

Αιμοδυναμικές Επιπτώσεις της Χορήγησης Λεβοσιμεντάνης σε Χαμηλή Καρδιακή Παροχή Μετά από Καρδιοχειρουργική Επέμβαση: Περιγραφή Σειράς Περιστατικών

ΠΟΛΥΧΡΟΝΗΣ ΜΑΛΛΙΩΤΑΚΗΣ¹, ΘΕΟΧΑΡΗΣ ΞΕΝΙΚΑΚΗΣ¹, ΜΑΝΩΛΗΣ ΛΙΝΑΡΔΑΚΗΣ², ΙΩΑΝΝΗΣ ΧΑΣΟΥΛΑΣ¹

¹Καρδιοχειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

²Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Λέξεις ευρετηρίου:
Ινότροπα, ευαισθητοποιητές ασβεστίου, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιοπνευμονική παράκαμψη.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
23 Ιανουαρίου 2007
Ημερ. αποδοχής:
29 Ματίου 2007

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Πολυχρόνης
Μαλιωτάκης

Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο
Ηρακλείου,
Ταχ. Θυρ. 1352, 71110
Ηράκλειο, Κρήτη
e-mail:
malliot@altecnet.gr

Εισαγωγή: Το Levosimendan είναι ένα νέος ινότροπος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας για τη θεραπεία της μη αντιρροπούμενης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ο οποίος εν συγκρίσει με άλλα ινότροπα έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου χωρίς να αυξάνει τις ανάγκες αυτού σε οξυγόνο. Η εμπειρία όμως αναφορικά με τη χρήση Levosimendan σε ασθενείς με χαμηλή καρδιακή παροχή μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη είναι περιορισμένη. Στην παρούσα εργασία παρατίθενται οι βραχυπρόθεσμες αιμοδυναμικές επιπτώσεις της προσθήκης Levosimendan σε ασθενείς υπό αγωγή με Δοβουταμίνη για την αντιμετώπιση συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Μέθοδος: Δώδεκα ασθενείς με χαμηλή καρδιακή παροχή κατά τις πρώτες 6 ώρες μετά την ολοκλήρωση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (cardiopulmonary bypass, CPB), λαμβάνοντας ήδη αγωγή με Δοβουταμίνη σε μέση δόση 6,7 μg/Kg/min, έλαβαν Levosimendan σε δόση φόρτισης 6 μg/Kg, ακολουθούμενη από 24ωρη έγχυση σε δόση 0,2 μg/Kg/min. Κατά τη διάρκεια 24ωρης περιόδου παρακολούθησης καταγράφηκαν οι εξής αιμοδυναμικές παράμετροι: Αρτηριακή πίεση, κεντρική φλεβική πίεση, πίεση πνευμονικής αρτηρίας, πίεση ενσφίνωσης πνευμονικών τριχοειδών, καρδιακή συχνότητα, καρδιακός δείκτης, όγκος παλμού, συστηματικές και πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, καθώς και κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος, παροχή οξυγόνου και λόγος απόληψης οξυγόνου.

Αποτελέσματα: Το Levosimendan βελτίωσε σημαντικά τον καρδιακό δείκτη (από $2,1 \pm 0,1$ L/min/m² πριν τη χορήγηση σε $3,2 \pm 0,3$ L/min/m² στις 24 ώρες, $p < 0,001$) καθώς και τον κορεσμό μικτού φλεβικού αίματος, την παροχή οξυγόνου και το λόγο απόληψης οξυγόνου ($p < 0,001$) και προκάλεσε σημαντική ελάττωση των συστηματικών και πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων ($p < 0,001$). Ταυτοχρόνως σημειώθηκε σημαντική μείωση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και της πίεσης ενσφίνωσης των πνευμονικών τριχοειδών ($p < 0,001$). Οι ευεργετικές αυτές αιμοδυναμικές επιπτώσεις οδήγησαν σε σημαντικά μειωμένες ανάγκες κατεχολαμινών.

Συμπεράσματα: Σε αυτή την ομάδα καρδιοχειρουργικών ασθενών με ανθεκτική στη Δοβουταμίνη μετεγχειρητική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, η προσθήκη Levosimendan στη Δοβουταμίνη είχε ως αποτέλεσμα την αναστροφή του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής.

Ασθενείς υποβαλλόμενοι σε καρδιοχειρουργική επέμβαση υπό καθεστώς καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (cardiopulmonary bypass, CPB) υφίστανται γενικευμένη μυοκαρδιακή ισχαιμία ακολουθούμενη από επαναιμά-

τωση, γεγονός το οποίο παρά τη χορήγηση προστατευτικής καρδιοπληγίας συνεπάγεται ποικίλης βαρύτητας παροδική δυσλειτουργία των κοιλιών – γνωστή και ως μυοκαρδιακό stunning – κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.^{1, 2} Η δυσλει-

τουργία αυτή, εάν είναι σοβαρού βαθμού, δύναται να προκαλέσει το μετεγχειρητικό σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής (low cardiac output syndrome), μία επιπλοκή με επίπτωση περίπου 10% και θνητότητα 17%.³ Η φαρμακολογική υποστήριξη της μυοκαρδιακής λειτουργίας υπό τη μορφή αγγειοδιασταλτικών και ινοτρόπων καθώς και η μηχανική υποστήριξη αυτής - με τη χρήση για παράδειγμα ενδοαορτικού ασκού ή συσκευών υποστήριξης κοιλιών - καθίστανται συχνά απαραίτητες για την αποκατάσταση επαρκούς ιστικής άρδευσης κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.² Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα κατά την περιεγχειρητική περίοδο ινότροπα είναι οι βητα-αδρενεργικοί διεγέρτες και οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης III.⁴⁻⁶

