



Gough and Nolan *Critical Care* (2018) 22:139
<https://doi.org/10.1186/s13054-018-2058-1>

Critical Care

REVIEW

Open Access

The role of adrenaline in cardiopulmonary resuscitation



Christopher J. R. Gough¹ and Jerry P. Nolan^{1,2*} 

Роль адреналина в сердечно-легочной реанимации

Перевод В.С. Гороховского



Вступление.

Адреналин был включен в реанимационные протоколы в 1960-х годах, и, считается что он за счет увеличения коронарного и церебрального перфузионного давления он увеличивает шансы на восстановление сердцебиения (восстановления спонтанного кровообращения -ВСК) и улучшение долговременных неврологических исходов. Но нет данных на людях, которые смогли бы показать, что долговременные неврологические исходы улучшились при введении адреналина во время остановки сердца. Несколько исследований выявили связь между введением адреналина и ухудшением неврологических исходов, но врем они были ошибочны, вследствие необъективности показаний к введению адреналина (больные с длительной остановкой сердца с большей степенью вероятности получали адреналин и имели более высокую вероятность плохого исхода)

Данный обзор обобщает показания к использованию адреналина, значимые работы, имеющиеся на сегодняшний день и продолжающиеся исследования.

Почему адреналин используется при остановки сердца и почему он может быть вреден?

В течение многих лет адреналин был ключевым компонентом продвинутого поддержания жизни. Его механизм действия реализуется через стимуляцию α_1 -адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов и вазоконстрикцию. Это увеличивает аортальное диастолическое давление, с последующим увеличением коронарного перфузионного давления (КПД) и церебрального перфузионного давления (ЦПД). КПД тесно связано с восстановлением спонтанного кровообращения [1].

Но при увеличении глобального церебрального и коронарного кровотока на фоне введения адреналина, микроциркуляторный кровоток может снижаться. И при восстановлении спонтанного кровообращения, чрезмерная плазменная концентрация адреналина может вызывать тахикардию (с повышением потребности в кислороде) и аритмии, включая желудочковые тахикардии и фибрилляцию желудочков.

Исследования на животных.



Исследование на 36 свиньях, которые были рандомизированы на группу животных, получивших одну дозу адреналина, две дозы адреналина (20 или 30 мкг/кг) и на группу, получивших плацебо, показало увеличение АД и ЦПД (церебральное перфузионное давление) в группах адреналина [2]. Но показатели SpO₂ и церебральной оксиметрии в этих группах были ниже, чем в группе плацебо, что опосредуется снижением органной и церебральной перфузии. Исследование на 6 свиньях, которым измеряли церебральное, коронарное и аортальное давление и кровотоков выявило, что введение адреналина 40 мкг/кг внутривенно значительно увеличивает среднее аортальное давление (29 ± 5 против 42 ± 12 мм рт.ст., $p = 0,01$) и коронарное перфузионное давление (12 ± 5 против 22 ± 10 мм рт.ст., $p = 0,01$), но при этом общий коронарный кровоток снижался (29 ± 15 vs $14 \pm 7,0$ мл/мин, $p = 0,03$) [3].

У 10 свиней, которые были рандомизированы на группу, получивших во время сердечно-легочной реанимации адреналин (30 мкг/кг) и вазопрессин (0,4 ед/кг) микроциркуляция была оценена методом ортогональной поляризации [4]. В группе вазопрессина в постреанимационном периоде микроциркуляторный кровоток и церебральное напряжение кислорода были выше, а церебральное напряжение углекислого газа ниже в сравнении с группой адреналина.

В другом исследовании у 4 из 5 свиней измеряли церебральный кровоток (визуализационная оценка микроциркуляции) церебральное напряжение кислорода и углекислого газа. У животных, которым вводили болюс адреналина (30 мкг/кг) отмечалось достижение более высокого уровня аортального давления во время СЛР, чем у животных, которым вводили плацебо ($p < 0,05$), но у них были меньшие значения церебрального напряжения кислорода и более высокие показатели церебрального напряжения углекислого газа в постреанимационном периоде ($p < 0,01$) [5]. Микроциркуляторный кровоток в постреанимационном периоде в группе адреналина был ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,01$). Подобные результаты также наблюдались в другом исследовании, где 15 свиней подвергались пятиминутной фибрилляции желудочков и пятиминутной компрессии грудной клетки перед электрической дефибрилляцией [6]. Микроциркуляторный кровоток оценивался в сублингвальной слизистой через равные интервалы времени, также фиксировалось ЦПД. 6 свиней получили 1 мг адреналина после одной минуты компрессий грудной



клетки. Введение адреналина сопровождалось уменьшением микроциркуляторного кровотока ($p < 0,05$), которое персистировало в течение нескольких минут.

В еще одном исследовании поросята были рандомизированы на группу, получающих вазопрессин и группу, где вводили вазопрессин и адреналин, при этом адреналин вводили болюсно 20 мкг/кг с последующей инфузией 10 мкг/кг/мин [7]. В группе адреналин + вазопрессин среднее артериальное давление во время СЛР было более высокое, но в постреанимационном периоде ЦПД был в числовом выражении на 36% ниже, хотя и без статистической достоверности ($p = 0,06$). Нейрональное повреждение и повреждение ГЭБ были больше в группе адреналина.

