

# Il trattamento farmacologico dell'arresto cardiaco: attualità terapeutiche

Fulvio Bellocchi, Manuela Pace

Istituto di Cardiologia - Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

## Riassunto

La terapia farmacologica dell'arresto cardiaco (AC) è ancora oggi priva di evidenze ineccepibili di efficacia. Infatti per tutti i farmaci finora utilizzati, Adrenalina, Atropina, Aminofillina, Sali di Mg, Lidocaina, Amiodarone e Bicarbonato mancano veri e propri trial randomizzati che dimostrino l'efficacia a lungo termine e studi che dimostrino l'aumento della sopravvivenza alla dimissione end-point primario). Al contrario gli effetti avversi di ciascun farmaco o della combinazione di più farmaci sono ben noti e documentati. Quale terapia dunque aumenta la sopravvivenza nell'AC? Un precoce rianimazione cardiopolmonare (RCP) e una precoce defibrillazione!! Una terapia farmacologica promettente e nuova appare essere la terapia trombolitica: è stata rivalutata negli ultimi anni in pazienti con RCP prolungata ma anche in questo caso, occorrono trial randomizzati e studi definitivi!

## Summary

The cardiac arrest pharmacologic therapy is, at date, lacking any unobjectionable of efficacy evidence. In fact for all drugs nowadays used, such as Adrenaline, Atropina, Aminophilline, Magnesium salts, Lidocain, Amiodarone, Sodium Bicarbonate, randomised trials that demonstrate long term efficacy and studies that demonstrate the lengthening of surviving at dismissal (primary end-point) are missing. On the other hand, adverse reactions of each drug or of interaction of more drugs are well known and well documented. What therapy does improve survival at dismissal? An early cardiopulmonary reanimation (RCP) and an early defibrillation!! A promising, new therapy is the thrombolytic one: it was revalued in last years in patients with prolonged RCP but also in this circumstance, randomised trials end conclusive studies need.

**Parole chiave:** Terapia farmacologica dell'arresto cardiaco, Rianimazione cardiopolmonare (RCP)

**Key words:** Pharmacologic therapy of the cardiac arrest, Cardiopulmonary reanimation

Nell'ambito della rianimazione cardiopolmonare (RCP), sin dall'inizio è stato incluso un trattamento farmacologico. Tuttavia i farmaci proposti sono stati scelti *empiricamente* per correggere evidenti reperti clinici o presunti meccanismi fisiopatologici.

Infatti, partendo dal presupposto che la maggior parte di arresti cardiaci (AC) sono dovuti a tachiaritmie ventricolari maligne, nella RCP è stato suggerito e utilizzato praticamente ogni tipo di farmaco antiaritmico. Analogamente, considerando il quadro clinico dell'AC sono stati proposti diversi tipi di farmaci stimolanti (Epinefrina, Norepinefrina, Vasopressina, Sali di Calcio, Atropina...). Similmente è stato imposto l'uso dei Bicarbonati al fine di contrastare l'acidosi che sempre si accompagna al deficit di ventilazione e perfusione tipici dell'AC.

In realtà è sorprendente constatare come (pur prescindendo dalla imprevedibilità della distribuzione e degli effetti dei farmaci in una situazione estrema come l'AC), per *tutti* i farmaci impiegati o comunque consigliati nella RCP manchi evidenza, scientificamente ineccepibile, di efficacia, mentre, viceversa, i possibili effetti negativi, talora anche gravi, sono ben documentati<sup>1</sup>.

Questo giustifica come, negli ultimi anni, i farmaci nella RCP abbiano ricoperto un'importanza sempre minore e siano stati sempre meno usati.

Tuttavia ancora nel 2001 le ultime linee guida dell'ERC elencavano, tra i farmaci di prima linea da impiegare nella RCP, la Adrenalina (le linee guida dell'ILCOR riportavano in alternativa, la Vasopressina), la Atropina, l'Amiodarone, il Cloruro di Calcio e i Bicarbonati; e come farmaci di seconda linea la Lidocaina, il Diltiazem, il Vera-



pamil, l'Esmololo, il Cloruro di K, il Solfato di Mg<sup>2</sup>.

Analizziamo sinteticamente e criticamente i farmaci proposti nella RCP.

