

PRIMJENA ADRENALINA TIJEKOM KARDIOPULMONALNE REANIMACIJE ODRASLIH: DVOSJEKLI MAČ?

ADRENALINE USE DURING ADULT CARDIOPULMONARY RESUSCITATION: A DOUBLE-EDGED SWORD?

Ingrid Bošan-Kilibarda¹, Višnja Nesek Adam^{2,3,4,5}

Sažetak

Adrenalin je već dugi niz godina ključna komponenta smjernica za napredno održavanje života kod bolesnika sa srčanim zastojem. Unatoč njegovoj širokoj primjeni u kardiopulmonalnoj reanimaciji (KPR), njegova učinkovitost i sigurnost i dalje su predmet rasprava. Iako adrenalin povećava šanse za povratak spontane cirkulacije i preživljavanje do prijema i otpusta iz bolnice, učinci na dugoročno preživljavanje i neurološke ishode nisu jasni.

Tijekom godina istraživači i kliničari postavljali su pitanje optimalne doze adrenalina jer standardna doza, 1 mg po primjeni kod odrasli, nije prilagođena tjelesnoj težini. Povijesno gledano, standardna doza od 1 mg adrenalina koristila se u kirurškim salama za intrakardijalne injekcije. Ustanovilo se kako više doze adrenalina ne pružaju bolje ishode i mogu biti potencijalno štetne. Optimalno vrijeme i interval primjene adrenalina tijekom KPR nije poznat, iako provedene studije ukazuju kako rana primjena adrenalina i kraći intervali između doza mogu poboljšati postotak povratka spontane cirkulacije i preživljavanje, iako možda neće rezultirati značajno boljim neurološkim ishodima.

Ovaj članak nudi pregled postojećih istraživanja koja se bave pitanjima u vezi s primjenom adrenalina tijekom KPR-a. Varijabilnost rezultata podupire potrebu za provedbom multicentričnih, prospektivnih randomiziranih studija koje bi istražile optimalnu dozu adrenalina, ukupan broj doza iznad kojih nema dodatne koristi, kao i optimalne intervale između doza. Također, potrebno je razmotriti alternative postojećim protokolima. Buduća istraživanja trebaju se usmjeriti na dugoročne ishode, koji nadilaze povratak spontane cirkulacije kako bi se poboljšali funkcionalni rezultati za pacijente sa srčanim zastojem.

Ključne riječi: adrenalin, kardiopulmonalna odraslih, prijevori

Abstract

For many years, adrenaline has been a key component of advanced life support guidelines for patients experiencing cardiac arrest. Despite its prolonged use during cardiopulmonary resuscitation (CPR), its efficacy and safety remain subjects of debate. Adrenaline increases the chances of return of spontaneous circulation and survival to hospital admission and discharge, but its effects on long-term survival and neurological outcomes are ambiguous. Over time, clinicians and researchers have questioned the optimal dose of adrenaline, as the standard adult dose of 1 mg per administration is not adjusted for body weight. Historically, this dose was used for intracardiac injections in surgical settings. Further studies have indicated

1 HLZ-Hrvatsko društvo za hitnu medicinu

2 Clinical Hospital "Sveti Duh", Zagreb, Croatia,

3 Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health, Osijek, Croatia

4 University North, Varaždin, Croatia

5 Libertas –international university, Zagreb, Croatia

* Dopisni autor:

Prim.dr.sc. Ingrid Bošan-Kilibarda,
dr.med.spec.
HLZ-Hrvatsko društvo z
a hitnu medicinu
Sveti Duh 64, Zagreb, Croatia
E-mail: ingrid.bosan@gmail.com

Ingrid Bošan Kilibarda
ID: 0009-0005-2116-9168

Višnja Nesek Adam
ID: 0000-0002-6521-4136

that higher doses of adrenaline do not lead to better outcomes and may even be potentially harmful. The optimal timing and interval for administering adrenaline during CPR remain unclear, though some studies suggest that early administration and shorter intervals between doses may improve ROSC and survival rates, although these factors may not result in significantly better neurological outcomes. This article provides a brief overview of the literature and research results concerning key issues related to the use of adrenaline during CPR. The variability of results strongly supports the need for multicenter, prospective randomized studies to determine the optimal dose, the total number of doses beyond which no further benefit is gained, and the ideal timing and intervals between doses. Additionally, alternatives to current protocols should be explored. Future research should focus on long-term outcomes that extend beyond ROSC in order to achieve better functional outcomes for patients with cardiac arrest.

Keywords: adrenaline, cardiopulmonary resuscitation, adult, controversies



Published under the Creative Commons
Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Uvod

Adrenalin je već dugi niz godina ključna komponenta smjernica za napredno održavanje života (engl. *Advance life support*, ALS) u liječenju bolesnika sa srčanim zastojem. Kao kateholamin, adrenalin djeluje stimulirajući alfa i beta adrenergičke receptore. Učincii na β -adrenergičke receptore su izraženiji pri nižim dozama, dok se α -adrenergički učinci javljaju pri višim dozama (1). Stimulacija alfa-1 receptora u glatkim mišićima krvnih žila uzrokuje vazokonstrikciju (bez konstrikcije koronarnih i cerebralnih krvnih žila) i povećanja sistemskog perifernog otpora što uzrokuje povećanje sistoličkog i dijastoličkog tlaka tijekom masaže srca. Povećanje dijastoličkog tlaka u aorti, zauzvrat, poboljšava tlak koronarne perfuzije (engl. coronary perfusion pressure, CPP) i tlak cerebralne perfuzije (engl. cerebral perfusion pressure, CePP). Ključni čimbenik za povratak spontane cirkulacije (engl. return of spontaneous circulation, ROSC) je postizanje odgovarajućeg gradijenta između dijastoličkog tlaka u aorti i tlaka u desnoj pretklijetki. Što je veća razlika tlakova, to je bolja koronarna perfuzija (2,3,4). Optimalna vrijednost perfuzijskog tlaka srca iznosi ≥ 15 -20 mmHg, budući da se kod nižih vrijednosti tlaka rijetko postiže ROSC (5).

