

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 12.10.2021 • Zaakceptowano/Accepted: 14.11.2021

© Akademia Medycyny

Adrenalina w resuscytacji – za i przeciw *Adrenaline in resuscitation – for and against*

Paulina Halik¹, Krystyna Dubicka¹, Izabela Mielcarek¹,
Natalia Dąbrowska¹, Magdalena Grabińska¹,
Ewelina Nowicka¹, Małgorzata Grześkowiak²

¹ Studenci Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Streszczenie

Autorzy opisują historię odkrycia adrenaliny. Szczegółowo omawiają jej działanie na poszczególne receptory i uzyskany efekt kliniczny. Koncentrują się na opisanu zastosowania adrenaliny w resuscytacji krążeniowo-oddechowej w aspekcie wytycznych ERC i AHA. Celem pracy jest przedstawienie dowodów naukowych na pozytywne jak i negatywne działanie adrenaliny w resuscytacji krążeniowo-oddechowej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 189-198. doi:10.53139/AIR.20211520*

Słowa kluczowe: adrenalina, zatrzymanie krążenia, resuscytacja krążeniowo-oddechowa

Abstract

Authors describe the discovery of adrenaline. They elaborate on clinical effects of adrenaline's interaction with particular receptors. The role of adrenaline in cardiopulmonary resuscitation is explained in detail with regard to ERC and AHA guidelines. The aim of the thesis is to indicate scientific evidence for positive and negative aspects of adrenaline use in cardiopulmonary resuscitation. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 189-198. doi:10.53139/AIR.20211520*

Keywords: adrenaline, cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation

Zarys historyczny

Nazwa adrenalina, wymiennie stosowana jest z określeniem epinefryna. Pierwsza z nich pochodzi z łaciny (ad- + renes), a druga z greki (epi- + nephros), obie jednak oznaczają to samo – nad nerkami [1]. Odkrycie adrenaliny przypisuje się polskiemu współtwórcy endokrynologii, Napoleonowi Cybulskiemu, który wraz z Władysławem Szymonowiczem w 1894 roku opisał nadnerczynę – wyciąg z rdzenia nadnerczy zawierający, jak dziś wiemy, aminy kate-

cholowe – noradrenalinę, adrenalinę i dopaminę. Szymonowicz, histolog i embriolog, pisał o spadku ciśnienia tętniczego po usunięciu nadnerczy u psów i ponownym wzroście ciśnienia po dożylnym podaniu nadnerczyny. Podkreślić należy fakt, że w latach 90. XIX wieku, regulacja hormonalna, a także pojęcie hormonu pozostawały nieznanne. Nadnerczyna była więc pierwszą odkrytą substancją wywołującą silny efekt fizjologiczny, a także odpowiedzią na pytanie do czego służą gruczoły nadnerczowe, opisane po raz pierwszy przez Bartolomeo Eustachio, włoskiego

anatoma [2]. W 1901 roku Jōkichi Takamine jako pierwszy wyizolował i oczyścił adrenalinę pozyskaną z nadnerczy zwierzęcych oraz nadał jej nazwę [3], a jego współpracownik Thomas Bell Aldrich określił jej wzór strukturalny [4]. Odkrywanie adrenaliny zakończył niemiecki chemik Friedrich Stolz, który w 1904 roku, jako pierwszy opracował metodę sztucznej syntezy [4]. Do tej pory, wpływ adrenaliny wydzielanej przez organizm w reakcji na stres został dobrze poznany, lecz trwają niezliczone ilości badań nad wpływem adrenaliny syntetycznej, stosowanej jako lek z wyboru w resuscytacji już od 1906 r. [5] Pomimo niedostatecznego poziomu wiedzy na temat skutków jej stosowania, zgodnie z wytycznymi Europejskiej Rady Resuscytacji z 2021 roku adrenalina jest nadal stosowana, jako lek pierwszego rzutu w przypadku nagłego zatrzymania krążenia, zarówno w rytmach defibrylacyjnych jak i niedefibrylacyjnych.

Resuscytacja krążeniowo-oddechowa

Resuscytacja krążeniowo-oddechowa to zespół czynności wykonywanych u osoby, u której doszło do nagłego zatrzymania krążenia, jednej z głównych przyczyn śmierci w Europie. Prawidłowa resuscytacja zwiększa szanse poszkodowanego na przeżycie nawet czterokrotnie [6–11], dlatego niezwykle ważna jest odpowiednia znajomość schematu postępowania oraz szybkie podjęcie działań. Leki podczas resuscytacji są podawane zgodnie z wytycznymi i w zależności od obecnego rytmu serca. Adrenalina podawana jest w każdym przypadku zatrzymania krążenia jako lek pierwszego rzutu [12].

Działanie adrenaliny

Adrenalina jest endogenną katecholaminą wykazującą powinowactwo do receptorów α - oraz β -adrenergicznych. Należy do amin sympatykomimetycznych – pobudzających układ współczulny [13]. Powszechnie nazywa się ją hormonem walki i ucieczki (ang. flight and fight) [14]. Wywiera wpływ na funkcjonowanie licznych narządów. W układzie oddechowym powoduje rozkurcz błony mięśniowej drzewa oskrzelowego. W układzie krążenia przyspiesza czynność serca i poprawia przewodnictwo bodźców. Odpowiada także za rozszerzenie źrenic, zmniejszenie wydzielania insuliny oraz przyspieszenie glikogenolizy i uwalniania kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczo-

wej [15]. Ponadto hamuje perystaltykę jelit, powoduje rozluźnienie mięśnia wypieracza pęcherza moczowego oraz skurcz mięśni zwieraczy [16]. Wszystkie te działania mają na celu jak najszybsze uzyskanie energii oraz mobilizację organizmu do walki lub ucieczki.

Adrenalina może być również podawana egzogennie. Stanowi lek z wyboru w zaawansowanych zabiegach resuscytacyjnych ALS rekomendowany zarówno przez Europejską Radę Resuscytacji ERC (European Resuscitation Council) jak i Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne AHA (American Heart Association). Wywiera wpływ na funkcjonowanie układu krążenia poprzez pobudzenie receptorów β_1 , β_2 i α_1 obecnych w mięśniu sercowym oraz mięśniach gładkich naczyń. Działanie adrenaliny zależy od zastosowanej dawki. Niewielkie ilości wpływają głównie na receptory β -adrenergiczne, natomiast większe dawki wywołują efekty α -adrenergiczne [13].

