



Farmakoterapie během kardiopulmonální resuscitace

Andreas Krüger

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Zástava oběhu je extrémně závažný stav, kdy pouze rychlý a kvalitně provedený zásah dalších osob může vést k záchraně života. Postupy používané k obnově krevního oběhu u srdeční zástavy označujeme jako kardiopulmonální resuscitace a zahrnují organizační opatření, přístrojovou či mechanickou léčbu a v neposlední řadě podávání vybraných léků – farmakoterapii. Tato práce přináší přehled základních léků, které se používají při kardiopulmonální resuscitaci, a stručně popisuje mechanismy jejich působení, důkazy o jejich účinku a pravidla pro jejich použití.

Klíčová slova: zástava oběhu, srdeční zástava, kardiopulmonální resuscitace, farmakoterapie.

Pharmacotherapy during cardiopulmonary resuscitation

Circulatory arrest is an extremely serious condition in which only a rapid and well-performed intervention of other persons can save a life. The procedures used to restore blood flow in cardiac arrest are referred to as cardiopulmonary resuscitation and include organizational measures, device or mechanical therapy as well as administration of selected drugs – pharmacotherapy. The present paper presents an overview of the basic medications used in cardiopulmonary resuscitation, and briefly describes the mechanisms of their action, evidence of their effect, and guidelines for their use.

Key words: circulatory arrest, cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, pharmacotherapy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Andreas Krüger, Ph.D., andreas.kruger@homolka.cz

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha

Převzato z: Interv Akut Kardiolog 2021; 20(3): 149–153

Článek přijat redakcí: 22. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2021



Rozšířená kardiopulmonální resuscitace zahrnuje kromě řady úkonů také aplikaci léků. V podání léků během resuscitace podle aktuálních doporučení (European Resuscitation Council [ERC] Guidelines 2021) (1) nedošlo k žádným výrazným změnám v porovnání s předchozími doporučeními (ERC Guidelines 2015, ERC Guidelines 2010) (2, 3). Přesto během několika posledních let byly publikovány práce přinášející nové údaje, které se týkají farmakoterapie u srdeční zástavy a mohou další doporučení ovlivnit.

Léky používané během oběhové zástavy jsou rozdělovány do tří skupin: (i) vasopresory s cílem udržet arteriální tonus a dostatečný perfuzní tlak, (ii) antiarytmika s cílem zabránit maligním arytmiím a optimalizovat srdeční frekvenci a (iii) jiné speciální léky.

V následujícím textu jsou uvedeny základní informace o lécích, které jsou dnes doporučované pro použití u kardiopulmonální resuscitace, stručně jsou shrnuty mechanismy jejich účinku, dostupná evidence o jejich příznivém působení a základní pravidla pro jejich použití.

Adrenalin

Adrenalin je považován za základní lék při srdeční zástavě, a to přesto, že nikdy vlastně nebyl prokázán jeho benefit ve velké randomizované studii. Je představován jako základní lék rozšířené resuscitace od doby, kdy byla na počátku 60. let 20. století zveřejněna první doporučení pro kardiopulmonální resuscitaci a jeho používání pokračuje s malou změnou dávky nebo načasování podání dodnes. Adrenalin je α – a β -adrenergní agonista, tedy způsobuje arteriální a žilní vasokonstrikci, zvyšuje srdeční inotropii a má pozitivní chronotropní účinek.

Na zvířecím modelu adrenalin zvyšuje diastolický tlak a koronární perfuzní tlak (4), zvyšuje plicní vasokonstrikci, spotřebu kyslíku a způso-

buje cerebrální vasokonstrikci (5). Dále zvyšuje šanci na dosažení obnovy krevního oběhu (ROSC) a zvyšuje krátkodobé přežití. Má však i vliv na vyšší poresuscitační dysfunkci myokardu a způsobuje mozkovou ischemii (6).

