



Η αποτελεσματικότητα της αδρεναλίνης στην καρδιοπνευμονική ανακοπή: Συστηματική ανασκόπηση

Λιβανίδη Αναστασία¹, Καλεμικεράκης Ιωάννης², Τουλιά Γεωργία², Καπάδοχος Θεόδωρος²

1. Νοσηλεύτρια TE, MSc, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»
2. Επίκουρος/η Καθηγήτρια/τρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η καρδιακή ανακοπή αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου. Η επίπτωση της ενδονοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής είναι 1-5 ανά 1.000 ασθενείς, με την επιβίωση μέχρι το εξιτήριο να ανέρχεται σε 15%-20%. Η αδρεναλίνη χρησιμοποιείται παραδοσιακά στην καρδιακή ανακοπή, στην προσπάθεια διατήρησης της συστηματικής κυκλοφορίας και της εγκεφαλικής λειτουργίας.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της αδρεναλίνης κατά την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, τόσο για την ταχεία επανάκτηση της συστηματικής κυκλοφορίας, όσο και για τη βέλτιστη νευρολογική έκβαση των ασθενών που υπέστησαν καρδιακή ανακοπή.

Υλικό και Μέθοδος: Αναζητήθηκε η σχετική ελληνική και διεθνής βιβλιογραφία, από το 2014 έως το 2019, στις ηλεκτρονικές βάσεις αποδελτίωσης βιβλιογραφικών δεδομένων: Pubmed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane, στη Γκρίζα Βιβλιογραφία, σε περιοδικά επιστημονικού ενδιαφέροντος και στα Μεταπτυχιακά και Διδακτορικά προγράμματα των τμημάτων Ιατρικής και Νοσηλευτικής. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: adrenaline, epinephrine, cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation και οι αντίστοιχες ελληνικές λέξεις.

Αποτελέσματα: Από τα 497 άρθρα που ανέδειξε η αναζήτηση επιλέχθηκαν τελικά 16 άρθρα που κάλυπταν πληρέστερα το υπό μελέτη θέμα. Μετά την ανασκοπική μελέτη τα αποτελέσματα έδειξαν ότι λιγότερες δόσεις αδρεναλίνης που χορηγούνται όσο το δυνατόν γρηγορότερα έχουν καλύτερα αποτελέσματα τόσο στην ταχεία επανάκτηση της συστηματικής κυκλοφορίας όσο και στην επιβίωση με επιθυμητή νευρολογική έκβαση σε ασθενείς με καρδιακή ανακοπή. Πολλά φάρμακα και πολλαπλές δόσεις αδρεναλίνης συνδέονται με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Ενδεχομένως χρειάζεται εξατομίκευση της αναζωογόνησης, καθώς άτομα με σωματικό βάρος >82,5kg φαίνεται πως δε λαμβάνουν επαρκείς ποσότητες αδρεναλίνης.

Συμπεράσματα: Λιγότερες δόσεις αδρεναλίνης και άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, χορηγούμενες όσο το δυνατόν γρηγορότερα, έχουν καλύτερα αποτελέσματα τόσο στην ταχεία επανάκτηση της συστηματικής κυκλοφορίας όσο και στην επιβίωση με επιθυμητή νευρολογική έκβαση σε θύματα ενδονοσοκομειακής ή εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής.

Λέξεις Κλειδιά: Αδρεναλίνη, επινεφρίνη, καρδιακή ανακοπή, καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Λιβανίδη Αναστασία, Ηλία Ηλιού 8, Δάφνη Αττική Τ.Κ: 17237, Τηλέφωνο:6976118330, e-mail: anastasiailivan@gmail.com

The effectiveness of adrenaline in cardiopulmonary resuscitation: A systematic review

Livanidi Anastasia¹, Kalemikerakis Ioannis², Toyliia Georgia², Kapadohos Theodore²

1. RN, MSc, General Hospital "Evangelismos", Athens, Greece
2. Assistant Professor, Department of Nursing, University of West Attica, Greece

ABSTRACT

Introduction: Cardiac arrest is one of the leading causes of death. The incidence of in-hospital cardiac arrest is 1-5 per 1.000 patients with the survival to discharge reaching 15%-20%. Adrenaline is being used traditionally in cardiac arrest in an effort to systematic circulation maintenance and cerebral function.

Aim: The aim of this systematic review was to investigate the effectiveness of adrenaline in cardiopulmonary resuscitation, both for the rapid return of spontaneous circulation and for the optimal neurological outcome of patients with cardiac arrest.

Materials and Methods: We searched the relevant Greek and international bibliography from 2014 to 2019 in online

international databases: Pubmed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane, in Grey Literature, in journals of scientific interest and in postgraduate and doctoral programs in the departments of Medicine and Nursing. The key-words we used were: adrenaline, epinephrine, cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation.

Results: Out of the 497 articles found, 16 articles were finally selected to cover the topic under study. After the systematic review, the results showed that fewer doses of adrenaline, administered as quickly as possible, had better results in both rapid return of spontaneous circulation and survival with favorable neurological outcome, in patients with cardiac arrest. Multiple drugs and doses of adrenaline are associated with lower survival rates. There may be a need of individualized resuscitation, as patients with body weight >82.5kg seem to not receive adequate amounts of adrenaline.

Conclusions: Fewer doses of adrenaline and other drugs that are used in cardiopulmonary resuscitation, administered as quickly as possible, have better effects on both rapid recovery of systematic circulation and favorable neurological outcome in patients with in-and out-of-hospital cardiac arrest.

Keywords: Adrenaline, epinephrine, cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation.

Corresponding Author: Livanidi Anastasia, Ilia Iliou 8, Dafni Attica, P.C: 17237, Telephone Number: 6976118330, e-mail:anastasiavivan@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Καρδιακή ανακοπή είναι η διακοπή της καρδιακής, ηλεκτρικής, ή και μυϊκής δραστηριότητας που ακολουθείται από απώλεια συνείδησης και διακοπή της αυτόματης αναπνοής και της συστηματικής κυκλοφορίας. Αν δεν ληφθούν άμεσα μέτρα για την αντιμετώπισή της, όπως καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, απινίδωση, βηματοδότηση, καρδιομετατροπή ή αντιμετώπιση του γενεσιουργού αιτίου, αυτή μπορεί να αποβεί μοιραία για τη ζωή.¹ Η παγκόσμια επίπτωση της εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής είναι 62 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, από τους οποίους το 75%-85% έχουν καρδιολογικής αιτιολογίας υπόβαθρο.² Όσον αφορά τα περιστατικά ενδονοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής, αυτά ανέρχονται σε 1 έως 5 ανά 1.000 εισαγωγές ασθενών με την επιβίωση μέχρι το εξιτήριο να ανέρχεται σε 15%-20%.²⁻³ Τα αίτια της καρδιακής ανακοπής σε νοσηλεύομενους ασθενείς μπορεί να είναι