Podaż adrenaliny podczas resuscytacji krążeniowo-oddechowej powoduje zwiększenie przepływu krwi przez naczynia wieńcowe poprzez pobudzenie receptorów α_1 . Czynnikiem determinującym przepływ wieńcowy jest ciśnienie perfuzji mięśnia sercowego określane jako różnica pomiędzy ciśnieniem rozkurczowym aorty a ciśnieniem rozkurczowym prawego przedsionka [17]. W momencie, gdy dochodzi do zatrzymania krążenia i niedotlenienia komórek mięśnia sercowego (metabolizm beztlenowy jest niewystarczający na pokrycie zapotrzebowania na ATP), naczynia oporowe są maksymalnie rozszerzone, maleje opór naczyniowy, co powoduje także spadek ciśnienia rozkurczowego aorty i obniżenie gradientu ciśnień pomiędzy aortą a prawym przedsionkiem, co związane jest ze zmniejszonym przepływem krwi przez serce. W trakcie resuscytacji krążeniowo-oddechowej ciśnienie perfuzji serca powinno przyjąć wartość większą niż 15-20 mmHg, ponieważ w przypadku niższych wartości ciśnienia rzadko następuje przywrócenie spontanicznego krążenia [18].

Dlatego ważne jest zastosowanie adrenaliny, która jako agonista receptorów α -adrenergicznych wywiera działanie wazokonstrykcyjne, dzięki czemu ogranicza przepływ krwi przez naczynia obwodowe i pośrednio nasila perfuzję mięśnia sercowego [17]. Ponadto stymulacja receptorów α -adrenergicznych wiąże się także z podwyższeniem rozkurczowego ciśnienia krwi w aorcie, co również zwiększa przepływ krwi przez serce i przyspiesza spłatę długu tlenowego, który powstał w wyniku zmniejszonego dopływu tlenu do

tkanek [19]. Opisane mechanizmy są odpowiedzialne za zwiększenie szans na przywrócenie spontanicznego krążenia (ROSC), a także za zwiększenie odsetka udanych defibrilacji, jednak ze względu na zwężenie naczyń obwodowych mogą powodować utrzymujące się w okresie poresuscytacyjnym nadciśnienie tętnicze oraz niedokrwienie narządów obwodowych, które może ograniczać ich prawidłowe funkcjonowanie [17,20]. W dodatku badania przeprowadzone na grupie wieprzów w 2009 r. w Weil Institute of Critical Care Medicine w Kalifornii wykazały, że adrenalina poprzez pobudzenie receptorów $\alpha 1$ przyczynia się do ograniczenia mikrokrążenia w mózgu zarówno w trakcie resuscytacji jak i w okresie poresuscytacyjnym, co prowadzi do niedokrwienia tego narządu utrzymującego się po przywróceniu spontanicznego krążenia [21].

Stosowanie adrenaliny wiąże się także z wystąpieniem dodatniego efektu inotropowego i chronotropowego, które są wynikiem stymulacji receptorów $\beta 1$ [13].

Niedokrwienie mięśnia sercowego doprowadzające do migotania komór stanowi najczęstszą przyczynę zatrzymania akcji serca. Kardiomiocyty wykazują wówczas wysokie zapotrzebowanie na tlen ze względu na intensywną pracę komór podczas migotania. Następuje zaburzenie równowagi między zaopatrzeniem a zapotrzebowaniem na ten związek, szczególnie w podwierzdciu lewej komory. W badaniach na grupie czternastu psów z migotaniem komór przeprowadzonych w Los Angeles i opublikowanych w 1978 r. w *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* wykazano, że adrenalina poprzez działanie inotropowe nasila migotanie i przyczynia się do zwiększenia ciśnienia wewnątrz komór oraz wzrostu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen [19,22]. Jednak jednocześnie utrudnia przepływ krwi przez naczynia wieńcowe lewej komory zwłaszcza przez warstwę podwierzdca. Obserwuje się większą dystrybucję przepływu krwi w kierunku nasierdzia i spadek stosunku przepływu krwi wśierdzie/nasierdzie [23]. Zwiększone zużycie tlenu w migotaniu komór pod wpływem stymulacji receptorów $\beta 1$ zauważono także w badaniach przeprowadzonych na grupach psów, które zostały opublikowane w 1960 r. w *Circulation Research*, oraz w 1990 r. w *Journal of the American College of Cardiology* [22,24]. Wpływ adrenaliny na receptory $\beta 1$ jest także odpowiedzialny za dysfunkcję mięśnia sercowego, która może utrzymywać się w okresie poresuscytacyjnym. W 1998 r. Ditchey i Lindenfeld przeprowadzili badania na grupie psów

z migotaniem komór, w których zaobserwowali, że podaż adrenaliny spowodowała istotne zmniejszenie zasobów ATP oraz akumulację mleczanów w mięśniu sercowym. Efekty te były wynikiem wzrostu zapotrzebowania kardiomiocytów na tlen pod wpływem dodatniego działania inotropowego i chronotropowego [23,25]. Opisane następstwa pobudzenia receptorów β -adrenergicznych mają istotne znaczenie w odniesieniu do dysfunkcji serca, ponieważ spadek ilości ATP w sercu jest skorelowany z intensywnością uszkodzenia mięśnia sercowego [17].

Adrenalina odgrywa również ważną rolę w utrzymaniu równowagi wodno-elektrolitowej organizmu. W 2006 r. zostało opublikowane badanie, w którym określono w jaki sposób substancja ta wpływa na zmniejszenie obrzęków i ilości mediatorów zapalnych. Wyższe stężenie adrenaliny, poprzez pobudzenie receptorów β -adrenergicznych, wpływa na zwrotną resorpcję kationów sodu ze światła dróg oddechowych i pęcherzyków, a wtórnie, zgodnie z wytwarzanym gradientem osmotycznym także wody, dzięki czemu prowadzi do resorpcji płynu pęcherzykowego, a tym samym zmniejsza powstawanie obrzęków w płucach, poprawiając wydolność oddechową [26].