Το Levosimendan (Simdax, Orion, Espoo, Finland) αποτελεί ένα ινότροπο αγγειοδιασταλτικό, το οποίο ανήκει σε μία νέα ομάδα ουσιών, τους ευαισθητοποιητές ασβεστίου, οι οποίοι αυξάνουν την ευαισθησία των συσταλτικών πρωτεϊνών προς το ασβέστιο. Η χρήση του φαρμάκου αυτού στη θεραπεία της μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας βασίζεται στο διπλό μηχανισμό δράσης του: Το Levosimendan βελτιώνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ευαισθητοποιώντας την τροπονίνη C προς τα ιόντα ασβεστίου χωρίς να αυξάνει τη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου⁷ και χωρίς να επηρεάζει τη μυοκαρδιακή χάλαση και τη διαστολική λειτουργία.⁸ Επιπροσθέτως, το Levosimendan προκαλεί διάνοιξη των ATP-εξαρτώμενων διαύλων καλίου των λείων μυϊκών ινών, προκαλώντας αγγειοδιαστολή στα αγγεία της συστηματικής, πνευμονικής και στεφανιαίας κυκλοφορίας και ασκώντας δυνητικά καρδιο-προστατευτική δράση κατά τη διάρκεια μυοκαρδιακής ισχαιμίας.⁹⁻¹¹ Πέραν τούτου, ολόένα και περισσότερα ευρήματα από *in vitro* και *in vivo* μελέτες υποδεικνύουν ότι το Levosimendan -εν αντιθέσει με άλλα ινότροπα- δεν επηρεάζει αρνητικά ή ενδεχομένως και να βελτιώνει τη διαστολική λειτουργία του ανεπαρκούς μυοκαρδίου.¹²⁻¹⁵

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Levosimendan τόσο στην οξεία όσο και στην μη αντιρροπούμενη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁶⁻²⁰ Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διάγνωση και θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας συνιστάται η χρήση του Levosimendan σε περιπτώσεις συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας χαμηλής παροχής συνεπεία συστολικής δυσλειτουργίας.²¹ Τα στοιχεία όμως αναφορικά με τη χρήση του Levosimendan για τη θερα-

πευτική αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας είναι ακόμα περιορισμένα.²²⁻

²⁷ Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η περιγραφή της εμπειρίας μας από τη χρήση του φαρμάκου αυτού στην αντιμετώπιση του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής μετά από CPB.

Μέθοδος

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς του νοσοκομείου μας οι οποίοι έλαβαν Levosimendan για σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής μετά από CPB. Οι ιατρικοί φάκελοι των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν για τη συλλογή δημογραφικών και άλλων δεδομένων (ηλικία, βάρος, ύψος, συνοδά νοσήματα, EuroSCORE, προβλεπόμενη θνητότητα [predicted death rate, PDR], προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή, προεγχειρητικό κλάσμα εξώθησης [εκτιμηθέν υπερχοκαρδιογραφικά], ένδειξη χειρουργικής επέμβασης, τύπος επέμβασης, APACHE II κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, χρόνος έναρξης και διάρκεια χορήγησης Levosimendan, παρενέργειες κατά τη χορήγηση και αντιμετώπιση αυτών, συνοδός φαρμακευτική αγωγή με αγγειοδραστικούς παράγοντες, διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ). Το EuroSCORE (European system for cardiac operative risk evaluation) χρησιμοποιήθηκε ως προγνωστικό σύστημα εκτίμησης του χειρουργικού κινδύνου καθώς και για τον υπολογισμό του PDR.²⁸ Οι χρησιμοποιηθείσες αναισθητικές και χειρουργικές τεχνικές ήταν παρόμοιες για όλους τους ασθενείς. Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία τοποθετούνταν καθετήρας Swan-Ganz (CCOmboV, CCO/SVO2, Edwards, Irvine, CA, USA) μέσω του οποίου διενεργούνταν συνεχής μέτρηση της καρδιακής παροχής και του κορεσμού του μικτού φλεβικού αίματος. Η χειρουργική επέμβαση διενεργούνταν υπό καρδιοπνευμονική παράκαμψη και με γενικευμένη μυοκαρδιακή ισχαιμία προκληθείσα δια αποκλεισμού αορτής καθώς και υπό καθεστώς ηλεκτρομηχανικού καρδιακού arrest με τη χρήση ψυχρού, υπερκαλιαμικού διαλύματος καρδιοπληγίας. Μετεγχειρητικά, όλοι οι ασθενείς μεταφέρονταν στη ΜΕΘ. Στα πλαίσια πρωτοκόλλου του τμήματός μας, για την επίτευξη ομαλής αποσύνδεσης από την εξωσωματική κυκλοφορία χορηγούνταν σε όλους τους ασθενείς σε συνεχή έγχυση Δοβουταμίνη σε δόση έως 7,5 μg/Kg/min, η έγχυση της οποίας συνεχίζονταν για τουλάχιστον 12 ώρες μετά την είσοδο στη ΜΕΘ, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αγγειοδραστικών φαρμάκων εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος ιατρού.

Ως σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη ορίστηκε η ύπαρξη καρδιακού δείκτη <2,2 L/min/m² με ταυτόχρονη πίεση ενσφύνωσης >15 mmHg κατά τις πρώτες 6 ώρες μετά την άρση αποκλεισμού της αορτής και απουσία μη ελεγχόμενου καρδιακού ρυθμού, ισχαιμίας μυοκαρδίου, βαλβιδικής δυσλειτουργίας ή καρδιακού επιπωματισμού. Σε περίπτωση διάγνωσης συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής χορηγούνταν Levosimendan σε δόση φόρτισης 6 μg/Kg σε 10 λεπτά, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση σε δόση 0,2 μg/Kg/min για 24 ώρες. Η αρτηριακή πίεση, κεντρική φλεβική πίεση και η πίεση ενσφύνωσης πνευμονικών τριχοειδών καθώς και η καρδιακή παροχή και ο κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος καταγράφονταν συνεχώς σε όλους τους ασθενείς για 24 ώρες από την έναρξη θεραπείας με Levosimendan. Η καρδιακή συχνότητα προσδιοριζόταν με τη βοήθεια συνεχούς ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής με συνοδό παρακολούθηση των ST διαστημάτων. Οι συστηματικές και πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, ο όγκος παλμού, οι δείκτες έργου εξώθησης αριστερής και δεξιάς κοιλίας, η παροχή οξυγόνου και ο λόγος απόληξης οξυγόνου υπολογίζονταν σύμφωνα με καθορισμένους μαθηματικούς τύπους (Vigilance, Edwards, Irvine, CA, USA) άμεσα προ της έναρξης χορήγησης Levosimendan καθώς και στις 6, 12 και 24 ώρες από την έναρξη χορήγησής του.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS for Windows v.14 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Για τη σύγκριση των αρχικών τιμών με τις αντίστοιχες τιμές των επακόλουθων χρονικά μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε έλεγχος ζευγαρωτών παρατηρήσεων κατά Student (paired sample t test). Τιμή p<0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Από το Φεβρουάριο 2005 έως το Νοέμβριο 2006 12 ασθενείς έλαβαν Levosimendan για σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής μετά από CPB. Τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών παρατίθενται στον Πίνακα 1. Δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε επείγουσα αορτο-στεφανιαία παράκαμψη, ενώ τα υπόλοιπα περιστατικά ήταν τακτικά. Τέσσερις ασθενείς παρουσίαζαν προεγχειρητικό κλάσμα εξώθησης χαμηλότερο του 50%, με χαμηλότερη τιμή 20%. Επτά ασθενείς ήταν προεγχειρητικά υπό αγωγή με β-αναστολέα. Κανένας ασθενής δεν ήταν υπό μηχανική ινότροπη υποστήριξη, είτε προ- είτε μετεγχειρητικά. Οι αιμοδυναμικές επιπτώσεις

