



JLAR 2005

Lille - 10 juin 2004

Nouveautés pharmacologiques dans l'arrêt circulatoire

Pr P-Y Gueugniaud

SAR 1 - SAMU

Hospices Civils de Lyon - Université Cl Bernard



ARRET CARDIAQUE

AC = FV □ CEE...(DSA)

Pronostic FV à t_0 > 90 % de survie
= - 10 % / minute de retard RCP

Si drogues pour RCP → Pronostic ↘↘↘

Mais asystole ≠ 0 % survie ...



MEDICAMENTS DE L' A C



- [Atropine]
- Anti- arythmiques
 - Amiodarone > Lidocaïne
- Médicaments vaso-actifs
 - Sympathomimétiques catécholaminergiques
 - Hormones peptidiques vaso-actives (Vasopressine)
- ...Et la thrombolyse ?



ANTI-ARYTHMIQUES DE L' A C



Lidocaine

- ⇒ FV / TV sans pouls
- En 2^e intention après adrénaline
- 1,5 mg / Kg IVD
- Renouvelable 1 fois (maxi 3 mg)
- Si résistance ? Brétylate (5mg / Kg)
- **Recommandations...jusqu' en 2000...**



ANTI-ARYTHMIQUES DE L'AC

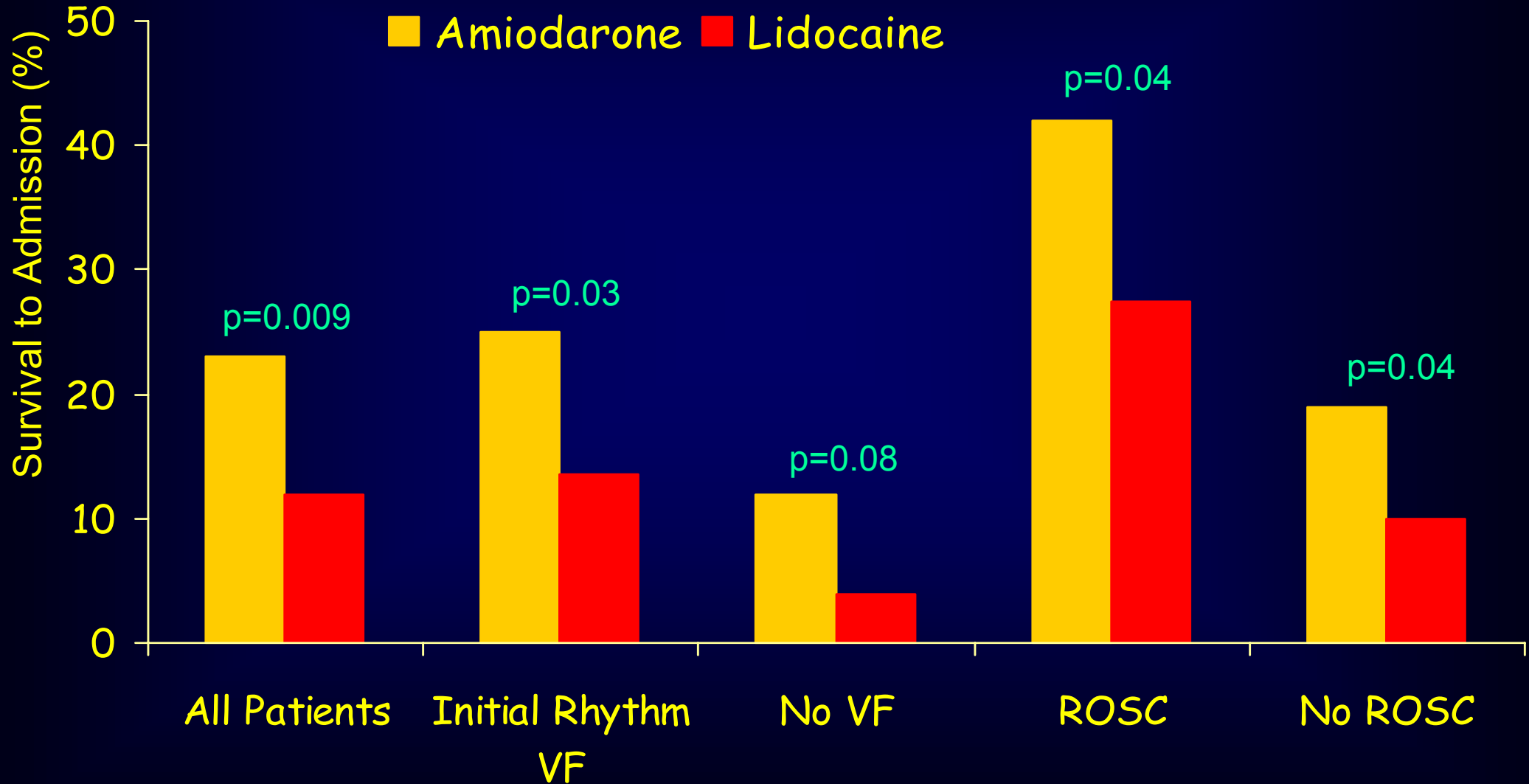


■ Et l' Amiodarone ?

1- PJ Kudenchuk et al, N Engl J Med 1999;341: 871-8
FV extra-hosp. résistantes: Amiod. vs ... placebo...

2- P Dorian et al, N Engl J Med 2002; 346: 884-90

- FV extra-hosp résistantes à 3 CEE + adrénaline
- 5 mg/Kg amiod. (n = 180) vs 1,5 mg/Kg Lido (n = 167)
puis chocs puis 2^e dose (1/2 dose pour A)
- Admission: 22,8 GrA vs 12 % GrL
(p = 0,009; odds ratio = 2,17; IC 95 = 1,2 - 3,8)
- Sortie Hôpital: 6,4 % vs 3,8 % (p = 0,32)





ANTI-ARYTHMIQUES DE L' A C

Amiodarone

- Recommandations ILCOR 2000 (II b)
 - ⇒ FV / TV sans pouls résistant:
 - ↳ 1^{ère} Salve de 3 CEE
 - ↳ 1 mg adrénaline puis 3 CEE
- 300 mg IVL renouvelable 1 fois/ 1/2 dose (150 mg)



MEDICAMENTS VASO - ACTIFS



- **Sympathomimétiques catécholaminergiques**
 - Naturels: **Adrénaline**, Noradrénaline, Dopamine
 - De synthèse: Isoprénaline, Dobutamine, Dopexamine
- **Sympathomimétiques non catéchol.**
 - Ephédrine, Phényléphrine, Méthoxamine
- **Autres hormones peptidiques vaso-actives**
 - Endothéline-1, Angiotensine II, **Vasopressine**



MEDICAMENTS VASO-ACTIFS

Adrénaline

=

Catécholamine de choix

⇒ A quelle dose au 21^e siècle ?

⇒ Quelle alternative ?