V klinické randomizované studii u nemocných po oběhové zástavě mimo nemocnici (OHCA) ($n = 534$) bylo srovnáváno podání adrenalinu a placebo; ve skupině s adrenalinem byl významně častější ROSC (23,5 % vs. 8,4 %; $P < 0,001$) a významně vyšší bylo i přežití do přijetí k hospitalizaci. Nicméně nebyl žádný rozdíl v přežití po propuštění a nebyl také žádný rozdíl v tíži neurologického poškození u přeživších (7). Další studie porovnávala účinek vysoké dávky adrenalinu (10 mg) s placebem ($n = 194$); ani zde nebyl žádný rozdíl v přežití (8). Některé další velké studie naznačily, že přednemocniční podání adrenalinu je spojeno se sníženou pravděpodobností neurologicky intaktního přežití (13, 14), zvláště pokud byl podán více než 15–20 minut od kolapsu (15–17). Systematické přehledy a metaanalýzy, zaměřené na použití adrenalinu při srdeční zástavě, posílily obavy ohledně velmi otazných přínosů léčby pro přežití (9, 10, 11). Tyto nepřesvědčivé výsledky následně vedly k uskutečnění velké prospektivní, randomizované, dvojité zaslepené studie s adrenalinem při mimonemocniční zástavě oběhu PARAMEDIC-2 (Prehospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug administration In Cardiac arrest, $n = 8\,014$). V rámci této práce aplikovali britští záchranáři pacientům se srdeční zástavou mimo nemocnici buď placebo, nebo adrenalin do dávky 5 mg. Randomizace proběhla v poměru 1 : 1. Primárním cílovým ukazatelem bylo celkové přežití po 30 dnech, a to bylo vyšší ve skupině randomizované k léčbě adrenalinem (3,2 % vs. 2,4 %; $P = 0,017$), nicméně mezi skupinami nebyl statisticky významný rozdíl přežití do propuštění z nemocnice bez neurologického poškození (2,2 % vs. 1,9 %). První dávka



adrenalinu byla však podávána nepochopitelně pozdě (až po 20 minutách). U přeživších nemocných, kteří dostali adrenalin, bylo při propuštění z nemocnice častější závažné neurologické poškození, tedy modifikované Rankinovo skóre 4 nebo 5 (31,0 % versus 17,8 %). Adrenalin tedy pravděpodobně nezlepšuje přežití po srdeční zástavě s dobrým neurologickým výsledkem (12).

Mnoho však zůstává nezodpovězeno, pokud jde o optimální dávku, dávkovací interval a načasování podávání adrenalinu. Analýzy registrů a databází naznačují, že nižší dávky podávané dříve a méně často mohou být snad lepší strategií. Ve své současné dávkovací strategii zvyšuje adrenalin při srdeční zástavě šance na ROSC a krátkodobé přežívání, ale nejspíše nezvyšuje přežití s dobrým neurologickým výsledkem. Je třeba podrobně zvážit, zda by podávání adrenalinu během zástavy oběhu mělo pokračovat podle současných pravidel, nebo zda mohou být alternativní strategie lepší. Podle doporučení AHA (American Heart Association) bychom při podávání adrenalinu měli být zvláště opatrní.

Vasopresin

Vasopresin je přirozeně se vyskytující antidiuretický hormon (22). Tento neurohypofyzární hormon zvyšuje systémovou i koronární vasokonstrikci prostřednictvím přímé stimulace V1 receptorů hladké svaloviny. Podání vasopresinu může mít řadu vedlejších účinků, včetně bledosti kůže, nevolnosti, střevních křečí, bronchiálního zúžení a u žen kontrakcí dělohy. U pacientů s onemocněním věnčitých tepen se obvykle nedoporučuje, protože zvýšená koronární rezistence může vyvolat anginu pectoris. Vasopresin nezpůsobuje vasodilataci kosterního svalstva ani zvýšenou spotřebu kyslíku v myokardu, protože nemá β -adrenergní aktivitu (23,

24, 25). Vasopresin potencuje efekt katecholaminů; nemá chronotropní ani inotropní efekt (26, 27). Jeho poločas je 10–20 min. (zatímco poločas adrenalinu 4 min.).

Na zvířecích modelech vasopresin zvyšuje diastolický a koronární perfuzní tlak (18). Ve srovnání s adrenalinem jen málo ovlivňuje mozkovou perfuzi, jako účinek přetrvává i při acidóze, nezpůsobuje plicní vasokonstrikci (19).