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

	Patients
Γυναίκες (N)	4
Άνδρες (N)	8
Ηλικία (έτη)	65.6±9.4‡
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	29.2±2.6
Επιφάνεια Σώματος (m ²)	1.6±0.1
Προεγχειρητικά β-αναστολέας	7 (58.3)†
Προεγχειρητικά α-MEA	9 (75)
Κλάσμα Εξώθησης (%)	47.5±11.6
EuroSCORE (βαθμοί)	
0 - 2 (χαμηλού κινδύνου)	1 (8)
3 - 5 (ενδιάμεσου κινδύνου)	5 (42)
≥ 6 (υψηλού κινδύνου)	6 (50)
Προβλεπόμενη Θνητότητα (%)	5.6 (1.5-12)§
APACHE II score (βαθμοί)	10.8±2.0
Είδος Επέμβασης (N)	
Επαναγγείωση	8
Βαλβίδα	4
Διάρκεια CPB (λεπτά)	156 (99-218)
Διάρκεια ACC (λεπτά)	100 (61-134)
Μηχανικός Αερισμός (ώρες)	23.6 (15-57)
Παραμονή στη ΜΕΘ (ώρες)	96.3 (39-178)

‡ Μέσος όρος ± σταθερή απόκλιση † N (%)

§ Μέσος όρος (εύρος)

CPB: Καρδιοπνευμονική παράκαμψη

ACC: Αποκλεισμός αορτής

του Levosimendan παρατίθενται στους πίνακες 2-4. Το Levosimendan βελτίωσε σημαντικά τον καρδιακό δείκτη από 2,1 ± 0,1 L/min/m² προ της χορήγησης σε 3,1 ± 0,3, 3,2 ± 0,4 και 3,2 ± 0,3 L/min/m² στις 6, 12 και 24 ώρες αντίστοιχα (p<0,001 για όλες τις χρονικές στιγμές). Αυτή η αύξηση οφειλόταν σε αντίστοιχη αύξηση του δείκτη όγκου παλμού (stroke volume index, SVI) - όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 1 - και όχι της καρδιακής συχνότητας, η οποία παρέμεινε αμετάβλητη. Ταυτόχρονα - όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 3 και στην Εικόνα 2 - το Levosimendan προκάλεσε σημαντικό βαθμού αγγειοδιαστολή στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία, εκδηλούμενη ως εκσεσημασμένη ελάττωση των συστηματικών και πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, γεγονός που οδήγησε σε σημαντική μείωση των τιμών της κεντρικής φλεβικής πίεσης, της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και της πίεσης ενσφύνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, ενώ παρατηρήθηκε επίσης - μικρού βαθμού μεν αλλά στατιστικά σημαντική - μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Επιπροσθέτως, το Levosimendan προκάλεσε σημαντικό βαθμού βελτίωση του προφίλ οξυγόνωσης, αυξάνοντας τον κορεσμό του μικτού φλεβικού αίματος και το δείκτη παροχής οξυγόνου και μειώνοντας ταυτόχρονα το λόγο από-

Π. Μαλλιωτάκης και συν.

Πίνακας 2. Αιμοδυναμικές παραμέτρους και ανάγκες σε κατεχολαμίνες πριν και κατά την έγχυση Levosimendan

	Πριν		6 ώρες		12 ώρες		24 ώρες	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean Change	Mean ± SD	Mean Change	Mean ± SD	Mean Change	
CO	3,5 ± 0,3	5,0 ± 0,7	1,5*	5,1 ± 0,7	1,7*	5,1 ± 0,6	1,7*	
CI	2,1 ± 0,1	3,1 ± 0,3	0,9*	3,2 ± 0,4	1,0*	3,2 ± 0,3	1,0*	
MAP	78,1 ± 6,4	73,3 ± 5,0	-4,8*	74,8 ± 5,7	-3,3 ⁺	72,8 ± 5,4	-5,3*	
HR	85,4 ± 4,6	88,0 ± 5,0	2,6 ⁺	85,4 ± 3,7	0 ⁺	84,8 ± 4,8	-0,6	
SV	40,5 ± 4,6	56,6 ± 8,6	16,1*	59,8 ± 7,4	19,3*	60,4 ± 7,8	19,8*	
SVI	24,9 ± 1,7	34,8 ± 4,7	9,9*	36,8 ± 3,9	12,0*	37,2 ± 4,1	12,3*	
LVSWI	20,1 ± 2,7	27,5 ± 4,3	7,4*	30,5 ± 5,1	10,4*	30,4 ± 5,1	10,2*	
RVSWI	3,8 ± 1,1	4,9 ± 1,6	1,1*	4,4 ± 0,6	0,6 ⁺	4,6 ± 1,4	0,8*	
DOB	6,7 ± 0,7	5,4 ± 0,5	-1,3*	4,3 ± 1,5	-2,3*	2,4 ± 2,2	-4,3*	
NE	0,09 ± 0,11	0,12 ± 0,11	0,03 ⁺	0,03 ± 0,06	-0,06 ⁺	0,01 ± 0,03	-0,08*	

Έλεγχος ζευγαρωτών παρατηρήσεων (paired sample t test), * P < 0,05, ⁺ P στατιστικά μη σημαντικό.