ADRENALINE / AC

Etudes Cliniques



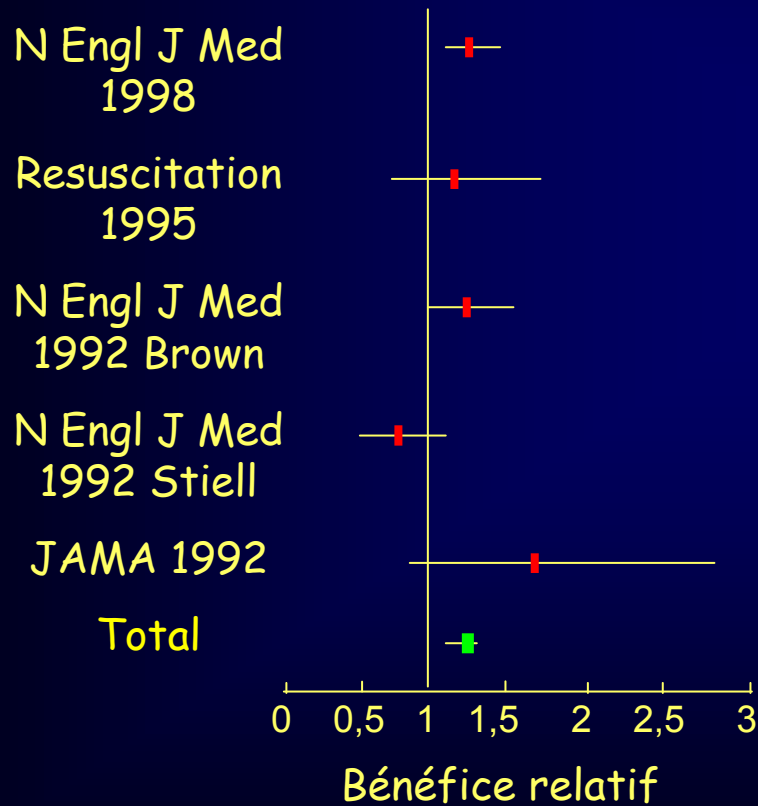
PY Gueugniaud et al.: *New Engl J Med* 1998;339: 1595-1601
= 3327 AC médicaux extra-hospitaliers
= 9 SAMU français + 6 SMUR belges

	1 mg (n=1650)	5 mg (n=1677)	Chi 2	IC 95%
RACS	36.4 %	40.4 %	0.018	0.7/7.3
Hospitalisés	23.6 %	26.5 %	0.054	0/5.8
Survie H24	15.9 %	16.2 %	0.83	-1.9/2.5
Sortie vivant	2.8 %	2.3 %	0.34	-1.6/0.6

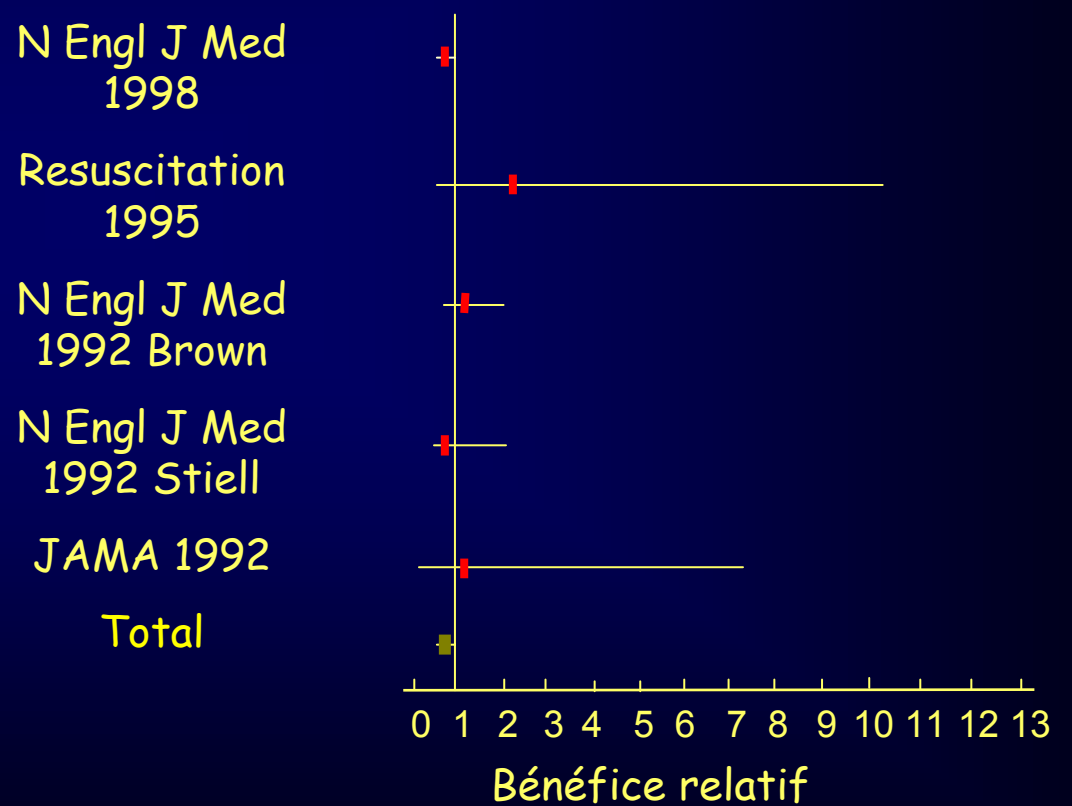


ADRENALINE / AC Etudes cliniques

High dose versus standard dose epinephrine in cardiac arrest : meta-analysis
(C Vandycke, P Martens: Resuscitation 2000 ; 45 : 161- 6)



OR et IC 95 % pour la RACS



OR et IC 95 % à la sortie d'hôpital



RECOMMANDATIONS / ADRENALINE

SFAR 1995 □ 2005 ?

→ **ASYSTOLE** : 1 mg / 3 - 5 min

(puis 5 mg si inefficace)

→ **AESP** : 1 mg / 3 - 5 min

(puis 5 mg si inefficace)

→ **FV** : 1 mg (sans ↗ dose)



MEDICAMENTS VASO-ACTIFS

Adrénaline

=

Catécholamine de choix

⇒ A quelle dose au 21^e siècle ?

⇒ Quelle alternative ?



MEDICAMENTS VASO-ACTIFS



■ Autres Hormones Polypeptidiques

↳ Hormones du « Stress » (neuroendocrines)

↳ ACTH, cortisol, rénine ...

↳ Hormones endothéliales: endothéline-1

↳ Polypeptides à action rénale et vasculaire:
angiotensine II, arginine-vasopressine

↳ Action: vasoconstricteur +++

récepteurs V \neq récept. catécholaminergiques

↳ Intérêt: - « Down regulation » des récepteurs α_1
- pH indépendant
- Pas d'effet β / myocarde



KH Lindner et al : Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation.