U nemocných, kteří přežijí kardiopulmonální resuscitaci, jsou hladiny endogenního vasopresinu významně vyšší než u nemocných, kteří nemají ROSC (28, 29). Toto zjištění naznačuje, že exogenní vasopresin může být při zástavě srdce prospěšný. V klinické studii při srovnávání efektu adrenalinu (1 mg) a vasopresinu (40 IU) ($n = 240$) byly ROSC i přežití srovnatelné (20). Podobné výsledky byly pozorovány i při porovnání kombinace adrenalinu s vasopresinem ve srovnání se samotným adrenalinem ($n = 325$) (21). V další práci se srovnávaly dvě dávky vasopresinu (40 IU) s adrenalinem (1 mg) ($n = 1\,219$); přežívání bylo v obou skupinách srovnatelné, ale v podskupině s iniciálním rytmem asystolie byl zaznamenán vyšší ROSC i přežití (29 % vs. 20 %) u jedinců léčených vasopresinem (30). Studie u pediatrických nemocných prokázala vyšší ROSC po podání vasopresinu (63 % vs. 37 %) v podskupině nemocných po oběhové zástavě s acidózou (31).

Vasopresin je účinný vasopresor a lze jej použít jako alternativu k adrenalinu pro léčbu refrakterní fibrilace komor (třída IIb), může být účinný i u nemocných s asystolií nebo bezpulzovou elektrickou aktivitou. Chybějí však dostatečné údaje na podporu aktivního doporučení k jeho užívání (třída neurčitá: nedoporučuje se; není zakázán). Vasopresin by měl být účinný u pacientů, kteří i přes léčbu adrenalinem zůstávají v oběhové zástavě, ale k hodnocení účinnosti a bezpečnosti vasopresinu u těchto pacientů



nejsou k dispozici dostatečné důkazy. Vasopresin může být použitý pro hemodynamickou podporu při vasodilatačním šoku, jako je septický šok. Standardní terapie distribučního septického šoku zahrnuje antibiotika, volumexpanzi a podání vasopresorů. Pokud je standardní léčba nedostatečná, může být prospěšná kontinuální infuze vasopresinu (třída IIb).

Amiodaron

Amiodaron je představitelem III. třídy antiarytmik, jeho farmakodynamický efekt je pleiotropní a zahrnuje blokádu sodíkových a vápníkových kanálů, dále α – a β -antagonistický efekt. Má malý negativně inotropní efekt a způsobuje periferní vasodilataci (32, 33, 34).

Na zvířecích modelech snižuje defibrilační práh u fibrilace komor (35). V klinické studii u komorové arytmie rezistentní na defibrilaci se srovnávalo 300 mg amiodaronu s placebem ($n = 504$); přežití do propuštění bylo ve skupině s amiodaronem vyšší (44 % vs. 34 %; $P = 0,03$) (36). Ve studii ALIVE, která zahrnovala nemocné s rezistentní fibrilací komor nebo recidivou fibrilace komor ($n = 347$), se srovnával lidocain (1,5 mg/kg) s amiodaronem (5 mg/kg); přežití do propuštění bylo vyšší ve skupině s amiodaronem než s lidokainem (22,8 % vs. 12 %) (37). Malá retrospektivní studie ($n = 36$), která hodnotila použití amiodaronu, však neprokázala statisticky významný rozdíl v přežití ve vztahu k podání amiodaronu (38). V další retrospektivní studii srovnávali Rea a spol. přežití u 194 pacientů, kteří dostávali lidokain, amiodaron, nebo jejich kombinaci; 24hodinové přežití se statisticky mezi třemi skupinami nelišilo (39).

Dle dosavadní evidence žádné antiarytmikum, podávané během srdeční zástavy, nezvyšuje prokazatelně přežití do propuštění z nemocnice, ačkoli se zdá, že amiodaron zvyšuje přežití do přijetí k hospitalizaci.

Betablokátory (BB)

Léky této třídy blokují aktivaci beta-adrenergních receptorů, především beta1 receptorů v myokardu, čímž redukuje výskyt komorových arytmii a náhlé srdeční smrti při řadě patologií myokardu (40).

Na zvířecích modelech je podávání BB spojeno s vyšším dosažením ROSC, nižším výskytem tachykardií, snížením spotřeby O_2 myokardem, nižším rizikem výskytu poresuscitační dysfunkce myokardu a s vyšším srdečním indexem (41).

V klinické retrospektivní studii u nemocných s refrakterní fibrilací komor byl během resuscitace podáván u 25 nemocných krátkodobě působící BB esmolol; všichni nemocní měli opakované defibrilace, byl aplikován adrenalin, amiodaron, bikarbonát. Ve skupině s esmololem byl vyšší ROSC (66 % vs. 32 %) a vyšší přežití s dobrým neurologickým výsledkem (50 % vs. 11 %); tyto rozdíly však nebyly statisticky významné (42). Možný benefit podání BB je při refrakterní fibrilaci komor, kdy endogenní i exogenní katecholaminy pouze facilitují nestabilitu myokardu, zvyšují defibrilační práh a recidivy arytmii po dosažení ROSC.

