

Médicaments de la réanimation de l'arrêt cardiaque

J.-S. DAVID, P.-Y. DUBIEN, P.-Y. GUEUGNIAUD

La réanimation des arrêts cardiaques (AC) est un domaine qui bénéficie d'une actualisation régulière. Les recommandations internationales pour la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) ont été actualisées dernièrement en décembre 2005 sur la base de la mise à jour du consensus scientifique de l'International liaison committee on resuscitation (ILCOR). L'adaptation française de ces recommandations a été publiée sous forme de recommandations formalisées d'experts (RFE) en 2007.

Les médicaments de la RCP sont en nombre limité et les nouvelles recommandations vont dans le sens d'une simplification accrue de la pharmacopée.

La place des vasopresseurs, des anti-arythmiques, des thrombolytiques, ainsi que le choix des solutés et des voies d'injections sont abordés et proposés conformément aux dernières recommandations de l'ILCOR (1), adaptés par les RFE sur la prise en charge de l'AC (2).

1. Vasopresseurs

Malgré une utilisation « historique » de l'adrénaline dans l'AC, et malgré plusieurs études utilisant la vasopressine, il n'existe pas d'études randomisées contre placebo prouvant que l'utilisation en routine d'un vasopresseur, quel qu'il soit, améliore la survie des patients victimes d'AC à la sortie de l'hôpital. Ainsi, il n'existe pas de données scientifiques suffisantes à ce jour pour indiquer ou

SAR 1, SAMU de Lyon, CHU Lyon-Sud, 69495 Lyon-Pierre-Bénite.

Correspondance : J.S. David, SAR 1 CHU Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex.

E-mail : jean-stephane.david@chu-lyon.fr. Tél. : 04 78 86 14 76. Fax : 04 78 86 57 14.

contre-indiquer l'utilisation systématique d'un vasopresseur, pour choisir l'un par rapport à l'autre et pour proposer une séquence thérapeutique indiscutable. Néanmoins, malgré l'absence de données scientifiques chez l'homme, il paraît nécessaire de continuer d'utiliser des vasopresseurs dans le traitement de l'AC, comme moyen pour augmenter les pressions de perfusion cérébrale et coronaire au cours de la RCP.

1.1. Adrénaline ou vasopressine

1.1.1. Utilisation de l'adrénaline

L'adrénaline est utilisée dans l'AC depuis plus d'un siècle et recommandée depuis 40 ans. Son efficacité est due à ses propriétés alpha-mimétiques entraînant une vasoconstriction systémique permettant d'augmenter les pressions de perfusion coronaire et cérébrale au cours de la RCP. Pour cela, elle est administrée à des doses intraveineuses de 1 mg répétées toutes les 3 à 5 minutes. L'utilisation de doses plus importantes d'adrénaline chez les patients présentant un AC réfractaire a montré une amélioration de la récupération initiale lorsque 5 mg étaient utilisés à la place de 1 mg, mais n'a pas mis en évidence d'amélioration de la survie à la sortie de l'hôpital (3).

1.1.2. Utilisation de la vasopressine

L'arginine-vasopressine (ou hormone anti-diurétique) est une hormone peptidique d'origine hypothalamique dont l'action physiologique est d'une part anti-diurétique et d'autre part vasopressive par l'intermédiaire de récepteurs V1-vasculaires. Le rôle de la vasopressine dans la RCP a initialement été révélé dans des études sur des AC pré-hospitaliers montrant que les patients ayant récupéré une activité circulatoire efficace présentaient des taux de vasopressine (ainsi que d'ACTH et de rénine) plus élevés que les patients décédés (4). La même équipe publiait une courte série randomisée d'AC extra-hospitaliers par fibrillation ventriculaire pour lesquels la fréquence de récupération et de survie à 24 h était significativement plus élevée chez les patients traités par vasopressine que ceux traités par adrénaline (5). Deux études prospectives randomisées importantes comparant vasopressine et adrénaline pour l'AC intra-hospitalier (6) et extra-hospitalier (7) n'ont pas montré de différence entre les deux groupes, tant en termes de récupération d'activité circulatoire initiale, qu'en termes de survie à l'admission et à la sortie de l'hôpital (6, 7). Une méta-analyse de 5 travaux randomisés de niveaux hétérogènes a également montré qu'il n'existe pas de différence significative entre vasopressine et adrénaline pour la récupération de l'activité circulatoire spontanée, ainsi que pour la survie à 24 h ou à la sortie de l'hôpital (8). Néanmoins, dans l'étude pré-hospitalière de Wenzel (7), l'analyse secondaire de sous-groupes a montré que la vasopressine améliorait significativement la survie à l'admission et à la sortie de l'hôpital des patients initialement en asystole. Dans cette même étude, sur l'ensemble des patients n'ayant pas récupéré une activité cardiaque spontanée après les deux injections du protocole, le traitement complémentaire par adrénaline a eu pour conséquence une