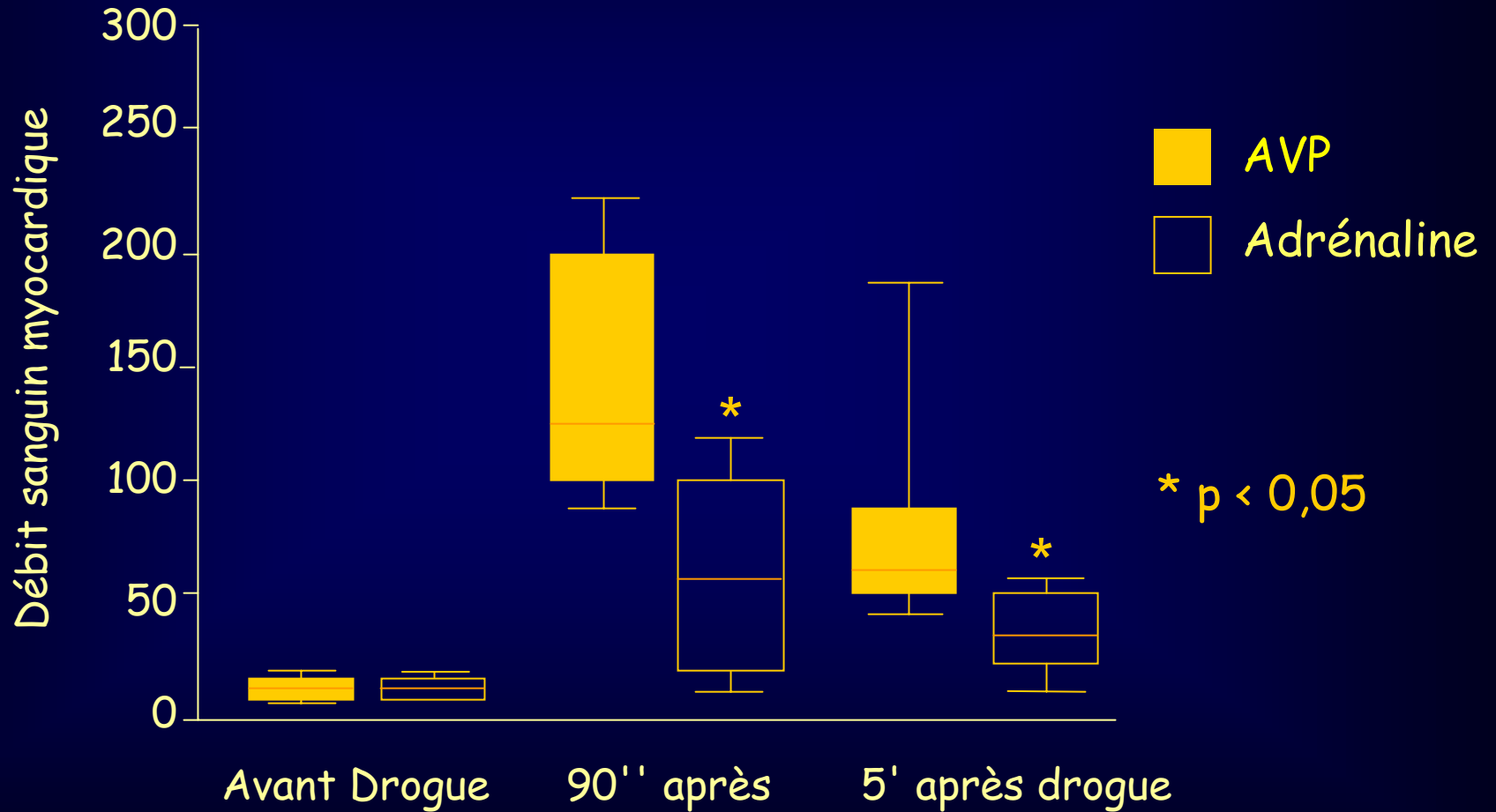
Anesthesiology 1992; 77: 662-8.

Résultats : 34 AC
 20 RACS +
 14 RACS -

T1-2 min	RACS +	RACS -	p
ACTH (pg/mL)	237	45	0,018
Cortisol (µg/dL)	33	18	0,48
Vasopressine (pg/mL)	122	88	0,049
Rénine (ng/L)	46	11	0,017



V Wenzel, KH Lindner ...: Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrests in pigs.
Crit Care Med 1999; 27: 486-92.



Effet comparé de l'AVP et de l'adrénaline sur le DS myocardique



Vasopressine et arrêt cardiaque



☞ V Wenzel et al : Endobronchial vasopressin improves survival during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Anesthesiology* 1997;86:1375-81.

⇒ Efficacité de la vasopressine intra-trachéale

☞ WG Voelcker et al : Comparison of epinephrine with vasopressin on bone marrow blood flow in an animal model of hypovolemic shock and subsequent cardiac arrest. *Crit Care Med* 2001;29:1587-92.

⇒ Vasopressine → maintien DS intra-osseux



VD Mayr et al. Developing a vaspressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest.



Circulation 2001; 104: 1651-6.

Objectif : Comparaison AVP vs adrénaline vs association

Méthode : Cochons (n = 6 x 4).

AC asphyxique = 7 min + RCP = 4 min

IV / 5 min x 3 fois

G1 : Adrénaline seule (45 - 200 - 200 μ g/kg)

G2 : AVP seule (0,4 - 0,8 - 0,8 U/Kg)

G3 : Adrénaline à forte dose + AVP (45/0,4 - 200/0,8 - 200/0,8)

G4 : Adrénaline dose N + AVP (45/0,4 - 45/0,8 - 45/0,8)

Critères : • Survie: 0-1/6 (G1 et G2) vs 6/6 (G3 et G4)