C.O.: καρδιακή παροχή (L/min), C.I.: καρδιακός δείκτης (L/min/m²), MAP: μέση αρτηριακή πίεση (mmHg), HR: καρδιακή συχνότητα (beats/min), SV: όγκος παλμού (mL/beat), SVI: δείκτης όγκου παλμού (mL/m²/beat), LVSWI: δείκτης έργου εξώθησης (AP) κοιλίας (g*m*m²/beat), RVSWI: δείκτης έργου εξώθησης (ΔΕ) κοιλίας (g*m*m²/beat), DOB: Δοβουταμίνη (μg/Kg/min), NE: Νορεπινεφρίνη (μg/Kg/min).

Πίνακας 3. Πιέσεις πλήρωσης και αγγειακές αντιστάσεις πριν και κατά την έγχυση Levosimendan

	Πριν		6 ώρες		12 ώρες		24 ώρες	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean Change	Mean ± SD	Mean Change	Mean ± SD	Mean Change	
CVP	14,8 ± 2,9	12,8 ± 2,5	-2,0*	12,3 ± 2,4	-2,5*	11,5 ± 2,1	-3,3*	
MPAP	26,0 ± 3,9	23,1 ± 2,7	-2,9*	22,1 ± 2,9	-3,9*	20,7 ± 3,0	-5,3*	
PCWP	18,0 ± 2,6	15,2 ± 1,8	-2,8*	14,0 ± 2,0	-4,0*	12,8 ± 2,0	-5,2*	
SVR	1477 ± 200	987 ± 128	-490*	993 ± 155	-484*	982 ± 163	-495*	
SVRI	2387 ± 285	1602 ± 209	-785*	1606 ± 227	-781*	1590 ± 248	-797*	
PVR	186 ± 46	131 ± 37	-55*	129 ± 26	-56*	125 ± 26	-62*	
PVRI	286 ± 81	213 ± 58	-73*	209 ± 43	-77*	203 ± 45	-84*	

Έλεγχος ζευγαρωτών παρατηρήσεων (paired sample t test), * P < 0,05.

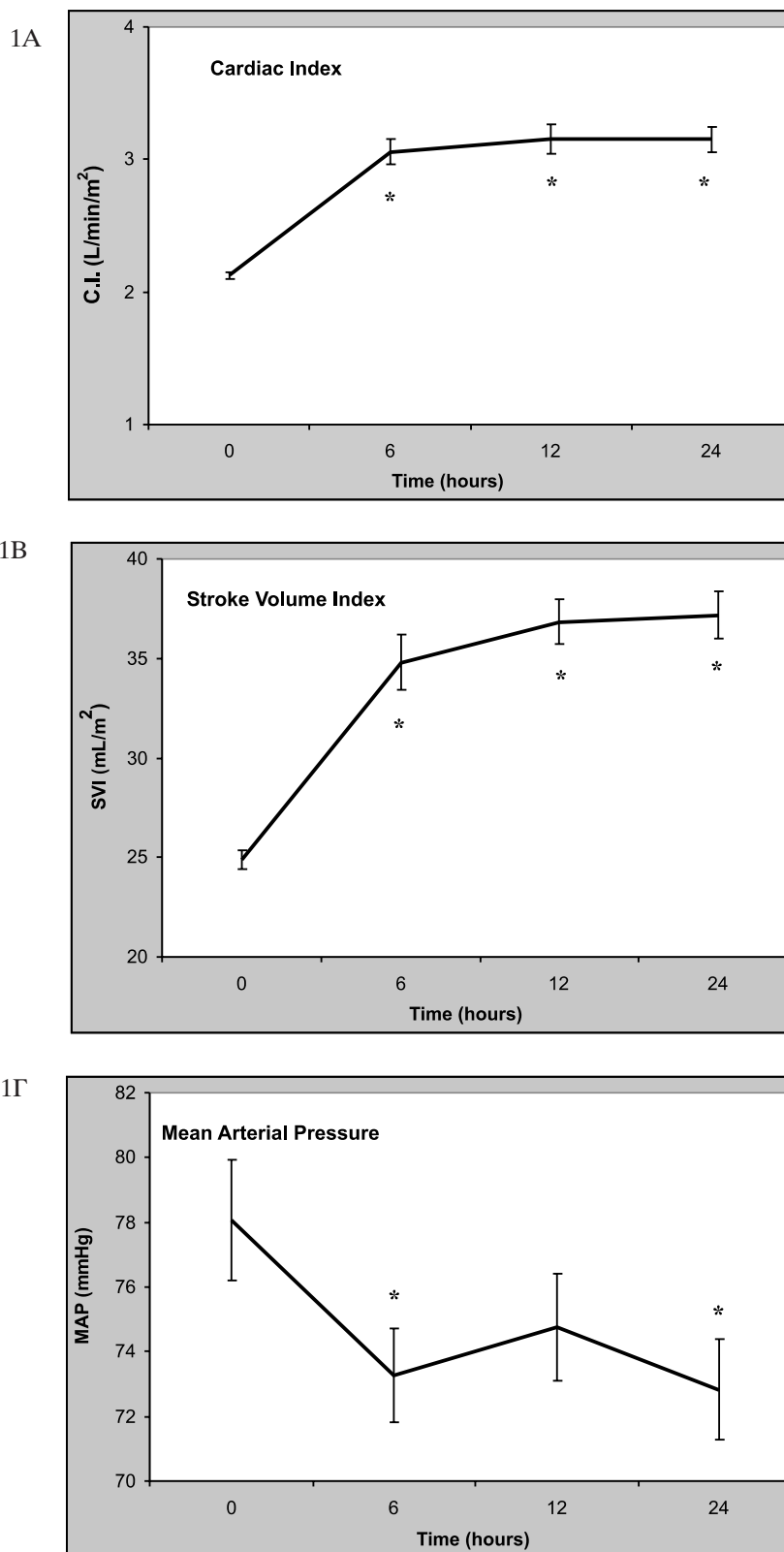
CVP: κεντρική φλεβική πίεση (mmHg), MPAP: μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας (mmHg), PCWP: πίεση ενσφύνησης πνευμονικών τριχοειδών (mmHg), SVR: συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (dyn/sec/cm⁵), SVRI: δείκτης συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (dyn/sec/cm⁵/m²), PVR: πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (dyn/sec/cm⁵), PVRI: δείκτης πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (dyn*sec/cm⁵/m²).