augmentation du nombre de survivants à l'admission et à la sortie de l'hôpital dans le groupe vasopressine par rapport au groupe adrénaline seule. C'est la raison pour laquelle l'association de ces deux vasopresseurs devait être étudiée. Une première étude américaine sur 325 AC extra-hospitaliers non traumatiques recevant, après 1 mg d'adrénaline, soit de la vasopressine, soit un placebo, ne montre pas de différence en termes de récupération initiale (RACS), de survie à l'admission, ou de survie secondaire (9).

Enfin, une vaste étude clinique multicentrique réalisée dans 31 SAMU-SMUR français sur une population totale de 2 894 AC extra-hospitaliers ne montre pas de différence significative entre l'association de ces deux vasopresseurs et l'adrénaline seule en termes de RACS (28,6 vs 29,5 %, $p = 0,62$), de survie à l'admission (20,7 vs 21,3 %, $p = 0,69$) et de survie à un an (1,3 vs 2,1 %, $p = 0,09$) (10). Dans aucun des sous-groupes analysés en fonction des recommandations du style d'Utstein et de différents facteurs pronostiques, l'association vasopressine-adrénaline ne montre de supériorité (10).

1.2. Autres vasopresseurs

Malgré quelques études, en particulier expérimentales, parfois prometteuses (noradrénaline, endothéline), aucun autre vasopresseur n'a été suffisamment évalué cliniquement et ne peut donc être envisagé comme alternative à l'adrénaline.

RFE

Malgré l'absence d'études contrôlées versus placebo chez l'homme, l'adrénaline est le vasopresseur standard préconisé dans le traitement de l'AC, quelle qu'en soit l'étiologie. L'adrénaline doit être administrée à la dose de 1 mg tous les 2 cycles de RCP, soit environ toutes les 4 minutes. En cas de FV/TV sans pouls, la première injection d'adrénaline doit être réalisée, après 2 minutes de RCP, dès qu'une voie veineuse est obtenue, immédiatement avant le 2^e ou le 3^e choc électrique en l'absence de reprise d'activité circulatoire spontanée. Quand une voie d'abord vasculaire et/ou intra-osseuse n'est pas immédiatement accessible, l'adrénaline peut être injectée au travers de la sonde d'intubation trachéale à la dose de 2 à 3 mg dilués dans 10 ml d'eau pour préparation injectable (une seule injection). Si les doses répétées de 1 mg d'adrénaline s'avèrent inefficaces en cas d'asystole réfractaire, une augmentation des doses jusqu'à 5 mg par injection est une alternative possible.

2. Médicaments anti-arythmiques

2.1. Amiodarone

Comme pour les vasopresseurs, il n'y a pas d'évidence scientifique démontrant que l'utilisation d'un médicament anti-arythmique améliore la survie à la sortie de l'hôpital. Néanmoins, en comparaison avec un placebo (11) et avec la lidocaïne (12), l'utilisation d'amiodarone dans les fibrillations ventriculaires réfractaires au

choc électrique est apparue efficace. En particulier dans une étude prospective randomisée en double aveugle chez l'adulte victime en extra-hospitalier d'une fibrillation ventriculaire résistant à trois chocs électriques et à une injection d'adrénaline, l'administration d'amiodarone (300 mg, soit 5 mg/kg) par des « paramedics » a amélioré la survie à l'admission à l'hôpital par rapport à l'utilisation de lidocaïne (1,5 mg/kg) (12). Ainsi, en dépit de l'absence de preuves sur le long terme, il paraît raisonnable de continuer à utiliser ce médicament anti-arythmique pour le traitement des fibrillations ventriculaires résistantes. Par contre, il n'existe pas de données scientifiques permettant de déterminer le moment optimal pour l'injection de l'amiodarone, en particulier dans le contexte d'une stratégie de défibrillation par choc isolé comme préconisée actuellement (1, 2).

2.2. Autres anti-arythmiques

La lidocaïne n'est plus recommandée. Le sulfate de magnésium n'est indiqué que dans trois situations particulières : en cas de fibrillation ventriculaire résistante au choc dans un contexte d'hypomagnésémie suspectée ; en cas de torsade de pointes ; en cas d'AC dans un contexte d'intoxication digitalique.