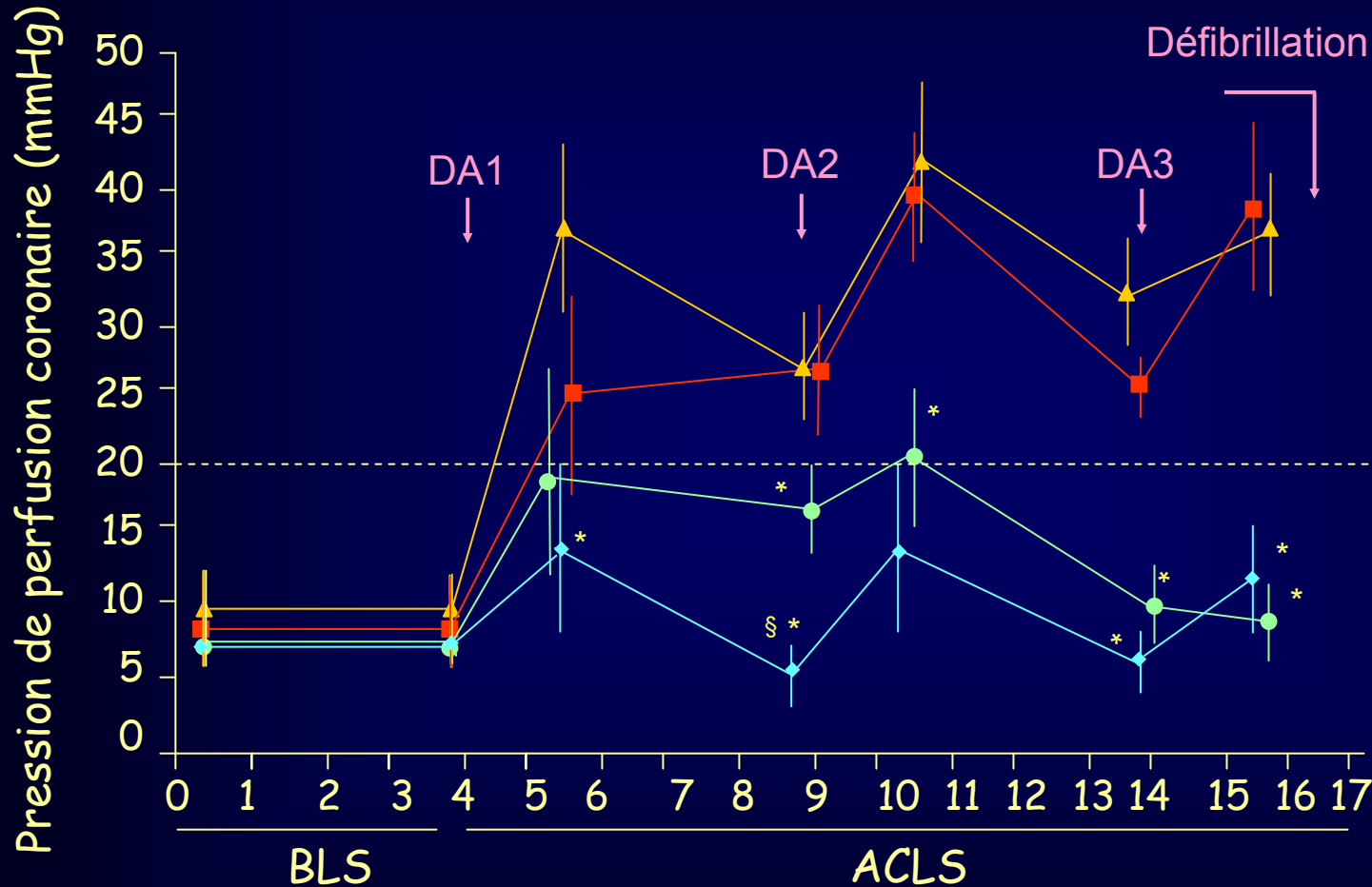
• Pression perfusion coronaire



VD Mayr et al : Developing a vaspressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest.



Circulation 2001; 104: 1651-6.



* $p < 0,05$ vs vasopressine seule et adrénaline seule

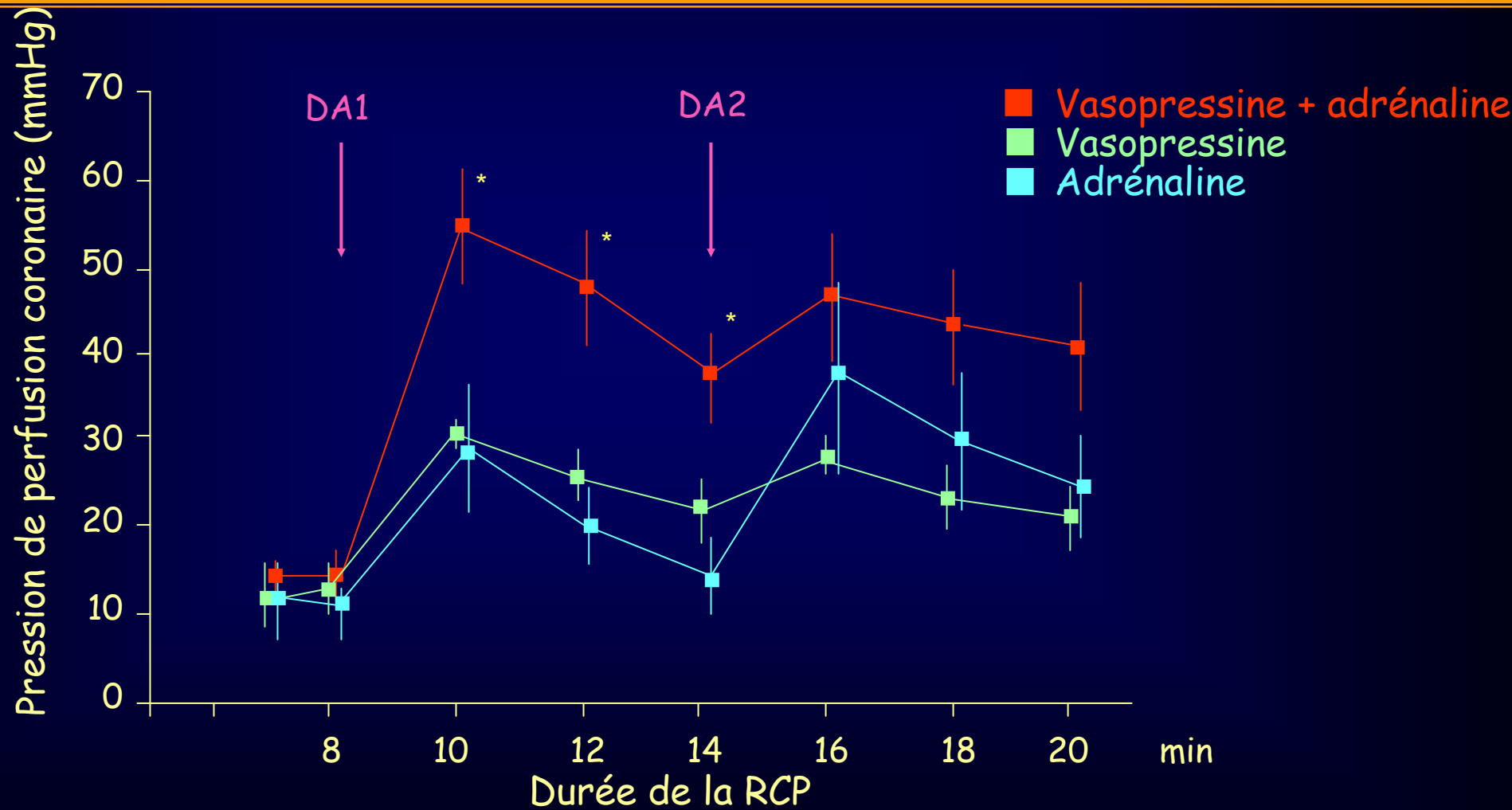
§ $p < 0,05$ vs adrénaline seule

- ▲ Forte dose vasopressine + adrénaline, ROSC 6/6
- Dose optimale de vasopressine + adrénaline, ROSC 6/6
- Vasopressine, ROSC 0/6
- ◆ Adrénaline, ROSC 1/6



WG Voelckel et al : Effects of epinephrine and vasopressin in a piglet model of prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation.

Crit Care Med 2002; 30: 957-62.