καρδιολογικά, αναπνευστικά ή νευρολογικά.³⁻⁵

Η αλυσίδα επιβίωσης συνοψίζει την ακολουθία ενεργειών που είναι απαραίτητη για την επιτυχή αναζωογόνηση. Οι περισσότερες ενέργειες είναι απαραίτητες και κατά την καρδιακή και κατά την αναπνευστική ανακοπή: Πρώιμη αναγνώριση και αναζήτηση βοήθειας, άμεση έναρξη καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης από τους παρευρισκόμενους, έγκαιρη απινίδωση και πρώιμη εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής και φροντίδα μετά την αναζωογόνηση.⁶ Τα φάρμακα που χορηγούνται κατά την καρδιακή ανακοπή διακρίνονται σε αγγειοσυσπαστικά, αντιαρρυθμικά και άλλα φάρμακα (διττανθρακικό νάτριο, θρομβόλυση, ενδοφλέβια υγρά).⁷

Η αδρεναλίνη είναι ορμόνη που εκκρίνεται από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων.⁸ Είναι η πρώτη ορμόνη που απομονώθηκε.⁹ Χρησιμοποιείται ως φάρμακο εκλογής στην

καρδιακή ανακοπή^{7,8,10} καθώς δρα τόσο στους α αδρενεργικούς υποδοχείς, όσο και στους β₁ και β₂ υποδοχείς, προκαλώντας αύξηση της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας και του καρδιακού ρυθμού (β₁ θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση). Αυξάνει τη μέση πίεση, προκαλεί ισχυρή βρογχοδιαστολή, υπεργλυκαιμία και παρατείνει τη διάρκεια δράσης των τοπικών αναισθητικών.¹¹ Ο ρόλος της αδρεναλίνης στην καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση αποτελεί πεδίο συνεχούς επιστημονικής μελέτης, τόσο για τη δράση, όσο και για τη χρησιμότητα, τη βέλτιστη δοσολογία χορήγησης καθώς και τις άμεσες και απώτερες επιδράσεις στο ανθρώπινο σώμα.

Συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις που διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της αδρεναλίνης έχουν δημοσιευθεί και παλαιότερα. Οι Huan Shao και Chun-Sheng Li (2017) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση αδρεναλίνης, σε θύματα εξωνοσοκομειακής ανακοπής, βοηθά στην ταχεία ανάκτηση της συστηματικής κυκλοφορίας, αλλά όχι στην επιβίωση μέχρι το εξιτήριο με επιθυμητή νευρολογική έκβαση.¹² Οι Teresa Aves et al.,¹³ συγκρίνοντας την αδρεναλίνη με εικονικό φάρμακο (placebo) κατέληξαν ότι η συνήθης δόση (1mg κάθε 3-5 λεπτά) βοηθά στην επιβίωση όχι όμως και στην επιθυμητή νευρολογική έκβαση, σε θύματα εξωνοσοκομειακής ανακοπής. Οι Hannah

Kempton et al.,¹⁴ συμπέραναν ότι η χρήση της αδρεναλίνης επιδρά θετικά στην ταχεία επανάκτηση της συστηματικής κυκλοφορίας και στην εισαγωγή μέχρι το νοσοκομείο, ωστόσο δε συνδέεται με την επιβίωση μέχρι το εξιτήριο ή την τρίμηνη επιβίωση με επιθυμητή νευρολογική έκβαση.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της αδρεναλίνης κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, τόσο για την ταχεία επανάκτηση της συστηματικής κυκλοφορίας, όσο και για τη βέλτιστη νευρολογική έκβαση των ασθενών που υπέστησαν καρδιακή ανακοπή.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για συστηματική ανασκόπηση. Αναζητήθηκε η σχετική ελληνική και διεθνής βιβλιογραφία στις ηλεκτρονικές βάσεις αποδελτίωσης βιβλιογραφικών δεδομένων: PubMed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane, στη Γκρίζα Βιβλιογραφία, σε περιοδικά επιστημονικού ενδιαφέροντος και στα Μεταπτυχιακά και Διδακτορικά προγράμματα των ελληνικών Πανεπιστημίων της Ιατρικής και Νοσηλευτικής. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: adrenaline, epinephrine, cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation και οι

αντίστοιχες ελληνικές λέξεις: αδρεναλίνη, επινεφρίνη, καρδιακή ανακοπή και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. Οι δημοσιεύσεις αφορούσαν έρευνες των ετών 2014-2019. Από την αναζήτηση προέκυψαν συνολικά 497 άρθρα, εκ των οποίων απομονώθηκαν και τελικά επιλέχθηκαν τα 16 άρθρα, βάσει των κριτηρίων ένταξης, καλύπτοντας πληρέστερα το υπό μελέτη θέμα.

Κριτήρια Ένταξης:

- 1) Η γλώσσα συγγραφής ελληνική ή αγγλική,
- 2) χρόνος δημοσίευσης, από το 2014 έως και το 2019,
- 3) μελέτες που αφορούν ανθρώπους
- 4) να αναφέρονται σε ενήλικες,
- 5) να είναι πρωτογενείς (τυχαιοποιημένες μελέτες)

Κριτήρια Αποκλεισμού:

- 1) Μη σχετικός τίτλος
- 2) γλώσσα συγγραφής διαφορετική της ελληνικής ή της αγγλικής,
- 3) που αναφέρονται αποκλειστικά σε τραυματικής αιτιολογίας καρδιοαναπνευστικές ανακοπές (καθώς το τραύμα αποτελεί κατηγορία από μόνο του),
- 4) δευτερογενείς έρευνες (συστηματικές ανασκοπήσεις)

Διαδικασία επιλογής άρθρων

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν αρχικά 497 άρθρα, εκ των οποίων τα 4 απερρίφθησαν λόγω του ότι ήταν διπλά. Από τα 493 άρθρα που αξιολογήθηκαν

εξαιρέθηκαν τα 424 λόγω του ότι ο τίτλος τους δεν ήταν σχετικός με το υπό μελέτη θέμα. Στη συνέχεια από τα 69 άρθρα απερρίφθησαν τα 45, μετά την ανάγνωση της περίληψης και από τα 29 που απέμειναν απορρίφθηκαν άλλα 8 μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου, αφήνοντας το τελικό σύνολο των μελετών σε 16 που τελικά επιλέχθηκαν για την παρούσα ανασκόπηση. Το Διάγραμμα ροής στο παράρτημα παρουσιάζει συνοπτικά τη μεθοδολογία επιλογής των άρθρων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα 16 συνολικά άρθρα που περιλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, τα 8 ήταν αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, ένα άρθρο περιλάμβανε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, 3 ήταν αναδρομικές μελέτες κοόρτης, 1 ήταν προοπτική μελέτη κοόρτης, 1 ήταν εθνική πληθυσμιακή μελέτη προσαρμοσμένης βαθμολογίας προγνωστικότητας, 1 ήταν εθνική προοπτική πληθυσμιακή μελέτη παρατήρησης και 3 ήταν αναδρομικές αναλύσεις προοπτικά συλλεγμένων στοιχείων. Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, υπάρχει θετική επίδραση της χρήσης αδρεναλίνης στην επιβίωση από καρδιοπνευμονική ανακοπή και μάλιστα με καλή νευρολογική έκβαση. Στον Πίνακα 1 περιγράφονται τα βασικά στοιχεία των 16 άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν, ενώ

ακολουθεί μικρή ανάλυση των αποτελεσμάτων τους.

