

## ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 09.03.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 12.04.2022

© Akademia Medycyny

# Zastosowanie amin katecholowych w anestezjologii, intensywnej terapii i medycynie ratunkowej. Aktualny stan wiedzy

## *Current trends of use: catecholamines in anaesthesiology, intensive care and emergency medicine*

Paweł Radkowski<sup>1,2,3</sup>, Grzegorz Jabłoński<sup>2</sup>,  
Justyna Dawidowska-Fidrych<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

<sup>2</sup> Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

<sup>3</sup> Klinika-Hospital zum Heiligen Geist we Fritzlar, Niemcy

<sup>4</sup> Szpital Pro-Medica, Ełk



### Streszczenie

Aminy katecholowe są neuroprzekaźnikami w układzie sympatycznym, czyli występują naturalnie w organizmie. Są również stosowane w postaci leków o bardzo silnym działaniu na układ krążenia, znajdują szerokie zastosowanie w anestezjologii, intensywnej terapii i medycynie ratunkowej. Głównym celem ich stosowania jest podniesienie ciśnienia obwodowego i zwiększenie kurczliwości serca. Wyróżniamy aminy katecholowe naturalne (adrenalina, noradrenalina i dopamina) i syntetyczne (dobutamina, fenylefryna). Efedryna jest aminą pośrednią i jest najczęściej stosowanym środkiem sympatykomimetycznym w anestezjologii. Noradrenalina, z powodu silnego działania obkurczającego naczynia, znalazła szerokie zastosowanie na oddziałach intensywnej terapii. Dobutamina jest lekiem z wyboru w leczeniu wstrząsu kardiogenego. Adrenalina natomiast jest kluczową aminą stosowaną w resuscytacji, we wstrząsie anafilaktycznym i w zdekompensowanej niewydolności krążenia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 49-57. doi:10.53139/AIR.20221605*

*Słowa kluczowe: aminy presyjne, anestezjologia, intensywna terapia, medycyna ratunkowa*

### Abstract

Catecholamines are drugs with a very strong effect on the circulatory system, are widely used in anaesthesiology, intensive care and emergency medicine. The main purpose of their use is to increase the peripheral pressure and increase the contractility of the heart. There are natural catecholamines (adrenaline, noradrenaline and dopamine) and synthetic ones (dobutamine, phenylephrine). Ephedrine is an intermediate amine and is the most commonly used agent sympathomimetic in anaesthesiology. Noradrenaline, due to its strong decongestant effect on vessels, has a wide range of application in intensive care units. Dobutamine is a drug of choice in the treatment of cardiogenic shock. Adrenaline, on the other hand, is the key amine used in resuscitation, in anaphylactic shock and in decompensated circulatory failure. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 49-57. doi:10.53139/AIR.20221605*

*Keywords: vasopressor agents, catecholamines, anaesthesiology, intensive care, emergency medicine*

## Wstęp

Aminy katecholowe mają bardzo silne działanie na układ krążenia. Znajomość mechanizmu działania oraz dawkowania katecholamin umożliwia skuteczne ich wykorzystanie w praktyce klinicznej. Ich niewłaściwe zastosowanie może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. Podzielić je można na endogenne: adrenalina, noradrenalina i dopamina oraz syntetyczne: dobutamina i fenylefryna. Dodatkowo wyróżnia się efedrynę oraz akrynolol, które nie są *stricto* aminami katecholowymi, lecz wykazują działanie sympatykomimetyczne. Wszystkie działają na docelowe tkanki poprzez odpowiednie receptory adrenergiczne  $\alpha$  oraz  $\beta$  (tabela I).

W roku 1885 Napoleon Cybulski oraz Władysław Szymonowicz otrzymali ekstrakt z nadnerczy, który początkowo nazwali nadnerczyną [1]. Kilka lat później japoński chemik Jokichi Takamine wyizolował ją w stanie krystalicznym i nazwał adrenaliną. Tak doszło do odkrycia pierwszego ludzkiego hormonu [2]. Adrenalinę, zwaną także epinefryną, ujęto w wytycznych resuscytacji w latach sześćdziesiątych. Dzięki silnemu działaniu batmo- oraz inotropowemu znalazła zastosowanie w przywracaniu spontanicznego krążenia krwi (ROSC) [3]. Obecnie adrenalinę stosuje się w reanimacji, wstrząsie anafilaktycznym i w zaostrzeniu niewydolności serca. Niewłaściwe zastosowanie leku może skutkować niekontrolowaną tachykardią oraz zaburzeniami rytmu, a także niebezpiecznym dla życia wzrostem ciśnienia [4]. Noradrenalina została przedstawiona w piśmiennictwie po raz pierwszy w roku 1945 przez Ulfa von Eulera. Ujawnił on jej obecność w tkankach unerwianych przez włókna

współczulne, a także w mózgu [5]. Już w 5 lat po publikacji von Eulera – w roku 1950 – noradrenalina, zwana również norepinefryną, została dopuszczona do użycia medycznego w USA. Od tamtej pory jest używana na całym świecie, głównie w sytuacjach głębokiej hipotensji odpornej na leczenie płynami. Efektem jej działania jest skurcz naczyń oraz wzrost ciśnienia obwodowego. Noradrenalinę należy stosować bardzo ostrożnie, gdyż nieznaczne przekroczenie dawki lub niewłaściwe zastosowanie grozi m.in. niedokrwieniem narządów wewnętrznych, a także niedotlenieniem serca. Podanie noradrenaliny może, w zależności od dawki, wywołać zarówno tachy- jak i bradykardię [6].