Mechanizm ten ma ochronny wpływ na płuca. Zapobiega obrzękom płuc, powstającym w przypadku ich niedokrwienia lub zastoju krwi w płucach, do którego może dojść na skutek zatrzymania akcji serca, czy też uszkodzenia płuc w wyniku nadmiernej wentylacji podczas resuscytacji [27].

W Wielkiej Brytanii w 1989 r. analizie poddano wpływ adrenaliny na poziom jonów potasu w osoczu. Okazało się, że poprzez stymulację receptorów $\beta 2$ -adrenergicznych wpływa ona na przesunięcie potasu z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do przestrzeni wewnątrzkomórkowej, dzięki czemu zapobiega zaburzeniom wielkości potencjału spoczynkowego w komórkach, a w dalszej konsekwencji powstawaniu np. zaburzeń rytmu serca [28].

Wskazania oraz dawkowanie adrenaliny podczas resuscytacji u dorosłych i dzieci

Adrenalina jest pierwszym lekiem podawanym w zatrzymaniu krążenia niezależnie od jego przyczyny. Jest włączona w algorytm ALS, który zaleca jej podawanie co 3-5 minut RKO (co drugą dwuminutową pętlę). Podczas zatrzymania krążenia jej dawka u dorosłych wynosi 1 mg. Od momentu przywrócenia rytmu

dającego perfuzję, jeśli podanie adrenaliny uważa się za niezbędne, można podawać adrenalinę we wlewie. U dzieci dawka wynosi 10 µg/kg. Nie zaleca się rutynowego stosowania większych dawek adrenaliny (powyżej 10 µg/kg), ponieważ takie działanie nie poprawia przeżywalności ani neurologicznego wyniku leczenia po zatrzymaniu krążenia. Powyższe stwierdzenie zostało udowodnione między innymi przez badania przeprowadzone na dziewięciu oddziałach intensywnej terapii dziecięcej w Republice Argentyńskiej. Szanse na odzyskanie spontanicznego krążenia nie były korzystne, gdy podano więcej niż sześć dawek adrenaliny [29]. Naukowcy także, w jednym z randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą, porównywali wysokie dawki epinefryny (0,1 mg/kg) z jej standardową dawką w szpitalnym zatrzymaniu krążenia u dzieci po niepowodzeniu początkowej dawki standardowej. Dwie grupy leczone nie różniły się istotnie pod względem powrotu spontanicznego krążenia (co wystąpiło u 20 pacjentów w grupie otrzymującej duże dawki i u 21 w grupie otrzymującej dawkę standardową). Jednak 24-godzinny wskaźnik przeżycia był niższy w grupie otrzymującej dużą dawkę epinefryny jako terapię ratunkową w porównaniu do grupy dawek standardowych [30].

Istnieje także bezpośredni związek między czasem podania adrenaliny podczas resuscytacji krążeniowo-oddechowej, a przeżyciem u dzieci. Opóźnienie w podawaniu epinefryny wiąże się ze zmniejszeniem przeżycia, co zostało potwierdzone przez badanie populacyjne pediatrycznego OHCA (out-of-hospital cardiac arrest – pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia) w Japonii w latach 2005–2012, gdzie przeanalizowano 225 dzieci w wieku od 1 do 17 lat [31].

Obwodowy oraz centralny dostęp dożylny, dostęp doszpiczkowy

Leki podawane do cewnika umieszczonego w żyłę centralnej w porównaniu z kaniulą obwodową, cechują się wyższym stężeniem szczytowym oraz krótszym czasem krążenia. Jednakże założenie centralnego dostępu dożylnego wymaga przerwy w RKO i może być trudne technicznie oraz wiązać się z powikłaniami. Zapewnienie dostępu do żyły obwodowej jest szybsze, łatwiejsze i bezpieczniejsze. Po podaniu leków do kaniuli obwodowej trzeba ją przepłukać płynem o objętości co najmniej 20 ml oraz unieść kończynę na 10-20 sekund w celu ułatwienia dostarczenia leków

do krążenia centralnego. Jeśli zapewnienie dostępu dożylnego jest trudne lub niemożliwe, należy rozważyć dostęp doszpiczkowy. Jest on uznany za szybką, bezpieczną oraz skuteczną alternatywę dla obwodowego dożylnego dostarczania leków. Leki podane doszpiczkowo osiągają adekwatne stężenia w osoczu w czasie porównywalnym z podażą dożylną. Dostęp doszpiczkowy można zakładać w różne miejsca, jak np.: kość ramienna, odcinek proksymalny i dystalny piszczeli, mostek. Zarówno drogi piszczelowe, jak i mostkowe są skutecznym sposobem dostarczania ratujących życie leków podczas resuscytacji. Jednakże ostatnie badania wykazują, że adrenalina podawana przez mostek zbliża się bardziej do równoważności z jej dożylnym podaniem niż gdy jest podawana drogą piszczelową (jednak założenie igły do mostka wymaga przerwania ucisków klatki piersiowej oraz może doprowadzić do przebicia mostka i nakłucia serca). U pacjentów pediatrycznych, American Heart Association oraz wytyczne Europejskiej Rady Resuscytacji, zalecają dostęp przez piszczel [32]. Ponadto badacze doszli do wniosku, że mostkowe i centralne drogi żyłne nie różnią się, biorąc pod uwagę farmakokinetykę znaczników podczas RKO u świń [33].

Historyczne drogi podawania adrenaliny

Początkowo uważano, że droga dotchawicza będzie w stanie zapewnić szybki dostęp do krążenia ogólnoustrojowego, stanowiąc alternatywę dożylnego podania. Była względnie wolna od znaczących komplikacji, a adrenalina podana dotchawiczo u zwierząt była szybko wchłaniana [34]. Jednakże z czasem okazało się, że wchłanianie cechowało się dużą zmiennością, dawki adrenaliny podawane dotchawiczo były znacząco wyższe w porównaniu do dożylnego podania [35]. Biorąc pod uwagę niedostatek wysokiej jakości danych klinicznych dotyczących adrenaliny dotchawiczej oraz wysoką zawodność tej drogi podania, droga ta nie jest zalecana w aktualnych wytycznych ERC, więc należy stosować drogę dożylną [36].