Στη μελέτη των Yano et al. (2019) διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της ατροπίνης σε συνδυασμό με την αδρεναλίνη, σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ανακοπή μη τραυματικής αιτιολογίας με μη απινιδώσιμο ρυθμό. Από τα στοιχεία που συλλέχθηκαν από τα ιατρικά αρχεία ενός νοσοκομείου στην Ιαπωνία, βρέθηκε ότι η προσθήκη ατροπίνης (έως 2mg) μαζί με την αδρεναλίνη, βοηθά στην επιβίωση μέχρι την εισαγωγή στο νοσοκομείο, σε άτομα με μη απινιδώσιμους ρυθμούς (ειδικά σε ασυστολία).¹⁵

Η μελέτη των Fothergill et al. (2019) διερεύνησε τη σχέση μεταξύ των επαναλαμβανόμενων δόσεων αδρεναλίνης με την επιβίωση, με στοιχεία από την υπηρεσία ασθενοφόρων του Λονδίνου, στο Ηνωμένο Βασίλειο. Από την έρευνα φάνηκε ότι οι επαναλαμβανόμενες δόσεις αδρεναλίνης συσχετίστηκαν με χαμηλά ποσοστά επιβίωσης.¹⁶

Η μελέτη των Perkins et al. (2019) διερεύνησε την επίδραση της αδρεναλίνης, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, αναλόγως αν ο αρχικός ρυθμός ανακοπής ήταν απινιδώσιμος ή μη. Πρόκειται για δύο ελεγχόμενες διπλά-τυφλές, με εικονικό φάρμακο, δοκιμές όπου η μία έλαβε χώρα στο Ηνωμένο Βασίλειο και η άλλη στη Δυτική Αυστραλία (Περθ) με παρόμοιο σχεδιασμό, των οποίων τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν και μετα-αναλύθηκαν. Από τα

αποτελέσματά τους φάνηκε ότι η επίδραση της αδρεναλίνης στην επανάκτηση της συστηματικής κυκλοφορίας είναι πιθανότερη σε ασθενείς με μη απινιδώσιμο αρχικό ρυθμό ανακοπής, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ομοίως, η αδρεναλίνη έδειξε να έχει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στη μακροχρόνια επιβίωση με επιθυμητή νευρολογική έκβαση.¹⁷

Οι Funada et al. (2018) διερεύνησαν τη χρονοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης αδρεναλίνης σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή στην Ιαπωνία. Η έρευνα έδειξε ότι όταν η διάρκεια αναζωογόνησης από τους εξειδικευμένους διασώστες και η άφιξη στο νοσοκομείο γινόταν εντός 11 λεπτών, και η πρώτη χορήγηση αδρεναλίνης ενδοφλεβίως γινόταν εντός 19 λεπτών, τότε η νευρολογική έκβαση των ασθενών ήταν καλύτερη.¹⁸

Οι Sagisaka et al. (2017) ανέλυσαν την επίδραση των επαναλαμβανόμενων δόσεων αδρεναλίνης μετά από εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή, στην επιθυμητή νευρολογική έκβαση. Τα στοιχεία από μεγάλη βάση δεδομένων αναζωογόνησης στην Ιαπωνία, έδειξαν ότι, οι επαναλαμβανόμενες δόσεις αδρεναλίνης συνδέονταν με επιθυμητή νευρολογική έκβαση, όταν αυτές γίνονταν εντός 20 λεπτών όσον αφορά τις εξωνοσοκομειακές καρδιακές ανακοπές που συνέβαιναν ανάμεσα σε παρευρισκόμενους μάρτυρες.¹⁹

Οι Hubble et al. (2017) επιχείρησαν τη δημιουργία ενός μοντέλου περιγραφής της επιθυμητής νευρολογικής έκβασης από τη στιγμή της κλήσης στην άμεση βοήθεια ως την πρώτη δόση αγγειοσυσπαστικών, σε συνάρτηση με το χρόνο. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από την Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), από το Κέντρο Ελέγχου και Λοιμώξεων της Ατλάντα, από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (Ντάλλας), από το Emory University Department of Emergency Medicine (Ατλάντα) και από το Prehospital Medical Information System της Βόρειας Καρολίνας. Συμπερασματικά, ο χρόνος της ενδοφλέβιας χορήγησης αγγειοσυσπαστικών συνδέθηκε με την επιθυμητή νευρολογική έκβαση. Οι πιθανότητες εξιτηρίου από το νοσοκομείο με επιθυμητή νευρολογική έκβαση μειώνονταν κατά 10% για κάθε λεπτό καθυστέρησης.²⁰

Οι Ueta et al. (2017) διερεύνησαν αν η ταχεία χορήγηση αδρεναλίνης ενδοφλεβίως σε θύματα εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής πριν την εισαγωγή τους σε νοσοκομείο, επηρέαζε θετικά την επιθυμητή νευρολογική έκβαση. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από μεγάλη βάση δεδομένων σχετικά με την αναζωογόνηση στην Ιαπωνία. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι, η επιθυμητή νευρολογική έκβαση και η επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας ήταν πιθανή εφόσον οι εξειδικευμένοι διασώστες προσέγγιζαν τα θύματα

εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής εντός 8 έως 16 λεπτών και τους χορηγούσαν αδρεναλίνη ενδοφλεβίως.²¹

Οι Fujii et al. (2017) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της προνοσοκομειακής ενδοφλέβιας πρόσβασης και της επακόλουθης χορήγησης αδρεναλίνης σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή, με στοιχεία που συλλέχθηκαν από τους εξειδικευμένους διασώστες των ασθενοφόρων της επαρχίας της Οσάκα (Ιαπωνία). Συμπερασματικά, η ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων συνδέθηκε αρνητικά με την επιβίωση με επιθυμητή νευρολογική έκβαση, σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή. Η ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης έδειξε να επιδρά θετικά μόνο σε ασθενείς που ο αρχικός ρυθμός ανακοπής τους δεν ήταν η κοιλιακή μαρμαρυγή.²²

Οι Fukuda et al. (2016) θέλησαν να προσδιορίσουν αν η προνοσοκομειακή χορήγηση ενδοφλέβιας αδρεναλίνης συσχετιζόταν με βελτιωμένη έκβαση των ασθενών που είναι θύματα εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από 119 κέντρα άμεσης βοήθειας, πυροσβεστικούς σταθμούς και νοσοκομεία της Ιαπωνίας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αδρεναλίνη συσχετίστηκε με χειρότερη νευρολογική έκβαση. Φάνηκε ότι ήταν πολύ περιορισμένες οι συνθήκες και περιστάσεις κατά τις οποίες η

προνοσοκομειακή χορήγηση ενδοφλέβιας αδρεναλίνης ήταν αποτελεσματική.²³

Οι Snipelisky et al. (2016) περιέγραψαν τη χρησιμότητα των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης εντός του νοσοκομείου. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από τους ηλεκτρονικούς ιατρικούς φακέλους των ασθενών της Mayo Clinic (ΗΠΑ). Σύμφωνα με την έρευνα, οι εξειδικευμένοι διασώστες συχνά χρησιμοποιούσαν φάρμακα που δε συστήνονταν από τις κατευθυντήριες οδηγίες, κατά την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση ενδονοσοκομειακά. Σε αυτές τις προσπάθειες αναζωογόνησης ανευρέθη αυξημένη διάρκεια και θνητότητα σε σχέση με τις προσπάθειες αναζωογόνησης μόνο με αδρεναλίνη.²⁴