Trzecią i obecnie najrzadziej stosowaną w Polsce endogenną aminą katecholową jest dopamina. Jest uwalniana z pozazwojowych zakończeń nerwowych oraz stanowi neurotransmiter w ośrodkowym układzie nerwowym. Stanowi również prekursor do syntezy noradrenaliny. W praktyce klinicznej należy pamiętać, że działanie dopaminy zależy od wielkości podanej dawki. Jednakże w kwestii wrażliwości receptorów na jej działanie obserwuje się znaczną zmienność osobniczą. Jako lek działający inotropowo dodatnio została całkowicie wyparta przez dobutaminę. W praktyce leczenia wstrząsu kardiogenego, głównie z uwagi na ryzyko wystąpienia arytmii, stosować można noradrenalinę lub dobutaminę, ale nie dopaminę [7]. Działania niepożądane dopaminy są podobne do pozostałych katecholamin i zależne od dawki. Są to zaburzenia rytmu, tachykardia, skurcz naczyń obwodowych, niedokrwienie nerek, zwiększenie zapotrzebowania serca na tlen. W praktyce klinicznej stosuje się również katecholaminy syntetyczne. Najczęściej wykorzystywana jest dobutamina. Ma słabszy wpływ na opór obwodowy

Tabela I. Efekty pobudzenia poszczególnych receptorów w tkankach docelowych

Table I. Effects of stimulation of receptors in target tissues

Rodzaj receptora	Miejsce występowania	Efekty tkankowe
$\alpha$	mięśniówka naczyń krwionośnych	skurcz naczyń obwodowych
	rozszeracz źrenicy	rozszerzenie źrenic
	mięśniówka przewodu pokarmowego	rozluźnienie mięśniówki przewodu pokarmowego
	ośrodkowy układ nerwowy	pobudzenie
	trzustka	wzrost uwalniania glukagonu
$\beta_1$	serce	przyspieszenie, wzrost pojemności minutowej
$\beta_2$	mięśniówka oskrzeli	rozkurcz oskrzeli
	naczynia żyłne mięśni szkieletowych	rozkurcz
	mięśniówka pęcherza moczowego	rozkurcz pęcherza moczowego
	zwieracze przewodu pokarmowego	rozkurcz zwieraczy

oraz częstość akcji serca niż inne aminy katecholowe. Znajduje zastosowanie przede wszystkim w ostrej niewydolności serca oraz wstrząsie kardiogennym, często w połączeniu z noradrenaliną. Zagrożenia płynące z niewłaściwego stosowania dobutaminy są podobne jak w przypadku pozostałych katecholamin [9].

W niektórych sytuacjach można zamiast amin katecholowych stosować leki sympatykomimetyczne działające pośrednio. Najpopularniejsza w Polsce jest efedryna. Nazwa pochodzi od rośliny Ephedra, w której stanowi główny alkaloid. Pierwsze zapiski o jej stosowaniu pochodzą z Chin i sięgają czasów panowania dynastii Han. Stosowano ją wówczas jako środek antyastmatyczny oraz pobudzający [9]. Podawać ją można dożylnie, domięśniowo, podskórnym i doustnie. Dziś stosowana jest w anestezjologii jako środek presyjny, zaś w medycynie ogólnej do zmniejszania obrzęku śluzówki nosa, bronchospazmolitycznie oraz wykrztuśnic. Nieumiejętne posługiwanie się efedryną może spowodować powikłania podobne jak w przypadku amin katecholowych. Dodatkowo może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, bóle głowy, nudności, wymioty, drżenia, lęk, bezsenność, a nawet atak jaskry [10]. W Niemczech zamiast efedryny stosuje się akrynol, zaś w Belgii i Szwajcarii największą popularnością cieszy się fenylefryna.

Aminy katecholowe są lekami o bardzo silnym wpływie na układ krążenia. Stosowane w niewielkich dawkach po krótkim czasie wywołują znaczne zmiany w zakresie pracy serca oraz ciśnienia krwi. Stosować je należy ostrożnie pamiętając o ich pewnych cechach charakterystycznych. Choć wszystkie katecholaminy działają poprzez receptory adrenergiczne, pod względem wrażliwości na nie obserwuje się znaczną zmienność osobniczą. Samo powinowactwo aminy katecholowej do receptora może być różne w zależności od dawki. Dopamina w niskich dawkach aktywuje receptory  $\beta$ . Podana w dawce wysokiej ( $>10$  ug/kg) dodatkowo pobudzi receptory  $\alpha$ , co może wywołać drastyczne zmiany ciśnienia [11].

Dobutamina zwiększa rzut serca poprzez receptory  $\beta_1$ , jednak pobudza również receptory  $\beta_2$ , co skutkuje rozkurczem naczyń i ostatecznie, zamiast oczekiwanego wzrostu ciśnienia, może wywołać hipotensję, zwłaszcza u pacjentów odwodnionych. Nie należy jej podawać osobom z niskim ciśnieniem tętniczym i tachykardią.