* $p < 0,006$ adrénaline-vasopressine vs vasopressine et adrénaline



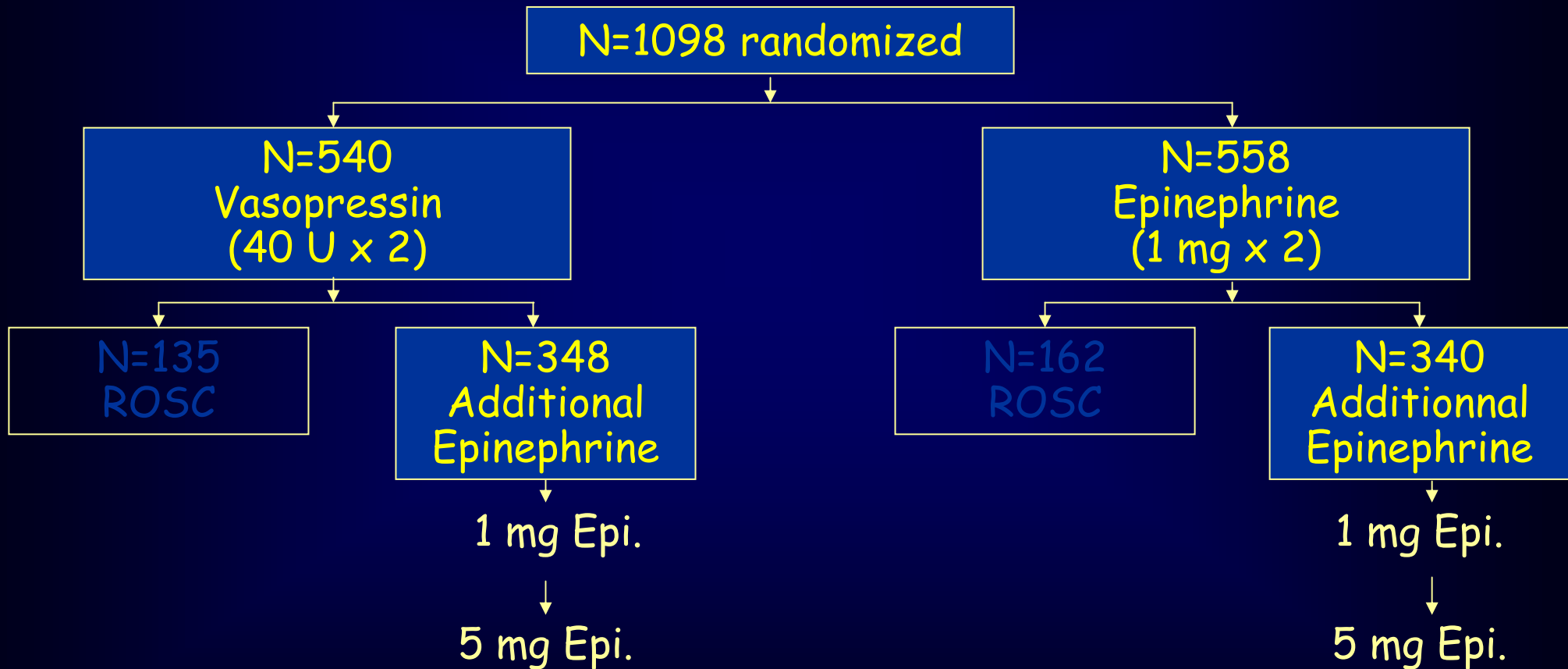
Vasopressine et arrêt cardiaque



Etudes cliniques ?

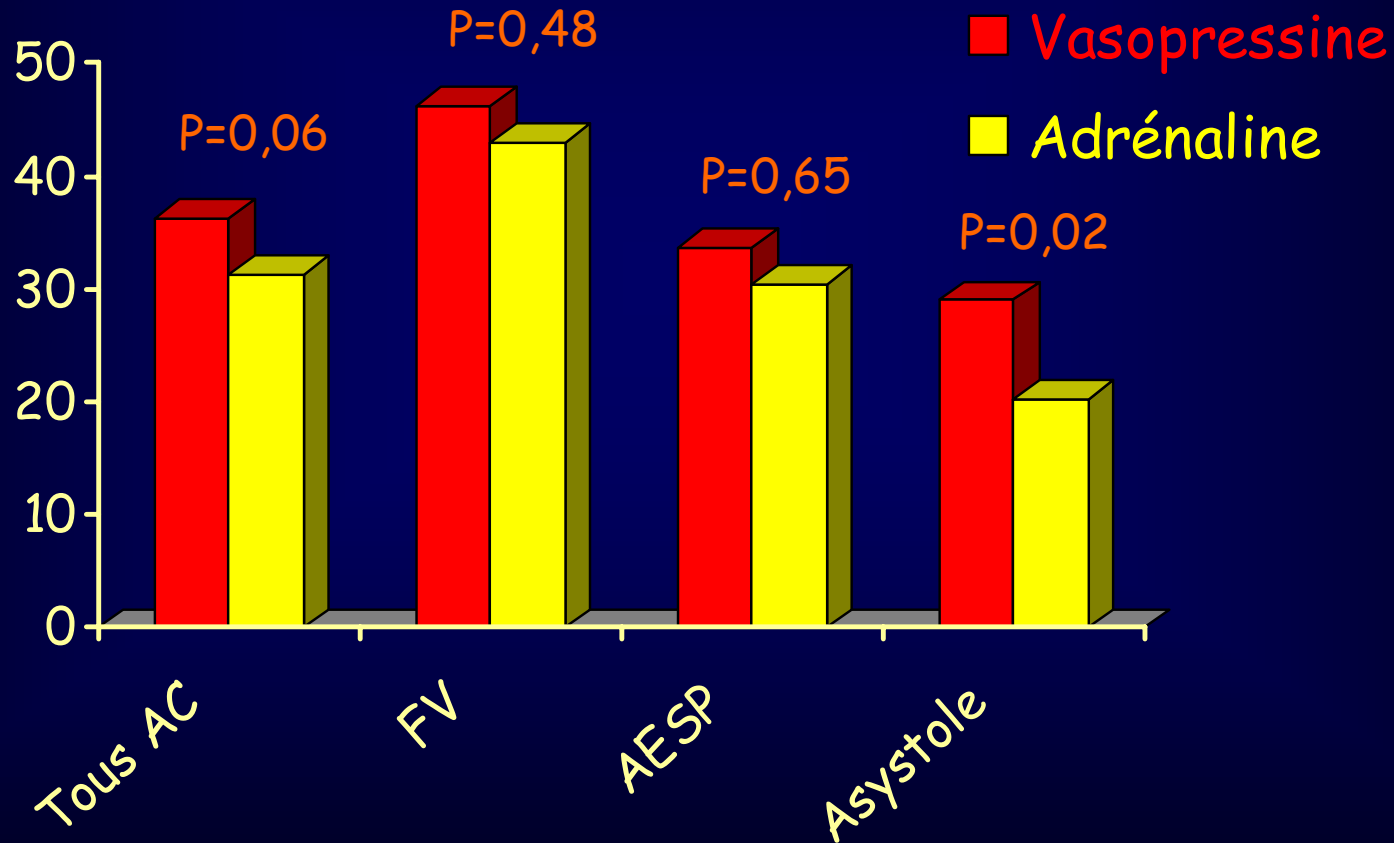


Wenzel V. et al: A comparison of Vasopressin and Epinephrine for out-of-hospital Cardiopulmonary Resuscitation. N Engl J Med 2004; 350: 105-13