Οι Wang et al. (2016) διερεύνησαν την επίδραση των δόσεων αλλά και της συχνότητας δόσεων της αδρεναλίνης κατά τη διάρκεια ενδονοσοκομειακής καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, σε νοσοκομεία της Ταϊβάν. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι, υψηλότερες και συχνότερες δόσεις χορήγησης ενδοφλέβιας αδρεναλίνης σχετίζονταν με χειρότερα ποσοστά επιβίωσης. Επιπλέον, σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, άτομα με σωματικό βάρος >82,5kg ίσως να μη λάμβαναν επαρκή ποσότητα αδρεναλίνης.²⁵

Οι Tanaka et al. (2016) αξιολόγησαν την επίδραση της πρώιμης χορήγησης

αδρεναλίνης στην επιθυμητή νευρολογική έκβαση εντός ενός μήνα, σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή (από εθνική βάση δεδομένων της Ιαπωνίας). Συμπερασματικά, η γρήγορη χορήγηση αδρεναλίνης (εντός 19 λεπτών) συνδέθηκε με καλύτερη νευρολογική έκβαση σε σχέση με την καθυστερημένη (24-29 λεπτά) χορήγηση αδρεναλίνης, σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή.²⁶

Οι Ewy et al. (2015) διερεύνησαν την πιθανότητα τα αποτελέσματα της χορήγησης αδρεναλίνης από τους εξειδικευμένους διασώστες να είναι συνάρτηση του χρόνου που αυτή χορηγούνταν. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από μία κρατική βάση δεδομένων καρδιακής ανάνηψης (ΗΠΑ). Οι ερευνητές βρήκαν ότι, σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή, η επιβίωση μέχρι το εξιτήριο ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς που έλαβαν γρηγορότερα αδρεναλίνη, ειδικά σε αυτούς που είχαν απινιδώσιμο ρυθμό ανακοπής. Η επιβίωση μειωνόταν όσο καθυστερούσε η χορήγηση της αδρεναλίνης.²⁷

Οι Dumas et al. (2014) διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της προνοσοκομειακής χορήγησης αδρεναλίνης και της λειτουργικής επιβίωσης των ασθενών, με επιθυμητή νευρολογική έκβαση, σε μη τραυματικής αιτιολογίας εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από ένα μεγάλο καρδιολογικό κέντρο στο Παρίσι. Από την

έρευνα φάνηκε ότι, η προνοσοκομειακή χορήγηση αδρεναλίνης συνδέθηκε με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης και επιθυμητής νευρολογικής έκβασης. Η σχέση αυτή δεν τροποποιήθηκε, παρά τις ενδονοσοκομειακές παρεμβάσεις που ακολούθησαν (π.χ. θεραπευτική υποθερμία, αγγειοπλαστική). Ως εκ τούτου, οι ενδείξεις αυτές υποδήλωναν την ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω ερευνών για να προσδιοριστεί αν και με ποιο τρόπο η αδρεναλίνη ωφελούσε μακροπρόθεσμα στην επίτευξη επιθυμητής νευρολογικής έκβασης.²⁸

Οι Donnino et al. (2014) διερεύνησαν αν η πρώιμη χορήγηση αδρεναλίνης, σε ασθενείς με μη απινιδώσιμους ρυθμούς ανακοπής, σχετιζόταν με αυξημένη πιθανότητα επαναφοράς της συστηματικής κυκλοφορίας με επιθυμητή νευρολογική έκβαση. Τα στοιχεία αντλήθηκαν από τη βάση δεδομένων Get With The Guidelines-Resuscitation, που υποστηρίζεται από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, σε ασθενείς με ενδονοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή, όπου ο αρχικός ρυθμός δεν ήταν απινιδώσιμος, η ταχύτερη χορήγηση ενδοφλέβιας αδρεναλίνης σχετιζόταν με υψηλότερα ποσοστά ανάκτησης της συστηματικής κυκλοφορίας και επιβίωσης με επιθυμητή νευρολογική έκβαση.²⁹

Οι Warren et al. (2014) αξιολόγησαν τη μέση διάρκεια επαναχορήγησης αδρεναλίνης, ως προς την επιβίωση μέχρι το εξιτήριο, σε

ενήλικες που υπέστησαν ενδονοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή. Τα στοιχεία προήλθαν από τη βάση δεδομένων Get With The Guidelines-Resuscitation (ΗΠΑ). Οι ερευνητές βρήκαν ότι, χρονικά διαστήματα 4-5 λεπτών για την επαναληπτική χορήγηση της αδρεναλίνης, σε σχέση με μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, συνδέονταν με αυξημένα ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς με ενδονοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή.³⁰

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι Yano et al. (2019) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη 1mg ατροπίνης ακολουθώντας τη χορήγηση 1mg αδρεναλίνης επιδρά θετικά στην επιβίωση μέχρι την εισαγωγή στο νοσοκομείο, ενώ η χορήγηση μόνο αδρεναλίνης ή η χορήγηση >3mg ατροπίνης μαζί με αδρεναλίνη φαίνεται να επιδρά αρνητικά. Οι υπό μελέτη ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο γκρουπ, αναλόγως με τον αρχικό ρυθμό ανακοπής τους. Όσον αφορά το γκρουπ των ατόμων με άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα (115 ασθενείς) οι ασθενείς που έλαβαν ατροπίνη μαζί με αδρεναλίνη δεν είχαν πλεονέκτημα ως προς την επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο αδρεναλίνη. Το γεγονός αυτό πιθανόν να οφείλεται στο ότι τα ετερογενή ευρέα QRS διαστήματα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση ατροπίνης. Τα ευρέα QRS διαστήματα συχνά υποδεικνύουν δυσλειτουργία του καρδιακού



αγωγού κάτω από το δεμάτιο του His, όπου δεν ανταποκρίνεται στην ατροπίνη όπως σε περιπτώσεις μαζικού οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, σοβαρής υπερκαλιαμίας, υποθερμίας, υποξυγοναιμίας, προϋπάρχουσας οξέωσης και υπερδοσολογίας ορισμένων φαρμάκων. Η άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα, ωστόσο, οφείλεται σε αναστρέψιμες αιτίες που μπορούν να αντιμετωπιστούν. Όσον αφορά το γκρουπ των ατόμων με ασυστολία (252 ασθενείς), τα άτομα που έλαβαν ατροπίνη με αδρεναλίνη είχαν καλύτερες πιθανότητες αναζωογόνησης από αυτούς που έλαβαν μόνο αδρεναλίνη. Η πολλαπλή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης κατέδειξε ότι η προσθήκη της ατροπίνης αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα επιβίωσης των ασθενών μέχρι την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Οι ίδιοι μελετητές συστήνουν αντί να αυξάνονται οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις ενδεχομένως θα πρέπει να λαμβάνονται άλλα μέτρα όπως εξωσωματική υποστήριξη ή αντιμετώπιση του γενεσιουργού αιτίου.¹⁵ Στην ίδια λογική, της συγχορήγησης φαρμάκων που δε συστήνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες, ήταν και η έρευνα των Snipelisky et al. (2016). Τα αποτελέσματα της έρευνας κατέδειξαν ότι ενώ κατά τη διάρκεια ενδονοσοκομειακής καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης είναι πολύ πιθανή η χορήγηση πολλών φαρμάκων που δεν συστήνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες,