Πίνακας 4. Προφίλ οξυγόνωσης πριν και κατά την έγχυση Levosimendan

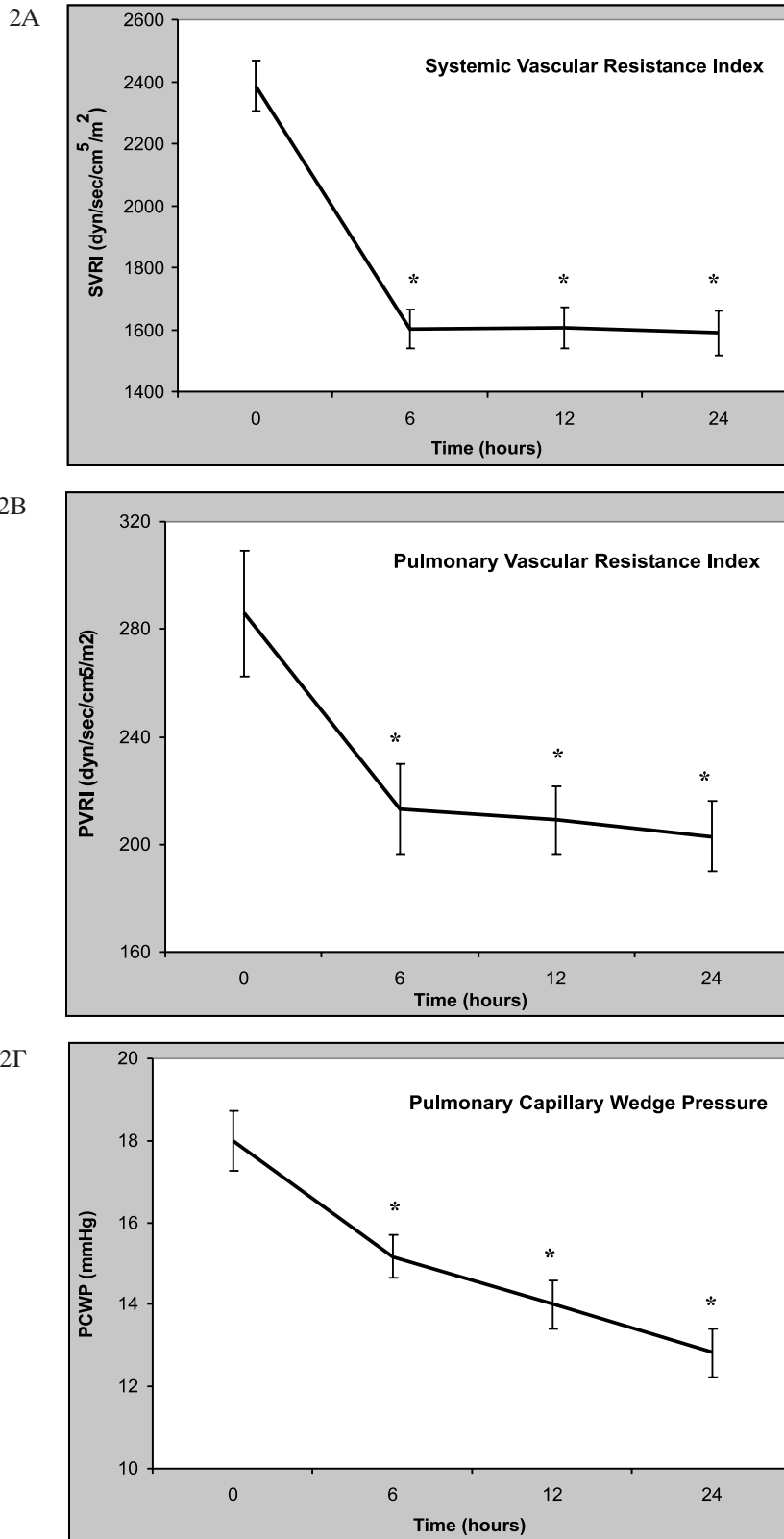
	Πριν		6 ώρες		12 ώρες		24 ώρες	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean Change	Mean ± SD	Mean Change	Mean ± SD	Mean Change	
SVO ₂	65,7 ± 4,9	71,7 ± 5,5	6,0*	72,8 ± 5,2	7,1*	72,7 ± 4,1	7,0*	
DO ₂	525 ± 107	730 ± 116	205*	767,8 ± 118,6	242*	787,6 ± 93,9	262*	
DO ₂ I	324 ± 64	449 ± 66	126*	469,8 ± 63,2	146*	485,4 ± 53	162*	
OER	32,2 ± 5,4	26,9 ± 6,1	-5,3*	25,7 ± 5,2	-6,4*	25,5 ± 4,1	-6,7*	

Έλεγχος ζευγαρωτών παρατηρήσεων (paired sample t test), * P < 0,05,

SVO₂: κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος (%), DO₂: παροχή οξυγόνου (mL/min), DO₂I: δείκτης παροχής οξυγόνου (mL/min/m²), OER: λόγος απόληψης οξυγόνου (%).



Εικόνα 1. Μεταβολές του καρδιακού δείκτη (Cardiac Index, C.I., Εικ. 1Α), του δείκτη όγκου παλμού (Stroke Volume Index, SVI, Εικ. 1Β) και της μέσης αρτηριακής πίεσης (Mean Arterial Pressure, MAP, Εικ. 1Γ) κατά τη διάρκεια έγχυσης Levosimendan. Οι τιμές εκφράζονται ως mean ± standard error. *: Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την τιμή σε χρόνο '0'.



Εικόνα 2. Μεταβολές του δείκτη συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (Systemic Vascular Resistance Index, SVRI, Εικ. 2Α), του δείκτη πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (Pulmonary Vascular Resistance Index, PVRI, Εικ. 2Β) και της πίεσης ενσφίγωσης πνευμονικών τριχοειδών (Pulmonary Capillary Wedge Pressure, PCWP, Εικ. 2Γ) κατά τη διάρκεια έγχυσης Levosimendan. Οι τιμές εκφράζονται ως mean ± standard error. *: Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την τιμή σε χρόνο '0'.