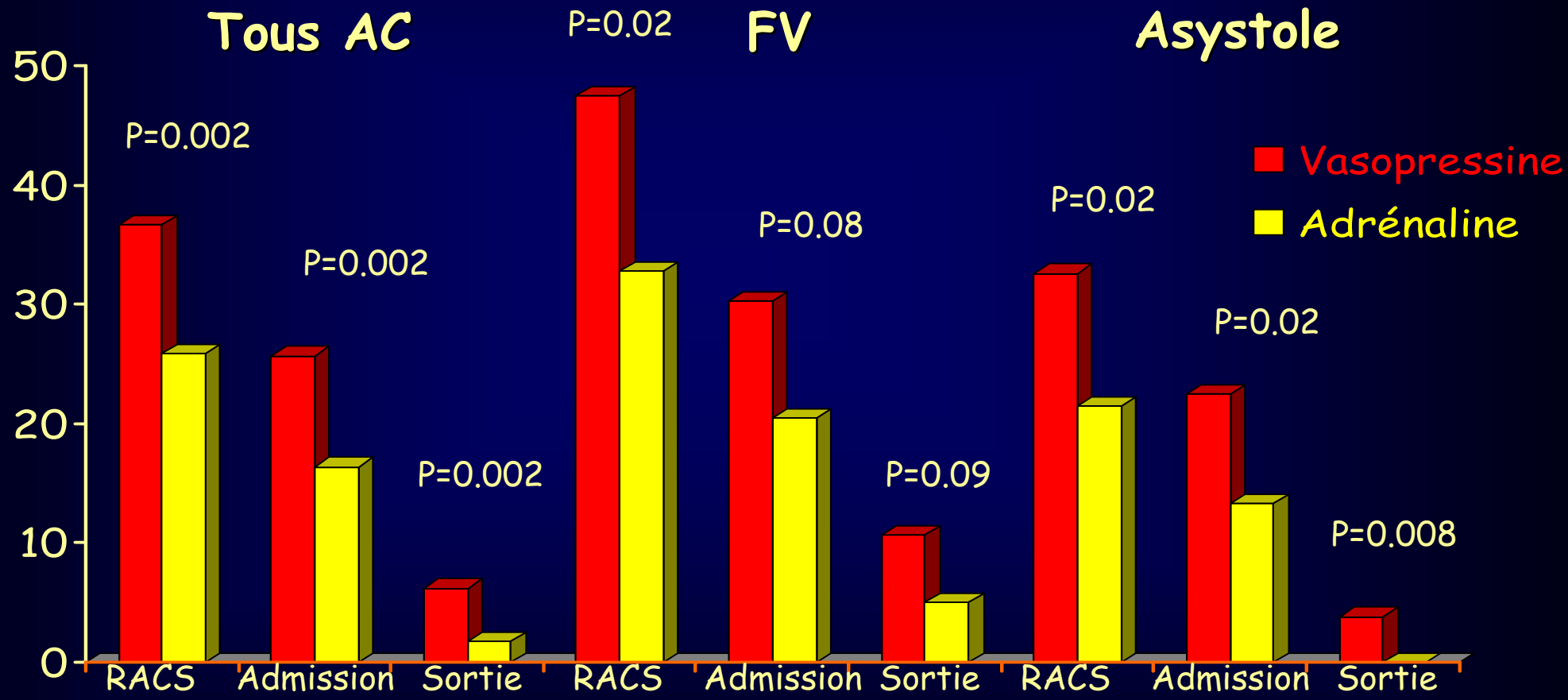
Wenzel V et al : A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 2004; 350: 105-13



Survie à l'admission après 2 injections du protocole



Wenzel V et al : A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 2004; 350: 105-13



Pronostic des 732 AC non resuscités par les 2 injections du protocole



Wenzel V et al : A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 2004; 350: 105-13



"In conclusion, the effects of vasopressin were similar to those of epinephrine in the management of VF and pulseless electrical activity, but vasopressin was superior to epinephrine in patients with asystole. The use of vasopressin followed by epinephrine may be more effective than the use of epinephrine alone in patients with refractory cardiac arrest"



Vaspressine et arrêt cardiaque



Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2003

COMPARAISON DE L'EFFICACITÉ DE L'ASSOCIATION
ARGININE VASOPRESSINE - ADRÉNALINE
VERSUS ADRÉNALINE SEULE DANS LE TRAITEMENT
DE L'ARRET CARDIAQUE EXTRA-HOSPITALIER

Etude prospective, multicentrique nationale, randomisée en double
aveugle.

Dates de l'essai : mai 2004 - mai 2005

Promoteur : Hospices Civils de Lyon

Investigateurs : SAMU 06,13,14,21,29,30,31,33,38,42,44,59,69,75,92,93

Partenariat : Aguettant Santé

Coordonnateur de l'étude : Pr. Pierre-Yves GUEUGNIAUD

Comité de Pilotage : Hervé HUBERT



Vasopressine et arrêt cardiaque



= Méta-analyse

K. Aung and T. Htay. Vasopressin for cardiac arrest

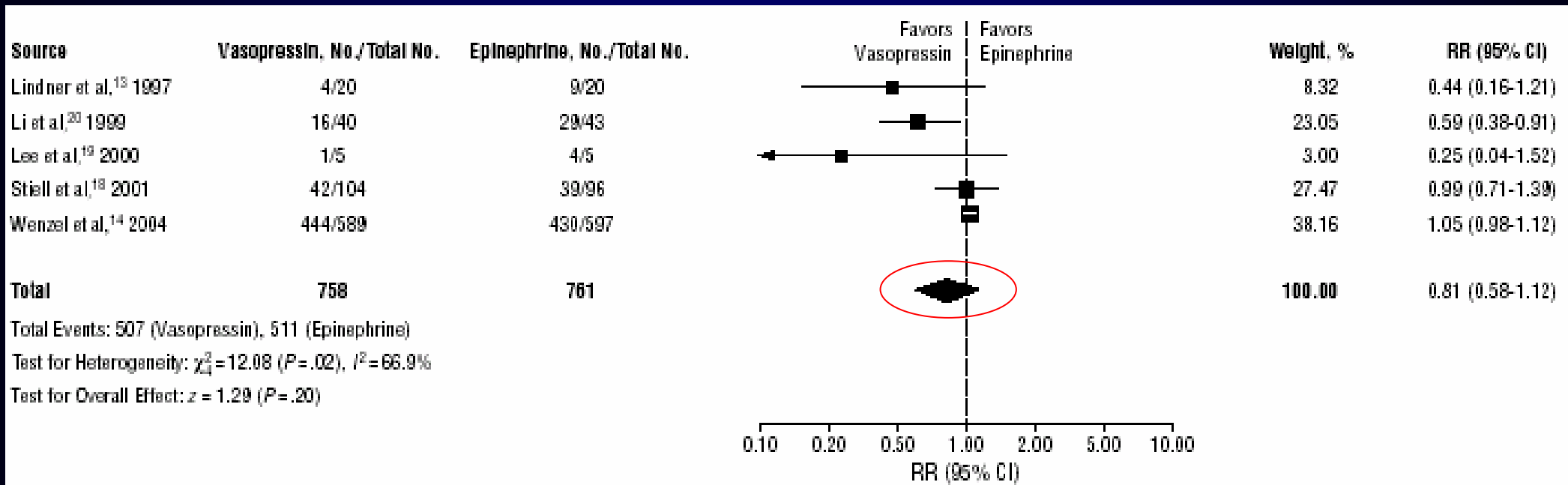
A systematic review and meta-analysis.

Arch Intern Med 2005; 165: 17-24.



K Aung and T Htay. Vasopressin for cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2005; 165: 17-24.