Adrenalin je ključan u naprednoj kardiopulmonalnoj reanimaciji jer povećava sistemski tlak i koronarnu perfuziju, što poboljšava šanse za povratak spontane cirkulacije. Ipak, postoje zabrinutosti zbog njegovog utjecaja na mikrocirkulaciju i neurološke ishode, što zahtijeva daljnja istraživanja za optimizaciju primjene

Iako adrenalin povećava globalni protok krvi u mozgu i koronarnim arterijama, može smanjiti mikrocirkulacijski protok što predstavlja izazov za optimizaciju cerebralne perfuzije. Također, nakon što je postignut ROSC, pretjerano visoke koncentracije adrenalina u plazmi mogu uzrokovati tahikardiju (što povećava potrebu za kisikom) i aritmije, uključujući ventrikulsku tahikardiju (VT) i ventrikulsku fibrilaciju (VF) što može pogoršati klinički ishod (2,6). Kombinacija vazokonstrikcije i njegov inotropni učinak čine adrenalin iznimno korisnim lijekom u povećanju učinkovitosti KPR-a, osobito u slučaju asistolije i električne aktivnosti bez pulsa (7).

Povijest adrenalina u znanosti o KPR

Adrenalin su početkom 20. stoljeća neovisno izolirali Takamine i Abel, čime je započela era istraživanja KPR usmjerena na razumijevanje i poboljšanje hemodinamskih čimbenika u stanju šoka i srčanog zastoja (8).

Prvu dokumentiranu primjenu adrenalina u kardiopulmonalnoj reanimaciji opisali su Crile i Dolley 1906. godine, tijekom eksperimenata na psima. U svojim istraživanjima, inducirali su srčani zastoj gušenjem kod pasa, a zatim su primjenjivali otvorenu srčanu masažu zajedno s intravenskom, intraarterijskom ili intrakardijalnom primjenom adrenalina. Izvijestili su da su psi koji su primili 1-2 mg adrenalina uz "srčanu masažu, umjetnu ventilaciju i infuziju fiziološke otopine intravenski" imali veće šanse za povratak spontane cirkulacije i normalno disanje, no nisu povratili svijest.

Posebno kada su korištene veće doze adrenalina. Istraživanje je također pokazalo da je uspješna KPR bila moguća samo ako je tijekom postupka postignuta vrijednost dijastoličkog tlaka u aorti između 30 i 40 mmHg. Na neki način, ovo otkriće bilo je ispred svog vremena, budući da današnji dokazi ukazuju na to da adrenalin poboljšava učestalost ROSC-a nakon srčanog zastoja, ali ne utječe na neurološke ili

dugoročne ishode (9). Nažalost, ovi su eksperimenti, koji su nesumnjivo postavili temelje moderne KPR, bili zanemareni sve do sredine 20. stoljeća.

Ponovno otkriće vanjske masaže srca, pola stoljeća kasnije, zajedno s razvojem defibrilacije, dovelo je do ponovne potvrde adrenalina kao ključnog lijeka u KPR-u (10). S razvojem ranih smjernica za kardiopulmonalnu reanimaciju tijekom 1960-ih godina, adrenalin je prvi put uključen u postupnike. Pearson i Redding 1963. godine ponovili su eksperimente Crila i Dolleya na psima te su zaključili da ponovljena primjena 1 mg adrenalina intrakardijalno, nakon izazvanog srčanog zastoja uslijed asfiksije, uz srčanu masažu, mehaničku ventilaciju i defibrilaciju, poboljšava preživljavanje. ROSC je postignut u 9 od 10 pasa, dok je u skupini bez adrenalina ROSC postignut samo u 1 od 10 pasa.

Također, potvrdili su da postoji korelacija između umjetno izazvanog dijastoličkog tlaka u aorti i uspjeha KPR te da je „prag preživljavanja“ dijastolički tlak od 40 mmHg. Nadalje, potvrđeni su Crilovi nalazi da sama masaža srca bez primjene adrenalina vrlo rijetko može postići potreban dijastolički tlak. Ova opažanja, zajedno s anegdotalnim kliničkim iskustvima opisanima u istom radu, navela su Pearsona i Reddinga da zaključe kako je „adrenalin od velike koristi u vraćanju spontane cirkulacije“ (11).

