

Κλινική Έρευνα

Προφυλακτική Προεγχειρητική Χορήγηση Λεβοσιμεντάνης σε Ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια που Υποβάλλονται σε Εκλεκτικές μη Καρδιοχειρουργικές Επεμβάσεις

ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΚΑΤΣΑΡΑΓΑΚΗΣ, ΑΘΗΝΑ ΚΑΠΡΑΛΟΥ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΔΡΥΜΟΥΣΗΣ, ΧΑΡΙΑΔΗΜΟΣ ΜΑΡΚΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΛΑΡΕΝΤΖΑΚΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΦΙΝΑΣ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΜΙΣΘΟΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΦΙΛΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΥ

Χειρουργική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας-Τραύματος, Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:
Προφυλακτική προεγχειρητική χορήγηση λεβοσιμεντάνης, μετεγχειρητικές καρδιακές επιπλοκές, καρδιακή ανεπάρκεια, ινότροπα, εκλεκτικές μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:
 2 Ιουνίου 2008·
 Ημερ. αποδοχής:
 10 Δεκεμβρίου 2008

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Χαρίδημος
 Μαζογιαννάκης

Αρσιτείδου 239,
 176 73 Καλλιθέα, Αθήνα
 e-mail:
markogiannakis@yahoo.com

Εισαγωγή: Η προεγχειρητική βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αποτελεί ζήτημα μέγιστης σημασίας. Η λεβοσιμεντάνη αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη φαρμακευτική ουσία για την αντιμετώπιση της ΚΑ. Ωστόσο, δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ΚΑ που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να αξιολογήσουμε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής προφυλακτικής χορήγησης λεβοσιμεντάνης σε αυτούς τους ασθενείς.

Μέθοδος: Στην προοπτική αυτή μελέτη, διάρκειας 6 μηνών, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΚΑ και κλάσμα εξώθησης <35% που επρόκειτο να υποβληθούν σε εκλεκτική μη καρδιοχειρουργική επέμβαση (επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα). Όλοι οι ασθενείς εισήχθησαν στη Χειρουργική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΧΜΕΘ) μία μέρα πριν το χειρουργείο προκειμένου να τους χορηγηθεί η λεβοσιμεντάνη, η οποία χορηγήθηκε σε εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση (2,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) για 10 λεπτά, ακολουθούμενη από 24-ωρη συνεχή έγχυση (0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης ακολουθούσε το χειρουργείο. Οι ασθενείς βρίσκονταν υπό συνεχή αιμοδυναμική παρακολούθηση στη ΧΜΕΘ κατά τη χορήγηση και για 24 ώρες μετά τη χορήγηση. Οι αιμοδυναμικές παράμετροι περιελάμβαναν την καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση καθώς και στοιχεία από τον καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας και καταγράφηκαν πριν την έναρξη της αγωγής, 10 λεπτά μετά την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου και ανά 3 ώρες μέχρι την 24η ώρα μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη σε όλους τους ασθενείς έγινε πριν την έγχυση του φαρμάκου και την 7η μετεγχειρητική μέρα.

Αποτελέσματα: Εννέα ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη. Σε σύγκριση με τις τιμές προ της χορήγησης, ο καρδιακός δείκτης (0-48h, 95% CI: -2,790-0,432, $p < 0,001$) και ο δείκτης όγκου παλμού (0-48h, 95% CI: -32,53-0,91, $p = 0,01$) αυξήθηκαν σημαντικά στις 24 ώρες μετά την έναρξη του φαρμάκου και παρέμειναν αυξημένοι για 24 ώρες μετά την έγχυση. Ο δείκτης συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων μειώθηκε στα 10 λεπτά και παρέμεινε μειωμένος κατά τη διάρκεια όλης της περιόδου παρατήρησης (0-48h, 95% CI: 875,64-2378,14, $p < 0,001$). Το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε σημαντικά την 7η μετεγχειρητική μέρα σε σχέση με αυτό πριν τη χορήγηση της λεβοσιμεντάνης (32,65 \pm 7,32 vs 20,89 \pm 6,24, $p < 0,05$). Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες από το φάρμακο, επιπλοκές ή θάνατος κατά την περιεγχειρητική περίοδο των 30 ημερών.