Kortikosteroidy

Účinek kortisolu zahrnuje mimo jiné i regulaci syntézy katecholaminů a jejich efekt na kardiovaskulární systém. Kortikosteroidy potencují vazokonstrikční efekt katecholaminů a pravděpodobně snižují ischemicko-reperfuzní poškození (43).

Na zvířecím modelu oběhové zástavy zvyšuje hydrokortison dosažení ROSC (44). V observačních studiích je vyšší hladina kortisolu během resuscitace a po resuscitaci spojená s vyšší šancí na přežití jak na zvířecím modelu, tak u lidí (45).



V klinické studii u nemocných po oběhové zástavě mimo nemocnici (n = 97) dostalo 36 nemocných 100 mg hydrokortisonu a 61 nemocných fyziologický roztok. Ve větvi s hydrokortisonem byl dokumentován vyšší ROSC (61 % vs. 39 %), ale nebyl rozdíl v přežití (46). Ve studii u nemocných s oběhovou zástavou v nemocnici bylo signifikantně vyšší přežití s dobrým neurologickým výsledkem u podskupiny s poresuscitačním syndromem, která dostala hydrokortison po resuscitaci (47).

Magnesium

Magnesium se řadí mezi základní intracelulární ionty. Prakticky všechny enzymy s fosfátovými kofaktory (např. ATP) vyžadují přítomnost magnesia. Inhibuje kontrakci hladkého svalu, a tím způsobuje systémovou a koronární vasodilataci, elektrofyziologický efekt zahrnuje supresi časně a pozdní depolarizace (48). Dále je magnesium důležitou součástí mnoha enzymů, zlepšuje kontraktilní odpověď omráčeného myokardu. Nižší hladina magnesia zvyšuje vychytávání digoxinu myokardem a snižuje tak aktivitu buněčné Na⁺/K⁺ ATP-ázy (zvýšení toxicity digoxinu).

Na zvířecích modelech zvyšuje práh indukce fibrilace komor a komorových arytmií (49).

Lze nalézt několik menších retrospektivních studií s nemocnými s fibrilací komor, kterým bylo aplikováno magnesium v dávce 2–5 g při selhání opakované defibrilace; jejich metaanalýza (n = 506) neprokázala signifikantní zlepšení ROSC nebo přežití pacienta do propuštění (50).

Atropin

Atropin má anticholinergní efekt, účinky na srdce se projevují na sinusový a atrioventrikulární uzel (51).

Studie na zvířecím modelu bezpulzové elektrické aktivity (Pulseless Electrical Activity, PEA) prokazují rozporuplné výsledky ROSC (52).

Do retrospektivní klinické studie s atropinem u oběhové zástavy bylo zahrnuto 7 448 nemocných, 6 419 mělo asystolii a 1 029 PEA. Nemocní s asystolií významně častěji dosáhli ROSC, jestliže byl podán atropin s adrenalinem ve srovnání se samotným adrenalinem. Obě skupiny měly stejný 30denní neurologický výsledek. Ve skupině s PEA bylo podání atropinu a adrenalinu spojeno se signifikantně nižším 30denním přežitím ve srovnání se samotným adrenalinem (53).

V roce 2010 byl atropin vyjmut z guidelines pro resuscitaci na základě nedostatečné evidence o jeho účinnosti během resuscitace.

Trombolytika

Jsou skupinou léků, které konvertují plazminogen na plazmin a ten dále degraduje fibrin (54). Prokázalo se, že podáním trombolytika se snižuje mortalita u nemocných s infarktem myokardu s ST elevacemi (STEMI) (55) a mortalita hemodynamicky významné plicní embolie (56). Racionálním důvodem pro použití trombolytik při oběhové zástavě by proto mohlo být rozpuštění krevních sraženin v koronárním nebo pulmonálním řečišti.

Na zvířecím modelu oběhové zástavy bylo prokázáno zlepšení mikrocirkulace a cerebrální perfuze při podání trombolytik během resuscitace (57).