Adrenalinę podawano również poprzez wstrzyknięcie dosercowe, które wykonywano w czwartej lub piątej przestrzeni międzyżebrowej bezpośrednio na lewo od mostka. Jednakże wyżej wspomniana droga wiązała się z licznymi powikłaniami i obecnie nie jest zalecana. Zaobserwowano u pacjentów osierdziowe wysięki oraz tamponady serca [37,38]. Kolejnym najczęstszym powikłaniem wstrzyknięcia adrena-

liny do serca, zaraz po masywnych krwawieniach do osierdza, była odma opłucnowa. Może do tego dojść, w przypadku powiększenia i urazów płuca na skutek nadmiernej wentylacji podczas resuscytacji.

Badano także miejsca wstrzyknięcia dosercowego u pacjentów, którzy zmarli, w wyniku nieudanej resuscytacji. U 72% doszło do przebiccia serca, jednak najczęstszym miejscem wstrzyknięcia była prawa, a nie lewa komora, skąd odbywałoby się najszybsze dostarczenie leku do tętnic wieńcowych. U pozostałych 28% osób przebito inne struktury (pień płucny, aortę, płuco). Wśród powikłań odnotowano uszkodzenie tętnic wieńcowych, krwiak osierdza oraz krwiak opłucnej. Ponadto iniekcja do mięśnia sercowego mogła wywoływać zaburzenia rytmu serca, trudne do defibrylacji [39].

Argumenty za

Pierwszym argumentem potwierdzającym skuteczność adrenaliny w sytuacji zatrzymania krążenia jest jej wpływ na zwiększenie częstości spontanicznego powrotu krążenia (Return of Spontaneous Circulation – ROSC).

Rekomendacje opublikowane w 2019 roku przez International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) w “Międzynarodowym konsensusie w sprawie nauki o resuscytacji krążeniowo-oddechowej i ratownictwie sercowo-naczyniowym z zaleceniami dotyczącymi leczenia” [40], są oparte na dwóch dużych randomizowanych badaniach PARAMEDIC2 [41] i PACA (Placebo-Controlled Trial of Adrenaline in Cardiac Arrest) [42]. Badania te dowodzą zwiększeniu ROSC u pacjentów z OHCA, którym podano adrenalinę. Na ich podstawie zdecydowano się na dalszą rekomendację stosowania adrenaliny w przypadku zatrzymania krążenia, w rytmach zarówno defibrylacyjnych (migotanie komór – VF i częstoskurcz komorowy – pVT bez fali tętnej) jak i w rytmach niedefibrylacyjnych (aktywność elektryczna bez tętna – PEA i asystolia), mimo tego, że wykazano większą skuteczność adrenaliny w przypadku rytmów nie do defibrylacji.

Zwiększenie częstości ROSC jest potwierdzone przez wiele analiz retrospektywnych, ale również badania na modelach zwierzęcych tego dowodzą. Doświadczenie opisane w grudniu 2013 roku, przeprowadzone na modelu świńskim porównuje działanie adrenaliny, wazopresyny i placebo [43]. Zamieszczony

w artykule wykres obrazuje ROSC i dwugodzinne przeżycie w czasie, w trzech grupach zwierząt z migotaniem komór u których podjęto czynności resuscytacyjne i którym podano jedną z trzech substancji (adrenalinę, wazopresynę lub placebo). Można odczytać, że u 83% świń w grupie adrenaliny miało miejsce ROSC i dwugodzinne przeżycie, w grupie wazopresyny u 50% zwierząt, natomiast w grupie placebo u 25%. Dzieje się tak mimo tego, że jak zauważono w badaniu, adrenalina utraciła swój wpływ na wzrost ciśnienia krwi po podaniu trzeciej dawki, a wzrost ciśnienia pod wpływem wazopresyny utrzymywał się po podaniu każdej z sześciu dawek.

Drugim argumentem przemawiającym za stosowaniem adrenaliny, podczas OHCA jest jej wpływ na zwiększenie przeżywalności pacjentów do czasu wypisu ze szpitala. W opublikowanym pod koniec 2019 roku, systematycznym przeglądzie i metaanalizie [44], obejmującym 20 716 pacjentów autorzy doszli do wniosku, że wskaźnik przeżywalności do czasu wypisu ze szpitala jest istotnie wyższy w przypadku zastosowania adrenaliny w porównaniu z placebo lub brakiem leków. Badacze zwracają uwagę również, na korzyści stosowania dużej dawki adrenaliny (HDE – high dose of epinephrine) związanymi z częstszym ROSC oraz większą przeżywalnością do czasu przyjęcia do szpitala.

Istnieją prace podkreślające, że bardzo istotny jest czas podania adrenaliny od momentu OHCA. Jeżeli lek został podany stosunkowo szybko to prawdopodobieństwo przeżycia jest większe. Jedne badania wskazują, że odpowiedni czas zastosowania adrenaliny to do 10 minut [45] inne natomiast określają go jako do 20 minut od zatrzymania krążenia [46]. Powyższe badanie zwraca też uwagę, że szybsze podanie adrenaliny skutkuje mniejszym ubytkiem neurologicznym. Potwierdza to stanowisko inna praca, również opublikowana w 2013 roku przez Japończyków [47]. Można w niej przeczytać: “In the present study, the frequency of a favorable neurological outcome was found to increase 1.1 times for every 1 min earlier that the epinephrine was administered in the epinephrine group”. Oznacza to, że z każdą minutą upływającą od czasu zatrzymania krążenia do podania adrenaliny prawdopodobieństwo korzystnego wyniku neurologicznego wzrasta 1,1 razy.

Według innej analizy [48], uwzględniającej pacjentów u których doszło do zatrzymania krążenia w warunkach szpitalnych i u których stwierdzono

rytmy nie podlegające defibrylacji, podanie adrenaliny w przeciągu 1 do 3 minut wiązało się z największym prawdopodobieństwem zarówno ROSC, przeżycia do czasu wypisu ze szpitala jak i przeżycia z dobrymi wynikami neurologicznymi.