В исследовании на 20 собаках проводилось измерение коронарного, церебрального и почечного кровотока и были взяты пробы ткани сердца на содержание лактата и миокардиального аденозин 5'-трифосфата [8]. Собаки были рандомизированы на 2 группы – в одной проводилась только СЛР, во второй также вводился адреналин (1 мг болюс, затем 0,2 мг/мин). В группе адреналина был выше миокардиальный кровоток (48 ± 11 против 21 ± 4 мл/мин/100 г, $p < 0,05$), но ниже почечный кровоток (1 ± 0 против 74 ± 23 мл/мин/100 г, $p < 0,01$). Не отмечено достоверной разницы по содержанию АТФ, но в группе адреналина концентрация лактата в эпикардии была выше $6,3 \pm 0,6$ против $4,2 \pm 0,6$ нмоль/мг, $p < 0,05$, с подъемом от базального уровня на $5,6 \pm 0,5$ против $3,8 \pm 0,5$ нмоль/мг, $p < 0,05$). Более высокий уровень лактата, связанный с введением адреналина отражает как увеличение потребления миокардом кислорода, так и стимуляцию гликолиза.

Влияние на церебральный кровоток болюса адреналина в сравнении с инфузией изучалось в исследовании на 24 свиньях, которые были рандомизированы на две группы: болюсы адреналина каждые три минуты (20 мкг/кг) и болюс адреналина (20 мкг/кг) с последующей инфузией 10 мкг/кг/мин. Церебральный мониторинг мониторировался постоянно. Болюс адреналина сопровождался транзиторным увеличением церебрального кровотока, в то время как инфузия адреналина приводила к более выраженному увеличению церебрального кровотока в целом $p < 0,01$) [9].

Таким образом, адреналин увеличивает среднее аортальное давление, но его влияние на коронарный и церебральный кровоток является противоречивым. Во многих случаях адреналин уменьшает микроциркуляторное кровообращение, даже если общий кровоток органов либо увеличен, либо неизменен. Различные методы,



используемые для мониторинга мозгового кровотока, могут способствовать различиям в результатах.

Исследования на людях.

В одном раннем исследовании 100 пациентов, для обеспечения постоянного мониторинга давления, во время остановки сердца были катетеризированы правое предсердие через подключичную вену и дуга аорты через бедренную артерию [1]. У 21 больного было восстановление спонтанного кровообращения. У пациентов с ВСК максимальное ЦПД было значительно выше, и ни у одного больного с максимальным ЦПД менее 15 мм рт.ст не произошло ВСК.

Исследование регионарной церебральной оксигенации (rSO₂), измеренное с помощью спектроскопии около-инфракрасного диапазона (NIRS - near-infrared spectroscopy) у 36 пациентов с остановкой сердца в стационаре, изучало rSO₂ в течение 5 минут до и после введения адреналина в 89 случаях [10]. Следует отметить, что 66,7% пациентов получали только одну дозу адреналина. В 56 случаях введения адреналина был измерен rSO₂, 33 случая введения адреналина были исключены, так как им предшествовала доза препарата, введенная в пятиминутном окне. Среднее значение rSO₂ возрастало на 1,4% через 5 минут после введения адреналина (95% ДИ 0,41–2,40%, $p = 0,006$). Но средний rSO₂ был уже за минуту до введения препарата на 0,88% и адреналин этот тренд существенно не изменил ($p = 0,583$). Является ли NIRS достаточно чувствительным и надежным методом для выявления изменений в регионарной церебральной оксигенации, связанной с адреналином, еще предстоит установить [11].

Во время остановки сердца может наблюдаться переход одного ритма в другой, например БЭА переходит в ФЖ, что в свою очередь увеличивает вероятность ВСК. В исследовании Осло, проведенном на 174 больных с внебольничной остановкой сердца, первичный ритм в виде БЭА, после введения адреналина с достоверно большей вероятностью переходил в другой ритм (коэффициент соотношения = 1,6, $p < 0,001$) [12]. Хотя степень конверсии от БЭА к ВСК достоверно увеличилась в группе адреналина, степень перехода от ВСК к ЖТ/ФЖ и от ВСК к БЭА также увеличилась (параметр регрессии 0,3, $p < 0,01$ и 1,07, $p < 0,01$ соответственно).

Таким образом, адреналин увеличивает ЦПД, и это связано с более высоким уровнем ВСК. Тем не менее, адреналин также увеличивает нестабильность и, хотя он



увеличивает вероятность ВСК, он также повышает риск развития аритмий, включая ФЖ.

Анализ предрасположенности.

Несколько исследований из Японии изучали взаимосвязь между введением адреналина и краткосрочными и долгосрочными исходами. Эти исследования были подвержены значительным погрешностям (например, больные, которые были успешно реанимированы за короткий период имели значительно меньшую вероятность получения адреналина) и в них использовались различные статистические методы, чтобы уменьшить ошибку. Одной из таких методик является анализ предрасположенности; этот метод используется, когда две группы больных имеют разные характеристик, для объяснения наблюдаемых различий. Рассчитывается балл, который представляет собой вероятность того, что пациент получит соответствующее интересам исследования лечение, на основе характеристик пациента, лечащего врача и окружающей среды [13, 14]. Во многих обсервационных исследованиях по лечению внебольничной остановки сердца, таких как исследования, проведенные в общенациональном реестре внебольничной остановки сердца в Японии, используется сопоставление баллов предрасположенности, что создает две группы участников исследования - одна группу, которая получила лечение, находящееся в зоне интереса, а другая – нет. Такой подход имеет ряд ограничений. Во-первых, могут быть скорректированы только измеренные характеристики, поэтому любые не измеряемые факторы, влияющие на выбор или результат лечения, не будут корректироваться. Во-вторых, качество используемой модели предрасположенности повлияет на ее результаты, а также размер и качество включенных данных. Данные наблюдений не могут установить причинно-следственные связи или результаты лечения, но при адекватном применении и достаточном размере выборки могут дать оценку ожидаемого эффекта вмешательства.