Istraživanja Pearsona i Reddinga pojavila su se u ključnom trenutku za razvoj znanosti o kardiopulmonalnoj reanimaciji. Njihovo uspješno ponavljanje eksperimenata Crilea i Dolleyja značajno je pridonijelo uvođenju adrenalina kao temeljnog farmakološkog sredstva u KPR, a njihovi eksperimentalni nalazi bili su dovoljni da se adrenalin preporuči kao lijek izbora u prvim dokumentiranim smjernicama za primjenu adrenalina, koje je 1974. godine usvojilo Američko kardiološko društvo. Povijesno gledano, standardna doza od 1 mg adrenalina korištena je u kirurškim salama za intrakardijalne injekcije, jer su kirurzi primijetili da doze od 1 do 3 mg adrenalina učinkovito pokreću srce nakon zastoja. Kada su 1970-ih godina prvi put izrađene smjernice za KPR, pretpostavljalo se da će 1 mg intravenskog adrenalina imati sličan učinak kao i intrakardijalna injekcija iste doze (12). Tako je doza od 1 mg adrenalina, koju su Crile i Dolley odabrali prije više od stoljeća, postala standard za kardiopulmonalnu reanimaciju odraslih bolesnika i ostala je na snazi do danas.

Unatoč širokoj primjeni adrenalina u kardiopulmonalnoj reanimaciji i dalje postoje neodgovorena pitanja o njegovom utjecaju na dugoročne neurološke ishode i optimalnoj dozi.

Smjernice Europskog vijeća za reanimatologiju (European Resuscitation Council, ERC) iz 2021. godine preporučuju primjenu adrenalina u dozi od 1 mg svakih 3 do 5 minuta,

intravenskim (iv.) ili intraosealnim (io.) pristupom, u kardiopulmonalnoj reanimaciji (KPR) odraslih bolesnika koji dožive srčani zastoj. U slučajevima srčanog zastoja s ritmom koji se ne defibrilira, adrenalin od 1 mg treba primijeniti što je prije moguće iv./io. U slučaju srčanog zastoja s ritmom koji se defibrilira adrenalin od 1 mg primjenjuje se iv./io nakon treće defibrilacije (13).

Unatoč širokoj primjeni adrenalina, još uvijek postoje brojna pitanja na koja je potrebno odgovoriti. U dokumentu Međunarodnog konsenzusa o znanosti KPR i hitne kardiovaskularne skrbi s preporukama za liječenje liječenje (*engl.* Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations CoSTR) identificirane su praznine u dostupnim podacima vezane za primjenu adrenalina tijekom KPR kao što su: utjecaj adrenalina na povoljan ili nepovoljan neurološki ishod, optimalna doza adrenalina za pojedine bolesnike, optimalno vrijeme primjene adrenalina u odnosu na defibrilaciju, optimalni interval doziranja adrenalina, nedostatak evaluacije primjene adrenalina kod srčanog zastoja u bolnici (14).

Učinkovitost adrenalina u postizanju ROSC-a, učinak na dugoročno preživljavanje i neurološki ishodi

Jacobs i sur. proveli su randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano placebom u kojem su usporedili primjenu adrenalina s placebom u slučajevima izvanbolničkog srčanog zastoja. Rezultati su pokazali kako je primjena adrenalina značajno povećala učestalost ROSC-a u usporedbi s placebom kao i udio bolesnika primljenih u bolnicu. Međutim, dugoročno preživljavanje do otpusta iz bolnice nije doseglo statističku značajnost (15). Meta-analiza koja je obuhvatila 19 studija, potvrdila je veću učinkovitost adrenalina u postizanju ROSC-a i preživljavanju do otpusta iz bolnice, posebno kod ritmova koji se ne defibriliraju (16). Rezultati zabilježeni u istraživanju Hagihare i sur. pokazali su kako bolesnici, njih približno 15.000, u kojih je primjenjivan adrenalin tijekom izvanbolničke KPR imaju značajno veću vjerojatnost ROSC-a prije dolaska u bolnicu u usporedbi s većinom ostalih bolesnika u kojih nije primijenjen adrenalin tijekom KPR-a. Međutim, ista skupina bolesnika imala je značajno lošiji jednomjesečni ishod: preživljenje je bilo dvostruko niže, a preživljenje s dobrim ili blago oštećenim moždanim funkcijama bilo je trostruko niže (17). Unatoč povećanju ROSC-a, dugoročno preživljavanje i neurološki ishodi preživjelih nakon srčanog zastoja često su nešpovoljni. U istraživanju Olasveengena i suradnika, proučavajući dugoročno preživljavanje, pokazano je da primjena adrenalina povećava učestalost kratkoročnog preživljavanja, no nije donijela statistički značajno poboljšanje preživljavanja do otpusta iz bolnice ili dugoročnog preživljavanja (18).

PARAMEDIC-2 studija, najveća randomizirana dvostruko slijepa prospektivna studija koja je obuhvatila

8014 bolesnika, utvrdila je značajno veću učestalost preživljavanja nakon 30 dana kod bolesnika koji su primili adrenalin u odnosu na placebo. Međutim, neurološki ishodi nisu bili povoljniji, a među preživjelim koji su primili adrenalin zabilježena je veća učestalost nepovoljnih neuroloških ishoda (19).