Bezpośrednie działanie amin może być również kompensowane odruchowymi reakcjami organizmu,

np. w przypadku noradrenaliny obserwujemy wzrost pobudliwości i kurczliwości serca. Jednoczesny wzrost ciśnienia wywołany skurczem naczyń stymuluje baroreceptory, które na drodze reakcji odruchowej hamują pracę serca ostatecznie wywołując bradykardię [12].

Podczas stosowania amin katecholowych należy również pamiętać, że istnieje wiele leków, które podwyższają ich stężenie we krwi. Dotyczy to: inhibitorów MAO, rezerpiny czy leków przeciwaritmicznych – jak bretylium. Z drugiej strony, powszechnie stosowane  $\alpha$ - oraz  $\beta$ -blokery utrudniają dostęp do receptorów adrenergicznych, natomiast trójpiersścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz kokaina hamują transport katecholamin, co również osłabia ich efekt terapeutyczny [13]. Znajomość charakterystyki, mechanizmu działania oraz możliwych interakcji amin katecholowych z innymi lekami pozwoli uniknąć wielu możliwych błędów w ich stosowaniu, a także znacząco ułatwi pracę w codziennej praktyce klinicznej.

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest omówienie odrębności w stosowaniu amin presyjnych w anestezjologii, intensywnej terapii i medycynie ratunkowej oraz na możliwe błędy popełniane podczas podawania ich w praktyce klinicznej.

## Charakterystyka amin katecholowych

Aminy katecholowe są to pochodne aminokwasu tyrozyny. Wpływają na stężenie wewnątrzkomórkowej cyklicznej adenozynowej, dzięki czemu następuje przemiana ATP do cAMP i zwiększenie jego stężenia w komórce. Nagromadzenie cAMP silnie moduluje kurczliwość komórek, np. komórek mięśnia sercowego czy mięśni gładkich w naczyniach krwionośnych i drogach oddechowych [14]. Mianem amin katecholowych określa się występujące endogennie: adrenalinę, noradrenalinę oraz dopaminę. Substancje takie jak dobutamina czy izoproterenol nie występują naturalnie w organizmie, stąd uznawane są za katecholaminy syntetyczne. Leki niebędące katecholaminami, ale o zbliżonym działaniu to: rozpowszechniona w Polsce efedryna, rutynowo stosowana m. in. w Belgii fenylefryna oraz akrynol popularny wyłącznie w Niemczech. Aminy katecholowe wywołują wpływ na docelowe tkanki za pośrednictwem receptorów adrenergicznych i dopaminergicznych różnego typu (tabela II).

Tabela II. Powinowactwo amin presyjnych do poszczególnych receptorów

Table II. Affinity of pressor amines for individual receptors

Substancja	$\alpha$	$\beta_1$	$\beta_2$	D1	D2
Adrenalina	++	+++	+++	0	0
Noradrenalina	+++	++	(+)	0	0
Dopamina	++	++	(+)	+++	++
Dobutamina	+	+++	+ / ++	0	0

### 1) Adrenalina

Wpływa na układ krążenia przez receptory  $\alpha$  i  $\beta$ -adrenergiczne. Wielkość dawki decyduje o tym, który rodzaj receptora zostanie pobudzony silniej (tabela III).

Tabela III. Wpływ adrenaliny na receptory w zależności od dawki

Table III. Effect of different doses of adrenaline on receptors

Dawka	Działanie
1-2 mg/min	głównie pobudzenie receptorów $\beta$
2-10 mg/min	jednoczesne pobudzenie receptorów $\alpha$ i $\beta$
10-20 mg/min	głównie pobudzenie receptorów $\alpha$

Dzięki receptorom  $\beta_1$  adrenalina zwiększa pobudliwość oraz kurczliwość serca, przez co wpływa na wzrost ciśnienia krwi. Niezależnie od dawki wywołuje skurcz naczyń skórnych i nerkowych. W dawce średniej (2-10 mg/min) silniejszemu pobudzeniu podlegają receptory  $\beta_2$ , co wywołuje rozkurcz naczyń trzewnych oraz w mięśniach szkieletowych. Po przekroczeniu dawki 10 mg/min przeważa stymulacja receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych – skurcz naczyń, zwiększenie oporu obwodowego i wzrost średniego ciśnienia tętniczego [15]. Z tego też powodu zalecane jest podawanie adrenaliny do naczyń centralnych, gdyż wysoka koncentracja w naczyniu obwodowym może wywołać silne obkurczenie, a w skrajnych przypadkach zamknięcie naczynia [16].

Adrenalina znajduje zastosowanie w anestezjologii, intensywnej terapii oraz medycynie ratunkowej. Stosuje się ją w zespole małego rzutu w dawce 2-20 mg/min najlepiej za pomocą pompy infuzyjnej. W zatrzymaniu akcji serca dożylnie 0,5-1 ml roztworu rozcieńczonego 1:1000. W celu pobudzenia pracy serca 2-8 mg w bolusie, taka dawka nie wywołuje tachykardii, a jej działanie utrzymuje się przez 1-5 min.