Клинические обсервационные исследования, включая системные обзоры и мета-анализы.

Среди 417188 больных с внебольничной остановкой сердца по данным национального реестра Японии в период 2005 – 2008 годов, восстановление спонтанного кровообращения до госпитализации в стационар достигнуто у 18,5% из



15030 больных, которым вводили адреналин и у 5,7% 402158 больных, которым не вводили препарат. ($p < 0,001$; нескорректированное отношение шансов (ОШ) 3,75; 95% ДИ 3,59–3,91; таблица 1) [15]. После сравнения предрасположенности скорректированный коэффициент шансов (сОШ) для ВСК составил 2,51 (95% ДИ 2,24–2,80). Хотя необработанные данные указывают на более высокий показатель выживаемости в течение одного месяца у лиц, получающих адреналин, после сравнения предрасположенности сОШ для выживания в течение одного месяца было 0,54 (95% ДИ 0,43–0,68), а для выживания с адекватным неврологическим восстановлением (Уровень церебрального перфоманса 1–2) значение сОШ составляло 0,21 (95% ДИ 0,10–0,44). Эти данные свидетельствуют, что у больных, получивших адреналин, повышается догоспитальная выживаемость, но долгосрочные исходы были лучше у пациентов, которым адреналин не использовали.

Другой анализ Японского общенационального реестра внебольничной остановки сердца, с использованием другого периода (2007 и 2010 гг.), показал, что среди пациентов, получавших адреналин, показатель ВСК без коррекции был выше у пациентов с исходным недефибриляторным ритмом (18,5 против 5,7%) но ниже при первичном дефибриляторном ритме (21,6 против 28,1%) [16] (таблица 1). Показатели выживаемости без коррекции (через месяц от инцидента или на момент выписки) и коэффициенты выживания с адекватным неврологическим восстановлением (уровень церебрального перфоманса 1–2) были ниже у пациентов, получавших адреналин. Авторы определили 1990 сопоставимых по предрасположенности пар пациентов с начальным дефибриляторным ритмом, получивших адреналин и не получивших и 9058 сопоставимых по склонности пар пациентов с начальным не шоковым ритмом, также получивших и не получивших адреналин. В отличие от исследования Nagihara [15], после сопоставления предрасположенности сОШ для выживания был выше для адреналина как при дефибриляторном ритме (сОШ 1,36, 95% ДИ 1,13–1,63), так и при недефибриляторном ритме (ОШ 1,78, ДИ 1,49–2,13). СОШ для выживания с адекватным неврологическим восстановлением при недефибриляторном ритме (сОШ 1,55, ДИ 0,99–2,41) и при дефибриляторном ритме (сОШ 1,02, ДИ 0,78–1,33) не показывают значимой разницы с адреналином и без него. Nakahara и его коллеги [16] использовали анализ предрасположенности, зависящий от времени, который может объяснить противоречивые результаты их исследования и исследования



Nagihara и соавторов. Зависимый от времени анализ предрасположенности лучше корректирует то, что недавно было описано как «погрешность времени реанимации», когда такие вмешательства как инъекция адреналина, с большей вероятностью будут реализованы, при более длительной остановке сердца и такая ситуация будет связана с худшим исходом [17]

Таблица 1. Данные Реестра внебольничной остановки сердца во всей Японии

Автор	Nagihara	Nakahara	Nakahara
Период	2005-2008	2007-2010	2007-2010
Условия		дефибрилляторный ритм	недефибрилляторный ритм
Общее количество	417188	14943	81136
ВСК с адреналином (не скорректированный)	18,50%	21,60%	18,50%
ВСК без адреналина (не скорректированный)	5,70%	28,10%	5,70%
сОШ (95% ДИ)	3,75 (3,59-3,91) ^a		
Месячная выживаемость с адреналином (не скорректированный)	5,40%	16,50%	3,90%
Месячная выживаемость без адреналина (не скорректированный)	4,70%	28,80%	4,20%
сОШ (95% ДИ)	0,54 (0,43-0,68) ^a	1,34 (1,12-1,60) ^b	1,72 (1,45-2,04) ^b
УЦП 1-2 с адреналином (не скорректированный)	1,40%	6,90%	0,60%
УЦП 1-2 без адреналина (не скорректированный)	2,20%	19,80%	1,50%
сОШ (95% ДИ)	0,21 (0,10-0,44) ^a	1,01 (0,78-1,30) ^b	1,57 (1,04-2,37) ^b

^a Данные с поправкой на предрасположенность

^b Зависящие от времени данные о предрасположенности

Третий анализ Японского национального реестра за период 2009 – 2010 годов идентифицировал 209577 случаев внебольничной остановки сердца [18]. Среди 15492 больных с первичным дефибрилляторным ритмом ВСК, месячная выживаемость и месячная выживаемость с неврологическим восстановлением с УЦП 1 – 2 без применения адреналина составила 27,7% 27,0% и 18,6% и 22,8%, 15,4% и 7,0% при использовании адреналина (для всех показателей $p < 0,001$). У больных с первичным недефибрилляторным ритмом частота ВСК и месячная выживаемость без использования адреналина составила 3,0% и 2,2%, а при



использовании 18,7% и 3,9% соответственно (в обеих группах, $p < 0,001$). Достоверной разницы в неврологических исходах не отмечено. Введение адреналина в течение 20 минут от начала реанимации связано с лучшими показателями выживаемости. Для недефибрилляторных ритмов введение адреналина в течение 10 минут и 10–19 минут от начала СЛР было связано с увеличением месячной выживаемости в (ОР 1,78, 95% ДИ 1,50–2,10 и ОР 1,29, ДИ 1,17–1,43 соответственно).