ληψης οξυγόνου (Πίνακας 4). Οι προαναφερθείσες ευεργετικές αιμοδυναμικές επιπτώσεις οδήγησαν κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Levosimendan σε σημαντικό βαθμό ελάττωση των αναγκών σε κατεχολαμίνες. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, η δόση της Δοβουταμίνης μειώθηκε από $6,7 \pm 0,7 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ προ της χορήγησης Levosimendan σε $2,4 \pm 2,2 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ στις 24 ώρες ($p < 0,001$). Οι αριθμοί των ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν ταυτοχρόνως άλλα αγγειοδραστικά φάρμακα προ της χορήγησης, κατά τη διάρκειά της και κατά το τέλος της χορήγησης του Levosimendan παρατίθενται στον Πίνακα 5. Όπως φαίνεται σε αυτό τον πίνακα, κατά την ολοκλήρωση της χορήγησης Levosimendan πέντε ασθενείς είχαν «απογαλακτισθεί» πλήρως από οποιαδήποτε inóτροπη υποστήριξη. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή, ενώ δεν παρατηρήθηκαν άλλες αρρυθμιολογικές επιπλοκές. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, η μέση διάρκεια μετεγχειρητικού μηχανικού αερισμού ήταν 24 ώρες (εύρος 15-57 ώρες) ενώ η μέση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ήταν 4 ημέρες (εύρος 39-172 ώρες). Κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ δεν παρατηρήθηκε μείζονα νευρολογική, νεφρική ή άλλη οργανική δυσλειτουργία. Τόσο η ενδονοσοκομειακή θνητότητα όσο και η θνητότητα στις 30 ημέρες ήταν μηδέν.

Συζήτηση

Το παρατηρούμενο σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη χαρακτηρίζεται από βελτίωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου κατά την πρώτη ώρα μετά τη διακοπή της εξωσωματικής κυκλοφορίας, ακολουθούμενη από επιδείνωση αυτής, η οποία κορυφώνεται περίπου στις 4 έως 6 ώρες μετά το τέλος της επέμβασης. Ακολούθως ξεκινάει μία φάση προοδευτικής επανάκτησης της λειτουργικότητας, με πλήρη αποκατάσταση αυτής να επιτυγχάνεται στις 24 ώρες.¹ Η παροδική δυσλει-

Πίνακας 5. Ταυτόχρονη χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων πριν και κατά την έγχυση Levosimendan

	Πριν (N)	6 ώρες (N)	12 ώρες (N)	24 ώρες(N)
Δοβουταμίνη	12	12	11	7
Νορεπινεφρίνη	6	10	3	2
Επινεφρίνη	1	1	0	0
Κανένα	0	0	1	5

N: Αριθμός ασθενών

τουργία του μυοκαρδίου, η οποία προκαλείται από μυοκαρδιακή ισχαιμία λόγω αποκλεισμού της αορτής ακολουθούμενη από επαναιμάτωση, φαίνεται ότι αποτελεί την αιτία του μετεγχειρητικού μυοκαρδιακού stunning. Ως εμπλεκόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν αναφερθεί η ενδοκυττάρια υπερφόρτωση ιόντων ασβεστίου, η εξάντληση αποθεμάτων υψηλής ενέργειας φωσφορικών, ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών οξυγόνου καθώς και η παρεμπόδιση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.² Σε περίπτωση εμφάνισης του συνδρόμου αυτού, η φαρμακευτική inóτροπη υποστήριξη καθίσταται απαραίτητη.^{1, 3, 4} Προς το παρόν δε φαίνεται να έχει βρεθεί ιδανικό inóτροπο φάρμακο, αν και το Levosimendan φαίνεται πολλά υποσχόμενο. Οι β-αδρενεργικοί διεγέρτες χρησιμοποιούνται ευρύτατα και υπάρχει μεγάλη εμπειρία στη χρήση τους. Ο βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής τους επιτρέπει την άμεση διακοπή τους σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Όμως αυτή η κατηγορία φαρμάκων αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου μέσω αύξησης των συγκεντρώσεων της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης και του ενδοκυττάρου ασβεστίου, προκαλώντας έτσι αυξημένη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου καθώς και αυξημένη αρρυθμιογένεση.²⁹ Πέραν τούτου, η κλινική ανταπόκριση στους β-αδρενεργικούς διεγέρτες μπορεί να είναι εξασθενημένη λόγω απευαισθητοποίησης των β-υποδοχέων. Οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης III/IV αποτελούν πέραν της inóτροπης δράσης τους και ισχυρά αγγειοδιασταλτικά της πνευμονικής κυκλοφορίας, ενώ έχει αναφερθεί ότι προλαμβάνουν το σπασμό της έσω μαστικής αρτηρίας⁶ και ότι διαθέτουν ορισμένες αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.³⁰ Από την άλλη πλευρά όμως σημαντικά μειονεκτήματα αυτής της κατηγορίας φαρμάκων αποτελούν η πρόκληση συστηματικής υπότασης καθώς και η αρνητική επίδρασή τους επί της μακροχρόνιας επιβίωσης. Παρ'όλα αυτά, τόσο οι β-αδρενεργικοί διεγέρτες όσο και οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης χρησιμοποιούνται συχνά σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, δεδομένου ότι άλλες κατηγορίες φαρμάκων - π.χ. αγγειοδιασταλτικά και β-αναστολείς - ενδεχομένως να ανεπενδείκνυνται δοθείσης της αιμοδυναμικής αστάθειας που συχνά συναντάται κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.² Σε αυτή την αιμοδυναμική αστάθεια συμβάλλουν παράγοντες όπως το μυοκαρδιακό stunning, τα αναισθητικά φάρμακα, καθώς και η υπερθερμία και η αγγειοδιαστολή ως συνέπειες της σχετιζόμενης με την καρδιοπνευμονική παράκαμψη συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης.³¹