W niskonapięciowym migotaniu przedsionków w celu przekształcenia go w wysokonapięciowe, co zwiększa skuteczność defibrylacji [17]. Ponadto epinefrynę można stosować we wstrząsie anafilaktycznym oraz innych ostrych reakcjach alergicznych, np. w celu przerwania skurczu oskrzeli [18]. Niewłaściwe zastosowanie leku może skutkować niekontrolowaną tachykardią oraz zaburzeniami rytmu, a także niebezpiecznym dla życia wzrostem ciśnienia. Do tego skurcz naczyń trzewnych pogarsza przepływ przez ważne dla życia narządy, w tym nerki. Pomimo wzrostu ciśnienia w całym organizmie i skuteczniejszej podaży krwi do organów, pod wpływem adrenaliny dochodzi do zmian w mikrokrążeniu, a przez to obniżenia perfuzji narządów [3]. Dodanie niewielkiej dawki adrenaliny do środków znieczulenia miejscowego może zmniejszyć siłę skurczów oraz napięcie ciężarnej macicy. W wysokim stężeniu wywiera ona oksytocyno-podobne działanie. Powoduje skurcze o wzorcu nieco odmiennym niż fizjologiczny [19].

### 2) Noradrenalina

Jest przekąźnikiem w pozazwojowych włóknach współczulnych, a także w OUN. Działa zarówno na receptory  $\alpha$  jak i  $\beta$  (tabela II). W przeciwieństwie do adrenaliny, jej działanie  $\alpha$ -adrenergiczne ujawnia się już w niewielkich dawkach. W jego wyniku dochodzi do skurczu naczyń obwodowych i wzrostu ciśnienia. Jej wpływ na serce jest podobne do adrenaliny, lecz nakładają się na niego skutki wynikające z wazokonstrykcji. Wzrostowi ciśnienia tętniczego towarzyszy odruch z baroreceptorów co ostatecznie może objawić się bradykardią. Skurcz naczyń i zwolnienie akcji serca przeciwdziałają wzrostowi pojemności minutowej, która w rezultacie może ulec zmniejszeniu [20]. Norepinefrynę stosuje się wówczas, gdy obniżenie oporu naczyniowego grozi niedokrwieniem głównych narządów: serca i mózgu. Podanie leku obniża jednak perfuzję pozostałych narządów, jak np. nerki i obszaru trzewnego. Z powodu silnego działania wazokonstrykcyjnego zaleca się, podobnie jak w przypadku adrenaliny, korzystanie z wkłuc centralnych. Dodatek noradrenaliny lub adrenaliny do środka znieczulenia regionalnego zmniejsza szybkość jego wchłaniania wydłużając tym samym jego działanie. W tym celu stosuje się jednak niemal wyłącznie epinefrynę. Ponadto noradrenalina zwiększa zapotrzebowanie serca na tlen, co może być niebezpieczne u chorych

z chorobą niedokrwienną serca [21]. Oprócz tego, przedłużona infuzja noradrenaliny może wywierać bezpośredni toksyczny wpływ na kardiomiocyty. Przyczyną tego jest indukcja apoptozy poprzez aktywację kinazy A oraz zwiększonego napływu wapnia do komórki [22].

### 3) Dopamina

Fizjologicznie uwalniana jest zarówno z pozazwojowych zakończeń nerwowych jako neurotransmitter, jak i w rdzeniu nadnerczy, gdzie stanowi substrat do syntezy noradrenaliny. Ponadto odgrywa ważną rolę jako neuroprzekaznik w ośrodkowym układzie nerwowym. Działa poprzez receptory  $\alpha$ ,  $\beta$  i D (dopaminowe) (tabela II). Jej działanie na organizm jest uzależnione od dawki, nie jest z nią jednak ściśle związane. Należy spodziewać się znacznych indywidualnych różnic w reakcji układu krążenia. Przeciętnie dawki 1-3 mg/kg/min pobudzają receptory D w naczyniach nerkowych, trzewnych i sercowych. Poprawiają tym samym ich perfuzję. Dawki 1-10 mg/kg/min stymulują głównie receptory  $\beta$ 1. Wzrost dawki zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego oraz pojemność minutową. Na tym etapie opór obwodowy zmniejsza się, a przepływ nerkowy zwiększa. Dawki 5-10 mg/kg/min pobudzają receptory  $\alpha$ , co zwiększa opór obwodowy i zmniejsza przepływ przez nerki. Działania niepożądane po podaniu dopaminy są podobne jak w przypadku pozostałych katecholamin [11]. We współczesnej medycynie u dorosłych pacjentów praktycznie nie ma wskazań do użycia dopaminy. Z wyboru jest noradrenalina. Dopamina nie daje żadnych korzyści, a jedynie efekty nie do końca pożądane; tachykardia, zaburzenia przepływu trzewnego, efekt immunomodulujący. W Europie zachodniej praktycznie nie jest już stosowana [23].