**Epinefrina:** considerata da decenni parte integrante della RCP, è inserita praticamente in tutti protocolli di ACLS. In effetti, durante la RCP, è in grado di aumentare il gradiente di pressione fra aorta e atrio destro durante la fase di decompressione: questo gradiente si correla con il ripristino di un circolo spontaneo (ROSC) e questo dato ha rappresentato il razionale per l'uso dei vasopressori esogeni in generale, e dell'Epinefrina in particolare. Tuttavia, nonostante il miglioramento emodinamico, non esiste nessuna prova definitiva che la Epinefrina, a dosi standard o anche, come proposto, elevate, aumenti la sopravvivenza alla dimissione, che rappresenta il vero end-point primario di ogni procedura di RCP. In sostanza non esiste alcun trial randomizzato che dimostri, in maniera scientificamente incontrovertibile, l'efficacia della Epinefrina nell'AC<sup>1</sup>.

**Vasopressina:** è certamente un efficace vasopressore che, rispetto alla Epinefrina, ha una più lunga emivita e determina una più intensa vasocostrizione periferica con conseguente, migliore perfusione cerebrale. Studi sperimentali sugli animali, la possibilità che la Epinefrina, soprattutto nel trattamento precoce dell'AC, possa essere dannosa per il peggioramento di ipossia e acidosi e aumento del consumo miocardico di O<sub>2</sub> miocardico (la Vasopressina viceversa aumenterebbe l'apporto di O<sub>2</sub> tramite un aumento del flusso coronarico) e la constatazione che nei pazienti rianimati con successo i livelli di Vasopressina sono più alti, mentre quelli di Epinefrina e Norepinefrina sono più bassi rispetto ai pazienti che decedono, ha portato a sperimentare l'efficacia della Vasopressina rispetto alla Epinefrina durante RCP. Nonostante alcuni dati, peraltro scarsi, a favore della Vasopressina soprattutto nel trattamento dell'AC asistolico e a favore della Vasopressina seguita dalla Epinefrina nell'AC refrattario (tanto che era già stata ipotizzata la possibilità di inserire la combinazione nelle future linee guida della RCP), tuttavia la più recente review e metanalisi disponibile sull'argomento, evidenzia come non esista alcun chiaro vantaggio della Vasopressina rispetto all'Epinefrina nel trattamento dell'AC e come non ci sia alcuna dimostrazione definitiva di un miglio-

ramento della sopravvivenza impiegando la Vasopressina<sup>1-3-4</sup>.

**Atropina e Aminofillina:** non esiste alcuna dimostrazione che aumentino la sopravvivenza nell'AC bradi-asistolico<sup>1</sup>.

**Sali di Ca:** ormai abbandonati per assoluta mancanza di efficacia. Più verosimili sono gli effetti negativi sulla sopravvivenza cellulare dopo eventuale riperfusion<sup>1</sup>.

**Sali di Mg:** nonostante la riportata efficacia in casi aneddotici di grave ipomagnesemia e ipokaliemia e in casi di evidente torsione di punta nel tracciato ECG durante AC, i pochi studi randomizzati non hanno dimostrato alcun vantaggio rispetto al Placebo<sup>1</sup>.

**Lidocaina:** nonostante la ipotizzata efficacia nelle tachiaritmie ventricolari maligne resistenti alla defibrillazione e anche nella prevenzione delle recidive, studi retrospettivi hanno evidenziato un aumento dei casi di ROSC e di ammissione in Ospedale, ma non un aumento della sopravvivenza alla dimissione (per aumentato rischio di asistolia, azione pro-aritmica sul miocardio ischemico, riduzione di contrattilità...). In effetti l'unico studio randomizzato (CALIBRE)<sup>5</sup> ha evidenziato come la Lidocaina e anche il Bretilio non siano superiori al Placebo nel migliorare ROSC e sopravvivenza alla dimissione<sup>1</sup>.