Задержка введения адреналина была связана с худшими неврологическими исходами через один месяц наблюдения (ОР 0,63, 95% ДИ 0,48–0,80 и ОР 0,49, ДИ 0,32–0,71) для адреналина, вводимого через 10–19 мин и более 19 мин соответственно. Несколько исследований показали, что раннее введение адреналина связано с лучшими результатами по сравнению с более поздним его введением (см. ниже)

Парижское исследование, включавшее всех больных с внебольничной остановкой сердца и с ВСК, которые были госпитализированы в один центр в период между 2000 и 2012 годами, обнаружили, что 17% пациентов, получавших адреналин, имели благоприятный неврологический исход (УЦП 1–2), в то время как у больных не получивших адреналин благоприятное неврологическое восстановление отмечено в 63% [19]. После корректировки данных отмечено, что использование адреналина связано с худшим неврологическим исходом (сОШ для благоприятного неврологического исхода 0,32, 95% ДИ от 0,22 до 0,47), даже с учетом внутрибольничных вмешательств. Хотя авторы предприняли значительные усилия, чтобы учесть привходящие факторы, обсервационный характер этого исследования исключает возможность сделать твердое заключение о причинности. Значение адреналина может быть выведено из исследования в Онтарио, Канада, в котором изучалось влияние внедрения догоспитальной расширенной сердечно-легочной реанимации (ALS) на оптимизированную базовую СЛР в сочетании с автоматической электрической дефибрилляцией (BLS-AED) [20]. Фаза расширенной СЛР включала интубацию трахеи и введение препаратов. Из 4247 больных, включенных в эту фазу, 95,8% получили адреналин. Эти пациенты имели более высокие показатели ВСК (18,0 против 12,9%, $p < 0,001$) и выживаемости до госпитализации (14,6 против 10,9%, $p < 0,001$), но без различий в выживаемости до выписки из стационара (5,1 против 5,0%, $p = 0,83$) [20]. Ограничением этого



исследования является сложность дифференцированной оценки влияния на исход интубации трахеи и введения адреналина. Например, любой положительный эффект адреналина может быть компрометирован вредом, вызванным порочной интубацией трахеи, и наоборот. Определение воздействия отдельных вмешательств, когда они осуществляются в качестве компонентов комплекса мероприятий, является сложной задачей.

Недавний систематический обзор и метаанализ, включающий 13 обсервационных исследований и одно рандомизированное контролируемое исследование с участием 655 653 пациентов с внебольничной остановкой сердца, выявил, что введение адреналина на догоспитальном этапе было связано с увеличением ВСК (ОШ 2,84, 95% ДИ 2,28–3,54, $p < 0,001$), но также было связано и с повышением риска плохого неврологического исхода при выписке из стационара (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,31–0,84, $p < 0,01$), не влияя на выживаемость в течение одного месяца (рис. 1 и 2) [21].

Таким образом, эти данные позволяют предположить, что адреналин увеличивает частоту ВСК, но может оказывать неблагоприятное влияние на общую выживаемость, особенно выживаемость с адекватным неврологическим восстановлением. По-видимому, оптимальное соотношение польза/риск адреналина отмечается у при остановке сердца с исходным недефибриляторным ритмом.

Адреналиновый «хронометраж»

Анализ 25095 случаев внутрибольничной остановки сердца у взрослых с исходным недефибриляторным ритмом по данным американского национального регистра сердечно-легочной реанимации (АНА GWTC-R - American Heart Association «Get with the Guidelines-Resuscitation») между 2000 и 2009 гг. выявил связь между выживанием и временем введения адреналина [22]. Время до введения адреналина анализировали с 3-минутными интервалами, при этом показатель выживаемости до выписки из стационара составлял 1,0 при введении препарата в течение 1-3 минут в качестве контрольной группы. Скорректированное отношение шансов выживаемости до выписки из стационара составлял 0,91 (95% ДИ 0,82–1,00, $p = 0,055$) при введении препарата в течение 4–6 мин, 0,74 (95% ДИ 0,63–0,88, $p < 0,001$) - в течение 7–9 мин и 0,63 (95 % ДИ 0,52–0,76, $p < 0,001$) - в течение более 9 мин. Для хорошего неврологического выживания результаты были одинаковыми.