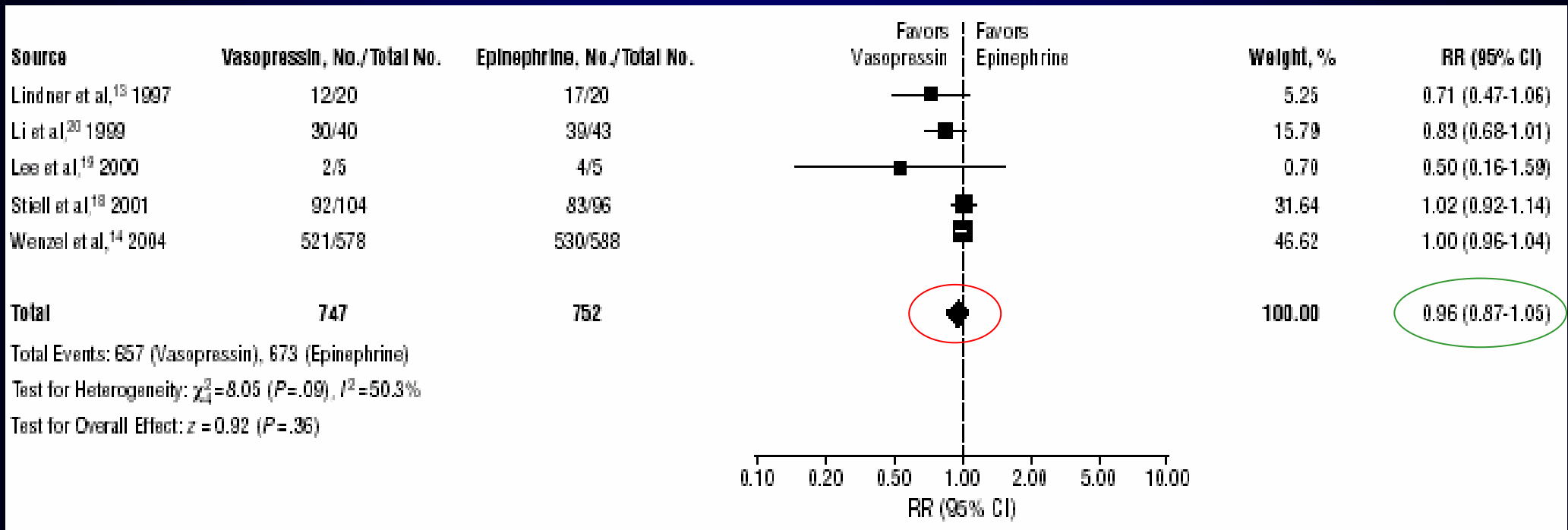
Echecs de RACS





K Aung and T Htay. Vasopressin for cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2005; 165: 17-24.

Décès avant sortie d'hôpital





Vasopressine et arrêt cardiaque



CONCLUSION

Tous AC : AVP = Adrénaline

Asystole : AVP \geq Adrénaline

PERSPECTIVES

AVP + Adrénaline ?? ... cf 2006.



MEDICAMENTS VASO-ACTIFS

↪ Quelles autres perspectives ?

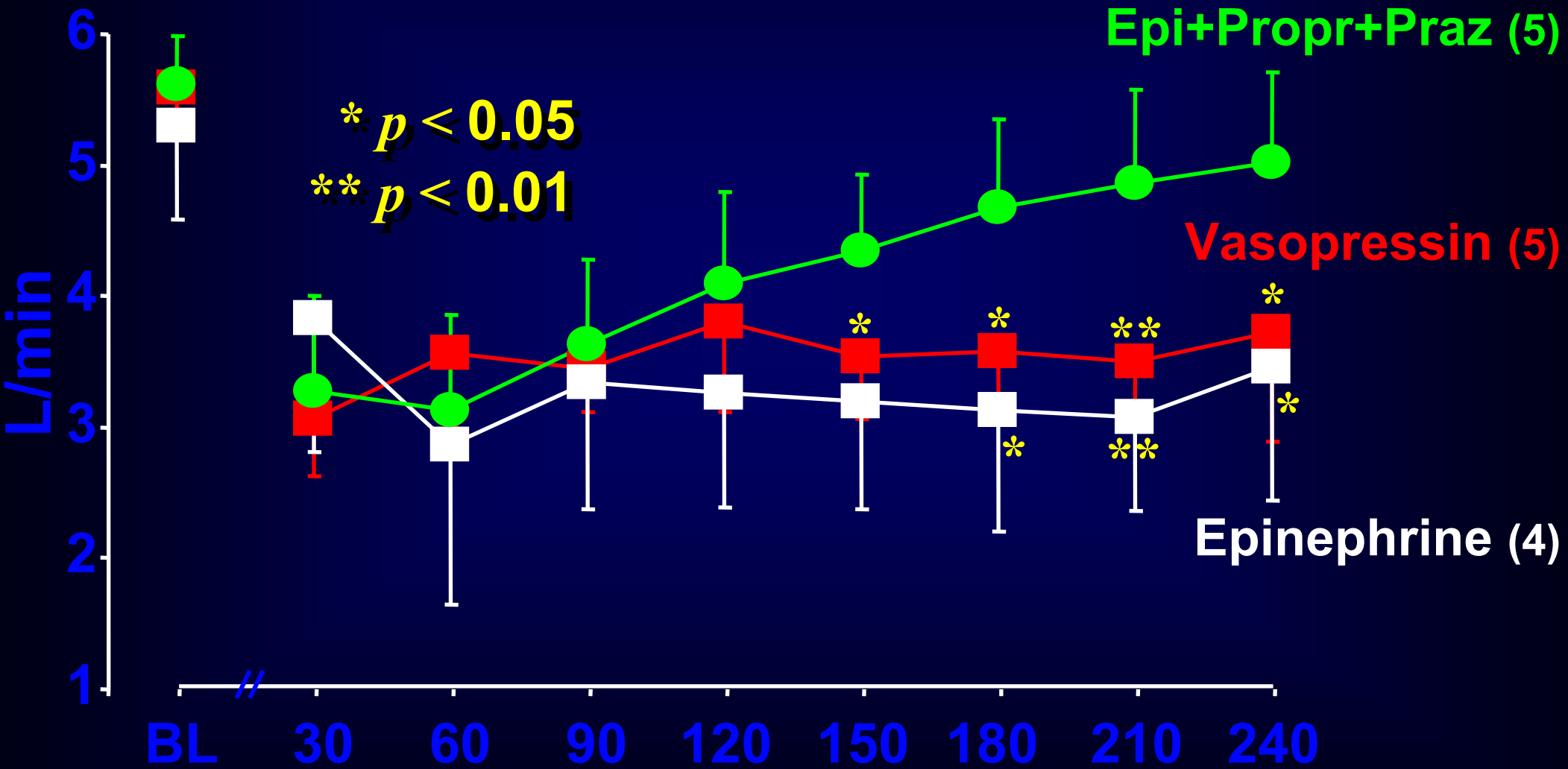
α_2 - agonistes ... ou β - bloquants



Evidence Favoring the Administration of Epinephrine and Combined α_1 and β Blockade for Cardiopulmonary Resuscitation