Wyniki badania, w którym porównywano działanie adrenaliny z placebo u osób z poza szpitalnym zatrzymaniem krążenia, pokazały, że pacjenci, którym podano adrenalinę wykazywali wyższe ROSC (ryzyko względne – RR=3.09) i poprawę przeżycia do przyjęcia (RR=2.5) oraz wypisu ze szpitala (RR=1.44). Nie stwierdzono jednak różnicy w wynikach neurologicznych u tych pacjentów. Wielu badaczy w swoich pracach zaprzecza, że podanie adrenaliny może zmniejszać ubytki neurologiczne. Wskazują wręcz, że prowadzi ona do zwiększenia niekorzystnych skutków. W badaniach PARAMEDIC2 podaż adrenaliny u osób z poza szpitalnym zatrzymaniem krążenia przyczyniła się do uzyskania gorszych wyników neurologicznych w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo. Wpływ adrenaliny na układ nerwowy jest więc zagadnieniem wymagającym dalszych badań [49].

Argumenty przeciw

Wśród negatywnych efektów, które może wywołać adrenalina i które przemawiają za tym, aby nie stosować jej podczas resuscytacji jest zmniejszenie szans na powrót spontanicznego krążenia. Gdy podano adrenalinę szansa wynosiła 67%, a gdy nie podano 79% [50]. Wystąpiła też mniejsza szansa na przeżycie w przypadku adrenaliny 31% kontra brak adrenaliny 48% [50]. Podobny korzystny wynik przeżycia z dobrym wynikiem neurologicznym uzyskano w grupie bez adrenaliny 60% oraz gorszy wynik, gdzie podano adrenalinę 17% [51]. Kolejny badacz pisał o 58% wyższej umieralności, gdy podano adrenalinę [52]. W pediatrycznej grupie zauważono więcej powikłań. Dzieci podzielono na dwie grupy na podstawie tego, czy wystąpił u nich wstrząs krwotoczny. Podanie adrenaliny wiązało się z powrotem spontanicznego krążenia u dzieci 42.4%, gdy wystąpił wstrząs (pierwsza grupa) oraz 46.6%, gdy nie było wstrząsu (druga grupa). Jednak wczesne podanie adrenaliny nie wiązało się z przeżyciem (przeżycie na poziomie 10.3% w pierwszej grupie i 14.9% w drugiej grupie). Wczesny i średni czas podania adrenaliny związany był z tachykardią i wysokim ciśnieniem. Wysokie ciśnienie wystąpiło częściej w przypadku średniego (70,4%) i późnego podania

adrenaliny (72,2%). Kwasica metaboliczna i zmniejszone wydalanie moczu było związane z wczesnym podaniem adrenaliny [53].

Można wyróżnić podział w skuteczności adrenaliny na podstawie rytmu serca. U pacjentów z zatrzymaniem krążenia w rytmie migotania komór powrót spontanicznego krążenia przed przyjazdem do szpitala nastąpił u 21.1% osób, którym podano adrenalinę i 22.3% gdy nie podano adrenaliny. Jednomiesięczne przeżycie było wyższe w grupie bez adrenaliny 21.3% niż po podaniu adrenaliny 15.4%. Gdy do oceny wyników wykorzystano stopień wydajności mózgu, lepsze wyniki uzyskano, gdy nie podano adrenaliny 13.5% do 6.1% po podaniu adrenaliny oraz wystąpił mniejszy stopień niepełnosprawności neurologicznej 13.5% do 6.2%. Jednak, gdy u pacjentów nie wystąpiło migotanie komór lepszy wynik w powrocie krążenia dawało podanie adrenaliny 18.2% do 4.4%. W przypadku przeżycia miesięcznego, wydajności mózgu i stopnia niepełnosprawności neurologicznej dla adrenaliny i przy braku jej podania wynosiły odpowiednio 3.8% do 3.4%, 0.6% do 1.3% oraz 0.7% do 1.3% [54]. Inne badanie rozróżniające skuteczność adrenaliny w zależności od rytmu pokazało, że w rytmach do defibrylacji lepsze wyniki uzyskiwali pacjenci bez podania adrenaliny. Wykazano to na podstawie przedszpitalnego odzyskania krążenia 27.7% bez adrenaliny do 22.8% w grupie adrenaliny oraz jednomiesięcznego przeżycia (odpowiednio 27.0% do 15.4%) i jednomiesięcznego przeżycia z dobrym mózgowym przepływem krwi (odpowiednio 18.6% do 7%). W rytmach nie do defibrylacji, gdy podano adrenalinę otrzymywano lepsze wyniki w powrocie spontanicznego krążenia i jednomiesięcznym przeżyciu, odpowiednio 18.7% do 3% i 3.9% do 2.2%. Jednak, gdy podanie adrenaliny odbyło się w ciągu 9 min lub mniej nie było różnicy między grupami w jednomiesięcznym przeżyciu [46].

Wraz ze wzrostem przedziału czasu, w którym była podawana adrenalina spada prawdopodobieństwo przeżycia do wypisu ze szpitala. Zarówno w rytmach do defibrylacji i w rytmach nie do defibrylacji. Podanie adrenaliny w ciągu pięciu minut daje szansę na przeżycie ok.43% w rytmach do defibrylacji a spada do około 10% przy podawaniu adrenaliny dłużej niż 15 min. W rytmach nie do defibrylacji ten spadek to z 20% do poniżej 5% [55]. Zauważono pogorszenie wyników wraz z opóźnieniem podania adrenaliny [51]. Każda minuta opóźnienia wiąże się z 4% spadkiem szansy na przeżycie do wypisu ze szpitala. Podanie adrenaliny

wcześniej ma o 18% większą szansę na powrót spontanicznego krążenia niż podanie późne (więcej niż 10 min). Każda minuta opóźnienia zmniejsza szanse przeżycia z dobrym wynikiem neurologicznym o 6%. W grupie pediatrycznej opóźnienie podania o każdą minutę powodowało spadek przeżycia o 9%. Podanie adrenaliny późno powodowało spadek o 57% szans na przeżycie w porównaniu do wcześniejszego podania (do 10 min) [56]. Zgodnie z innym badaniem każda minuta opóźnienia do pierwszego dawkowania adrenaliny wiązała się z 7% spadkiem szans na przeżycie do wypisu ze szpitala i przeżyciu rok po zatrzymaniu akcji serca. Powielanie dawek adrenaliny wiązało się też ze spadkiem przeżycia do wypisu i rok po zdarzeniu z 20% szans przy podaniu jednej dawki do 2% szans przy 5 i więcej dawek. Żaden z pacjentów, którzy otrzymali 10 i więcej dawek, nie przeżył [57].