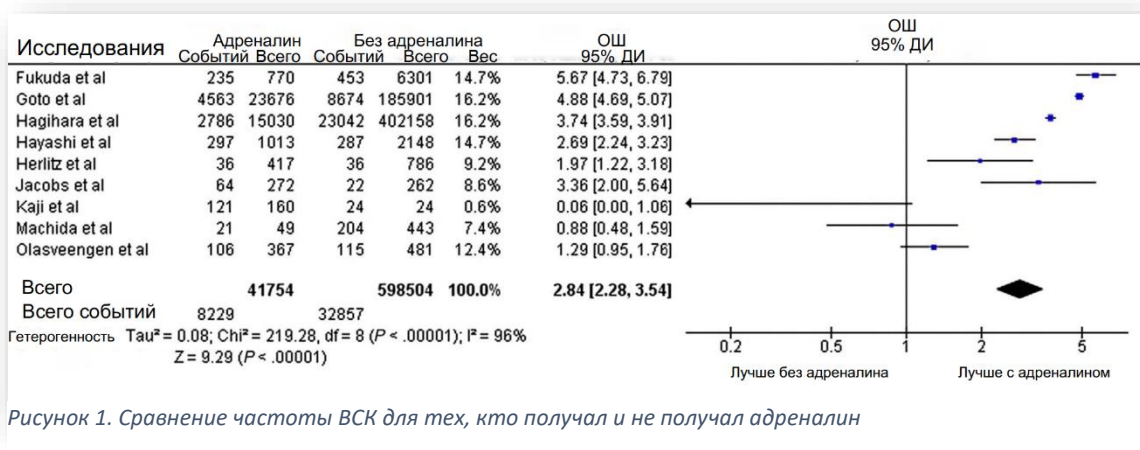


Рисунок 1. Сравнение частоты ВСК для тех, кто получал и не получал адреналин

Другой анализ реестра АНА GWTC-R включал пациентов с начальным дефибрилляторным ритмом, которые были дефибриллированы в течение 2 минут после остановки сердца и у них после разряда сохранялся дефибрилляторный ритм [23]. Авторы сосредоточились на пациентах, которым вводили адреналин в течение 2 минут после первой дефибрилляции, что противоречит рекомендациям Американской ассоциации сердца и Европейского совета реанимации (эти организации рекомендуют введение адреналина только после второго или третьего разрядов, соответственно). Из 2978 больных, 1510 получили адреналин через 2 минуты после разряда, и эта интервенция была связана со снижением шансов на выживание (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,59–0,82, $p < 0,001$). Раннее введение адреналина также было связано со снижением частоты ВСК (OR 0,71, 95% ДИ 0,60–0,83, $p < 0,001$) и снижением частоты благоприятных исходов (OR 0,69, 95% ДИ 0,58–0,83, $p < 0,001$). Наряду с потенциальным снижением мозгового и коронарного микроциркуляционного кровотока, свой вклад привносит и увеличение потребности миокарда в кислороде, связанное с адреналином, что может быть особенно вредным в первые несколько минут после ФЖ. Дальнейший анализ реестра АНА GWTC-R оценил влияние на исход времени введения адреналина среди детей до 18 лет при внебольничной остановке сердца и первичном недефибрилляторном ритме. Среди 1558 детей, 31,3% дожили до выписки из стационара. Хотя среднее время до введения первой дозы адреналина составляло 1 минуту (межквартильный интервал 0–4), мультивариационный анализ выявил, что более длительная задержка введения адреналина было связано с более низкой степенью выживания до выписки с отношением риска (OR) 0,95 на каждую минуту задержки. (95% ДИ 0,93–0,99), а также более низкой степенью выживания с благоприятным неврологическим



исходом, ОР 0,95 на каждую минуту задержки (95% ДИ 0,91–0,99). Дети, у которых время введения адреналина было более 5 минут, имели меньшую степень выживания до выписки по сравнению с теми, кто получал адреналин в течение 5 минут (21,0 против 33,1%, ОР 0,75, 95% ДИ 0,60–0,93, $p = 0,01$).

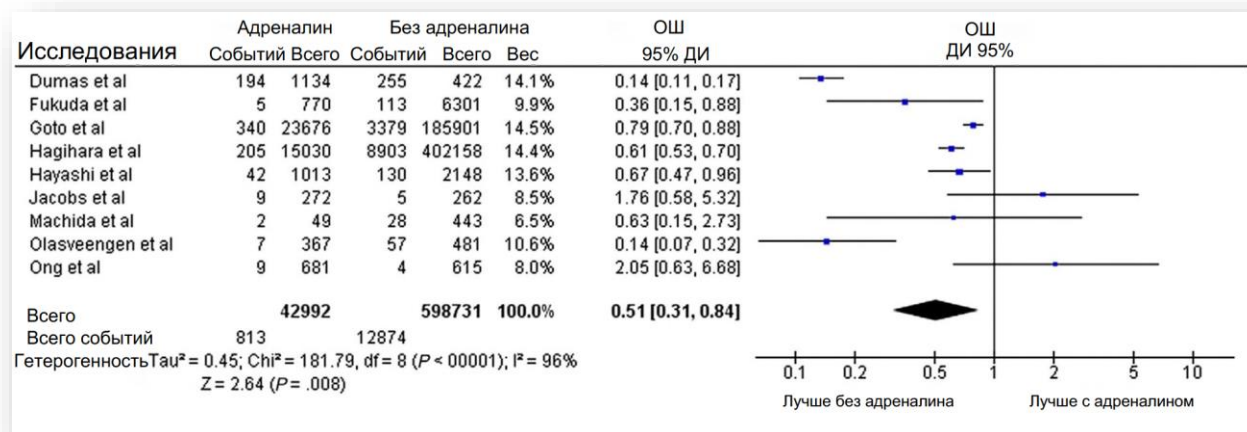


Рисунок 2. Сравнение частоты благоприятного неврологического исхода (УЦП 1–2) для тех, кто получал и не получал адреналин

Другой анализ общенационального реестра Японии в период с 2008 по 2012 год включал 119 639 пациентов с внебольничной остановкой сердца при свидетелях [25]. 20 420 пациентов, получавших адреналин, были разделены на четыре группы в зависимости от времени введения адреналина: раннее введение (5–18 мин), промежуточное введение (19–23 мин), позднее введение (24–29 мин) и очень позднее введение (30–62 мин). Множественный логистический регрессионный анализ и скорректированное отношение шансов были проведены для таких показателей как ВСК и благоприятное неврологическое восстановление (УЦП 1 – 2) через месяц от реанимации. В целом, в группе адреналина был более высокий показатель ВСК (18 против 9,4%), но более низкий показатель УЦП 1–2 (2,9 против 5,2%). По сравнению с поздней группой, СРС 1–2 была самой высокой в ранней группе введения (ОР 2,49, 95% ДИ 1,90–3,27), за которой следовала промежуточная группа (ОР 1,53, 95% ДИ 1,14–2,05); очень поздняя группа адреналина имела худшие неврологические исходы (по сравнению с поздней группой: ОР 0,71, 95% ДИ 0,47–1,08).