Αναφορικά με τη χρήση του Levosimendan σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα αρκετές μελέτες, από τις οποίες συνάγεται το συμπέρασμα ότι το συγκεκριμένο φάρμακο ενδέχεται να δρα ευεργετικά σε καταστάσεις μετεγχειρητικής χαμηλής καρδιακής παροχής.²²⁻²⁷ Αν και στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκαν ποικίλα δοσολογικά σχήματα, κοινό εύρημα όλων ήταν η σημαντικού βαθμού αύξηση του καρδιακού δείκτη, συνοδευόμενη από σημαντικό βαθμό ελάττωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων καθώς και των πιέσεων πλήρωσης των κοιλιών. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με τα παρατηρηθέντα στο δικό μας πληθυσμό αποτελέσματα, ενισχύοντας έτσι περαιτέρω το συμπέρασμα ότι η παρατηρηθείσα μετά τη χορήγηση του Levosimendan αύξηση του καρδιακού δείκτη πιθανότατα οφειλόταν στο συνδυασμό ελάττωσης του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας και αύξησης του όγκου παλμού. Στην παρούσα μελέτη η συσταλτικότητα δεν εκτιμήθηκε μετεγχειρητικά, παρά μόνο προεγχειρητικά (Πίνακας 1). Η μετεγχειρητική εκτίμηση της συσταλτικότητας, εφόσον κρίνεται απαραίτητη, διενεργείται συνήθως μέσω υπερηχοκαρδιογραφικού προσδιορισμού του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Οι ασθενείς μας δεν υποβλήθηκαν στον έλεγχο αυτό, καθότι η ύπαρξη στερονοτομής και η παρουσία σωλήνων παροχέτευσης εντός του μεσοθωρακίου δυσχεραίνουν τεχνικά τον διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο. Οι ασθενείς μας δεν υποβλήθηκαν δε σε δι-οισοφάγιο υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο, καθότι οι περισσότεροι εξ' αυτών είχαν αποσωληνωθεί και ήταν σε εγρήγορση πριν την ολοκλήρωση της μελέτης και με δεδομένη την απουσία μείζονος αιμοδυναμικής αστάθειας, ο ανωτέρω έλεγχος θεωρήθηκε μη ενδεδειγμένος.

Σε ορισμένες περιπτώσεις η προκύπτουσα από το Levosimendan αγγειοδιαστολή της συστηματικής κυκλοφορίας δεν αντισταθμίζεται πλήρως από την αύξηση του καρδιακού δείκτη, με συνέπεια την πρόκληση αρτηριακής υπότασης. Πράγματι, σε όλους τους ασθενείς μας παρατηρήθηκε μία ήπια μεν, πλην όμως στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς μέσω έγχυσης κρυσταλλοειδών και/ή κολλοειδών. Παρόλα αυτά, σε 4 ασθενείς - οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε αορτο-στεφανιαία παράκαμψη - κρίθηκε απαραίτητη η χορήγηση Νορεπινεφρίνης με στόχο τη διατήρηση τιμών μέσης αρτηριακής πίεσης πάνω από 70 mmHg ώστε να προληφθεί ενδεχόμενος σπασμός του αρτηριακού μοσχεύματος. Βάσει των ανωτέρω,

σε ασθενείς με οριακές τιμές αρτηριακής πίεσης η αποφυγή χορήγησης δόσης φόρτισης ώστε να προληφθεί η εμφάνιση εκσεσημασμένης υπότασης ίσως να αποτελεί πιο ενδεδειγμένη προσέγγιση.

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, κατά τη διαδικασία αποδέσμευσης από την εξωσωματική κυκλοφορία στους ασθενείς μας χορηγούνταν Δοβουταμίνη. Η χορήγηση ινότροπης υποστήριξης με σκοπό τη διευκόλυνση αποδέσμευσης από την εξωσωματική κυκλοφορία συχνά καθίσταται απαραίτητη. Έχει αποδειχθεί ότι μείωση του κλάσματος εξώθησης κάτω από 46% κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης συνεπάγεται ανάγκη ινότροπης υποστήριξης σε ποσοστό 71 έως 100%.³² Ακόμα όμως και ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης δύναται να χρειασθούν ινότροπη υποστήριξη εξαιτίας τμηματικών διαταραχών κινητικότητας και αύξησης της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας. Οι παράγοντες οι οποίοι έχουν συσχετισθεί συχνότερα με την ανάγκη χορήγησης ινοτρόπων ή αγγειοσυσπαστικών κατά την αποδέσμευση από την εξωσωματική κυκλοφορία είναι το γυναικείο φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό κλάσμα εξώθησης, οι αυξημένες διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων, η διαστολική δυσλειτουργία καθώς και μεγαλύτερη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας και αποκλεισμού αορτής.^{32, 33} Οι α-MEA θεωρούνται επίσης ότι αυξάνουν την ανάγκη ινότροπης υποστήριξης.³⁴ Ως εκ τούτου έχει προταθεί η προληπτική χορήγηση ινότροπης υποστήριξης με στόχο την ανεπίπλεκτη αποδέσμευση από την εξωσωματική κυκλοφορία σε περίπτωση ύπαρξης ενός ή περισσότερων εκ των ανωτέρω προγνωστικών παραγόντων.³⁵ Σημειωτέον ότι από τους ασθενείς μας οι 8 ήταν γυναίκες, 9 ήταν υπό αγωγή με α-MEA ενώ όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξωσωματική κυκλοφορία και αποκλεισμό αορτής σχετικά μεγάλης διάρκειας.