οι δείκτες επιβίωσης δεν αυξήθηκαν. Οι φροντιστές υγείας χορηγούν φάρμακα που δεν συστήνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως ύστατη λύση, χωρίς ωστόσο να αλλάξουν οι δείκτες επιβίωσης παρά το γεγονός ότι κάποιοι ασθενείς μπορεί να αντιδράσουν θετικά σε κάποιο φάρμακο. Αυτό οφείλεται στην παρατεταμένη διάρκεια αναζωογόνησης. Καταλήγουν στο ότι η έρευνα αυτή έγινε για να αξιολογηθεί συνολικά η χορήγηση φαρμάκων καθώς είναι πολύ δύσκολο να διερευνηθεί αναδρομικά η ιδιαίτερη αντίδραση του κάθε ασθενούς σε κάποιο ή κάποια από τα φάρμακα αυτά.²⁴

Οι Wang et al. (2016) επιβεβαίωσαν ότι οι υψηλότερες και συχνότερες δόσεις αδρεναλίνης συσχετίζονται με χειρότερα αποτελέσματα όσον αφορά τις ενδονοσοκομειακές καρδιακές ανακοπές. Επίσης θεωρούν ελλιπείς και ασαφείς τις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στην ανάταξη με αδρεναλίνη ασθενών με σωματικό βάρος >82,5kg. Το όριο των 82,5kg προτάθηκε από τους ερευνητές όταν παρατήρησαν ότι η καμπύλη επιβίωσης των ατόμων με ενδονοσοκομειακή καρδιοαναπνευστική ανακοπή επιπεδώθηκε στα άτομα με σωματικό βάρος >82,5kg. Αναφέρονται σε ασθενείς που αναζωογονούνται σε ΜΕΘ, όπου η συνεχής καταγραφή των αιμοδυναμικών τους παραμέτρων αποτελεί ιδανική συνθήκη εξατομίκευσης της αναζωογόνησης σε

πραγματικό χρόνο. Προτείνουν οι διαδικασίες αναζωογόνησης να προσαρμόζονται σύμφωνα με τις ανάγκες και την ανταπόκριση του κάθε ασθενή ξεχωριστά καταλήγοντας στο ότι η εξατομίκευση της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης μπορεί να βελτιώσει την έκβασή της.²⁵

Η μελέτη των Fothergill et al. (2019) έδειξε ότι όσο οι δόσεις αυξάνονται, τόσο μειώνονται οι πιθανότητες επιβίωσης μετά από εξωνοσοκομειακή ανακοπή. Η καμπύλη επιβίωσης επιπεδώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν 5-9 δόσεις αδρεναλίνης (καθώς αυτοί που επιβίωσαν ήταν ελάχιστοι), ενώ δεν υπήρξε κανείς που να επιβίωσε μετά τη χορήγηση 10 και πάνω δόσεων αδρεναλίνης. Είναι πιθανό οι επαναλαμβανόμενες δόσεις να αυξάνουν τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης και αυτό εξηγεί τα αποτελέσματα. Ενδεχομένως, όμως, τα αποτελέσματα αυτά να οφείλονται και σε άγνωστους συγχυτικούς παράγοντες, καταλήγουν οι ερευνητές.¹⁶ Στην ίδια λογική, πολλοί ερευνητές απέδειξαν ότι η επιθυμητή νευρολογική έκβαση επιτυγχάνεται με τη γρήγορη χορήγηση αδρεναλίνης και ότι οι συνεχώς αυξανόμενες δόσεις επιμηκύνουν την ολική διάρκεια αναζωογόνησης με δυσμενή αποτελέσματα.^{18-21,26-27,29}

Οι Perkins et al. (2019) συνέκριναν τα αποτελέσματα δύο ανεξάρτητων ερευνών που διεξήχθησαν σε διαφορετικές χώρες και ηπείρους, ωστόσο είχαν παρόμοιο

σχεδιασμό: την Prehospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug Administration in Cardiac Arrest (PARAMEDIC-2) που έλαβε χώρα στο Ηνωμένο Βασίλειο και την The Pre-hospital Adrenaline for Cardiac Arrest (PACA) που έλαβε χώρα στο Περθ της Δυτικής Αυστραλίας. Σε ασθενείς με απινιδώσιμους ρυθμούς, η ίδια η β αδρενεργική δράση της αδρεναλίνης αποτελεί δυνητικά κίνδυνο καθώς απαιτείται κατανάλωση περισσότερου οξυγόνου από το μυοκάρδιο, καθιστώντας το ευάλωτο σε μία νέα ανακοπή. Όσον αφορά τους ασθενείς με μη απινιδώσιμους ρυθμούς, αυτοί έχουν λιγότερες επιλογές. Επιπλέον, κάποιες από τις αιτίες ανακοπής με μη απινιδώσιμο ρυθμό, όπως η μειωμένη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα, οι μειωμένες αγγειακές αντιστάσεις και η μειωμένη μυοκαρδιακή αγωγιμότητα φαίνεται να ανταποκρίνονται θετικά στη χορήγηση αδρεναλίνης. Το συμπέρασμά τους, ότι η αδρεναλίνη επηρεάζει θετικά την επανάκτηση της συστηματικής κυκλοφορίας, κυρίως σε ασθενείς με μη απινιδώσιμους ρυθμούς, μπορεί να εξηγηθεί από τα προηγούμενα δεδομένα. Θετικά δείχνει να επιδρά και στη μακροχρόνια επιθυμητή νευρολογική έκβαση.¹⁷

Οι Warren et al. (2014) συμπέραναν ότι λιγότερες δόσεις αδρεναλίνης από αυτές που προτείνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες επιτυγχάνουν καλύτερα αποτελέσματα ως

προς την επιβίωση μετά από ενδονοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή. Τα αποτελέσματά τους μπορούν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι η αδρεναλίνη δρα αθροιστικά και μπορεί να επιδρά αρνητικά στη φυσιολογία του οργανισμού μετά την ανακοπή, όπως π.χ. στην εγκεφαλική αιματική ροή. Επιπροσθέτως, άλλοι παράγοντες που δύσκολα λαμβάνονται υπόψη, όπως η διακεκομμένη καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, ρυθμός και βάθος των θωρακικών συμπίεσεων, απινίδωση ή φυσιολογικός τερματισμός των προσπαθειών αναζωογόνησης μπορούν να επηρεάσουν τη διαδικασία. Τα αποτελέσματά τους αναφέρονται τόσο στους απινιδώσιμους όσο και στους μη απινιδώσιμους ρυθμούς ανακοπής.³⁰

Στον αντίποδα των προηγούμενων ερευνών οι Dumas et al. (2014) διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της χορήγησης αδρεναλίνης προνοσοκομειακά με την επιβίωση και την επιθυμητή νευρολογική έκβαση και κατέληξαν στην αρνητική συσχέτισή τους. Αυτή η συσχέτιση δεν βελτιώθηκε ακόμα και όταν έγιναν επιπλέον παρεμβάσεις μετά την αναζωογόνηση, όπως αγγειοπλαστική ή θεραπευτική υποθερμία. Μία υπόθεση που αναφέρουν ότι μπορεί να εξηγήσει τα αποτελέσματα αυτά είναι το γεγονός ότι, παρεμβάσεις όπως η αγγειοπλαστική ή η θεραπευτική υποθερμία εξασθενούν τη δράση της αδρεναλίνης. Οι ερευνητές αποκαλύπτουν