Еще одно исследование показало, что раннее введение адреналина при реанимации является редкостью. В обзоре литературы, где время введения адреналина отмечалось у 7617 больных, среднее время до первого введения препарата любым путем составило 17,7 минут [26]. В исследовании из США указывается сходные цифры - среднее время до введения адреналина составило 14,3 минуты, в то время



как при раннем введении препарата (до 10 минут) приводит к более частому ВСК (32,9 против 23,4%, ОШ 1,59, 95% ДИ 1,07–2,38), хотя существенной разницы в выживаемости до выписки не было [27].

Таким образом, более раннее применение адреналина связано с лучшими результатами, чем более позднее использование адреналина, но у пациентов с начальным дефибрилляторным ритмом введение адреналина в течение 2 минут после первого разряда может быть вредным.

Дозы адреналина.

Оптимальная доза адреналина остается неизвестной. Мета-анализ 6 рандомизированных контролируемых исследований сравнил стандартные дозы адреналина (1 мг; СДА) с высокими дозами (> 1 мг, ВДА) и показал, что СДА имеют меньшие шансы для ВСК (ОР 0,85, 95% ДИ 0,75–0,97, $p = 0,02$) (рис. 3) и меньшие показатели выживаемости до госпитализации (ОР 0,87, 95% ДИ 0,76–1,00, $p = 0,049$). Тем не менее, не было различий в выживаемости до выписки (ОР 1,04, 95% ДИ 0,76–1,42; Рис. 4) или в неврологически благоприятной выживаемости (ОР 1,20, 95% ДИ 0,74–1,96) [28].

Недавнее исследование 2255 больных с нетравматической внебольничной остановкой сердца сравнило разные дозы адреналина. Первоначально 1 мг адреналина вводился на 4 минуте и дальнейшие дозы, вводились каждые 2 минуты при недифибрилляторном ритме и каждые 8 минут при дефибрилляторном [29]. На период исследования 0,5 мг адреналина вводился на 4 и 8 минуте и в последующем каждые 2 минуты при недифибрилляторном ритме и каждые 8 минут при дефибрилляторном. Хотя средняя доза адреналина на одного больного и снижалась в течение исследования, не было различий в выживаемости до выписки из стационара или в благоприятном неврологическом исходе как в группах с дефибрилляторным

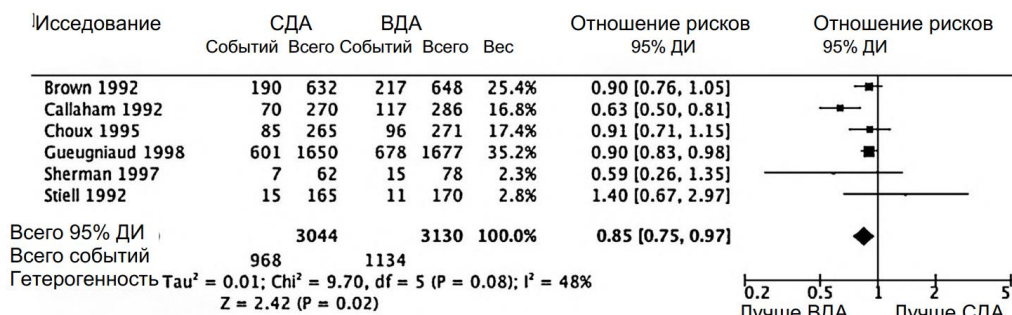


Рисунок 3. Сравнение ВСК для тех, кто получил высокие дозы адреналина (ВДА) по сравнению со стандартной дозой адреналина (СДА)

дефибрилляторными ритмами.

Интервал введения адреналина

Обзор 20909 случаев внутрибольничной остановки сердца по данным АНА GWTC-R определил средний интервал дозирования адреналина как время между первой дозой адреналина и конечной точкой реанимации, разделенное на общее количество доз адреналина, полученных после первой дозы [30]. По сравнению со средним интервалом дозирования от 4 до <5 мин на дозу, выживаемость до выписки из стационара была выше у пациентов с более длительными интервалами между введениями: сОШ 1,41 (95% ДИ 1,12–1,78) для 6–7 мин/доза; ОР 1,30 (95% ДИ 1,02–1,65) от 7 до <8 мин/доза; ОР 1,79 (95% ДИ 1,38–2,32) в течение 8–9 мин/доза; ОР 2,17 (95% ДИ 1,62–2,92) от 9 до <10 мин/доза. В гораздо меньшем одноцентровом исследовании 896 случаев внутрибольничной остановки сердца на Тайване также обнаружена связь между более короткими интервалами введения адреналина и худшим исходом [31]. Анализ 1630 случаев внутрибольничной остановки сердца среди детей в том же реестре классифицировал средние интервалы между введениями как 1–5 мин, от 5 до <8 мин и от 8 до <10 мин на дозу [32]. По сравнению с референсным показателем 1–5 мин/доза, сОШ выживаемости до выписки из стационара составляла 1,81 (95% ДИ 1,26–2,59) для 5–8 мин/доза, и 2,64 (95% ДИ 1,53–4,55) для 8 до <10 мин/доза.



Таким образом, несмотря на то, что высокие дозы адреналина не имели положительного эффекта по сравнению со стандартными дозами адреналина, более высокая выживаемость до выписки из стационара была связана с более длительными интервалами между введением адреналина.

