as a cause of unexpected death: An autopsy study from 1949–1959. *JAMA* 1960, 174:384
2. FRIEDMAN M, MANWARING JH, ROSSEMAN RH, DONLON G, ORTEGA P, GRUBE SM. Instantaneous and sudden deaths: Clinical and pathological differentiation in artery disease. *JAMA* 1973, 225:1319
3. KULLER LH. Prodromata of sudden death and myocardial infarction. *Adv Cardiol* 1978, 25:61
4. Report of the Working Group on Arteriosclerosis of the National Heart, Lung and Blood Institute (volume 2): Patient oriented research – fundamental and applied, sudden cardiac death. Department of Health, Education and Welfare, NIH publication No 82–2035, Washington, DC, US Government Printing Office, 1981:114–122
5. ESCOBEDO LG, ZACK MM. Comparison of sudden and non-sudden coronary deaths in the United States. *Circulation* 1996, 93:2033
6. WENZEL V, KRISMER AC, ARNTZ HR, SITTER H, STADLBAUER KH, LINDNER KH. European Resuscitation Council vasopressor during cardiopulmonary resuscitation study group. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004, 350:105–113
7. WENZEL V, KRISMER AC, VOELCKEL WG, MAYR VD, RAEDLER C, STROHMENGER HU ET AL. The use of arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. An analysis of experimental and clinical experience and a view of the future. *Anaesthetist* 2002, 51:191–202
8. ANONYMOUS. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. *Resuscitation* 2005, 67(Suppl 1):S3–S189

9. ADVANCED LIFE SUPPORT WORKING GROUP OF THE EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL. The 1998 European Resuscitation Council guidelines for adult advanced life support. *Br Med J* 1998, 316:1863–1869
10. ROBERTSON C, STEEN P, ADGEY J, BOSSAERT L, CARLI P, CHAMBERLAIN D ET AL. The 1998 European Resuscitation Council guidelines for adult advanced life support: A statement from the working group on advanced life support, and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 1998, 37:81–90
11. ALHQUIST RP. A study of the adrenoreceptor receptors. *Am J Physiol* 1948, 153:586–600
12. LANDS AM, ARNOLD A, McAULIFF JP, LUDUENA FP, BROWN TG Jr. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967, 214:597–598
13. BRODDE OE, MICHEL M. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 1999, 51:651–690
14. OTTO CW, YAKAITIS RW. The role of epinephrine in CPR: A reappraisal. *Ann Emerg Med* 1984, 13:840–843
15. KERN KB, EWY GA, VOORHEES WD, BABBS CF, TACKER WA. Myocardial perfusion pressure: A predictor of 24 h survival during prolonged cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 1988, 16:241–250
16. OTTO CW, YAKAITIS RW, BLITT CD. Mechanism of action of epinephrine in resuscitation from asphyxial arrest. *Crit Care Med* 1981, 9:321–324
17. KLOUCHE K, WEIL MH, TANG W, POVOAS H, KAMOHARA T, BISERA JA. Selective alpha(2)-adrenergic agonist for cardiac resuscitation. *J Lab Clin Med* 2002, 140:27–34
18. YAKAITIS RW, OTTO CW, BLITT CD. Relative importance of α and β -adrenergic receptors during resuscitation. *Crit Care Med* 1979, 7:293–296
19. LANDZBERG JS, PARKER JD, GAUTHIER DF, COLUCCI WS. Effects of myocardial α_1 -adrenergic receptor stimulation and blockade on contractility in humans. *Circulation* 1991, 84:1608–1614
20. PEARSON JW, REDDING JS. Peripheral vascular tone in cardiac resuscitation. *Anesth Analg* 1965, 44:746–752
21. ROBERTS D, LANDOLFO K, DOBSON K, LIGHT BR. The effects of methoxamine and epinephrine on survival and regional distribution of cardiac output in dogs with prolonged ventricular fibrillation. *Chest* 1990, 98:999–1005
22. LEFKOWITZ RJ. Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous system. In: Hardman JG, Limbird LE (eds) *Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. McGraw-Hill, New York, NY, 1996:125
23. SUN S, WEIL MH, TANG W, KAMOHARA T, KLOUCHE K. Alphamethylnorepinephrine, a selective alpha₂-adrenergic agonist for cardiac resuscitation. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:951–956
24. WOODHOUSE SP, COX S, BOYD P, CASE C, WEBER M. High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, combined with placebo, in cardiac arrest. *Resuscitation* 1995, 30:243–249
25. WEAVER WD, FAHRENBRUCH CE, JOHNSON DD, HALLSTROM AP, COBB LA, COPASS MK. Effect of epinephrine and lidocaine therapy on outcome after cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Circulation* 1990, 82:2027–2034
26. HERLITZ J, EKSTROM L, WENNERBLUM B, AXELSSON A, BANG A, HOLMBERG S. Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? *Resuscitation* 1995, 29:195–201
27. VAN WALRAVEN C, STIELL IG, WELLS GA, HEBERT PC, VANDEMEHEEN K. Do advanced cardiac life support drugs increase resuscitation rates from in-hospital cardiac arrest? The OTAC study group. *Ann Emerg Med* 1998, 32:544–553
28. HOLMBERG M, HOLMBERG S, HERLITZ J. Low chance of survival among patients requiring adrenaline (epinephrine) or intubation after out-of-hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation* 2002, 54:37–44
29. BABBS CF, BERG RA, KETTE F, KLOECK WG, LINDNER KH, LURIE KG ET AL. Use of pressors in the treatment of cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 2001, 37:S152–S162
30. MAYR VD, WENZEL V, VOELCKEL WG, KRISMER AC, MUELLER T, LURIE KG ET AL. Developing a vasopressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest. *Circulation* 2001, 104:1651–1656
31. BARLOW M. Vasopressin. *Emerg Med Australas* 2002, 14:304–314
32. GARCIA-VILLALON AL, GARCIA JL, FERNANDEZ N, MONGE L, GOMEZ B, DIEGUEZ G. Regional difference in the arterial response to vasopressin: Role of endothelial nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1996, 118:1848–1854
33. BIONDI-ZOCCAI GG, ABBATE A, PARISI Q, AGOSTONI P, BURZOTTA F, SANDRONI C ET AL. Is vasopressin superior to adrenaline or placebo in the management of cardiac arrest? A meta-analysis. *Resuscitation* 2003, 59:221–224
34. VOELCKEL WG, LURIE KG, MCKNITE S, ZIELINSKI T, LINDSTROM P, PETERSON C ET AL. Comparison of epinephrine and vasopressin in a pediatric porcine model of asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med* 2000, 28:3777–3783
35. RUSKIN A. Pitressin test of coronary insufficiency. *Am Heart J* 1947, 34:569–579
36. SIRINEK KR, ADCOCK DK, LEVINE BA. Simultaneous infusion of nitroglycerin and nitroprusside to offset adverse effects of vasopressin during portosystemic shunting. *Am J Surg* 1989, 157:33–37
37. POULLIS DM. Comment on: WENZEL V, LINDNER KH, KRISMER AC, MILLER EA, VOELCKEL WE, LINGNAU W. Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs' response. *Circulation* 2000, 101:E174–E175
38. CAMERON HA, ARDLIE NG. The facilitating effects of adrenaline on platelet aggregation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1982, 9:117–128
39. MANNUCCI PM, CANCIANI MT, ROTA L, DONOVAN BS. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with hemophilia A and von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 1981, 47:283–293
40. DUNSER MW, WENZEL V, MAYR AJ, HASIBEDER WR. Management of vasodilatory shock defining the role of vasopressin. *Drugs* 2003, 63:237–256
41. KERN KB, HEIDENREICH JH, HIGDON TA, BERG RA, HILWIG RW, SANDERS AB ET AL. Effect of vasopressin on postresuscitation ventricular function: Unknown consequences of the recent guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emer-