### 4) Dobutamina

Jest syntetycznym sympatykomimetykiem. Ma nieco słabsze działanie niż endogenne aminy katecholowe. Pobudza głównie receptory  $\beta$ -adrenergiczne (tabela II). Działa dodatnio inotropowo i chronotropowo, w rezultacie zwiększa pojemność minutową. Na naczynia obwodowe działa rozkurczająco obniżając opór naczyniowy. Dobutaminę stosuje się przede wszystkim w leczeniu ostrej niewydolności serca oraz we wstrząsie kardiogenym. Często łączy się ją z innymi aminami katecholowymi – najczęściej noradrenaliną, która ma za zadanie zadziałać presyjnie na

naczynia. Najlepsze efekty leczenia dobutaminą osiąga się przy prawidłowych wartościach ciśnienia i wysokim oporze obwodowym. Działania niepożądane dobutaminy są podobne jak w przypadku katecholamin endogennych [11].

### 5) Efedryna

Efedryna nie jest aminą katecholową, lecz lekiem sympatykomimetycznym działającym pośrednio. Jako słaby agonista receptorów  $\beta$ 1 zwiększa rzut serca i powoduje uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych, co prowadzi do wazokonstrykcji. Do najważniejszych działań efedryny należą: wzrost ciśnienia, częstości akcji serca, pojemności minutowej, zmniejszenie przepływu krwi przez narządy trzewne oraz zwiększenie retencji moczu. Pomimo wzrostu rzutu serca utrzymuje prawidłowy przepływ maciczny, a przy tym zmniejsza napięcie macicy w stanie ciąży. Działanie efedryny na układ krążenia utrzymuje się znacznie dłużej niż noradrenaliny, jest jednak znacznie słabsze. Obserwuje się w jej przypadku również zjawisko tachyfilaksji [24].

### 6) Fenylefryna

To syntetyczna amina katecholowa o budowie zbliżonej do noradrenaliny. Selektywnie pobudza receptory  $\alpha$ , zaś w o wiele wyższych dawkach działa też na receptory  $\beta$  (tabela II). Podawać ją można domięśniowo, podskórnie, dożylnie i donosowo. Działa podobnie do noradrenaliny. Wykazuje silne właściwości wazokonstrykcyjne i nieznaczne chrono- i inotropowe. Niewielkiemu wzrostowi pojemności minutowej serca towarzyszy raczej odruchowa bradykardia, identycznie jak po podaniu norepinefryny. Obie substancje mają podobne działania niepożądane – związane ze znacznym wzrostem oporu naczyniowego, ciśnienia w naczyniach płucnych i wieńcowych oraz spadkiem przepływu przez narządy trzewne [25]. Podanie fenylefryny zamiast noradrenaliny u pacjentów we wstrząsie septycznym przynosi bardzo podobny efekt hemodynamiczny [26].

### 7) Akrinor

Akrinor jest kombinacją dwóch aktywnych składników: kawedryny i teodrenaliny, które są chemicznie pochodnymi teofiliny w stosunku 20:1. Poprzez stymulację receptorów beta i zwiększenia cAMP wzrasta rzut serca i opór obwodowy. Akrinor jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu stanów hipo-



tensji stosowanym tylko w niemieckiej anestezjologii i medycynie ratunkowej [17].

### **Zastosowanie amin katecholowych w anestezjologii i intensywnej terapii**

Aminy katecholowe znajdują zastosowanie przede wszystkim w sytuacjach niewydolności układu krążenia. W przypadku spadku ciśnienia podczas znieczulenia ogólnego, jak również podpajęczynkowego oraz zewnątrzoponowego lekiem pierwszego rzutu jest efedryna. Pobudza ona zarówno receptory  $\alpha$  jak i  $\beta$  powodując wzrost rzutu serca i utrzymując przy tym prawidłowy przepływ maciczny. Podczas porodu cięciem cesarskim w znieczuleniu podpajęczym efedryna oraz fenylefryna wywołują podobne efekty w zakresie utrzymania tętna matki oraz akcji serca płodu i natlenienia mózgu płodu [28]. Fenylefryna natomiast rzadziej niż efedryna wywołuje kwasicę u płodów [29]. Fenylefryna ma bardzo korzystny profil działań niepożądanych, nie jest jednak obecnie dostępna w Polsce. Warto jednak pamiętać, że czysty  $\alpha$ -agonista jak noradrenalina powoduje skurcz naczyń macicy, stąd należy jej unikać w hipotonii po znieczuleniu podpajęczym. Lek ten także, mimo iż nie wpływa na czynność skurczową macicy, powoduje zmniejszenie przepływu krwi przez macicę, co grozi niedotlenieniem płodu [30].

Gdy obniżenie ciśnienia tętniczego grozi dramatycznym zmniejszeniem przepływu przez ważne dla życia narządy, tj. serce i mózg, lekiem pierwszego rzutu jest noradrenalina. Podanie noradrenaliny skutkuje natomiast obniżeniem perfuzji narządów trzewnych i grozi niedokrwieniem nerek. W razie znacznego spadku ciśnienia noradrenalinę podaje się w pompie infuzyjnej w dawce 2-16 mg/min [6].

Śródoperacyjnie w razie zatrzymania akcji serca lekiem z wyboru jest od kilkadziesiąt lat adrenalina. Wg najnowszych badań podnosi prawdopodobieństwo ROSC, lecz nie zapobiega ubytkom neurologicznym [31].