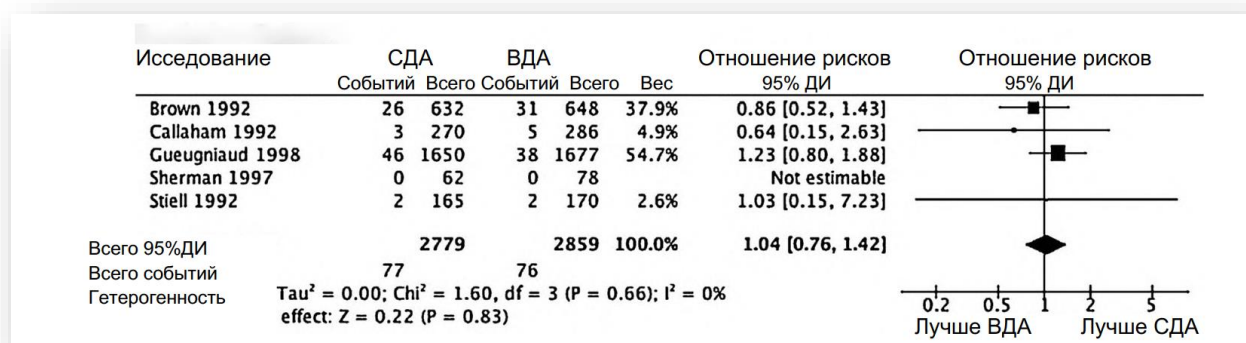


Рисунок 4. Сравнение выживаемости с выпиской из стационара для тех, кто получил высокие дозы адреналина (ВДА) по сравнению со стандартной дозой адреналина (СДА)

Рандомизированные клинические контролируемые исследования.

В исследовании, проведенном в Норвегии, 851 больных с внебольничной остановкой сердца были рандомизированы на две группы. В первой группе приводилась расширенная сердечно-легочная реанимация с обеспечением в/в доступа и введением лекарственных препаратов (в/в группа), либо расширенная сердечно-легочная реанимация с отсрочкой установки сосудистого доступа до 5 минут после ВСК (без в/в группа) [33]. 80% пациентов из в/в-группы получали во время реанимации адреналин. Среди 286 случаев первично дефибрилляторного ритма не было достоверной разницы между группами по таким показателям как ВСК, госпитализация в ОРИТ, или доживание до выписки. У 565 пациентов с исходным недефибрилляторным ритмом (асистолия или беспульсовая электрическая активность (БЭА)) пациенты в/в-группы имели более высокие показатели ВСК (29 против 11%, $p < 0,001$) и выживаемости до поступления в ОРИТ (19 против 10%, $p = 0,003$), но выживаемость до выписки из стационара была сопоставимой в обеих группах (2 против 3%, $p = 0,65$).

В последующем анализе этого исследования сравнивались результаты для пациентов, фактически получающих адреналин, с пациентами, не получающими адреналин [34]. Пациенты, получавшие адреналин, имели более высокую частоту доживания до госпитализации (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,9–3,4), но более низкую выживаемость до выписки из стационара (ОШ 0,5, 95% ДИ 0,3–0,8) и более низкую



частоту выживаемости с благоприятным неврологическим исходом (ОШ 0,4 95% ДИ 0,2–0,7).

Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ из Западной Австралии рандомизировало 534 пациента с расширенной СЛР с адреналином и без него. В группе адреналина был более высокий уровень доживания до госпитализации (25,4 против 13,0%, ОШ 2,3, 95% ДИ 1,4–3,6), но выживаемость до выписки из стационара статистически не различалась между группами (4 против 1,9%, $p = 0,15$). Влияние адреналина на ВСК до госпитализации было особенно выражено при недефибрилляторных ритмах (ОШ 6,9, 95% ДИ 2,6–18,4), чем при дефибрилляторных ритмах (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,2–4,5). За исключением двух пациентов в группе адреналина, все выжившие имели хорошие неврологические результаты (УПЦ 1–2) [35].

Таким образом, эти данные проспективных клинических испытаний позволяют предположить, что адреналин увеличивает частоту ВСК, но не долгосрочное выживание или неврологически благоприятное выживание.

Продолжающиеся исследования.

Недавно закончилось исследование PARAMEDIC-2 1 (Pre-hospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug administration In Cardiac arrest -Догоспитальная оценка роли адреналина: Измерение эффективности введения препаратов при остановке сердца), в которое вошло более 8000 больных. Это индивидуально рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование включало пациентов с внебольничной остановкой сердца, у которых была начата расширенная СЛР, за исключением пациентов с остановкой сердца от анафилаксии или угрожающей жизни астмы, детей в возрасте до 16 лет и беременных.

Адреналин и плацебо готовили в одинаковых шприцах и помещали в предварительно рандомизированные упаковки по десять шприцев. Конечными точками будут выживаемость до 30 дней, выписка из стационара, состояние через 3, 6 и 12 месяцев, качество жизни, связанное со здоровьем, и неврологические исходы при выписке из стационара и через 3 и 6 месяцев [36]. Результаты этого исследования будут опубликованы в 2018 году.



Заключение

Хотя введение адреналина остается одним из наиболее распространенных вмешательств при расширенной СЛР и, вероятно, увеличивает частоту ВСК после остановки сердца, его влияние на отдаленные результаты менее определено. Несколько исследований на животных показывают, что, хотя общий кровоток к жизненно важным органам обычно увеличивается, адреналин может ухудшить микроциркуляцию. Многие клинические наблюдательные исследования подтверждают связь между введением адреналина и худшими отдаленными исходами, тогда как другие показывают связь между ранним введением адреналина и лучшим долгосрочным результатом. В конечном счете, есть надежда, что недавно проведенное крупное РКИ, сравнивающее адреналин с плацебо, обеспечит некоторую ясность в отношении роли адреналина в лечении остановки сердца.