Ove rezultate važno je razmotriti u kontekstu specifičnih ograničenja, jer je u PARAMEDIC-2 studiji čak 37% slučajeva srčanog zastoja nastalo bez prisutnih svjedoka, a prosječno vrijeme do primjene adrenalina bilo je 21 minuta, što može značajno utjecati na lošije neurološke ishode, osobito u slučajevima bez prisutnosti svjedoka. To ukazuje na ključnu ulogu vremena intervencije, kao i drugih čimbenika koji mogu utjecati na uspjeh terapije adrenalinom (20). Dugoročno praćenje PARAMEDIC-2 studije također nije pokazalo značajna poboljšanja u povoljnim neurološkim ishodima, unatoč većem preživljavanju tijekom 12-mjesečnog praćenja (21). Meta-analiza Ludwina i suradnika dodatno je ukazala na ograničenja adrenalina u dugoročnom preživljavanju. Iako su ROSC i preživljavanje do otpusta iz bolnice bili veći, povoljni neurološki ishodi nisu pokazali statistički značajnu razliku, što naglašava potrebu za daljnjim istraživanjima (16).

Neurološki ishodi nakon KPR-a i dalje ostaju jedno od glavnih područja zabrinutosti u vezi s primjenom adrenalina. Istraživanja na životinjskim modelima, poput studije Deakina i suradnika, pokazala su da adrenalin može pogoršati mikrocirkulaciju i cerebralnu oksigenaciju tijekom KPR, što može negativno utjecati na neurološke ishode (22). Slični rezultati objavljeni su i od strane Hawkesa, koji je ukazao na povećan rizik od ozbiljnog neurološkog oštećenja kod preživjelih bolesnika koji su primili adrenalin, s gotovo dvostruko većim učestalosti u usporedbi s kontrolnom skupinom (23). Ovi nalazi slažu se s rezultatima PARAMEDIC-2 studije, u kojoj je kod bolesnika koji su primili adrenalin zabilježena gotovo dvostruko veća učestalost teškog neurološkog oštećenja (19).

Doze adrenalina

Devedesetih godina prošlog stoljeća provedene su studije o tome je li učinkovitija standardna od visoke doze adrenalina koje su donijele oprečne rezultate. Usporedbom doze od 0,02 mg/kg adrenalina s dozom od 0,2 mg/kg, nije pronađena statistički značajna razlika u postizanju ROSC-a, preživljavanju do prijema u bolnicu ili otpustu kao niti u neurološkom ishodu (24). Istovjetne rezultate pokazala je usporedba doza od 7 mg i 1 mg adrenalina u studiji koju su proveli Stiell i sur., čak i kada se uzima u obzir izvanbolnički srčani zastoj u odnosu na bolnički srčani zastoj (25). Studija Dumasa i sur. ukazala je kako uz povećanje doze adrenalina postoji postupno smanjenje vjerojatnosti preživljavanja s dobrim neurološkim ishodom (26). Gueugniauda i sur. ustanovili su statistički

značajnu razliku u ROSC-u i preživljavanju do prijema u bolnicu između bolesnika koji su primili do 15 doza od 5 mg adrenalina u usporedbi sa standardnom dozom od 1 mg, ali bez statistički značajne razlike u preživljavanju do otpusta ili neurološkom ishodu (27). Slično tome, doza od 15 mg adrenalina u usporedbi sa standardnom dozom također je pokazala poboljšanje učestalosti postizanja ROSC-a, ali ne i preživljavanja do otpusta iz bolnice niti neurološkog ishoda (28). Iako početne ili eskalirajuće visoke doze epinefrina ponekad poboljšavaju ROSC i rano preživljavanje, osam randomiziranih kliničkih studija i više od 9.000 bolesnika sa srčanim zastojem nije rezultiralo poboljšanjem preživljavanja do otpusta iz bolnice ili neurološkog ishoda. Retrospektivne studije sugeriraju da visoke kumulativne doze adrenalina mogu biti povezane s lošijim hemodinamskim i neurološkim ishodima, ali to nije dokaz uzročne povezanosti (29).

**Unatoč povećanju učestalosti povratka
spontane cirkulacije, primjena
adrenalina tijekom KPR-a ne dovodi
do značajnog poboljšanja dugoročnog
preživljavanja niti neuroloških ishoda,
a rizik od ozbiljnog neurološkog
oštećenja može biti veći kod
preživjelih bolesnika.**

Meta-analiza šest randomiziranih kontroliranih studija koja uspoređuju standardnu dozu adrenalina (1 mg) s višom dozom adrenalina (> 1 mg) zaključila je kako standardna doza adrenalina ima nižu stopu ROSC-a i preživljavanja do prijema u bolnicu. Međutim, nije bilo razlike u preživljenju do otpusta iz bolnice ili neurološki povoljnog ishoda (30). Iako adrenalin može povećati ROSC, postoje ograničeni dokazi da ponavljane doze adrenalina poboljšavaju ukupno preživljenje, a sve je više dokaza o neurološki nepovoljnom ishodu kod preživjelih. U studiji provedenoj tijekom jednogodišnjeg razdoblja kod 3151 bolesnika koji su primili jednu ili više doza adrenalina (bolus od 1 mg) tijekom izvanbolničkog srčanog zastoja, praćeni su ishodi preživljavanja do otpusta iz bolnice i godinu dana nakon otpusta. Ponovljene doze adrenalina bile su povezane sa smanjenim izgledima za preživljavanje do otpusta iz bolnice i godinu dana nakon otpusta. Niti jedan bolesnik nije preživio nakon što je primio više od deset doza adrenalina (31). Retrospektivna kohortna studija Boivina i sur. ukazuje na smanjenje povoljnih neuroloških ishoda s povećanjem broja doza adrenalina. Sedam ili više doza gotovo uvijek je bilo neučinkovito, sugerirajući potrebu za opreznom procjenom koristi nastavka KPR-a (32). Iako su neke studije pokazale kako veći broj doza adrenalina dovode do lošijih ishoda KPR-a, točna doza adrenalina iznad koje ne bi bilo daljnje koristi nije jasna.