Dans ces cas, une dose initiale intraveineuse de 2 g est injectée par voie périphérique sur 1 à 2 minutes. Cette dose peut être répétée une fois après 10 à 15 minutes de réanimation.

Enfin la place des bêta-bloquants a été récemment évoquée en cas de fibrillation ventriculaire résistante.

RFE

À la lumière du bénéfice rencontré sur la survie à court terme, l'amiodarone est recommandée en cas de FV ou de TV sans pouls, résistantes aux chocs, immédiatement avant le 3^e CEE ou le 4^e CEE à la dose de 300 mg injectée par voie intraveineuse directe diluée dans un volume de 20 ml de sérum physiologique. Une deuxième injection de 150 mg d'amiodarone doit être réalisée en cas de FV persistante ou récidivante. Elle peut éventuellement être suivie par une perfusion continue de 900 mg sur 24 heures. La lidocaïne n'est plus l'antiarythmique de référence dans l'AC et ne doit être utilisée que si l'amiodarone n'est pas disponible. Le sulfate de magnésium à la dose de 2 g par voie intraveineuse directe est réservé aux FV résistantes au choc dans un contexte d'hypomagnésémie suspectée ou aux cas de torsades de pointe.

3. Autres thérapeutiques et perfusions

Il n'y a pas d'évidence scientifique justifiant l'utilisation d'autres drogues en routine (par exemple les solutés alcalins, l'aminophylline, l'atropine, le calcium) pour espérer améliorer la survie des AC à la sortie de l'hôpital.

3.1. Autres drogues

Ainsi, l'atropine n'est pas indiquée dans le traitement de l'asystole. Elle peut se discuter au cas par cas devant une activité électrique sans pouls apparaissant à

la suite d'une bradycardie initialement efficace et doit alors être administrée sous la forme d'un bolus unique de 3 mg intraveineux.

L'aminophylline n'est pas indiquée dans le traitement de l'AC... sauf en cas de bradycardie précédant l'AC et résistant à l'atropine.

Le calcium n'est pas recommandé en routine dans le traitement de l'AC. Les seules indications sont les causes spécifiques suivantes d'activité électrique sans pouls comme : l'hyperkaliémie ; l'hypocalcémie ; l'intoxication aux bloqueurs calciques à l'origine de l'AC.

Enfin les solutions lipidiques pourraient représenter un traitement complémentaire intéressant en cas d'AC par surdosage par les anesthésiques locaux.

3.2. Thrombolyse

L'AC chez l'adulte est fréquemment dû à une ischémie myocardique aiguë apparaissant dans les suites d'une occlusion par thrombus d'une artère coronaire. Il y a plusieurs cas rapportés de l'efficacité de l'utilisation d'un thrombolytique au cours de l'AC, en particulier lorsqu'une embolie pulmonaire est la cause de l'AC. Deux études ont montré une amélioration de la récupération initiale de l'activité circulatoire spontanée avec un thrombolytique, sans modification de la survie à la sortie de l'hôpital (13, 14). Mais à l'opposé, une vaste étude clinique prospective a au contraire démontré que la thrombolyse n'améliorait pas le pronostic d'une série de 233 activités électriques sans pouls (15).

Par contre, en cas d'AC par embolie pulmonaire, plusieurs études cliniques ont montré un bénéfice clinique sans augmentation des complications hémorragiques dans des cas d'AC non traumatiques (16, 17).

Finalement, une étude multicentrique européenne (en cours de publication) ayant étudié l'effet de l'injection intraveineuse directe d'un thrombolytique en pré-hospitalier précocement injecté en cas d'AC par fibrillation ventriculaire ne montre pas d'efficacité significative.

3.3. Alcalinisation

Un AC entraîne une acidose mixte, respiratoire et métabolique, induite par l'absence d'échanges alvéolo-capillaires au niveau pulmonaire et par le développement d'un métabolisme cellulaire anaérobie. Le meilleur traitement de cette acidose est le massage cardiaque et accessoirement la ventilation.

Il n'existe pas d'étude de niveaux 1, 2 ou 3 prouvant l'intérêt de l'utilisation du bicarbonate de sodium au cours de la RCP. Une étude de niveau 2 n'a pas montré de supériorité par rapport à une perfusion de tribonate par rapport à un placebo (18). Une 2^e étude récente de niveau 2 suggère une tendance vers l'amélioration du pronostic vital des AC prolongés (> 15 minutes) avec l'utilisation de bicarbonates de sodium (19). Enfin, une étude a démontré l'intérêt d'une perfusion de bicarbonate de sodium en cas d'AC induit par une intoxication aux antidépresseurs tricycliques ou par un autre bloqueur du canal sodique rapide (20).