**Amiodarone:** nello studio randomizzato ALIVE aumenta la percentuale di pazienti ammessi vivi in ospedale del 52% rispetto alla Lidocaina, ma non risulta aumentata la sopravvivenza alla dimissione. Nello studio randomizzato ARREST<sup>6</sup> l'Amiodarone risulta più efficace del Placebo riguardo alla percentuale di ammessi vivi in ospedale (44% rispetto a 34%), ma non c'è differenza rispetto alla sopravvivenza alla dimissione. Forse la più frequente ipotensione (con necessità di vasopressori) e bradiaritmie (con necessità di cronotropi positivi) nel gruppo Amiodarone spiega l'aumento di mortalità tardiva. In definitiva, anche se al momento l'Amiodarone risulta essere l'unico farmaco antiaritmico più efficace del Placebo, occorre cautela riguardo al suo inserimento nelle linee guida del trattamento dell'AC (in effetti è stato inserito in classe IIB) data la non efficacia sull'end-point primario rappresentata dalla sopravvivenza alla dimissione. È indispensabile, quindi, un trial che ne dimostri l'efficacia a lungo termine.

**Bicarbonati:** l'acidosi, che sempre accompagna l'AC e che rende difficoltosa la RCP, ha rappresentato sin dall'inizio il razionale per un uso costante,

ma empirico, dei Bicarbonati. Tuttavia non esistono dati che confermino che i Bicarbonati aumentino la sopravvivenza, tanto che le raccomandazioni iniziali, da tassative che erano, sono andate sempre più affievolendosi e sostanzialmente lasciate alla discrezione del team dell'emergenza. In effetti, soprattutto nella fase iniziale di AC, la migliore correzione/prevenzione dell'acidosi è un ottimale BLS. Viceversa l'uso indiscriminato di Bicarbonati può comportare effetti avversi, specie relativi al rischio che la correzione della acidosi extracellulare possa aggravare quella intracellulare con gravi conseguenze cardio-cerebrali. Al momento le linee guida riguardanti l'uso dei Bicarbonati sono molto vaghe, specie per quanto concerne l' "ottimale" tempo di somministrazione, dato che l'indicazione elettiva sembra essere l'AC "prolungato" e/o con pre-esistente acidosi o ipokaliemia (ma l'uso dei Bicarbonati andrebbe comunque sempre guidato dai dati emogasanalitici)<sup>7</sup>.



In sintesi, quindi, nonostante incoraggianti risultati sperimentali, nell'AC nessun farmaco ha dimostrato efficacia nel migliorare la sopravvivenza alla dimissione, sicché i soli 2 interventi che aumentano significativamente la sopravvivenza rimangono una precoce RCP ed una precoce defibrillazione.

Questo ha portato, del tutto recentemente, a rivalutare in maniera critica il valore incrementale di ACLS nei pazienti con AC: la sistematica introduzione di ACLS (inclusiva di somministrazione di farmaci) in un Sistema Medico di Emergenza ottimizzato per una rapida defibrillazione, non sembra ridurre morbilità e mortalità, anzi la intubazione e la somministrazione di Epinefrina e/o Atropina si correlano negativamente con la prognosi. Forse è preferibile usare prioritariamente le risorse disponibili per ottenere precoce RCP e defibrillazione, evitando di ritardare l'applicazione di queste misure certamente efficaci nel tentativo di somministrare farmaci di efficacia almeno dubbia. Tra l'altro appare evidente che la qualità e la quantità di BLS diminuiscono con l'aumentare del numero di procedure eseguite simultaneamente, essendoci anzi un ulteriore riduzione quando entrano in gioco gli esperti di ACLS<sup>8</sup>.

Indubbiamente è scoraggiante constatare che l'AC, la più pressante emergenza medica, continua ad

avere una prognosi del tutto sfavorevole, con miglioramenti scarsi o nulli negli ultimi 30 anni. Gli accordi internazionali sui protocolli tendono a creare una cultura della rigidità, rischio esacerbato dai Comitati Etici che, giustamente, proteggono gli interessi dei pazienti, specie se non in grado di dare consenso informato. D'altra parte la ricerca in questo campo, pur difficoltosa, rimane essenziale e non deve essere scoraggiata con il pretesto che i pazienti con AC debbono ricevere solo cure convenzionali; specie quando queste, come detto, non sono ottimali, non basate sull'evidenza e quindi da mettere in discussione. Per proporre procedimenti terapeutici nuovi che devino dalle linee-guida internazionali occorre che:

- 1) ci sia la possibilità che il cambio di terapia migliori la prognosi;
- 2) ci sia almeno pari opportunità con la modifica terapeutica (base della randomizzazione);
- 3) l'ipotesi sia supportata da premesse ineccepibili.