Ve dvou malých klinických studiích s tenekteplázou byl dokumentovaný vyšší ROSC a vyšší přežití do přijetí k hospitalizaci (58, 59). Malá observační studie srovnávala 50 nemocných, kteří dostali během refrakterní oběhové zástavy tenekteplázu (62); ROSC a přežití do přijetí k hospitalizaci byly významně vyšší ve skupině s trombolytikem (26 % vs. 12,4 % a 12 %



vs. 0 %). Ve větší studii, kde bylo randomizováno celkem 233 nemocných s PEA k podání 100 mg tPA (tkáňový plazminogen aktivátor) nebo placebo (60); do propuštění přežil pouze jeden pacient ze skupiny s tPA a nikdo ve skupině s placebem, rozdíl nebyl ani v dosažení ROSC. Největší studie testující podání trombololytika (tenektepláza) u srdeční zástavy (studie TROICA) byla předčasně ukončena po zařazení 1 050 jedinců (61); ROSC ani 30denní přežití nebylo mezi skupinami rozdílné (55,0 % vs. 54,6 % a 14,7 % vs. 17,0 %).

Bikarbonát sodný

Patofyziologický efekt acidózy zahrnuje snížený účinek sympatiku, útlum činnosti myokardu či arteriální vasodilataci se sníženou odpovědí na katecholaminy (63). Hydrogenuhličitan sodný má alkalizující efekt.

Ve studiích na zvířatech je podávání hydrogenuhličitanu sodného spojeno s nezměněným nebo sníženým aortálním a koronárním perfuzním tlakem (64).

V klinické randomizované studii u nemocných s OHCA (n = 8 502) bylo podáno 250 ml tribonátu (bikarbonát sodný, trometamol a disodium fosfát) nebo fyziologický roztok; nebyl zde rozdíl v přežití do přijetí k hospitalizaci ani do propuštění (65). V jiné práci nebyl rozdíl v dosažení ROSC při podání bikarbonátu u nemocných s prolongovanou resuscitací (66). V retrospektivní studii u srdeční zástavy v pediatrii bylo použití hydrogenuhličitanu sodného spojeno se snížením krátkodobého přežití a přežití do propuštění (67).

Žádná farmakoterapie u srdeční zástavy?

Na konec nelze nezmínit norskou randomizovanou studii srovnávající resuscitaci s použitím doporučené i.v. farmakoterapie a resuscitaci bez farmakoterapie u 851 nemocných se srdeční zástavou. Ačkoli numericky byla většina cílových ukazatelů lepší ve skupině s farmakoterapií, žádný rozdíl v hlavních sledovaných ukazatelích nebyl statisticky významný, s výjimkou přežití do přijetí k hospitalizaci (68).

Guidelines 2021

Podle aktuálních doporučení jsou ve farmakologické léčbě během kardiopulmonální resuscitace zmíněny léky ze skupiny vasopresorů, antiarytmik, trombololytik a tekutiny.

Adrenalin 1 mg je doporučen podat co nejdříve při oběhové zástavě s nedefibrilovatelným rytmem. U defibrilovatelného rytmu se podává 1 mg adrenalinu po 3. výboji a dále 1 mg každou 3.–5. minutu za pokračující resuscitace.

Amiodaron 300 mg je doporučen u nemocných, kde po 3. výboji je základním rytmem komorová fibrilace nebo komorová tachykardie s nehmatným pulzem. Podání další dávky amiodaronu 150 mg po 5. výboji při přetrvávání fibrilace komor nebo komorové tachykardie s nehmatným pulzem. Lidocain 100 mg může být alternativou k amiodaronu v případě jeho nedostupnosti podle lokálních podmínek, další dávka po 5. výboji je 50 mg lidocainu.

Trombolytická léčba je doporučena v případě, že plicní embolie je vysoce pravděpodobná příčina oběhové zástavy. Resuscitace by měla po podání trombololytika pokračovat ještě 60–90 minut.



Podání tekutin je doporučeno jen v případě, že možnou příčinou oběhové zástavy je hypovolemie.

Závěr

Evidence o farmakologii během oběhové zástavy zůstává i nadále zcela nedostatečná. U některých léků se jejich slibné účinky projevily pouze na zvířecích modelech a nebyly potvrzené ve velkých klinických studiích.