Kolejne zbiorcze argumenty przeciw stosowaniu adrenaliny zaprezentowano w 2009 r. Bacaner i Dembo przedstawili, że niedokrwienie serca zostało zauważone przy pobudzeniu współczulnym, które obkurcza naczynia wieńcowe oraz w przypadku agregacji płytek krwi, spowodowanej zwiększeniem lepkości płytek przez adrenalinę, zwiększa ryzyko zawału, a wyczerpanie ATP przez stosowanie adrenaliny utrudnia regenerację elektryczną i mechaniczną serca [58].

W badaniu na zwierzętach porównano grupy, którym podawano odpowiednio 30 mg adrenaliny, 10 mg adrenaliny i grupę z solą filologiczną. Wyższa dawka oznaczała mniejsze przeżycie i wyższe ciśnienie tętnicze. We wszystkich grupach nastąpiło zmniejszenie frakcji wyrzutowej, pojemność rozkurczowa serca zmniejszyła się oraz wzrosła troponina. Końcowy poziom troponiny był najwyższy przy podaniu najwyższej dawki adrenaliny [59]. W innym badaniu na zwierzętach wykazano pewną sprzeczność. Powrót spontanicznego krążenia nastąpił wśród 81% badanych zwierząt w przypadku podania adrenaliny oraz 32% gdy nie podano adrenaliny. Jednocześnie w grupie, gdzie podano adrenalinę zwiększa się ryzyko powstania dysfunkcji mięśnia sercowego, zmniejszyła się częstość akcji serca i wystąpił większa kwasica [60].

Zespół poresuscytacyjny

Dane epidemiologiczne dotyczące śmiertelności pacjentów z pozaszpitalnym zatrzymaniem akcji serca, u których uzyskano powrót spontanicznego krążenia wykazują zróżnicowanie w poszczególnych badaniach,

rejonach świata oraz szpitalach [61]. Z informacji opublikowanych w National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation, największej bazie danych zawierającej dokumentację ponad 36000 przypadków zatrzymania akcji serca, wynika, że 64% z pacjentów z udokumentowanym ROSC nie przeżywa do momentu wypisu ze szpitala [62]. Po powrocie spontanicznego krążenia, w wyniku niedokrwienia organizmu, a następnie po przywróceniu krążenia w niedokrwionych narządach w wyniku skutecznej resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz w okresie późniejszym, może wystąpić zespół objawów po zatrzymaniu krążenia, tzw. zespół poresuscytacyjny [61]. Do jego symptomów można zaliczyć: uszkodzenie mózgu, dysfunkcję mięśnia sercowego oraz niedokrwienie narządów [63]. Jednym z czynników wpływających na wystąpienie zespołu poresuscytacyjnego, a jednocześnie zmniejszającym szanse na długoterminowe przeżycie pacjenta może być podaż adrenaliny podczas zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych. Związek ten powoduje zaburzenia mikrokrążenia w mózgu, co prowadzi do uszkodzenia tego narządu [21]. Może się to objawiać śpiączką, drgawkami, mioklonią, zaburzeniami funkcji poznawczych z różnym stopniem nasilenia, a nawet prowadzić do śmierci mózgu [63]. W okresie poresuscytacyjnym często występuje również dysfunkcja serca, której symptomami mogą być: tachykardia, niskie ciśnienie tętnicze, obniżenie rzutu serca, a także zwiększone ciśnienie końcowo rozkurczowe w lewej komorze [64]. W badaniach na 40 szczurach z wywołanym migotaniem komór wykazano, że adrenalina znacznie upośledza kurczliwość mięśnia sercowego, co według badaczy przypisuje się jej właściwościom β -adrenergicznym [25,65]. Stosowanie adrenaliny wywiera również efekt wazokonstrykcyjny na obwodowe naczynia krwionośne. Niedokrwienie tkanek organizmu i następująca po nim reperfuzja powodują aktywację szlaków immunologicznych i kaskady krzepnięcia, co prowadzi do niewydolności wielonarządowej i zwiększenia ryzyka infekcji. Przypomina to symptomy występujące podczas sepsy, włączając w to redukcję objętości wewnątrznaczyniowej, uszkodzenie śródbłonna i zaburzenia mikrokrążenia [66,67]. Przebieg i stopień objawów zespołu poresuscytacyjnego jest zmienny i uwarunkowany czasem i przyczynami zatrzymania krążenia. W przypadku, gdy czas zatrzymania krążenia jest krótki – zespół ten może nie wystąpić [68]. Wraz z wydłużającym się czasem przeprowadzania resuscytacji krążeniowo-oddechowej wzrasta ilość

zastosowanej adrenaliny, co wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia objawów zespołu poresuscytacyjnego. Na ostateczny wynik leczenia ma wpływ zastosowanie odpowiedniej terapii po udanej resuscytacji, w zależności od stanu pacjenta. Opieka poresuscytacyjna rozpoczyna się w miejscu, gdzie udało się przywrócić krążenie i jest kontynuowana w odpowiedniej jednostce leczniczej [64].

Podsumowanie

Adrenalina, zgodnie z wytycznymi Europejskiej Rady Resuscytacyjnej z 2021 r., stanowi lek z wyboru w zaawansowanych zabiegach resuscytacyjnych. Jej działanie opiera się na pobudzaniu receptorów alfa- i beta-adrenergicznych. Badania naukowe wykazują, że podaż adrenaliny u pacjentów z poza szpitalnym zatrzymaniem krążenia zwiększa szansę na przywrócenie spontanicznego krążenia oraz przeżycie pacjenta do przyjęcia i wypisu ze szpitala. Jest to związane z oddziaływaniem na receptory alfa, które odpowiada za nasilenie perfuzji mięśnia sercowego poprzez wazokonstrykcję naczyń obwodowych oraz podwyższenie ciśnienia rozkurczowego. Istnieją jednak argumenty podważające słuszność stosowania adrenaliny w resuscytacji krążeniowo oddechowej. Publikacje naukowe dowodzą, że związek ten przyczynia się do wystąpienia zespołu poresuscytacyjnego, który zmniejsza szansę na długoterminowe przeżycie pacjenta. Do jego objawów należy uszkodzenie mózgu wywołane zaburzeniem mikrokrążenia w efekcie stymulacji receptorów alfa.