ότι οι αναλύσεις των αποτελεσμάτων έδειξαν ότι μόνο η πρώιμη χορήγηση αδρεναλίνης ενδεχομένως επιδρά θετικά στην επιβίωση. Καταλήγοντας, η έρευνά τους υπερτονίζει την ανάγκη βελτίωσης της ποιότητας της παρεχόμενης καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, βελτίωση που αφορά στο χρόνο, στη χορήγηση φαρμάκων αλλά και στη μετέπειτα φροντίδα υγείας. Προτείνουν τη συγχορήγηση και άλλων φαρμάκων όπως η βαζοπρεσσίνη και οι β-αναστολείς.²⁸

Οι Fukuda et al. (2016) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αδρεναλίνη συσχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης με επιθυμητή νευρολογική έκβαση σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή. Αναφέρουν ότι: 1) οι επαναλαμβανόμενες δόσεις είναι επιζήμιες, 2) η όψιμη χορήγηση μπορεί να αποβεί επιζήμια ακόμη και με μία μόνο δόση και ότι 3) η αδρεναλίνη μπορεί να οδηγήσει μόνο στη μάταιη διάσωση, χωρίς επιθυμητή νευρολογική έκβαση. Θεώρησαν ότι η εξωνοσοκομειακή αναζωογόνηση (και με αδρεναλίνη) καθυστερεί τόσο τη διακομιδή των ασθενών στο νοσοκομείο όσο και τη μετά την αναζωογόνηση φροντίδα, γεγονότα που αποβαίνουν μοιραία. Η θετική επίδραση της χορήγησης αδρεναλίνης παρουσιάστηκε μόνο σε περιπτώσεις όπου έγινε πρώιμα και όπου ο αρχικός ρυθμός ανακοπής ήταν απινιδώσιμος.²³

Οι Fujii et al. (2017) κατέληξαν πως η χορήγηση αδρεναλίνης επιδρά αρνητικά στην

επιβίωση ενός μήνα με επιθυμητή νευρολογική έκβαση. Αναφορικά με την αρνητική επίδραση της αδρεναλίνης, οι ερευνητές συμπέραναν ότι η προσπάθεια ενδοφλέβιας πρόσβασης και χορήγησης αδρεναλίνης μπορεί να ευθύνεται για τυχόν αναποτελεσματικές θωρακικές συμπίεσεις και για ενδεχόμενη καθυστέρηση στην προσέγγιση των θυμάτων και στην εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Ενδεχομένως, η θετική της επίδραση υφίσταται μόνο σε ασθενείς που ο αρχικός τους ρυθμός ανακοπής δεν είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή.²²

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση αδρεναλίνης ενδοφλεβίως βοηθά στην ταχεία επανάκτηση της συστηματικής κυκλοφορίας. Η αποτελεσματικότητα της αδρεναλίνης εξαρτάται από το χρόνο που αυτή γίνεται (όσο γρηγορότερα τόσο καλύτερα), είτε πρόκειται για ενδονοσοκομειακή είτε για εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων αδρεναλίνης ή πολλών φαρμάκων συσχετίζεται αρνητικά με την επιβίωση και την επιθυμητή νευρολογική έκβαση (ενδεχομένως και λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας αναζωογόνησης). Ο συνδυασμός ατροπίνης με αδρεναλίνη στον αλγόριθμο δείχνει να συσχετίζεται θετικά με την επιβίωση μέχρι την εισαγωγή στο νοσοκομείο μόνο σε ασθενείς που ο αρχικός ρυθμός ανακοπής είναι η ασυστολία. Σύμφωνα με τις

τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, άτομα με σωματικό βάρος >82,5kg ίσως να μη λαμβάνουν επαρκή ποσότητα αδρεναλίνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nichol G, Sayra MR, Guerra F, Poole J. Defibrillation for Ventricular fibrillation: A Shocking Update. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(17):1496-1509.
2. Nolan PJ. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation. *Seminars in Neurology* 2017; 37(01):5-12.
3. Παπαστυλιανού Α. Συγκριτική μελέτη αξιολόγησης της επίδρασης συνδυασμού Βαζοπρεσίνης, Αδρεναλίνης και Μεθυλπρεδνιζολόνης στην επιβίωση μετά την καρδιακή ανακοπή. Διδακτορική Διατριβή, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. 2011, σελ.26,28,29,31-33.
4. American Heart Association. Causes of cardiac arrest. Last Reviewed: Mar 31,2017,<https://www.heart.org> πρόσβαση:14/11/2019.
5. Hubner P, Meron G, Kuerciyan I, Weiser C, Wallmueller C, Stoeckl M et al. Neurologic causes of cardiac arrest and outcomes 2014; 47(6):660-667.
6. Perkins DG, Handley JA, Koster WR, Castren M, Smyth AM, Olasveegen Tet al on behalf of the Adult basic life support

- and automated external defibrillation section Collaborators European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. Resuscitation 2015;95:81-99.
7. Soar J, Nolan PJ, Boettiger WB, Perkins DG, Lott C, Carli P et al on behalf of the Adult advanced life support section Collaborators European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 3. Adult advanced life support Resuscitation 2015;95:100-147.
8. Βαλαβάνης Θ, Ευσταθίου Κ. Η χημική ένωση του μήνα: Αδρεναλίνη. Μάιος 2010
<http://195.134.76.37/chemicals/chemicals/adrenaline.htm> πρόσβαση: 12/10/2019.
9. Sneader W. The discovery and synthesis of epinephrine. Drug News Respect 2001;14(8):491-4.
10. Μάρσελος Μ, Μάλαμας Μ. Ιατρική Φαρμακολογία Ι'. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 2003 σελ.207-215.
11. Ταχιάς Φ, Πέτρου Α. Φάρμακα που δρουν στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα. <https://anesthesia.gr>TOMOS24>015PE TROU.pdf> πρόσβαση: 26/9/2019.
12. Shao H, Li CS. Epinephrine in Out-of-hospital Cardiac Arrest: Helpful or Harmful? Chin Med J 2017;130(17):2112-2116.
13. 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 2020;48(2):225-229.
14. Kempton H, Vlok R, Thang C, Melhuish T, White L. Standard dose epinephrine versus placebo in out of hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med 2019;37(3):511-517.
15. Yano T, Kawana R, Yamauchi K, Endo G, Nagamine Y. The Additive Effect of Atropine Sulfate during Cardiopulmonary Resuscitation in Out-of-hospital Non-traumatic Cardiac Arrest Patients with Non-shockable Rhythm. Intern Med 2019;58(12):1712-1721.
16. Fothergill RT, Emmerson AC, Iyer R, Lazarus J, Whitbread M, Nolan JP, Quinn T et al. Repeated adrenaline doses and survival from out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2019;138:316-321.
17. Perkins GD, Kenna C, Ji C, Deakin CD, Nolan JP, Quinn T et al. The effects of adrenaline in out of hospital cardiac arrest with shockable and non-shockable rhythms: Findings from the PACA and PARAMEDIC-2 randomised controlled trials. Resuscitation 2019;140:55-63.
18. Funada A, Goto Y, Tada H, Shimajima M, Hayashi K, Kawashiri MA et al. Effects of prehospital epinephrine administration

