

Ο Ρόλος της Αδρεναλίνης στην Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Η μελέτη PARAMEDIC2

ΗΛΙΑΣ Α. ΣΑΝΙΔΑΣ

Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

Λέξεις Ευρετηρίου: Αδρεναλίνη, καρδιακή ανακοπή, ΚΑΡΠΑ

Η αδρεναλίνη χρησιμοποιείται στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΑ) από τη δεκαετία του 1960 και αποτελεί το μόνο φαρμακευτικό σκεύασμα που χορηγείται είτε σε απινιδώσιμο είτε σε μη απινιδώσιμο καρδιακό ρυθμό. Δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι συντελεί στην επαναφορά στην αυτό-ματη κυκλοφορία. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η χορήγησή της συμβάλλει ταυτόχρονα και στην ευνοϊκότερη νευρολογική έκβαση των ασθενών μετά από καρδιακή ανακοπή (1).

Η αδρεναλίνη είναι ένας αγωνιστής των α- και β- αδρενεργικών υποδοχέων. Δρώντας στους α-υποδοχείς αυξάνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και την αιμάτωση τόσο του μυοκαρδίου όσο και του εγκεφάλου. Αντιθέτως, η ενεργοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνει την καρδιακή συχνότητα και τη συσταλ-τικότητα του μυοκαρδίου και, επομέ-νως, την κατανάλωση οξυγόνου, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει προϋπάρχουσα ισχαιμία (1).

Παρ' όλα αυτά, η χρήση της αδρεναλίνης στην ΚΑΡΠΑ έχει αμφισβητηθεί τις τελευταίες

δεκαετίες. Μια μελέτη από τη Νορβηγία έδειξε ότι τα ποσοστά αυτών που επέζησαν έως και ένα χρόνο μετά την καρδιακή ανακοπή ήταν παρόμοια είτε εφαρμόστηκε μόνο ο αλγόριθμος του BLS (θωρακικές συμπίεσεις και απινίδωση όπου ο καρδιακός ρυθμός ήταν απινιδώσιμος) είτε ο αλγόριθμος του ALS (θωρακικές συμπίεσεις, απινίδωση σε περιπτώσεις απινιδώσιμου καρδιακού ρυθμού και παρεντερική χορήγηση φαρμάκων συμπε-ριλαμβανομένης της αδρεναλίνης) (2). Σε μια μεταγενέστερη μετα-ανάλυση αυτής της μελέτης που συμπεριέλαβε μόνο τους ασθενείς που έλαβαν αδρεναλίνη φάνηκε ότι το ανωτέρω σκεύασμα, αν και συσχε-τίστηκε με υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης, ταυτόχρονα επηρέαζε αρνητικά τη νευρο-λογική εικόνα των επιζώντων εγείροντας ανησυχίες για το κατά πόσο ασφαλής είναι η χορήγησή της στην ΚΑΡΠΑ (3).

Μια μελέτη που διενεργήθηκε στην Ιαπωνία κατέδειξε ότι η αδρεναλίνη αύξανε την πιθανότητα επαναφοράς στην αυτό-ματη κυκλοφορία. Ωστόσο, δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά αναφο-ρικά με το ποσοστό των επιζώντων ένα μήνα μετά την καρδιακή ανακοπή μεταξύ αυτών που έλαβαν και αυτών

που δεν έλαβαν το φάρμακο, ενώ φάνηκε ότι συνέβαλε στην κακή νευρολογική έκβαση των ασθενών (4). Ειδικότερα, μελέτη περίπου 1500 ασθενών αποκάλυψε ότι οι υψηλότερες δόσεις αδρεναλίνης κατά την ΚΑΡΠΑ οδηγούσαν σε δυσμενέστερη νευρολογική σημειολογία (5). Ομοίως, μια μετα-ανάλυση 14 τυχαιοποιημένων μελετών επιβεβαίωσε τα προηγούμενα ευρήματα (6).

Η μελέτη PARAMEDIC2 είναι η πιο πρόσφατη μελέτη που προσπάθησε να ερμηνεύσει τα αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη χορήγηση της αδρεναλίνης στην ΚΑΡΠΑ. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη που δημοσιεύτηκε στο *New England Journal of Medicine* το 2018. Συμπεριέλαβε 8.014 ασθενείς που υπέστησαν καρδιακή ανακοπή εκτός του χώρου του νοσοκομείου και στους οποίους αρχικά εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος του BLS. Αμέσως μετά την άφιξη του εκπαιδευμένου ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού οι ασθενείς τυχαιοποιούνταν 1:1 ώστε να λάβουν παρεντερικά είτε 1mg αδρεναλίνη είτε placebo (φυσιολογικός ορός 0.9%), τα οποία και επαναχορηγούνταν ανά 3-5 λεπτά τηρώντας πιστά τον αλγόριθμο του ALS (7).