LITERATURA

1. Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support Resuscitation 2021; 161: 115–151.
2. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD; Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation 2015; 95: 100–47.
3. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation 2010; 81(10): 1305–1352.
4. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol. 1948; 153(3): 586–600.
5. Tang W. Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. Circulation 1991; 84(5): 2101–7.
6. Ristagno G. Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med 2007; 35(9): 2145–2149.
7. Jacobs IG. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Resuscitation 2011; 82(9): 1138–43.
8. Woodhouse SP. High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest. Resuscitation 1995; 30(3): 243–9.
9. Patanwala AE, Slack MK, Martin JR, et al. Effect of epinephrine on survival after cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Minerva Anestesiol 2014; 80(7): 831–843.
10. 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(6): 732–740.
11. Loomba RS, Nijhawan K, Aggarwal S, et al. 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(6): 1376–1381.

Řada z testovaných léků zvýšila šanci na dosažení ROSC nebo zlepšila krátkodobé přežití, ale neovlivnila dlouhodobé přežívání či neurologický výsledek. Nezpochybnitelné důkazy nemáme ani pro základ současné farmakoterapie u srdeční zástavy – adrenalin. Je proto třeba další intenzivní výzkumné práce k nalezení optimální a důkazy podložené farmakologické léčby u srdeční zástavy.

12. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2018; 379(8): 711–721.
13. 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(22): 2360–2367.
14. Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Matsubara T, et al. Effect of prehospital epinephrine on out-of-hospital cardiac arrest: A report from the national out-of-hospital cardiac arrest data registry in Japan, 2011–2012. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72(10): 1255–1264.
15. Hayashi Y, Iwami T, Kitamura T, et al. Impact of early intravenous epinephrine administration on outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. Circ J 2012; 76(7): 1639–1645.
16. Ewy GA, Bobrow BJ, Chikani V, et al. The time dependent association of adrenaline administration and survival from out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2015; 96: 180–185.
17. 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(12): 2284–2290.
18. Wenzel V. Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless electrical activity in pigs. Crit Care Med 1999; 27(3): 489–492.
19. Currigan CE. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries: an in vitro study. Anesthesiology 2014; 121(5): 930–6.
20. Stiell IG. Vasopressin vs. epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 358(9276): 105–109.
21. Callaway CW. Usefulness of vasopressin administered with epinephrine during out-of-



-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2006; 358(9276): 105–109.

22. Goldsmith SR. Baroreceptor-mediated suppression of osmotically stimulated vasopressin in normal humans. *J Appl Physiol* 1988; 65: 1226–1230.

23. Prengel AW, Lindner KH, Keller A. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke* 1996; 27: 1241–1248.

24. Fox AW, May RE, Mitch WE. Comparison of peptide and nonpeptide receptormediated responses in rat tail artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 282–289.

25. Currigan DA, Hughes RJ, Wright CE, Angus JA, Soeding PF. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries: an in vitro study. *Anesthesiology* 2014; 121: 930–936.

26. den Ouden DT, Meinders AE. Vasopressin: physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: a review. *Neth J Med* 2005; 63: 4–13.

27. Mulligan KA, McKnite SH, Lindner KH, Lindstrom PJ, Detloff B, Lurie KG. Synergistic effects of vasopressin plus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1997; 35: 265–271.

28. Ullian ME. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 55–64.

29. Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology* 1992; 77: 662–668.

30. Wenzel V. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004; 350(2): 105–113.

31. Turner DW. Vasopressin associated with an increase in return of spontaneous circulation in acidotic cardiopulmonary arrest patients. *Ann Pharmacother*; 2014; 48(8): 986–991.

32. Roden DM. Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice. *Heart* 2000; 84: 339–346.

33. Myerburg RJ, Castellanos A. Therapy for cardiac arrhythmias. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 710.

34. Van Herendael H, Dorian P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 465–472.

35. Huang J. The effects of acute and chronic amiodarone on activation patterns and defibrillation threshold during ventricular fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*; 2002; 40(2): 375–383.

36. Kudenchuk PJ. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341(12): 871–878.

37. Dorian P. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*; 2002; 346(12): 884–890.

38. Pollak PT, Wee V, Al-Hazmi A, Martin J, Zarnke KB. The use of amiodarone for in-hospital cardiac arrest at two tertiary care centres. *Can J Cardiol* 2006; 22: 199–202.

39. Rea RS, Kane-Gill SL, Rudis MI, Seybert AL, Oyen LJ, Ou NN, Stauss JL, Kirisci L, Idrees U, Henderson SO. Comparing intravenous amiodarone or lidocaine, or both, outcomes for inpatients with pulseless ventricular arrhythmias. *Crit Care Med* 2006; 34: 1617–1623.

40. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550.

41. Zhang Q, Li C. Combination of epinephrine with esmolol attenuates postresuscitation myocardial dysfunction in a porcine model of cardiac arrest. *PLoS ONE* 2013; 8: e82677.

42. Driver BE, Debaty G, Plummer DW, Smith SW. Use of esmolol after failure of standard cardiopulmonary resuscitation to treat patients with refractory ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2014; 85: 1337–1341.

43. Varvarousi G, Stefaniotou A, Varvaroussis D, Xanthos T. Glucocorticoids as an emerging pharmacologic agent for cardiopulmonary resuscitation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28: 477–488.

44. Smithline H, Rivers E, Appleton T, Nowak R. Corticosteroid supplementation during cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 1993; 25: 257–264.

45. Tavakoli N, Bidari A, Shams Vahdati S. Serum cortisol levels as a predictor of neurologic survival in successfully resuscitated victims of cardiopulmonary arrest. *J Cardiovasc Thorac Res* 2012; 4: 107–111.

46. Tsai MS, Huang CH, Chang WT. The effect of hydrocortisone on the outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients: a pilot study. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 318–325.

47. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 270–279.

48. Brown CG, Griffith RF, Neely D, Hobson J, Miller B. The effect of intravenous magnesium administration on aortic, right atrial and coronary perfusion pressures during CPR in swine. *Resuscitation* 1993; 26: 3–12.

49. Keller PK, Aronson RS. The role of magnesium in cardiac arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 433–448.

50. Chen F, Lin Q, Chen G. Does intravenous magnesium benefit patients of cardiac arrest? A meta-analysis. *Hong Kong J Emerg Med* 2012; 19: 103–109.

51. Morton HJ, Thomas ET. Effect of atropine on the heart-rate. *Lancet* 1958; 2: 1313–131.

52. DeBehnke DJ, Swart GL, Spreng D, Aufderheide TP. Standard and higher doses of atropine in a canine model of pulseless electrical activity. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 1034–1041.

53. Nagao K, Yagi T, Sakamoto T, et al. Atropine sulfate for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*; 2002; 346(12): 884–890.



diac arrest due to asystole and pulseless electrical activity. *Circ J* 2011; 75: 580–588.

54. Marshall RS. Progress in intravenous thrombolytic therapy for acute stroke. *JAMA Neurol* 2015; 72: 928–934.

55. Solhpour A, Yusuf SW. Fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12: 201–215.

56. Marti C, John G. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 605–614.

57. Fischer M, Böttiger BW, Popov-Cenic S, Hossmann KA. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1214–1223.

58. Böttiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glätzer R, Bauer H, Motsch J, Martin E. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 1583–1585.

59. Fatovich DM, Dobb GJ, Clugston RA. A pilot randomised trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA trial). *Resuscitation* 2004; 61: 309–313.

60. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, van Beek CA, Wanger KP, McKnight RD, MacPhail IA, Puskarić J, Sadowski RP, Singer J, Schechter MT, Wood VM. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *N Engl J Med* 2002; 346: 1522–1528.

61. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V, Chamberlain DA. Thrombolysis during resuscitation for out-of-

-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008; 359: 2651–2662.

62. Bozeman WP, Kleiner DM, Ferguson KL. Empiric Tenecteplase is associated with increased return of spontaneous circulation and short term survival in cardiac arrest patients unresponsive to standard interventions. *Resuscitation* 2006; 69: 399–406.

63. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 274–285.

64. Federiuk CS, Sanders AB, Kern KB, Nelson J, Ewy GA. The effect of bicarbonate on resuscitation from cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1173–1177.

65. Dybvik T, Strand T, Steen PA. Buffer therapy during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1995; 29: 89–95.

66. Weng YM, Wu SH, Li WC, Kuo CW, Chen SY, Chen JC. The effects of sodium bicarbonate during prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 562–565.

67. Raymond TT, Zaritsky AL, Nadkarni V, Bembea M, Fink E, Gaies MG, Guerguerian AM, Parshuram C, Knight L, Kleinman M, Laussen PC, Schexnayder SM, Sutton R, Topjian AA. Sodium bicarbonate use during in-hospital pediatric pulseless cardiac arrest – a report from the American Heart Association Get With The Guidelines((R))-Resuscitation. *Resuscitation* 2015; 89: 106–113.

68. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA*. 2009.