Nekoliko nedavnih istraživanja ispitivalo je učinak kumulativnih doza adrenalina tijekom izvantjelesne kardiopulmonalne reanimacije. Garcia i suradnici izvijestili su kako su bolesnici sa srčanim zastojem koji su primili nisku dozu (manje od 3 mg adrenalina) imali povoljnije neurološke ishode u usporedbi s onima koji su primili visoku dozu (više od 3 mg) (33). Lamhaut i sur. pokazali su kako su bolesnici koji su primili manje od 5 mg adrenalina tijekom ECPR-a imali značajno bolje stope preživljavanja (34). Ovi rezultati otvaraju prostor za istraživanje optimizacije doziranja adrenalina tijekom KPR. Razvidno je kako dostupni podaci više ne podržavaju neupitnu upotrebu standardnih doza kod svih uzroka srčanog zastoja. Korištenje adrenalina treba se temeljiti na dokazima, uz ravnotežu između učinkovitosti i nuspojava. Potrebna su prospektivna randomizirana klinička istraživanja kako bi se istražile potencijalne terapijske alternative adrenalinu i uvele u kliničku praksu, te evaluirale modifikacije doziranja i vremena primjene s ciljem određivanja racionalne upotrebe adrenalina (35).

Vremenski okviri primjene adrenalina

Vrijeme primjene adrenalina ključno je za povećanje šanse za ROSC, poboljšanje preživljavanja i postizanje povoljnog neurološkog ishoda.

Studije koje su pokušale odrediti optimalno vrijeme primjene adrenalina dale su različite rezultate. Dvije studije analizirale su podatke o vremenu primjene adrenalina u bolesnika s izvanbolničkim srčanim zastojem. Rezultati su pokazali kako ranija primjena adrenalina, osobito unutar prvih 10–20 minuta, povećava vjerojatnost ROSC-a i smanjuje neurološko oštećenje (36,37). Nadalje, Hayakawa i sur. zaključili su kako svaka minuta ranije primjene adrenalina povećava šansu povoljnog neurološkog ishoda za 1,1 puta (38). Retrospektivna analiza provedena u 570 bolnica u Americi, ispitivala je ishode ovisno o vremenu primjene prve doze adrenalina kod bolesnika sa srčanim zastojem u izvanbolničkim uvjetima i početnim ritmom električne aktivnosti bez pulsa ili asistolije. Autori su ukazali na prednosti primjene adrenalina unutar 1–3 minute što je povezano s boljim ROSC-om i neurološkim ishodom kod bolesnika s asistolijom ili električnom aktivnosti bez pulsa (39). Druga slična analiza ustanovila je kako je primjena adrenalina unutar 10 minuta od dolaska hitne medicinske službe bolesniku s izvanbolničkim srčanim zastojem i ritmovima koji se ne defibriliraju povezana s najvišom učestalošću preživljavanja, dok je svaka dodatna minuta kašnjenja u primjeni smanjivala izgleda za preživljavanje do otpusta iz bolnice za 4% (40). Multicentrična opservacijska studija provedena u Japanu utvrdila je slične rezultate kod bolesnika s ventrikulskom fibrilacijom, pri čemu je preživljavanje s očuvanim neurološkim funkcijama bila značajno veća ako je adrenalin primijenjen unutar 10 minuta nakon srčanog zastoja u usporedbi s njegovim

izostankom. Autori zaključuju kako učinkovitost adrenalina nakon izvanbolničkog srčanog zastoja ovisi o vremenu primjene te, ako se primjenjuje u ranoj fazi, poboljšavaju se neurološki ishodi kod bolesnika s ventrikulskom fibrilacijom. Nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju ako je primjena adrenalina uslijedila 10 minuta nakon nastanka srčanog zastoja (41). Retrospektivna studija Sigala i sur. imala je za cilj istražiti povezanost vremena primjene i doze adrenalina s ROSC-om i neurološkom funkcijom nakon KPR-a. Analizirani su slučajevi srčanog zastoja u izvanbolničkom uvjetima koji su trajali duže od 10 minuta sa srčanim ritmovima koji se defibriliraju. Rezultati ukazuju kako rana primjena adrenalina povećava učestalost preživljavanja do otpusta iz bolnice, ali ne jamči povoljan neurološki ishod. Također, niža ukupna doza adrenalina prije postizanja ROSC-a povezana je s boljim neurološkim ishodima (42). Novije kohortne studije s podudarnim rezultatima također su pokazale veću učestalost preživljavanja u bolesnika koji su rano primili adrenalin, neovisno radi li se o srčanim ritmovima koji se defibriliraju ili onima koji se ne defibriliraju (43,44). Nasuprot tome, u retrospektivnoj opservacijskoj studiji provedenoj u Michiganu, nije zabilježeno poboljšanje preživljavanja do otpusta iz bolnice (45). Sekundarna analiza PARAMEDIC-2 studije ustanovila je kako vrijeme primjene adrenalina nema značajan učinak na preživljavanje ili neurološke ishode (19,46).