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης PARAMEDIC2 ήταν ότι στην ομάδα της αδρεναλίνης: (1) περισσότεροι ασθενείς ανένηψαν (36.3% έναντι 11.7%), (2) ήταν περισσότεροι οι επιζώντες τον πρώτο μήνα μετά την καρδιακή ανακοπή (3.2% έναντι 2.4%) και (3) το ποσοστό αυτών που είχαν επηρεασμένη νευρολογική εικόνα κατά την έξοδο από το νοσοκομείο ήταν υψηλότερο (31% έναντι

17.8%). Παρ' όλα αυτά, οι διαφορές αυτές μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές τρεις μήνες μετά την καρδιακή ανακοπή (7).

Η ακριβής αιτία που η αδρεναλίνη επηρεάζει αρνητικά τη νευρολογική έκβαση των ασθενών δεν είναι ξεκάθαρη. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι αν και βελτιώνει την εγκεφαλική αιματική ροή, προκαλεί ισχαιμική μικροαγγειοπάθεια εγκεφάλου επιδεινώνοντας έτσι την εγκεφαλική βλάβη (7).

Στη μελέτη PARAMEDIC2 χορηγήθηκε η συνιστώμενη δόση αδρεναλίνης (1mg) βάση των Ευρωπαϊκών και Αμερικανικών κατευθυντήριων οδηγιών (8,9). Έχει αποδειχθεί ότι οι υψηλότερες δόσεις δεν είναι ευεργετικές και επιδεινώνουν τη νευρολογική εικόνα (5), ενώ από την άλλη πλευρά οι χαμηλότερες δόσεις έχουν παρόμοια αποτελέσματα αναφορικά με τα ποσοστά επιβίωσης και τη νευρολογική σημειολογία (11). Αξίζει να αναφερθεί, επίσης, ότι η αδρεναλίνη μπορεί να αποφέρει σαφές όφελος όταν το αίτιο της ανακοπής είναι το βρογχικό άσθμα ή η αναφυλαξία, κατηγορίες που αποκλείστηκαν από την μελέτη. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψη την ευνοϊκότερη έκβαση των ασθενών από την έγκαιρη χορήγηση της αδρεναλίνης (10,11), θα ήταν ενδιαφέρον να βλέπαμε εάν η χορήγησή της σε λιγότερο από 21 λεπτά, που ήταν ο μέσος χρόνος από τη στιγμή της ανακοπής έως τη χορήγησή της, θα επέφερε ευνοϊκότερα αποτελέσματα.

Εν κατακλείδι, η μελέτη PARAMEDIC2 επισημάνει τους κινδύνους και τα οφέλη της αδρεναλίνης στην ΚΑΡΠΑ χωρίς να διαφαίνεται προς το παρόν κάποια αλλαγή στις τρέχουσες

κατευθυντήριες οδηγίες. Εκτός όμως από την αδρεναλίνη, υπάρχουν και άλλα ζητήματα, όπως η έγκαιρη αναγνώριση της ανακοπής, η ταχύτατη έναρξη θωρακικών συμπίεσεων και η άμεση απινίδωση, που είναι πολύ πιο σημαντικά, προηγούνται στην αλυσίδα της επιβίωσης και δεν πρέπει να παραβλέπονται σε κάθε ασθενή με καρδιακή ανακοπή.

Βιβλιογραφία

- Gough CJR, Nolan JP. The role of adrenaline in cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 2018;22:139.
- Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302:2222-9.
- Olasveengen TM, Wik L, Sunde K, Steen PA. Outcome when adrenaline (epinephrine) was actually given vs. not given - post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Resuscitation* 2012;83:327-32.
- Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, Nagata T, Wakata Y, Miyazaki S. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2012;307:1161-8.
- Dumas F, Bougouin W, Geri G et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2360-7.
- 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. *Resuscitation* 2014;85:732-40.
- Perkins GD, Ji C, Deakin CD et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2018;379:711-721.
- Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1-80.
- Panchal AR, Berg KM, Hirsch KG et al. 2019 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support: Use of Advanced Airways, Vasopressors, and Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation During Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2019;140:e881-e894.
- Donnino MW, Saliccioli JD, Howell MD et al. Time to administration of epinephrine and outcome after in-hospital cardiac arrest with non-shockable rhythms: retrospective analysis of large in-hospital data registry. *BMJ* 2014;348:g3028.
- 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. *Am J Emerg Med* 2016;34:2284-2290.

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: Ηλίας Α. Σανίδας
 MD, PhD, FESC, FACC, ESH specialist, BLS/ALS instructor
 Επεμβατικός Καρδιολόγος
 Καρδιολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
 email: easanidas@yahoo.gr