W leczeniu ostrej niewydolności serca oraz wstrząs kardiogenym stosuje się dobutaminę. Podaje się ją w dawkach 1-10 mg/kg/min w pompie infuzyjnej. Jeśli w czasie podawania dobutaminy nie wzrasta pojemność minutowa serca, należy spodziewać się spadku ciśnienia. Osobom z niskim ciśnieniem tętniczym oraz odwodnionym nie powinno się podawać samej dobutaminy, ponieważ zmniejszeniu ulega opór obwodowy i dlatego łączy się ją z inną aminą katecholową

głównie noradrenaliną [32]. Adrenalinę oraz noradrenalinę dodaje się również do środków znieczulenia miejscowego w celu opóźnienia wchłaniania w miejscu podania. Adrenalina jest też wykorzystywana w dawce testowej w znieczuleniu zewnątrzoponowym [33].

### **Zastosowanie amin katecholowych w medycynie ratunkowej**

Katecholaminą o najszerzym zastosowaniu w stanach nagłych jest adrenalina. Obecnie istniejące dowody nie są wystarczające by jednoznacznie potwierdzić lub wykluczyć jej skuteczność. Dlatego wciąż jest rekomendowana w wytycznych ERC 2021 oraz AHA. W resuscytacji krążeniowo – oddechowej w zatrzymaniu krążenia u osoby dorosłej zaleca się podanie 1 mg adrenaliny dożylnie w celu uzyskania ROSC. W razie braku skuteczności dawkę powtarza się co 3-5 min (po co drugiej ocenie rytmu serca). Postępowanie u dzieci jest podobne, przy czym dawka wynosi 10 mg/kg [34]. Wskazaniem do zastosowania adrenaliny jest także wstrząs anafilaktyczny oraz inne silne reakcje alergiczne. Wykazano, że dorosłym w takiej sytuacji podaje się 0,3-0,5 mg domięśniowo, a w wyjątkowych przypadkach 1 mg. Dawkę można powtórzyć po 5-15 minutach w zależności od sytuacji. U dzieci stosuje się 10  $\mu$ g/kg, maksymalnie jednorazowo 0,3 mg. Lek najlepiej podawać w przednio-boczną część uda. Wykazano, że niepodanie adrenaliny we wstrząsie anafilaktycznym stanowi największe zagrożenie dla życia pacjenta [35]. Adrenalina znajduje również zastosowanie w napadach astmy w celu przzerwiania skurczu oskrzeli. Lekami pierwszego rzutu są salbutamol, tlen oraz glikokortykosteroidy [36]. Wykazano, że wziewna adrenalina jest równie skutecznym bronchodilatatorem co salbutamol i może być stosowana zamiennie [37]. Nie jest także błędem zastosowanie iniekcji adrenaliny domięśniowo. Dawka dla dorosłych wynosi 0,3 mg, a u dzieci 10  $\mu$ g/kg. Dawki można powtarzać po 20 minutach.

W ciężkiej bradykardii, gdy atropina jest nieskuteczna, również można zastosować adrenalinę. Podaje się ją we wlewie: dorośli. 2-10 mg/min. Dzieci. 0,05-1 mg/kg mc./min.

W leczeniu wstrząsu kardiogenego podstawową rolę odgrywają leki inotropowo dodatnie i wazopresyjne: dobutamina, noradrenalina, adrenalina. Wedle wytycznych ESC leczenie należy rozpocząć od podania noradrenaliny w dawce 0,5-30 mg/min. Po osiągnięciu

ciśnienia skurczowego na poziomie 80 mmHg można dołączyć dobutaminę (5-15 mg/kg mc./min i.v.) [38].

## Zastosowanie amin katecholowych u dzieci

Aminy katecholowe są lekami z wyboru także u dzieci, gdzie pomimo normowolemii dochodzi do hipotensji. W porównaniu do dorosłych, często w czasie operacji stosowana jest dopamina, która w zależności od dawki, powoduje wzrost kurczliwości i ciśnienia krwi. Nie daje też uporczywej tachykardii jak u dorosłych. U noworodków i niemowląt działanie dopaminy jest słabsze niż u dorosłych z powodu mniejszej ilości miocytów w sercu. Przy niewystarczającej kurczliwości serca (np. w kardiomiopatii), a także u wcześniaków, dobutamina używana jest jako lek pierwszego rzutu. Noradrenalina, pomimo silnego działania obkurczającego na naczynia, jest u dzieci stosowana dużo rzadziej niż u dorosłych. Jednym z popularniejszych wskazań takim jest wstrząs septyczny o późnym początku [18, 10].

## Przyczyny nieskutecznego działania amin katecholowych w rożnych sytuacjach klinicznych

W praktyce klinicznej spotyka się także sytuacje, w których aminy katecholowe mają osłabione działanie. Do częściej przyczyny tego stanu zaliczamy masywną hipowolemię. Dlatego tak ważne jest monitorowanie łożyska naczyniowego. Należy zawsze pamiętać, że aminy katecholowe działają znacznie słabiej w środowisku kwaśnym, a z drugiej strony ulegają rozkładowi przez płyny alkaliczne. Z tego powodu należy zawsze wyrównać komponentę metaboliczną w kwasicy, gdy wartość pH obniża się poniżej 7,10-7,15. Aminy katecholowe w hipokalcemii i hipotermii również wykazują osłabione działanie. Należy wspomnieć też o zmniejszeniu

liczby receptorów  $\beta$  w sercu w wyniku przewlekłego stosowania leków takich jak aminy katecholowe lub  $\beta_2$  mimetyki w leczeniu astmy. Niedobór kortyzonu i hormonów tarczycy, a także znaczna redukcja kurczliwości mięśnia sercowego również przyczyniają się do osłabienia działania amin katecholowych [37].