Συνδυασμοί διαφόρων αγγειοδραστικών φαρμάκων χρησιμοποιούνται συχνά σε ποικίλες κλινικές συνθήκες. Στην παρούσα σειρά περιστατικών η προσθήκη του Levosimendan στη Δοβουταμίνη και άλλους αγγειοδραστικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση μετεγχειρητικού συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής οδήγησε σε σημαντική αιμοδυναμική βελτίωση με συνοδό μείωση των αναγκών σε κατεχολαμίνες, αφού - όπως προαναφέρθηκε - κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Levosimendan οι πέντε εκ των δώδεκα ασθενών είχαν αποδεσμευθεί πλήρως από οποιαδήποτε ινότροπη υποστήριξη, ενώ οι εναπομείναντες επτά ασθενείς αποδεσμεύθηκαν από τα ινότροπα εντός του επόμενου 24ώρου. Τα ευρή-

ματα αυτά συμφωνούν με αντίστοιχα ευρήματα προηγούμενων μελετών: Σε ασθενείς με ανθεκτική στη Δοβουταμίνη μη αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια η προσθήκη Levosimendan προκάλεσε σημαντικό βαθμού αιμοδυναμική βελτίωση, επιβεβαιώνοντας την υπόθεση ότι η ταυτόχρονη χορήγηση Δοβουταμίνης και Levosimendan θα συνεπάγεται όχι μόνο την αθροιστική αιμοδυναμική δράση των δύο επιμέρους φαρμάκων αλλά επιπροσθέτως και τις συνέπειες δράσης του Levosimendan σε συνθήκες υψηλής συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου οφειλόμενες στη Δοβουταμίνη.³⁶ Πέραν τούτου, πρόσφατα αποδείχθηκε ότι το Levosimendan επέφερε αιμοδυναμική βελτίωση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με καρδιογενές shock, οι οποίοι ελάμβαναν ήδη αγωγή με κατεχολαμίνες.³⁷ Σε άλλη σειρά ασθενών υπό φαρμακευτική και μηχανική νότρωπη υποστήριξη για βαρύ καρδιογενές shock μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη, η προσθήκη Levosimendan είχε ως αποτέλεσμα την επιτυχή διακοπή της μηχανικής υποστήριξης και τη μείωση των αναγκών σε κατεχολαμίνες.³⁸

Η παρούσα μελέτη έχει τους περιορισμούς τους οποίους συνεπάγεται κάθε περιγραφή σειράς περιστατικών: Ο μικρός αριθμός ασθενών και η απουσία ομάδας ελέγχου ασφαλώς αποτελούν σημαντικά μειονεκτήματα, καθότι η επίδραση διαφόρων αστάθμητων παραγόντων (π.χ. μοντέλο και παράμετροι μηχανικού αερισμού, ποσότητα χορηγηθέντων υγρών ή παραγόντων αίματος κατά τη διάρκεια της μελέτης, χορήγηση άλλων φαρμάκων, όπως β-αναστολείς ή νιτρούδη) στη διαμόρφωση των παρατηρηθέντων αποτελεσμάτων δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Τα ευρήματά μας, εν τούτοις, είναι ομοιόμορφα και συμφωνούν με αντίστοιχα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών.

Συμπεράσματα

Σε αυτή τη σειρά ασθενών με ανθεκτικό στη Δοβουταμίνη σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη η χορήγηση Levosimendan προκάλεσε σημαντικό βαθμού αιμοδυναμική βελτίωση. Βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης συμπεραίνουμε ότι το Levosimendan αποτελεί ένα ωφέλιμο φάρμακο σε συνθήκες χαμηλής καρδιακής παροχής μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη, του οποίου ο ακριβής ρόλος σε αυτή τη σημαντική ομάδα ασθενών αξίζει περαιτέρω διερεύνησης στα πλαίσια μίας μεγάλης, τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης.

Βιβλιογραφία

1. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, et al: Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1261-1269.
2. Doyle AR, Dhir AK, Moors AH, et al: Treatment of perioperative low cardiac output syndrome. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: S3-11.
3. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, et al: Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 38-51.
4. Butterworth JF, Legault C, Royster RL, et al: Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 461-467.
5. Romson JL, Leung JM, Bellows WH, et al: Effects of dobutamine on hemodynamics and left ventricular performance after cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1999; 91: 1318-1328.
6. Levy JH, Bailey JM, Deeb GM: Intravenous milrinone in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 325-330.
7. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL: Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-627.
8. McBride BF, White CM: Levosimendan: implications for clinicians. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1071-1081.
9. Frishman WH: Advances in positive inotropic therapy: Levosimendan. *Crit Care Med* 2003; 31: 2408-2409.
10. Lehtonen L: Levosimendan: a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 955-970.
11. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS: Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90: 5-11.
12. Janssen P M L, Datz N, Zeitz O, et al: Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000; 404: 191-199.
13. De Luca L, Sardella G, Proietti P, et al: Effects of levosimendan on left ventricular diastolic function after primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction: a Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 172-177.
14. Parissis JT, Panou F, Farmakis D, et al: Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96: 423-426.
15. Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, et al: Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: Alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation* 2007; 115: 1218-1224.
16. Follath F, Cleland JG, Just H, et al: Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output cardiac failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
17. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, et al: Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: (I)16-20.
18. Moiseyev VS, Puder P, Andrejevs N, et al: Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-1432.

19. Lilleberg J, Ylonen V, Lehtonen L, et al: The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38: 80-84.
20. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, et al: Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1641-1645.
21. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
22. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, et al: Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998; 19: 660-668.
23. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, et al: Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 34: 219-228.
24. Labriola C, Siro-Brigiani M, Carrata F, et al: Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 204-211.
25. Siirila-Waris K, Suojaranta-Ylinen R, Harjola VP: Levosimendan in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 345-349.
26. Alvarez J, Bouzada M, Fernandez AL, et al: Hemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 338-345.
27. Plochl W, Rajek A: The use of the novel calcium sensitizer levosimendan in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32:471-475.
28. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al: European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9-13.
29. Packer M: The search for the ideal positive inotropic agent. *N Engl J Med* 1993; 329: 201-202.
30. Mollhoff T, Loick HM, van Aken H, et al: Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* 1999; 90: 72-80.
31. Laffey JG, Boyland JF, Cheng DC: The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-252.
32. Royster RL, Butterworth JF, Prough DS, et al: Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1991; 72: 729-736.
33. Bernard F, Denault A, Babin D, et al: Diastolic dysfunction is predictive of difficult weaning from cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001; 92: 291-298.
34. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1995; 80: 473-479.
35. Hardy JF, Belisle S: Inotropic support of the heart that fails to successfully wean from cardiopulmonary bypass: the Montreal Heart Institute experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 33-39.
36. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, et al: Haemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1329-1332.
37. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, et al: Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1251-1256.
38. Braun JP, Jasulaitis D, Moshirzadeh M, et al: Levosimendan may improve survival in patients requiring mechanical assist devices for post-cardiotomy heart failure. *Critical Care* 2006; 10: R17.