Studija Grunaua i sur. koja se usmjerila na intervale doziranja adrenalina tijekom neprekinutih kompresija prsnog koša zabilježila je kako kraći intervali (manje od svakih 3 minute) poboljšavaju preživljavanje i neurološke ishode nakon izvanbolničkog srčanog zastoja, u usporedbi s intervalima od 3–4, 4–5 i više od 5 minuta (47). Međutim, analize rezultata dvije retrospektivne opservacijske studije bolničkog srčanog zastoja kod odraslih drugačiju su dinamiku jer je češće doziranje adrenalina, uključujući trenutne smjernice (svakih 3–5 minuta), dovelo do lošijih ishoda kod kako kod srčanih ritmova koji se defibriliraju, tako i kod srčanih ritmova koji se defibriliraju (48,49). Opservacijska studija iz 2016. godine usmjerila se na bolesnike u bolničkim uvjetima s perzistentnim srčanim ritmom koji se defibrilira i analizirala je interval primjene adrenalina u odnosu na defibrilaciju. Autori su zaključili kako je primjena adrenalina unutar dvije minute nakon prve defibrilacije povezana sa smanjenim izgledima za ROSC, smanjenim izgledima za preživljavanje do otpusta iz bolnice kao i dugoročno preživljavanjem uz dobre neurološke ishode (6). Ovi rezultati ističu potrebu za boljim razumijevanjem interakcije između defibrilacije i primjene adrenalina. Nasuprot tome, Kawakami i sur. su, u nedavnom istraživanju o povezanosti intervala defibrilacije i primjene adrenalina te kratkoročnih ishoda u bolesnika s izvanbolničkim srčanim zastojem, izvjestili o prednosti ranije primjene adrenalina čak i u bolesnika s ritmovima

koji se defibriliraju. Duži intervali između defibrilacije i primjene adrenalina (više od dvije minute) bili su povezani s lošijim ishodima, uključujući stope ROSC-a, 30-dnevno preživljavanje i neurološke ishode (50).

Sveukupno, rana primjena adrenalina, kraći intervali između doza, te defibrilacija prije primjene adrenalina mogu poboljšati preživljavanje, ali to možda neće rezultirati značajno povoljnim neurološkim ishodima.

**Rana primjena adrenalina
i kraći intervali između doza mogu
poboljšati preživljavanje, no često ne
dovode do značajnih poboljšanja
u neurološkim ishodima.**

Zaključak

Adrenalin je dugi niz godina bio ključni lijek u naprednim postupcima održavanja života, jer povećava šanse za povratak spontane cirkulacije (ROSC) i preživljavanje do prijema u bolnicu i otpusta. Međutim, učinci adrenalina na dugoročno preživljavanje i neurološke ishode i dalje su predmet rasprava. Istraživanja ukazuju da adrenalin može povećati rizik od ozbiljnih neuroloških oštećenja zbog negativnog utjecaja na mikrocirkulaciju i oksigenaciju mozga. Zbog toga se opravdanost njegove primjene tijekom kardiopulmonalne reanimacije sve više dovodi u pitanje, a njegova korisnost i učinkovitost ponovno se procjenjuju. Unatoč brojnim istraživanjima koja su pokušala odgovoriti na ova pitanja, rezultati su i dalje različiti. Mnoge studije provedene su na životinjskim modelima, čiji rezultati nisu uvijek primjenjivi na ljude zbog razlika u strukturi i funkciji.

Prema Međunarodnom konsenzusu o znanosti KPR-a i hitne kardiovaskularne skrbi, postoje značajne praznine u dostupnim podacima o primjeni adrenalina u KPR-u. Iako su provedene velike randomizirane kontrolirane studije, još uvijek postoji nesigurnost u vezi s njegovim utjecajem na neurološke ishode, bilo povoljne ili nepovoljne. Nisu postojale studije koje bi se bavile pitanjem optimalne doze adrenalina za različite bolesnike, optimalnog vremena primjene u odnosu na defibrilaciju, optimalnih intervala doziranja, niti evaluacije primjene adrenalina kod bolničkog srčanog zastoja. Zbog tih nedostataka, trenutni dokazi nisu dovoljno jaki da potvrde ili isključe učinkovitost adrenalina, zbog čega se on i dalje preporučuje u smjernicama Europskog vijeća za reanimatologiju (ERC) u standardnoj dozi od 1 mg iv./io. svakih 3 do 5 minuta tijekom KPR.

Kako bi se razjasnila učinkovitost adrenalina i odgovorilo na postojeće prijevode, nužno je provesti multicentrične randomizirane kontrolirane studije. Osim toga, buduća istraživanja trebala bi se usmjeriti na dugoročne ishode koji nadmašuju samo povratak spontane cirkulacije, te na razvoj

individualiziranog pristupa koji uzima u obzir specifične kliničke okolnosti kako bi se poboljšali funkcionalni ishodi za bolesnike sa srčanim zastojem.

S velikim nestrpljenjem ove godine očekujemo nove smjernice ERC-a u nadi kako će možda dati bar neke odgovore na kontroverze u svezi primjene adrenalina tijekom KPR.