## Wnioski

- Katecholaminy powinno się zawsze podawać pod stałą kontrolą ciśnienia tętniczego.
- Działają one znacznie słabiej w środowisku kwaśnym (pH <7,15).
- Noradrenalina jest lekiem pierwszego rzutu we wstrząsie septycznym.
- Dobutamina jest lekiem pierwszego rzutu we wstrząsie kardiogenym.
- Dopamina jest lekiem stosowanym powszechnie u dzieci, natomiast we współczesnej medycynie u dorosłych pacjentów praktycznie nie ma wskazań do jej użycia.
- Adrenalina ma zastosowanie w wielu krytycznych sytuacjach klinicznych, tj. resuscytacja, wstrząs anafilaktyczny, ciężka bradykardia, dlatego szczególnie wymagana jest znajomość jej dawkowania oraz drogi podania.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak / None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Paweł Radkowski

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego

w Olsztynie, Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn

📧 pawelradkowski@wp.pl

☎ (+48) 882 815 714

## Piśmiennictwo / References

1. Skalski J.: Myocardial infarction and angina pectoris in the history of Polish medicine. Part 2. Diagnosis and early attempts at treatment: the 19th and 20th centuries. *Polish Archives of Internal Medicine* April 2008;118(4):248-54. PMID: 18575427.
2. Bennett M.R.: One hundred years of adrenaline: the discovery of autoreceptors. *Clinical Autonomic Research* 1999;9(3):145-59. DOI:10.1007/BF02281628.
3. Gough C.J.R., Nolan J.P.: The role of adrenaline in cardiopulmonary resuscitation. *Critical Care* May 2018;22(1):139. DOI: 10.1186/s13054-018-2058-1. PMID: 29843791; PMCID: PMC5975505.