- gency cardiovascular care. *Crit Care Med* 2004, 32(Suppl):S393–S397
42. LINDNER KH, DIRKS B, STROHMENGER HU, PRENGEL AW, LINDNER IM, LURIE KG. Randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997, 349:535–537
43. AUNG K, HTAY T. Vasopressin for cardiac arrest. A systemic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005, 165:17–24
44. MULLIGAN KA, McKNITE SH, LINDNER KH, LINDSTROM PJ, DETLOFF B, LURIE KG. Synergistic effects of vasopressin plus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1997, 35:265–271
45. LURIE KG, VOELCKEL WG, ISKOS DN, McKNITE SH, ZIELINSKI TM, SUGIYAMA A ET AL. Combination drug therapy with vasopressin, adrenaline (epinephrine) and nitroglycerin improves vital organ blood flow in a porcine model of ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2002, 54:187–194
46. MAYR VD, WENZEL V, VOELCKEL WG, KRISMER AC, MUELLERT, LURIE KG ET AL. Developing a vasopressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest. *Circulation* 2001, 104:1651–1656
47. GUYETTE FX, GUIMOND GE, HOSTLER D, CALLAWAY CW. Vasopressin administered with epinephrine is associated with a return of a pulse in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2004, 63:277–282
48. WENZEL V, LINDNER KH, AUGENSTEIN S, PRENGEL AW, STROHMENGER HU. Vasopressin combined with epinephrine decreases cerebral perfusion compared with vasopressin alone during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Stroke* 1998, 29:1462–1468
49. VOELCKEL WG, LURIE KG, McKNITE S, ZIELINSKI T, LINDSTROM P, PETERSON C ET AL. Effects of epinephrine and vasopressin in a piglet model of prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2002, 30:957–962
50. WENZEL V, LINDNER KH, PRENGEL AW, MAIER C, VOELCKEL W, LURIE KG ET AL. Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with post-countershock pulseless electrical activity in pigs. *Crit Care Med* 1999, 27:486–492
51. WENZEL V, LINDNER KH, BAUBIN MA, VOELCKEL WG. Vasopressin decreases endogenous catecholamine plasma concentrations during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 2000, 28:1096–1100
52. KRISMER AC, WENZEL V, STADLBAUER KH, MAYR VD, LIENHART HG, ARNTZ HR ET AL. Vasopressin during cardiopulmonary resuscitation: A progress report. *Crit Care Med* 2004, 32(Suppl):S432–S435

Corresponding author:

T. Xanthos, Department of Experimental Surgery and Surgical Research, University of Athens, Medical School, 15B Agiou Thoma street, GR-112 56 Athens, Greece
e-mail: theodorosxanthos@yahoo.com

.....