Su queste basi una nuova, promettente prospettiva di terapia farmacologica nell'AC sembra essere rappresentata dalla **terapia trombolitica** (TT). In effetti il razionale è forte: in oltre il 50% dei casi di AC, l'esame autoptico evidenzia una lesione coronarica acuta, in genere poco predicibile dall'ECG e dal quadro clinico pre-arresto. Inoltre una percentuale di pazienti non ben definita, specie con AC da dissociazione elettromeccanica, ha una embolia polmonare. *Quindi un'elevata percentuale di pazienti con AC presenta una trombosi arteriosa acuta coronarica o polmonare*<sup>9</sup>.

Per lungo tempo, nel timore di gravi complicanze emorragiche, la TT in corso di RCP è stata giudicata aprioristicamente controindicata. Negli ultimi anni, pur se in studi non randomizzati e con casistiche scarse, sono stati riportati risultati sorprendentemente positivi, con aumenti di sopravvivenza fino al 75% in pazienti con RCP *prolungata*, talora con ROSC subito dopo la TT e soprattutto con eccezionale recupero neurologico e con scarse complicanze emorragiche<sup>10</sup>. Riguardo alla efficacia della TT, a parte la lisi del trombo nell'arteria occlusa, di fondamentale importanza sarebbe la riperfusion del microcircolo, specie coronarico e cerebrale (dove l'effetto immediato e il sorprendente recupero neurologico) che contrasterebbe la cascata coagulativo-infiammatoria tipica

dell'AC (in assenza di attivazione di fibrinolisi spontanea). Questa terapia, finalmente anche se ipoteticamente causale in molti casi di AC, necessita ovviamente di essere confermata da trial randomizzati (precedentemente giudicati non etici). I primi dati, ma su casistiche ridotte e in pazienti

con AC *prolungato* (dopo oltre 30-40 minuti di RCP!!) sono contrastanti<sup>11-12-13</sup>, ma è verosimile che un uso più precoce e mirato possa finalmente identificare, dopo decenni, un trattamento farmacologico efficace nel migliorare la prognosi dei pazienti con AC.

## Bibliografia

1. Vincent R. "Resuscitation", Heart 2003;89:673
2. American Heart Association "Resuscitation", 2000;46:1
3. Wenzel v., Krimer AC et al "ERC vasopressor during CPR study group. A comparison of vasopressin and epinephrine for cardiopulmonary resuscitation", N Engl J Med 2004;350:13.
4. Zhong J, Dorian P. "Epinephrine and Vasopressin during cardiopulmonary resuscitation" Resuscitation 2005;66:63.
5. Tunstall H, Woodward M. et al "Lignocaine and Bretylium in resistant VF: results of the CALIBRE trial" Europ Heart J 2001;22:2368.
6. Kudenchuck PJ, Cobb LA et al "Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation" N Engl J Med 1999;341:871.
7. Bar Joseph G, Abramson NS et al "Clinical use of bicarbonate during cardiopulmonary resuscitation: is it used sensibly?" Resuscitation 2002;54:47.
8. Stiell I, Wells GA et al "Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest" N Engl J Med 2004;351:647.
9. Bottiger BW, Bode C et al "Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial" Lancet 2001;357:1583.
10. Bottiger BW, Martin E "Thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation and the role of coagulation activation after cardiac arrest" Curr Opin Crit Care 2001;7:176.
11. Abu-Laban RB, Christenson JM et al. "Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity". N Engl J Med 2002;346:1522.
12. Fatovich DM, Dobb GJ et al "A Pilot Randomized trial of thrombolysis in cardiac arrest (the TICA trial)" Resuscitation 2004;61:309.
13. Bottiger BW, Spohr F. "The risk of thrombolysis in association with cardiopulmonary resuscitation: no reason to withhold this causal and effective therapy" J Intern Med 2003;253:99.



**BRM**  
BROKER ASSICURATIVO E CONSULENZE

### SOCI SICOA

- Polizza **TUTELA LEGALE "PENALE PER MEDICI"**
- Polizza **SANITARIA "detraibile fiscalmente"**
- Polizza **STUDIO PROFESSIONALE/ABITAZIONE "incendio e rischi diversi"**
- Polizza **IP INFORTUNI 24h**
- Polizza **IP MALATTIA**

info: [www.micom.it](http://www.micom.it)



mail to: [brm.broker@virgilio.it](mailto:brm.broker@virgilio.it)