4. Reingardiene D.: The consequence of epinephrine (adrenaline) overdose. *Medicina (Kaunas)* 2006;42(7):606-9. PMID: 16861845.
5. von Euler U.S.: A sympathomimetic pressor substance in animal organ extracts. *Nature* 1945;156(3949):18-19. DOI:10.1038/156018b0.
6. Młynarska MS, Garlicki M, Jakobczak MM, Skowron-Cendrzak A.: A novel mechanism of bradycardia and the character of acetylcholine in the heart. *Annals of Transplantation* 2006; 11(3): 5-9. PMID: 17494292.
7. De Becker D. i wsp.: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *New England Journal of Medicine* March 2010;362(9):779.
8. Varriale P.: Role of dopamine in congestive heart failure: a contemporary appraisal. *Congestive Heart Failure* May-June 1999;5(3):120-4. PMID: 12189316.
9. Woodburne O. L., Kavita K. Norman S. Miller (ed.). Principles of Addictions and the Law: Applications in Forensic, Mental Health, and Medical Practice. Academic Press; 2010:307-8. ISBN 978-0-12-496736-6.
10. Szostek AS, Boucher P, Subtil F, Zerzaihi O, Saunier C, de Queiroz Siqueira M. i wsp.: Determination of the optimal dose of ephedrine in the treatment of arterial hypotension due to general anesthesia in neonates and infants below 6 months old: the ephedrine study protocol for a randomized, open-label, controlled, dose escalation trial. *Trials* March 2021;22(1):208. DOI:10.1186/s13063-021-05155-2. PMID:33712076.
11. Bistola V, Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Ikonomidis I, Parissis J.: Inotropes in Acute Heart Failure: From Guidelines to Practical Use: Therapeutic Options and Clinical Practice. *Cardiac Failure Review* November 2019;5(3):133-9. DOI:10.15420/cfr.2019.11.2.
12. Olszowska M, Musiałek P, Drwiła R, Podolec P.: Progressive bradycardia with increasing doses of dobutamine leading to stress echo interruption. *Cardiology Journal* 2012; 19(1): 79-80. DOI:10.5603/cj.2012.0012. PMID: 22298172.
13. Trouve R., Nahas G.G., Manger W.M.: Catecholamines, cocaine toxicity, and their antidotes in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* February 1991;196(2):184-7. DOI: 10.3181/00379727-196-43177. PMID: 1846676.
14. Fitzgerald P.A. Chapter 11. Adrenal medulla and paraganglia. [W:] Gardner D., Shoback D. : Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology (9th ed.). New York, 2011: McGraw-Hill Medical. Retrieved October 26, 2011.
15. Gradin K, Nicholas AP, Hjemdahl P, Svensson T, Hökfelt T.: Contrasting cardiovascular responses from intrathecal administration of epinephrine and norepinephrine in conscious rats: role of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* September 1992;20(3):367-74. DOI: 10.1097/00005344-199209000-00005. PMID: 1279280.
16. Davis E., Landau J.: The influence of adrenaline on the small blood vessels in normotension and hypertension. *Bibliotheca Anatomica* 1967;9:1-6. PMID: 6029867.
17. Robak, O. et al.: Pre-filled syringes with adrenaline during cardiopulmonary resuscitation in nonshockable rhythms. Pilot randomised crossover simulation study. *Disaster and Emergency Medicine Journal* 2020; 5. DOI:10.5603/DEMJ.a2020.0025.
18. Dubus J.C, Lê M.S., Vitte J., Minodier P., Boutin A., Carsin A. i wsp.: Use of epinephrine in emergency department depends on anaphylaxis severity in children. *European Journal of Pediatrics* 2019;178(1):69-75. DOI:10.1007/s00431-018-3246-3. PMID: 30269250.
19. Irwin H. K., Jerome S. H., The effect of Adrenalin on the pregnant human uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1950;59:775-84. ISSN 0002-9378. DOI:10.1016/0002-9378(50)90108-6.
20. Severs W.B., Summy-Long J.Y.: Norepinephrine-induced reflex bradycardia after central administration of angiotensin II. *Pharmacology* 1977;15(5):428-35. DOI:10.1159/000136719. PMID: 918146.
21. Leclerc K.M., Steele N.P., Levy W.C.: Norepinephrine alters exercise oxygen consumption in heart failure patients. *Medicine & Science in Sports & Exercise* December 2000;32(12):2029-34. doi:10.1097/00005768-200012000-00010. PMID: 11128847.
22. Colucci W.S.: The effects of norepinephrine on myocardial biology: implications for the therapy of heart failure. *Clinical Cardiology* December 1998;21(12 Suppl 1):120-4. DOI:10.1002/clc.4960211305. PMID: 9853191; PMCID: PMC6655544.
23. Hiemstra, B., Koster, G., Wetterslev, J., Gluud, C., Jakobsen, J. C., Scheeren, T. i wsp.: Dopamine in critically ill patients with cardiac dysfunction: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2019; 63(4): 424-437. DOI:10.1111/aas.13294.
24. Woollorton E, Sibbald B.: Ephedra/ephedrine: cardiovascular and CNS effects. *Canadian Medical Association Journal*. March 2002;166(5):633. PMID: 11898947.
25. Koch K.U., Mikkelsen I.K., Aanerud J., Espelund U.S., Tietze A., Oettingen G.V. i wsp.: Ephedrine versus Phenylephrine Effect on Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Anesthetized Brain Tumor Patients: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology* August 2020;133(2):304-17. DOI:10.1097/ALN.0000000000003377. PMID: 32482999.
26. Morelli A, et al.: Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Critical Care* 2008;12(6):143. DOI:10.1186/cc7121.
27. Heller A.R., Heger J., Gama de Abreu M., Müller M.P.: Cafedrine/theodrenaline in anaesthesia: influencing factors in restoring arterial blood pressure. *Anaesthetist* 2015;64(3):190-6. DOI:10.1007/s00101-015-0005-y.
28. Foss V., Rokamp K., Christensen R., Nissen P., Secher N., Nielsen H.: Effect of phenylephrine vs. ephedrine on frontal lobe oxygenation during caesarean section with spinal anesthesia: an open label randomized controlled trial. *Frontiers in Physiology* 2014;5. DOI:10.3389/fphys.2014.00081.
29. Cooper D.W.: Ephedrine, phenylephrine and fetal acidosis. *Anaesthesia* 2005;60,issue 12:1237-8. DOI:10.1111/j.1365-2044.2005.04443.



30. Stevens A.D., Lumbers E.R.: Effects of intravenous infusions of noradrenaline into the pregnant ewe on uterine blood flow, fetal renal function, and lung liquid flow. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* February 1995;73(2):202-8. DOI:10.1139/y95-029. PMID: 7621357.
31. Bornstein K, Long B, Porta AD, Weinberg G.: After a century, Epinephrine's role in cardiac arrest resuscitation remains controversial. *American Journal of Emergency Medicine* January 2021;39:168-72. DOI:10.1016/j.ajem.2020.08.103. PMID: 33162264.
32. Tacon, C.L., McCaffrey, J. & Delaney, A.: Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Medicine* 2011;38:359-67. DOI:10.1007/s00134-011-2435-6.
33. Guay, J.M.D.: FRCPC The Epidural Test Dose: A Review. *Anesthesia & Analgesia* March 2006;102:921-9. DOI: 10.1213/01.ane.0000196687.88590.6b.
34. Halik P. i wsp.: Adrenalina w resuscytacji – za i przeciw. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2021;15:189-98.
35. Shaker M.S. et al.: Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;145:1082. DOI: /10.1016/j.jaci.2020.01.017.
36. Lipworth B.J.: Treatment of acute asthma. *Lancet* October 1997;350(2):18-23. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)90032-5. PMID: 9343100.
37. Coupe M.O., Guly U., Brown E., Barnes P.J.: Nebulised adrenaline in acute severe asthma: comparison with salbutamol. *European Journal of Respiratory Diseases* 1987;71(4):227-32. PMID: 3691679.
38. Kowalik, R., Szczerba E.: Wstrząs kardiogeny — definicja, przyczyny, postępowanie. *Choroby Serca i Naczyń* 2018;16(3):188-12.