RFE

L'atropine n'est pas indiquée dans le traitement de l'asystole. Elle peut se discuter au cas par cas devant une activité électrique sans pouls apparaissant à la suite d'une bradycardie initialement efficace. Elle doit alors être administrée sous la forme d'un bolus unique de 3 mg intraveineux. L'alcalinisation n'est pas indiquée en routine lors de la RCP. Le soluté de bicarbonate de sodium équimolaire doit être réservé aux cas d'hyperkaliémie et/ou d'acidose métabolique pré-existants ou en cas d'AC par overdose de drogues à effet stabilisant de membrane, notamment les antidépresseurs tricycliques. L'aminophylline et le calcium ne sont pas indiqués en routine dans le traitement de l'AC.

L'administration systématique d'un thrombolytique au cours de la RCP n'est pas recommandée en raison de données cliniques insuffisantes. La thrombolyse doit être considérée comme un traitement étiologique de l'AC : à réaliser en cas d'embolie pulmonaire crurorique avérée ou suspectée, et à envisager au cas par cas lorsque la RCP spécialisée initiale est infructueuse dans le cadre d'une thrombose coronarienne fortement suspectée. La thrombolyse ne contre-indique pas la poursuite de la RCP mais doit faire prolonger celle-ci pendant 60 à 90 minutes, délai au cours duquel son efficacité peut apparaître.

3.4. Solutés de perfusion

L'hypovolémie est une cause potentiellement réversible d'un AC. En cas d'hypovolémie, une expansion volémique rapide doit être réalisée. Au début de la RCP, l'utilisation de colloïdes n'a pas montré d'avantage : le soluté salé isotonique est le soluté de choix en 1^{re} intention. Il faut contre-indiquer le soluté glucosé qui diffuse rapidement en dehors du secteur vasculaire et qui aggrave le pronostic neurologique des AC récupérés en augmentant l'hyperglycémie post-AC (21, 22).

Sinon, l'utilisation d'une expansion volémique de routine au cours du traitement de l'AC reste controversée. Il n'existe pas de données cliniques publiées dans le cas d'AC normovolémiques.

RFE

Le sérum salé isotonique est utilisé comme vecteur des médicaments intraveineux au cours de la RCP. Le volume utilisé doit être limité et son débit est accéléré uniquement pour purger la voie veineuse après chaque injection de drogues. Une expansion volémique n'est indiquée que lorsque l'AC est associée à une hypovolémie.

4. Voies alternatives pour l'injection de médicaments

La voie veineuse est nécessaire pour traiter un AC. Une voie veineuse située dans le territoire cave supérieur serait préférable à une voie située dans le territoire cave inférieur. La voie veineuse périphérique serait aussi efficace que la voie veineuse centrale (23).

4.1. Voie intra-osseuse

Si un accès veineux ne peut être rapidement obtenu, l'injection des drogues par voie intra-osseuse permet d'obtenir des concentrations plasmatiques adéquates. De nombreuses études ont démontré que la voie intra-osseuse était sûre et efficace, à la fois pour la distribution des drogues, mais également pour la perfusion de solutés. Traditionnellement, la voie intra-osseuse est largement utilisée chez l'enfant ; elle peut l'être également chez l'adulte (24).

4.2. Voie endotrachéale

Les médicaments pour la RCP peuvent également être utilisés par l'intermédiaire de la sonde d'intubation, mais la concentration plasmatique obtenue par cette voie est variable et significativement inférieure à celle obtenue par voie intraveineuse ou intra-osseuse. Des doses d'adrénaline 3 à 10 fois supérieures aux doses utilisées par voie intraveineuse seraient nécessaires pour obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes (25). Par ailleurs, l'adrénaline endotrachéale donne des concentrations plasmatiques plus élevées lorsqu'elle est utilisée diluée avec de l'eau distillée que lorsqu'elle est utilisée dans du sérum salé isotonique (26). Au cours de la RCP, la perfusion pulmonaire ne dépasse pas 10 à 30 % de sa valeur normale, entraînant ainsi une stagnation de l'adrénaline distillée par voie endobronchique. Lorsqu'une activité cardiaque spontanée est retrouvée après de fortes doses d'adrénaline endotrachéale, une réabsorption prolongée d'adrénaline depuis les poumons vers la circulation pulmonaire peut survenir entraînant d'éventuelles hypertensions artérielles, arythmies ou récidives de fibrillations (25). La lidocaïne et l'atropine peuvent également être données au travers de la sonde d'intubation, mais la concentration plasmatique obtenue est également variable, de même que la vasopressine. L'amiodarone ne peut pas être utilisée par voie endotrachéale.