Zaobserwować można także dysfunkcję mięśnia sercowego związaną z działaniem receptorów beta oraz niedokrwienie narządów spowodowane wazokonstrykcją naczyń obwodowych w wyniku pobudzenia receptorów alfa. Istnieje wiele sprzecznych badań, które różnią się znacznie w zakresie prezentowanych wyników. Część badań została przeprowadzona na zwierzętach, które różnią się budową i funkcjonowaniem od organizmu człowieka, dlatego nie mamy pewności, że uzyskane wyniki będą podobne u ludzi.

Obecnie istniejące dowody są niewystarczające, aby potwierdzić albo wykluczyć skuteczność adrenaliny, dlatego wciąż jest rekomendowana w najnowszych wytycznych resuscytacyjnych przez Europejską Radę Resuscytacji (ERC 2021) [12] oraz Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA 2020) [69]. Wskazane jest dalsze prowadzenie rzetelnych, randomizowanych badań obejmujących duże grupy pacjentów.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Małgorzata Grześkowiak
Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań
☎ (+48) 61 668 78 36
✉ mgrzesko@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Feher, J. Cells, Synapses, and Neurotransmitters. In: McFadden N, Merken S (ed). *Quantitative Human Physiology*. Academic Press; 2012:383
2. Katedra Historii Medycyny UJ CM [Internet]. [cytowane 15 maja 2020]. Dostępne na: <https://kham.cm-uj.krakow.pl/dydaktyka/zarys-dziejow-fizjologii/>
3. Yamashima T. Jokichi Takamine (1854-1922), the samurai chemist, and his work on adrenalin. *J Med Biogr*. 2003;11(2):95-102.
4. Bernd Schaefer. Hormones; Adrenaline. In: Hawkins E (ed). *Natural Products in the Chemical Industry*. Heidelberg: Springer. 2014:567
5. Ong MEH, Lim SH, Anantharaman V. Intravenous adrenaline or vasopressin in sudden cardiac arrest: a literature review. *Ann Acad Med Singapore*. 2002;31(6):785-92.
6. Waalewijn RA, Tijssen JG, Koster RW. Bystander initiated actions in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARRESUST). *Resuscitation*. 2001;50(3):273-9.
7. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW, Larsen MP. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. *Circulation*. 1997;96(10):3308-13.
8. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J, Gärdelöv B. Survival after cardiac arrest outside hospital in Sweden. *Swedish Cardiac Arrest Registry*. *Resuscitation*. 1998;36(1):29-36.
9. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J, Swedish Cardiac Arrest Registry. Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary

- resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Eur Heart J*. 2001;22(6):511-9.
10. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, i wsp. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2013;310(13):1377-84.
 11. Hasselqvist-Ax I, Herlitz J, Svensson L. Early CPR in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 15 2015;373(16):1573-4.
 12. Polska Rada Resuscytacji. Wytyczne resuscytacji 2021 ERC [Internet]. Dostępne na: https://www.prc.krakow.pl/wytyczne_2021.html
 13. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118:1047-56
 14. D.U.Silverthorn. Komunikacja, integracja i homeostaza. W: Ponikowska B (red.). *Fizjologia człowieka, zintegrowane podejście*. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2018:96
 15. Bańkowski E. Aminy Katecholowe W: Trela S (red.). *Biochemia. Podręcznik dla studentów uczelni medycznych*. Wrocław: MedPharm Polska; 2006:336
 16. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Substancje wpływające na układ współczulny. W: Drożdżik A, Kocić I, Pawlak D (red.). *Mutschler Farmakologia i toksykologia*. Wrocław: MedPharm Polska; 2016:358-359
 17. Callaway CW. Epinephrine for cardiac arrest. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(1):36-42
 18. Shao H, Li CS. Epinephrine in Out-of-hospital Cardiac Arrest: Helpful or Harmful?. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130:2112-2116.
 19. Livesay JJ, Follette DM, Fey KH, Nelson RL, DeLand EC, Barnard RJ i wsp. Optimizing myocardial supply/demand balance with alpha-adrenergic drugs during cardiopulmonary resuscitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978;76(2):244-51.
 20. Rainer TH, Robertson CE. Adrenaline, cardiac arrest, and evidence based medicine. *J Accid Emerg Med*. 1996;13(4):234-7.
 21. Ristagno G, Tang W, Huang L, Fymat A, Chang YT, Sun S i wsp. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1408-15.
 22. Midei MG, Sugiura S, Maughan WL, Sagawa K, Weisfeldt ML, Guerci AD. Preservation of ventricular function by treatment of ventricular fibrillation with phenylephrine. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(2):489-94.
 23. Ditchey RV, Lindenfeld J. Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation*. 1988;78(2):382-9.
 24. Monroe RG, French G. Ventricular pressure-volume relationships and oxygen consumption in fibrillation and arrest. *Circ Res*. 1960;8:260-6.
 25. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation*. 1995;92(10):3089-93.
 26. Dada LA, Sznajder JI. Mechanisms of pulmonary edema clearance during acute hypoxemic respiratory failure: role of the Na,K-ATPase. *Crit Care Med*. 2003;31(4 Suppl):S248-252.
 27. Sakuma T, Gu X, Wang Z, Maeda S, Sugita M, Sagawa M i wsp. Stimulation of alveolar epithelial fluid clearance in human lungs by exogenous epinephrine. *Crit Care Med*. 2006;34(3):676-81.
 28. Elfellah MS, Hamilton CA, McIntosh W, Barr SM, Howie C, Reid JL. Skeletal muscle beta 2-adrenoreceptors and the effect of adrenergic drugs on plasma potassium in perinephritis hypertension in rabbits. *J Auton Pharmacol*. 1989;9(2):113-8.
 29. Moreno RP, Vassallo JC, Sáenz SS, Blanco AC, Allende D, Araguas JL, i wsp. [Cardiopulmonary resuscitation in nine pediatric intensive care units of the Argentine Republic]. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(3):216-25.
 30. Perondi MBM, Reis AG, Paiva EF, Nadkarni VM, Berg RA. A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;350(17):1722-30.
 31. Fukuda T, Kondo Y, Hayashida K, Sekiguchi H, Kukita I. Time to epinephrine and survival after paediatric out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(3):144-51.
 32. Burgert JM, Austin PN, Johnson A. An Evidence-Based Review of Epinephrine Administered via the Intraosseous Route in Animal Models of Cardiac Arrest. *Mil Med*. 2014;179(1):99-104.
 33. Hoskins S, do Nascimento Junior P, Lima R, Espana-Tenorio J, Kramer G. Pharmacokinetics of intraosseous and central venous drug delivery during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2011;83:107-12.
 34. Chernow B, Holbrook P, D'Angona DS, Zaritsky A, Casey LC, Fletcher JR, i wsp. Epinephrine absorption after intratracheal administration. *Anesth Analg*. 1984;63(9):829-32.
 35. Burgert JM, Johnson AD, O'Sullivan JC, Blalock WJ, Duffield BC, Albright BP, i wsp. Pharmacokinetic effects of endotracheal, intraosseous, and intravenous epinephrine in a swine model of traumatic cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 2019;37(11):2043-50.
 36. Wyckoff MH, Wyllie J. Endotracheal delivery of medications during neonatal resuscitation. *Clin Perinatol*. 2006;33(1):153-60, ix.
 37. Martens PR. Intracardiac injection. *Resuscitation*. 1994;27(2):177.
 38. Pun KK. Cardiac tamponade after intracardiac injection. *Anaesth Intensive Care*. 1984;12(1):66-7.
 39. Brettel H-F. Der Pneumothorax als Komplikation bei intrakardialen Injektionen. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 1974;99(41):2040-2.
 40. 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations - Resuscitation [Internet]. [cytowane 27 styczeń 2020]. Dostępne na: [https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572\(19\)30665-3/fulltext](https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572(19)30665-3/fulltext).
 41. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scopin C, i wsp. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2018;379(8):711-21.

42. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation*. 2011;82(9):1138-43.
43. Palácio MÁG, Paiva EF de, Azevedo LCP de, Timerman A. Experimental cardiac arrest treatment with adrenaline, vasopressin, or placebo. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6):536-44.
44. Vargas M, Buonanno P, Iacovazzo C, Servillo G. Epinephrine for out of hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation*. 2019;145:151-7.
45. Nakahara S, Tomio J, Nishida M, Morimura N, Ichikawa M, Sakamoto T. Association between timing of epinephrine administration and intact neurologic survival following out-of-hospital cardiac arrest in Japan: a population-based prospective observational study. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2012;19(7):782-92.
46. Goto Y, Maeda T, Goto Y. Effects of prehospital epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest with initial non-shockable rhythm: an observational cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(5):R188.
47. Hayakawa M, Gando S, Mizuno H, Asai Y, Shichinohe Y, Takahashi I, i wsp. Effects of epinephrine administration in out-of-hospital cardiac arrest based on a propensity analysis. *J Intensive Care*. 2013;1(1):12.
48. Donnino MW, Saliccioli JD, Howell MD, Cocchi MN, Giberson B, Berg K, i wsp. 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.
49. Aves T, Chopra A, Patel M, Lin S. Epinephrine for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2019;
50. Andersen LW, Kurth T, Chase M, Berg KM, Cocchi MN, Callaway C, i wsp. Early administration of epinephrine (adrenaline) in patients with cardiac arrest with initial shockable rhythm in hospital: propensity score matched analysis. *BMJ* 2016;353:i1577.
51. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Daviaud F, i wsp. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol* 2014;64(22):2360-7.
52. Gomes AM de CG, Timerman A, Souza CAM de, Mendes CMC, Póvoas Filho HP, Oliveira AM de, i wsp. [Prognostic factors of survival in post-cardiopulmonary-cerebral resuscitation in general hospital]. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(4):262-71.
53. Lin Y-R, Wu M-H, Chen T-Y, Syue Y-J, Yang M-C, Lee T-H, i wsp. Time to epinephrine treatment is associated with the risk of mortality in children who achieve sustained ROSC after traumatic out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Lond Engl* 2019;23(1):101.
54. 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(11):1161-8.
55. Ewy GA, Bobrow BJ, Chikani V, Sanders AB, Otto CW, Spaite DW, i wsp. The time dependent association of adrenaline administration and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;96:180-5.
56. Hansen M, Schmicker RH, Newgard CD, Grunau B, Scheuermeyer F, Cheskes S, i wsp. Time to Epinephrine Administration and Survival From Nonshockable Out-of-Hospital Cardiac Arrest Among Children and Adults. *Circulation* 2018;137(19):2032-40.
57. Fothergill RT, Emmerson AC, Iyer R, Lazarus J, Whitbread M, Nolan JP, i wsp. Repeated adrenaline doses and survival from an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2019;138:316-21.
58. Bacaner M, Dembo DH. Arrhythmia and acute coronary syndrome suppression and cardiac resuscitation management with bretylium. *Am J Ther* 2009;16(6):534-42.
59. McCaul CL, McNamara PJ, Engelberts D, Wilson GJ, Romaschin A, Redington AN, i wsp. Epinephrine increases mortality after brief asphyxial cardiac arrest in an in vivo rat model. *Anesth Analg* 2006;102(2):542-8.
60. Angelos MG, Butke RL, Panchal AR, Torres CAA, Blumberg A, Schneider JE, i wsp. Cardiovascular response to epinephrine varies with increasing duration of cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;77(1):101-10.
61. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, i wsp. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79(3):350-79.
62. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, i wsp. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006;295(1):50-7.
63. Binks A, Nolan JP. Post-cardiac arrest syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(5):362-8.
64. Pothiwala S. Post-resuscitation care. *Singapore Med J*. 2017;58(7):404-7.
65. Kern KB. Postresuscitation myocardial dysfunction. *Cardiol Clin*. 2002;20(1):89-101.
66. Cerchiari EL, Safar P, Klein E, Diven W. Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation*. 1993;25(2):119-36.
67. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, i wsp. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):21-8.
68. 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(20):2222-9.
69. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care 2020 [Internet]. Dostępne na: https://www.ahajournals.org/toc/circ/142/16_suppl_2