Literatura

1. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008 Sep 2;118(10):1047-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728840.
2. Gough CJR, Nolan JP. The role of adrenaline in cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care*. 2018 May 29;22(1):139. doi: 10.1186/s13054-018-2058-1.
3. Niemann JT, Criley JM, Rosborough JP, Niskanen RA, Alferness C. Predictive indices of successful cardiac resuscitation after prolonged arrest and experimental cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med*. 1985 Jun;14(6):521-8. doi: 10.1016/s0196-0644(85)80774-5.
4. Zimnicki P, Lato M, Iberszer K, Litwiniuk M, Zaniuk M, Hurkala K, et al. The use of adrenaline in cardiac arrest - impact on survival to discharge from the hospital. *J Educ Health Sport* [Internet]. 2023 May 15 [cited 2024 Dec. 27];30(1):68-7. Available from: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43693> <https://doi.org/10.12775/JEHS.2023.30.01.006>.
5. Shao H, Li CS. Epinephrine in Out-of-hospital Cardiac Arrest: Helpful or Harmful? *Chin Med J (Engl)*. 2017 Sep 5;130(17):2112-2116. doi: 10.4103/0366-6999.213429.
6. Andersen LW, Kurth T, Chase M, Berg KM, Cocchi MN, Callaway C et al. American Heart Association's Get With The Guidelines-Resuscitation Investigators. Early administration of epinephrine (adrenaline) in patients with cardiac arrest with initial shockable rhythm in hospital: propensity score matched analysis. *BMJ*. 2016 Apr 6;353:i1577. doi: 10.1136/bmj.i1577.
7. Williams CA, Fairley HE, Tran QK, Pourmand A. Use of Epinephrine in Cardiac Arrest: Advances and Future Challenges. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Nov 20;60(11):1904. doi: 10.3390/medicina60111904.
8. Parascandola J. Abel, Takamine, and the isolation of epinephrine. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2):514-7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.044.
9. Crile G, Dolley D. An Experimental Research into the Resuscitation Of Dogs Killed by Anesthetics and Asphyxia. *J Exp Med*. 1906 Dec 21;8(6):713-25. doi: 10.1084/jem.8.6.713.
10. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA*. 1960 Jul 9;173(2):1064-7. doi:10.1001/jama.1960.03020280004002.
11. Pearson J, Redding J. The Role of Epinephrine in Cardiac Resuscitation. *Anesth Analg*. 1963 Sep-Oct;42:599-606. PMID: 14061643
12. Standards for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiac Care (ECC). *JAMA*. 1974 Feb 18;227(7):833-868. doi: 10.1001/jama.227.7.833.
13. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djävär T et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021 Apr;161:115-151. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.010. Erratum in: *Resuscitation*. 2021 Oct;167:105-106. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.08.011.
14. Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH, Olasveengen TM, Singletary EM, Greif R et al. 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2019 Dec;145:95-150. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.10.016.
15. 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 Sep;82(9):1138-43. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.06.029.
16. Ludwin K, Safiejko K, Smereka J, Nadolny K, Cyran M, Yakubtsevich R, et al. Systematic review and meta-analysis appraising efficacy and safety of adrenaline for adult cardiopulmonary resuscitation. *Cardiol J*. 2021;28(2):279-292. doi: 10.5603/CJ.a2020.0133.
17. 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 Mar 21;307(11):1161-8. doi: 10.1001/jama.2012.294.