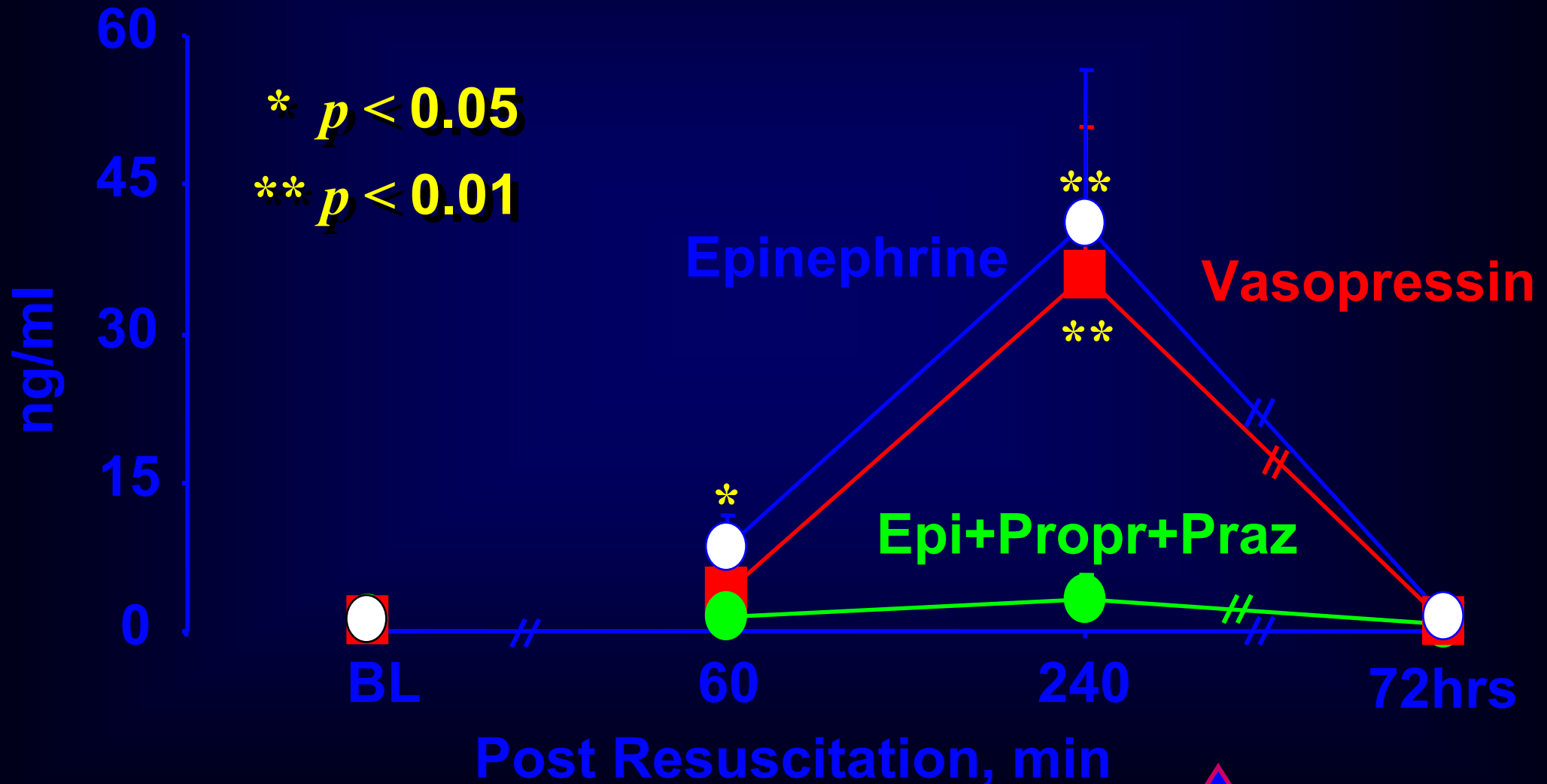
Pellis T, Weil MH et al.
Circulation 2003; 108: 2716-21.

CARDIAC OUTPUT (TM)

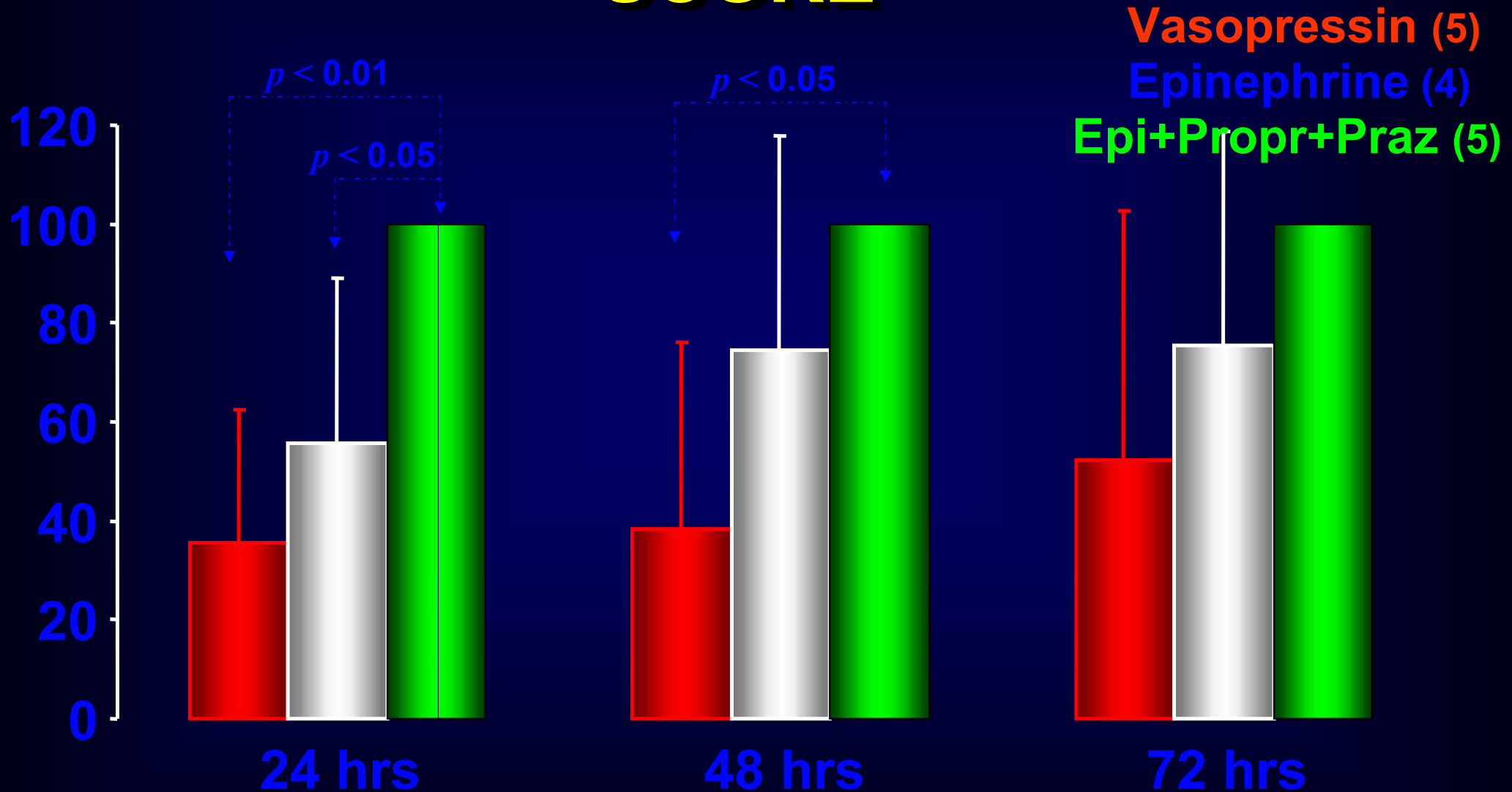




TROPONIN-I



NEUROLOGIC ALERTNESS SCORE



Alertness: 100 = fully alert, 0 = unarousable coma



THROMBOLYSE / RCP

= OUI

↘ *BW Böttiger et al.* Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful CPR: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 1583-5.

- 40 AC / 12 mois: ACLS > 15 min (Adrénaline)
+ héparine (5000 u) + rtPA (50 mg IVL)
- 50 contrôles rétrospectifs
- RACS : 68 % rt-PA vs 44 % contrôle (p = 0,026)
- Sortie : 15 % rt-PA vs 8 % contrôle (pNS)



ARRÊT CARDIAQUE



Et les recommandations
... en 2006 ...



MEDICAMENTS de l'AC pour l'ILCOR 2006 ?



Antiarythmiques

Confirmation de l'amiodarone

Vaso-actifs

= Adrénaline : 1 mg

= Alternatives ?

↳ Arginine - vasopressine seule: II b ??

[↳ Association vasopressine + adrénaline]

Thrombolytiques ??