Список литературы

1. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1990;263:1106–13.
2. Hardig BM, Gotberg M, Rundgren M, et al. Physiologic effect of repeated adrenaline (epinephrine) doses during cardiopulmonary resuscitation in the cath lab setting: A randomised porcine study. *Resuscitation*. 2016;101:77–83.
3. Burnett AM, Segal N, Salzman JG, McKnite MS, Frascone RJ. Potential negative effects of epinephrine on carotid blood flow and ET_{CO2} during active compression-decompression CPR utilizing an impedance threshold device. *Resuscitation*. 2012;83:1021–4.
4. Ristagno G, Sun S, Tang W, Castillo C, Weil MH. Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2007;35:2145–9.
5. Ristagno G, Tang W, Huang L, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2009;37:1408–15.
6. Fries M, Weil MH, Chang YT, Castillo C, Tang W. Microcirculation during cardiac arrest and resuscitation. *Crit Care Med*. 2006;34:S454–7.
7. Halvorsen P, Sharma HS, Basu S, Wiklund L. Neural injury after use of vasopressin and adrenaline during porcine cardiopulmonary resuscitation. *Ups J Med Sci*. 2015;120:11–9.
8. Ditchey RV, Lindenfeld J. Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation*. 1988;78:382–9.
9. Johansson J, Gedeberg R, Basu S, Rubertsson S. Increased cortical cerebral blood flow by continuous infusion of adrenaline (epinephrine) during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2003;57:299–307.
10. Deakin CD, Yang J, Nguyen R, et al. Effects of epinephrine on cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation: a prospective cohort study. *Resuscitation*. 2016;109:138–44.
11. Putzer G, Braun P, Strapazzon G, et al. Monitoring of brain oxygenation during hypothermic CPR - a prospective porcine study. *Resuscitation*. 2016;104:1–5.
12. Nordseth T, Olasveengen TM, Kvaloy JT, Wik L, Steen PA, Skogvoll E. Dynamic effects of adrenaline (epinephrine) in out-of-hospital cardiac arrest with initial pulseless electrical activity (PEA). *Resuscitation*. 2012;83:946–52.
13. Haukoos JS, Lewis RJ. The propensity score. *JAMA*. 2015;314:1637–8.
14. Andersen LW, Kurth T. Propensity scores - a brief introduction for resuscitation researchers. *Resuscitation*. 2018;125:66–9.
15. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, Nagata T, Wakata Y, Miyazaki S. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2012;307:1161–8.
16. Nakahara S, Tomio J, Takahashi H, et al. Evaluation of pre-hospital administration of adrenaline (epinephrine) by emergency medical services for patients with out of hospital cardiac arrest in Japan: controlled propensity matched retrospective cohort study. *BMJ*. 2013;347:f6829.
17. Andersen LW, Grossestreuer AV, Donnino MW. “Resuscitation time bias”—a unique challenge for observational cardiac arrest research. *Resuscitation*. 2018;125:79–82.
18. 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;17:R188.
19. Dumas F, Bougouin W, Geri G, et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2360–7.
20. Stiell IG, Wells GA, Field B, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351:647–56.



21. Loomba RS, Nijhawan K, Aggarwal S, Arora RR. Increased return of spontaneous circulation at the expense of neurologic outcomes: Is prehospital epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest really worth it? *J Crit Care.* 2015;30:1376–81.
22. Donnino MW, Saliccioli JD, Howell MD, 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.
23. Andersen LW, Kurth T, Chase M, et al. Early administration of epinephrine (adrenaline) in patients with cardiac arrest with initial shockable rhythm in hospital: propensity score matched analysis. *BMJ.* 2016;353:i1577.
24. Andersen LW, Berg KM, Saindon BZ, et al. Time to epinephrine and survival after pediatric in-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2015;314:802–10.
25. Tanaka H, Takyu H, Sagisaka R, 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;34:2284–90.
26. Rittenberger JC, Bost JE, Menegazzi JJ. Time to give the first medication during resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2006; 70:201–6.
27. Kosciak C, Pinawin A, McGovern H, et al. Rapid epinephrine administration improves early outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84:915–20.
28. Lin S, Callaway CW, Shah PS, et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation.* 2014;85:732–40.
29. Fisk CA, Olsufka M, Yin L, et al. Lower-dose epinephrine administration and out-of-hospital cardiac arrest outcomes. *Resuscitation.* 2018;124:43–8.
30. Warren SA, Huszti E, Bradley SM, et al. Adrenaline (epinephrine) dosing period and survival after in-hospital cardiac arrest: a retrospective review of prospectively collected data. *Resuscitation.* 2014;85:350–8.
31. Wang CH, Huang CH, Chang WT, et al. The influences of adrenaline dosing frequency and dosage on outcomes of adult in-hospital cardiac arrest: A retrospective cohort study. *Resuscitation.* 2016;103:125–30.
32. Hoyme DB, Patel SS, Samson RA, et al. Epinephrine dosing interval and survival outcomes during pediatric in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2017;117:18–23.
33. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302:2222–9.
34. Olasveengen TM, Wik L, Sunde K, Steen PA. Outcome when adrenaline (epinephrine) was actually given vs. not given - post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Resuscitation.* 2012;83:327–32.
35. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation.* 2011;82:1138–43.
36. Perkins GD, Quinn T, Deakin CD, et al. Pre-hospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug administration In Cardiac arrest (PARAMEDIC-2): trial protocol. *Resuscitation.* 2016;108:75–81.