18. 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 Nov 25;302(20):2222-9. doi: 10.1001/jama.2009.1729.
19. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scamperin C et al. Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):711-721. doi: 10.1056/NEJMoa1806842. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30021076.
20. Ter Avest E, Lameijer H. 'PARAMEDIC-2: Big study, small result'. *Neth Heart J*. 2019 Jul;27(7-8):341-342. doi: 10.1007/s12471-019-1302-x.
21. Haywood KL, Ji C, Quinn T, Nolan JP, Deakin CD, Scamperin C et al. Long term outcomes of participants in the PARAMEDIC2 randomised trial of adrenaline in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2021 Mar;160:84-93. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.01.019
22. Deakin CD, Yang J, Nguyen R, Zhu J, Brett SJ, Nolan JP et al. Effects of epinephrine on cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation: A prospective cohort study. *Resuscitation*. 2016 Dec;109:138-144. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.08.027.
23. Hawkes N. Adrenaline after cardiac arrest doubles risk of serious brain damage, finds trial. *BMJ*. 2018 Jul 19;362:k3145. doi: 10.1136/bmj.k3145.
24. Brown CG, Martin DR, Pepe PE, Stueven H, Cummins RO, Gonzalez E et al. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. The Multicenter High-Dose Epinephrine Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Oct 8;327(15):1051-5. doi: 10.1056/NEJM199210083271503.
25. Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, Wells GA, Raman S, Stark RM et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1992 Oct 8;327(15):1045-50. doi: 10.1056/NEJM199210083271502.
26. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Daviaud F et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 9;64(22):2360-7. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.036.
27. Gueugniaud PY, Mols P, Goldstein P, Pham E, Dubien PY, Deweerdt C, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. European Epinephrine Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Nov 26;339(22):1595-601. doi: 10.1056/NEJM199811263392204.
28. Callahan M, Madsen CD, Barton CW, Saunders CE, Pointer J. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA*. 1992 Nov 18;268(19):2667-72. PMID: 1433686.
29. Part 6: Advanced Cardiovascular Life Support: Section 6: Pharmacology II: Agents to Optimize Cardiac Output and Blood Pressure. *Circulation*. 2000 Aug 20;102(suppl 1):I-129-I-135. https://doi.org/10.1161/circ.102.suppl_1.I-129.
30. Lin S, Callaway CW, Shah PS, Wagner JD, Beyene J, Ziegler CP et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation*. 2014 Jun;85(6):732-40. doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.03.008.
31. Fothergill RT, Emmerson AC, Iyer R, Lazarus J, Whitbread M, Nolan JP, et al. Repeated adrenaline doses and survival from an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019 May;138:316-321. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.01.022.
32. Boivin Z, Duignan KM, Doko D, Pugliese N, She T. Epinephrine in Cardiac Arrest: Identifying a Potential Limit for Resuscitation. *West J Emerg Med*. 2023 Nov;24(6):1025-1033. doi: 10.5811/westjem.60840.
33. Garcia SI, Seelhammer TG, Saddoughi SA, Finch AS, Park JG, Wiersuszewski PM. Cumulative epinephrine dose during cardiac arrest and neurologic outcome after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med*. 2024 Jun;80:61-66. doi: 10.1016/j.ajem.2024.03.013.
34. Lamhaut L, Hutin A, Puymirat E, Jouan J, Raphalen JH, Jouffroy R et al. A Pre-Hospital Extracorporeal Cardio Pulmonary Resuscitation (ECPR) strategy for treatment of refractory out hospital cardiac arrest: An observational study and propensity analysis. *Resuscitation*. 2017 Aug;117:109-117. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.04.014.
35. Bornstein K, Long B, Porta AD, Weinberg G. After a century, Epinephrine's role in cardiac arrest resuscitation remains controversial. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan;39:168-172. doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.103.
36. 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*. 2012 Jul;19(7):782-92. doi: 10.1111/j.1553-2712.2012.01387.x.
37. 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*. 2013 Sep 3;17(5):R188. doi: 10.1186/cc12872.
38. Hayakawa M, Gando S, Mizuno H, Asai Y, Shichinohe Y, Takahashi I et al. Effects of epinephrine administration in out-of-hospital cardiac arrest based on a propensity analysis. *J Intensive Care*. 2013 Dec 4;1(1):12. doi: 10.1186/2052-0492-1-12.
39. Donnino MW, Saliccioli JD, Howell MD, Cocchi MN, Giberson B, Berg K, et al. Time to administration of epinephrine and outcome after in-hospital cardiac arrest with non-shockable rhythms: retrospective analysis of large in-hospital data registry. *BMJ*. 2014 May 20;348:g3028. doi: 10.1136/bmj.g3028.
40. Hansen M, Schmicker RH, Newgard CD, Grunau B, Scheuermeyer F, Cheskes S et al. Time to Epinephrine Administration and Survival From Nonshockable Out-of-Hospital Cardiac Arrest Among Children and Adults. *Circulation*. 2018 May 8;137(19):2032-2040. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033067.
41. Hayashi Y, Iwami T, Kitamura T, Nishiuchi T, Kajino K, Sakai T et al. Impact of early intravenous epinephrine administration on outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Circ J*. 2012;76(7):1639-45. doi: 10.1253/circ.cj-11-1433.
42. Sigal AP, Sandel KM, Buckler DG, Wasser T, Abella BS. Impact of adrenaline dose and timing on out-of-hospital cardiac arrest survival and neurological outcomes. *Resuscitation*. 2019 Jun;139:182-188. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.04.018.
43. Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Inokuchi R, Kondo Y, Taira T, Kukita I. Timing of Intravenous Epinephrine Administration During Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Shock*. 2021 Nov 1;56(5):709-717. doi: 10.1097/SHK.0000000000001731.
44. Okubo M, Komukai S, Callaway CW, Izawa J. Association of Timing of Epinephrine Administration With Outcomes in Adults With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2120176. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20176.
45. Kosciak C, Pinawin A, McGovern H, Allen D, Media DE, Ferguson T et al. Rapid epinephrine administration improves early outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Jul;84(7):915-20. doi: 10.1016/j.resuscitation.2013.03.023.
46. Perkins GD, Kenna C, Ji C, Deakin CD, Nolan JP, Quinn T et al. The influence of time to adrenaline administration in the Paramedic 2 randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2020 Mar;46(3):426-436. doi: 10.1007/s00134-019-05836-2.
47. Grunau B, Kawano T, Scheuermeyer FX, Drennan I, Fordyce CB, van Diepen S et al. The Association of the Average Epinephrine Dosing Interval and Survival With Favorable Neurologic Status at Hospital Discharge in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Ann Emerg Med*. 2019 Dec;74(6):797-806. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.04.031.
48. Wang CH, Huang CH, Chang WT, Tsai MS, Yu PH, Wu YW et al. The influences of adrenaline dosing frequency and dosage on outcomes of adult in-hospital cardiac arrest: A retrospective cohort study. *Resuscitation*. 2016 Jun;103:125-130. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.12.008.
49. Warren SA, Huszti E, Bradley SM, Chan PS, Bryson CL, Fitzpatrick AL, et al. Adrenaline (epinephrine) dosing period and survival after in-hospital cardiac arrest: a retrospective review of prospectively collected data. *Resuscitation*. 2014 Mar;85(3):350-8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2013.10.004.
50. Kawakami S, Tahara Y, Noguchi T, Yasuda S, Koga H, Nishi JI et al. Association between defibrillation-to-adrenaline interval and short-term outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest and an initial shockable rhythm. *Resusc Plus*. 2024 May 1;18:100651. doi: 10.1016/j.resplu.2024.100651.