RFE

Au cours de l'AC, il est nécessaire de mettre en place un abord vasculaire. La voie veineuse périphérique, située dans le territoire cave supérieur, est aussi efficace que la voie veineuse centrale et offre l'avantage d'être mise en place sans interrompre le massage cardiaque. Si l'abord vasculaire est retardé ou ne peut être obtenu, l'abord intra-osseux doit être envisagé et nécessite chez l'adulte un dispositif approprié. Si les deux abords précédents sont retardés ou impossibles, l'administration des médicaments peut être réalisée à travers la sonde d'intubation (administration intratrachéale). Les médicaments sont alors dilués dans de l'eau pour préparation injectable et injectés directement dans la sonde d'intubation.

Références bibliographiques

1. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2005 ; 67 : 157-341.
2. Recommandations formalisées d'experts sur la prise en charge de l'arrêt cardiaque co-organisée par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation, la Société de Réanimation de Langue Française. 2006 ; www.sfar.org
3. Gueugniaud PY, Mols P, Goldstein P, Pham E, Dubien PY, Deweerdt C, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. European Epinephrine Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1595-601.
4. Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 662-8.
5. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, Prengel AW, Lindner IM, Lurie KG. Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997 ; 349 : 535-7.
6. Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, Vandemheen KL, Tang AS, Higginson LA, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 105-9.
7. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 105-13.
8. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 17-24.
9. Callaway CW, Hostler D, Doshi AA, Pinchalk M, Roth RN, Lubin J, et al. Usefulness of vasopressin administered with epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2006 ; 98 : 1316-21.
10. Gueugniaud PY, Hubert H, GEFAC. Comparaison de l'efficacité de l'association arginine-vasopressine + adrénaline versus adrénaline seule dans le traitement de l'arrêt cardiaque extra-hospitalier. Étude prospective, multicentrique nationale randomisée en double aveugle. [Abstract]. *Ann Fr Anesth Réanim* 2007 ; 23 : R248.
11. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 871-8.
12. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 884-90.
13. Bottiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glatzer R, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001 ; 357 : 1583-5.
14. Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, Kroesen G, Baubin M. Recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001 ; 50 : 71-6.
15. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, van Beek CA, Wanger KP, McKnight RD, et al. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1522-8.

16. Janata K, Holzer M, Kurkciyan I, Losert H, Riedmuller E, Pikula B, et al. Major bleeding complications in cardiopulmonary resuscitation: the place of thrombolytic therapy in cardiac arrest due to massive pulmonary embolism. *Resuscitation* 2003 ; 57 : 49-55.
17. Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, Kinzl J, Kroesen G, Baubin M. Long-term survival and neurological outcome of patients who received recombinant tissue plasminogen activator during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2004 ; 61 : 123-9.
18. Dybvik T, Strand T, Steen PA. Buffer therapy during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1995 ; 29 : 89-95.
19. Yukmir RB, Katz L. Sodium bicarbonate improves outcome in prolonged prehospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2006 ; 24 : 156-61.
20. Sandeman DJ, Alahakoon TI, Bentley SC. Tricyclic poisoning-successful management of ventricular fibrillation following massive overdose of imipramine. *Anaesth Intensive Care* 1997 ; 25 : 542-5.
21. Longstreth WT Jr., Copass MK, Dennis LK, Rauch-Matthews ME, Stark MS, Cobb LA. Intravenous glucose after out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a community-based randomized trial. *Neurology* 1993 ; 43 : 2534-41.
22. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 2003 ; 56 : 247-63.
23. Gueugniaud PY, Theurey O, Vaudelin T, Rochette M, Petit P. Peripheral versus central intravenous lines in emergency cardiac care. *Lancet* 1987 ; 2 : 573.
24. Macnab A, Christenson J, Findlay J, Horwood B, Johnson D, Jones L, et al. A new system for sternal intraosseous infusion in adults. *Prehosp Emerg Care* 2000 ; 4 : 173-7.
25. Hornchen U, Schuttler J, Stoeckel H, Eichelkraut W, Hahn N. Endobronchial instillation of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 1987 ; 15 : 1037-9.
26. Naganobu K, Hasebe Y, Uchiyama Y, Hagio M, Ogawa H. A comparison of distilled water and normal saline as diluents for endobronchial administration of epinephrine in the dog. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 317-21.