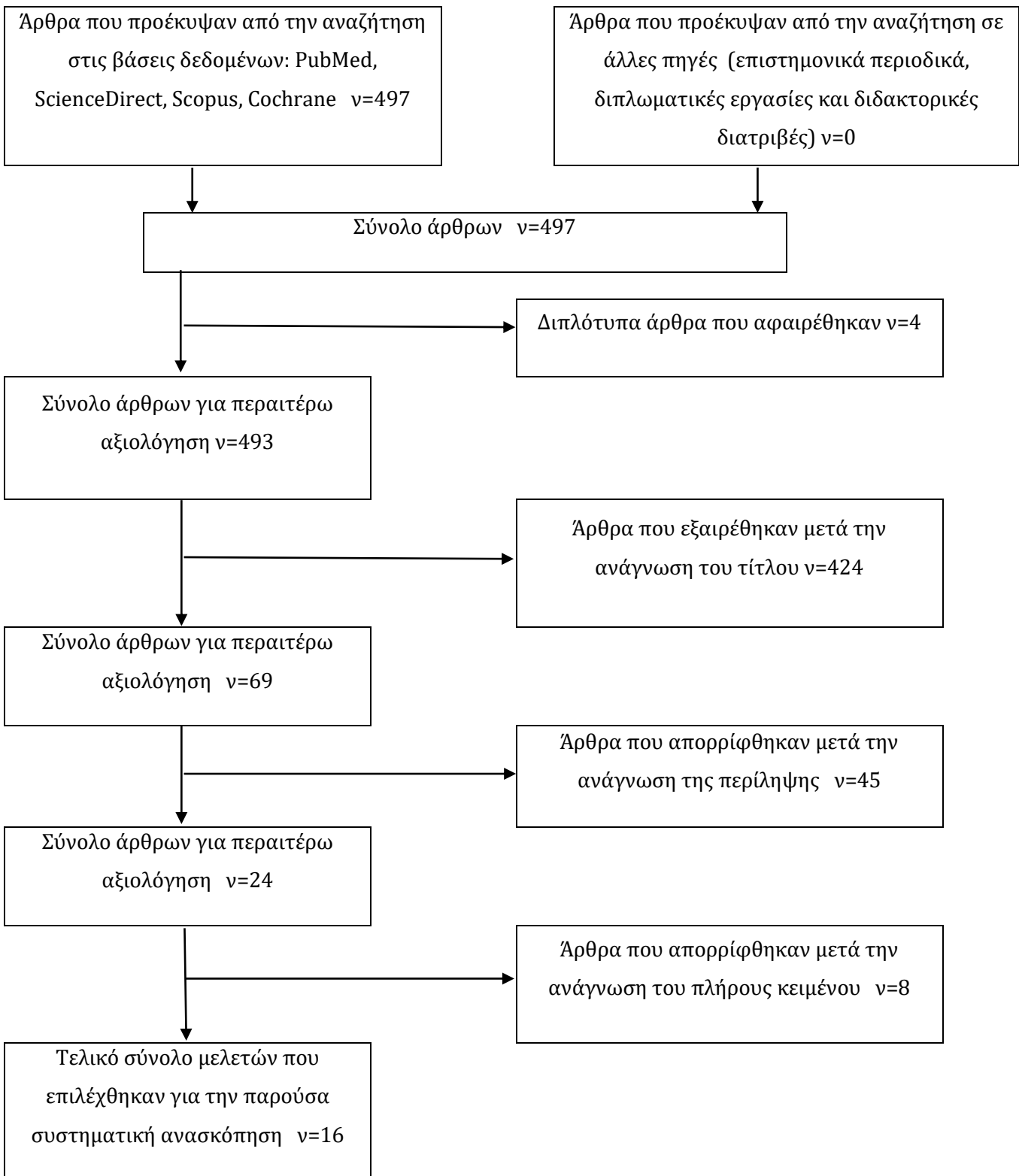
- on neurologically intact survival in bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrest patients with non-shockable rhythm depend on prehospital cardiopulmonary resuscitation duration required to hospital arrival. *Heart Vessels* 2018;33(12):1525-153.
19. Sagisaka R, Tanaka H, Takyn H, Ueta H, Tanaka S. Effects of repeated epinephrine administration and administer timing on witnessed out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med* 2017;35(10):1462-1468.
20. Hubble MW, Tyson C. Impact of Early Vasopressor Administration on Neurological Outcomes after Prolonged Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Prehosp Disaster Med* 2017;32(3):297-304.
21. Ueta H, Tanaka H, Tanaka S, Sagisaka R, Takyu H. Quick epinephrine administration induces favorable neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med* 2017;35(5):676-680.
22. Fujii T, Kitamura T, Kajino K, Kiyahara K, Nishiyama C, Niushiuchi T et al. Prehospital intravenous access for survival from out-of-hospital cardiac arrest: propensity score matched analysis from a population based cohort study in Osaka, Japan *BMJ Open* 2017;7(1)e015055.
23. Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Matsubara T, Gunshin M, Kondo Y, Yahasi N. Effects of prehospital epinephrine on out-of-hospital cardiac arrest data registry in Japan, 2011-2012. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(10):1255-1264.
24. Snipelisky D, Ray J, Matcha G, Roy A, Dumitrascu A, Harris D et al. Descriptive Analysis of Medication Administration During Inpatient Cardiopulmonary Arrest Resuscitation (from the Mayo Registry for Telemetry Efficacy in Arrest Study). *Am J Cardiol* 2016;117(10):1610-1615.
25. Wang CH, Huang CH, Chang WT, Tsai MS, Yu PH, Wu YM et al. The influences of adrenaline and dosage on outcomes of adult in-hospital cardiac arrest: A retrospective cohort study. *Resuscitation* 2016;103:125-130.
26. Tanaka H, Takyu H, Sagisaka R, Ueta H, Shirakawa T, Kinoshi T et al. Favorable neurological outcomes by early epinephrine administration within 19 minutes after EMS call for out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med* 2016;34(12):2284-2290.
27. Ewy GA, Bobrow BJ, Chikani V, Sanders AB, Otto CW, Spaite DW et al. The time dependent association of adrenaline administration and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;96:180-5.



28. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Daviaud F et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitation patients? *J Am Coll Cardiol* 2014 9;64(22):2360-7.
29. 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;348:g3028.
30. 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;85(3):350-8.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Διάγραμμα 1. Διαδικασία επιλογής άρθρων ανασκόπησης



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ανάλυση ερευνών για την αποτελεσματικότητα της αδρεναλίνης κατά την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΚΑΙ ΧΩΡΑ	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΥΛΙΚΟ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Yano et al., 2019, Ιαπωνία ¹⁵	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης.	N=367 ασθενείς από τα ιατρικά αρχεία νοσοκομείου της Ιαπωνίας.	Η προσθήκη ατροπίνης (έως 2mg) μαζί με την αδρεναλίνη βοηθά στην επιβίωση μέχρι την εισαγωγή στο νοσοκομείο σε μη απινιδώσιμους ρυθμούς (p<0.01).
Forthergill et al., 2019, Ηνωμένο Βασίλειο ¹⁶	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης.	N= 3.151 ασθενείς από την υπηρεσία ασθενοφόρων του Λονδίνου.	Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις αδρεναλίνης σχετίζονται με χαμηλά ποσοστά επιβίωσης (p<0.001).
Perkins et al., 2019, Ηνωμένο Βασίλειο και Αυστραλία ¹⁷	Δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. (PARAMEDIC-2 και PACA)	N=7.848 ασθενείς από πέντε υπηρεσίες ασθενοφόρων, Ηνωμένου Βασιλείου και Αυστραλίας.	Η επίδραση της αδρεναλίνης, σε σχέση με χορήγηση placebo, στην επανάκτηση της συστηματικής κυκλοφορίας ήταν μεγαλύτερη για ασθενείς με μη απινιδώσιμο αρχικό ρυθμό ανακοπής (OR:6,5) από ότι σε ασθενείς με απινιδώσιμο ρυθμό (OR:2,3) και επιδρούσε μάλλον θετικά στη μακροχρόνια επιβίωση με επιθυμητή νευρολογική έκβαση.
Funada et al., 2018, Ιαπωνία ¹⁸	Μελέτη παρατήρησης.	N=118.394 ασθενείς, από το Γραφείο Διαχείρισης Πυρκαγιάς και Καταστροφών της Ιαπωνίας.	Ο μικρός χρόνος (<19 λεπτά) αρχικής χορήγησης της αδρεναλίνης στην ανακοπή, συνδεόταν με καλύτερη νευρολογική έκβαση (p<0,05).
Sagisaka et al., 2017, Ιαπωνία ¹⁹	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης πληθυσμού.	N=11.876 ασθενείς από τη βάση δεδομένων Utstein style της Ιαπωνίας.	Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις αδρεναλίνης, συνδέονταν με επιθυμητή νευρολογική έκβαση, όταν αυτές γίνονταν εντός 20 λεπτών (Adj.OR:3.54).

Hubble et al., 2017, ΗΠΑ ²⁰	Αναδρομική μελέτη	N=2.100 ασθενείς, από την Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων της Ατλάντα, την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (Ντάλλας), το Emory University Department of Emergency Medicine (Ατλάντα) και το Prehospital Medical Information System της Βόρειας Καρολίνα.	Οι πιθανότητες επιθυμητής νευρολογικής έκβασης μειώνονταν κατά 10% για κάθε λεπτό καθυστέρησης χορήγησης αγγειοσυσπαστικών (p<0,01).
Ueta et al., 2017, Ιαπωνία ²¹	Αναδρομική μελέτη κοόρτης.	N=13.326 από την Utstein style βάση δεδομένων της Ιαπωνίας.	Η χορήγηση αδρεναλίνης εντός 8 έως 16 λεπτών από την ανακοπή, επιτυγχάνει καλύτερη νευρολογική έκβαση (OR:2.66) και επιστροφή της κυκλοφορίας (OR:2.00).
Fujii et al., 2017, Ιαπωνία ²²	Προοπτική μελέτη κοόρτης	N=41.383 ασθενείς από τα ασθενοφόρα της επαρχίας της Οσάκα.	Η ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης συνδέεται αρνητικά με την επιβίωση με επιθυμητή νευρολογική έκβαση σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή (OR:0.76). Η αδρεναλίνη δείχνει να επιδρά θετικά μόνο σε ασθενείς που ο ρυθμός ανακοπής τους δεν είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή (OR:1.52).
Fukuda et al., 2016, Ιαπωνία ²³	Εθνική πληθυσμιακή μελέτη προσαρμοσμένης	N=237.068 ασθενείς Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τρεις πηγές: 119 κέντρα άμεσης	Η χορήγηση αδρεναλίνης σχετίζεται με χειρότερη νευρολογική έκβαση (OR:0.38).

	βαθμολογίας προγνωστικότητας.	βοήθειας, πυροσβεστικά κέντρα και νοσοκομεία της Ιαπωνίας.	
Snipelisky et al., 2016, ΗΠΑ ²⁴	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	N=94 ασθενείς, από τους ηλεκτρονικούς ιατρικούς φακέλους των ασθενών της Mayo Clinic.	Οι διασώστες συχνά χρησιμοποιούσαν φάρμακα που δε συστήνονταν από τις κατευθυντήριες οδηγίες. Αυξημένη διάρκεια και θνητότητα ανευρέθη σε αυτές τις προσπάθειες αναζωογόνησης σε σχέση με την χρήση μόνο αδρεναλίνης (p<0,001).
Wang et al., 2016, Ταϊβάν ²⁵	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης	N=896 ασθενείς, από το γενικό πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Ταϊβάν.	Υψηλότερες και συχνότερες δόσεις αδρεναλίνης σχετίζονταν με δυσμενέστερη έκβαση (OR:0.05). Επιπλέον, άτομα με σωματικό βάρος >82,5kg ίσως να μη λαμβάνουν επαρκή ποσότητα αδρεναλίνης.
Tanaka et al., 2016, Ιαπωνία ²⁶	Εθνική προοπτική πληθυσμιακή μελέτη παρατήρησης	N=119.639 ασθενείς, από την εθνική βάση δεδομένων της Ιαπωνίας..	Η γρήγορη (<19 λεπτών) χορήγηση αδρεναλίνης συνδέεται με καλύτερη νευρολογική έκβαση (Adj.OR:2.49).
Ewy et al., 2015, ΗΠΑ ²⁷	Αναδρομική ανάλυση προοπτικά συλλεγμένων στοιχείων	N=3.469 ασθενείς, από κρατική βάση δεδομένων καρδιακής ανάνηψης των ΗΠΑ.	Η επιβίωση μέχρι το εξιτήριο, σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ανακοπή, ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς που χορηγήθηκε αδρεναλίνη πρώιμα, εντός 5-10 λεπτών (ειδικά σε απινιδώσιμο ρυθμό ανακοπής) ενώ οι πιθανότητες μειώνονταν σημαντικά για κάθε λεπτό μη χορήγησης (OR:0.94).
Dumas et al., 2014, Γαλλία ²⁸	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	N= 1.556 ασθενείς, από μεγάλο καρδιολογικό	Η προνοσοκομειακή χορήγηση αδρεναλίνης συνδέθηκε με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης και επιθυμητής

		κέντρο του Παρισιού.	νευρολογικής έκβασης (p<0,001).
Donnino et al., 2014, ΗΠΑ ²⁹	Αναδρομική ανάλυση προοπτικά συλλεγμένων στοιχείων	N=25.095 ασθενείς, από τη βάση δεδομένων Get With The Guidelines-Resuscitation.	Η ταχύτερη χορήγηση αδρεναλίνης ενδοφλεβίως σχετιζόταν με υψηλότερα ποσοστά ανάκτησης της συστηματικής κυκλοφορίας και επιβίωσης με επιθυμητή νευρολογική έκβαση (p<0,001).
Warren et al., et al., et al., 2014, ΗΠΑ ³⁰	Αναδρομική ανάλυση προοπτικά συλλεγμένων στοιχείων	N=20.909 ασθενείς από 505 νοσοκομεία των ΗΠΑ (βάση δεδομένων Get With The Guidelines-Resuscitation)	Συντομότερες (κάθε 4-5 λεπτά) χορηγήσεις αδρεναλίνης, συνδέονταν με αυξημένα ποσοστά επιβίωσης (OR:1.41).