Συμπεράσματα: Η προφυλακτική προεγχειρητική θεραπεία με λεβοσιμεντάνη μπορεί να είναι ασφαλής και αποτελεσματική για την περιεγχειρητική βελτιστοποίηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που πρόκειται να υποβληθούν σε εκλεκτική μη καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Οι καρδιακές επιπλοκές αποτελούν σημαντική αιτία περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.¹⁻³ Επιπλέον, η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι συχνή και αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για μετεγχειρητικές καρδιακές επιπλοκές και μετεγχειρητική θνητότητα.² Η ΚΑ έχει ως αποτέλεσμα το διπλασιασμό της μετεγχειρητικής θνησιμότητας μετά από μείζονες μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις συγκριτικά με ασθενείς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο ή με το γενικό πληθυσμό.⁴ Αποτελεί δε ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας με επίπτωση 6-10% στον πληθυσμό άνω των 65 ετών και ένα από τα πιο συχνά αίτια νοσηλείας ηλικιωμένων.^{2,3,5} Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ΚΑ υποβάλλονται συχνά σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις λόγω του προχωρημένου της ηλικίας τους.^{2,3} Η προεγχειρητική βελτιστοποίηση των ασθενών αυτών είναι, επομένως, μεγίστης σημασίας. Ωστόσο, δεν έχουν ξεκάθαρα τεθεί κατευθυντήριες οδηγίες για την προεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Η προφυλακτική χορήγηση θετικών ινóτροπων φαρμάκων για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ αποτελεί θέμα αντιπαράθεσης, δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητά τους αμφισβητείται, ενώ έχουν συσχετιστεί με αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο, αυξημένο κίνδυνο αρρυθμιών και αυξημένη θνητότητα.^{3,6} Αντίθετα, η λεβοσιμεντάνη, ένας νέος ευαίσθητοποιητής του ασβεστίου των μυονηματίων, αποτελεί μια καινούργια φαρμακευτική ουσία με θετική ινóτροπο δράση η οποία έχει αποδειχτεί ότι βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία και το αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών με ΚΑ με ασφάλεια, χωρίς να αυξάνει την ανάγκη του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και χωρίς να προκαλεί αρρυθμίες.⁷⁻¹⁰ Η χρήση της λεβοσιμεντάνης για την περιεγχειρητική βελτιστοποίηση ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση έχει αναφερθεί σε ορισμένες μελέτες με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.¹¹⁻¹⁵ Ωστόσο, δεν έχει αξιολογηθεί λεπτομερώς σε ασθενείς με ΚΑ που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Το αντικείμενο αυτής της προοπτικής μελέτης ήταν να αξιολογήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής χορήγησης λεβοσιμεντάνης στους ασθενείς αυτούς. Αναφέρουμε τα αποτελέσματά μας σχετικά με την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών, την καρδιακή λειτουργία, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, την περιεγχειρητική νοσηρότητα και την έκβαση κατά την περιεγχειρητική παρακολούθηση 30 ημερών.

Μέθοδος

Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός ασθενών

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη η οποία έλαβε χώρα στη Χειρουργική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΧΜΕΘ) - Τραύματος της Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», από 1η Ιουλίου ως 31η Δεκεμβρίου του 2004. Η μελέτη έγινε δεκτή από την επιστημονική επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας και οι ασθενείς που συμμετείχαν υπέγραψαν ειδικό έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με χρόνια ΚΑ και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <35%, οι οποίοι προγραμματιζόνταν να υποβληθούν σε εκλεκτική μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: η περιοριστική ή αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, σοβαρή βαλβιδική καρδιακή νόσος, ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής, συστολική αρτηριακή πίεση ανάπαυσης <80 mmHg, δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σοβαρή κίρρωση του ήπατος (οριζόμενη ως τάξης C κατά Child-Pugh¹⁶) και η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (οριζόμενη ως κάθαρση κρεατινίνης λιγότερη από 30 ml/min).

Πρωτόκολλο

Ο προεγχειρητικός καθορισμός του εγχειρητικού κινδύνου έγινε βάση των δεικτών Goldman Cardiac Risk Index,¹⁷ New York Heart Association (NYHA)¹⁸ και American Society of Anesthesiologists (ASA) Classification.¹⁹ Όλοι οι ασθενείς της μελέτης εισήχθησαν στη ΧΜΕΘ μία μέρα πριν την επέμβασή τους, για τη χορήγηση της λεβοσιμεντάνης και στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση, που περιελάμβανε συνεχή παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού μέσω καρδιογραφήματος, της αρτηριακής πίεσης μέσω καθετήρα κερκιδικής αρτηρίας, της διούρησης μέσω διουρηθρικού καθετήρα ουροδόχου κύστης, καθώς και στοιχεία από το παλμικό οξύμετρο και τον καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας. Επιπροσθέτως, ανάλυση αερίων αίματος εκτελούνταν κάθε 3 ώρες και εξετάσεις αίματος κάθε 12 ώρες, οι οποίες περιελάμβαναν αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνη, αριθμό αιμοπεταλίων, πηκτικότητα, γλυκόζη, ηλεκτρολύτες, αμυλάση, γαλακτική δευδρογενάση, κρεατινική φωσφοκινάση και κρεατινική φωσφοκινάση-MB, τροπονίνη, ουρία, κρεατινίνη και δοκιμασίες λειτουργίας ήπατος. Επίσης, εκτελού-

νταν υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πριν την έναρξη της χορήγησης της λεβοσιμεντάνης.

Μετά την εγκατάσταση των συνεχών καταγραφών χορηγούταν η λεβοσιμεντάνη. Το πρωτόκολλο χορήγησης της λεβοσιμεντάνης περιλάμβανε εφάπαξ έγχυση 2,4 microg/kg για 10 λεπτά, ακολουθούμενη από 24ωρη συνεχή έγχυση 0,1 microg/kg/λεπτό. Αν ο καρδιακός δείκτης (cardiac index) δεν αύξανε κατά >30% εντός 2 ωρών, τότε η δόση της συνεχούς έγχυσης διπλασιαζόταν. Ωστόσο, ο χειρισμός αυτός δεν ήταν αναγκαίος για κανένα ασθενή της μελέτης. Κριτήρια μείωσης της δόσης αποτελούσαν η υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση <80mmHg) και ο καρδιακός ρυθμός πάνω από 120 σφύξεις/λεπτό διάρκειας μεγαλύτερης των 10 λεπτών, καθώς και οι αρρυθμίες. Σε περίπτωση που τα ευρήματα αυτά συνεχίζονταν και μετά τη μείωση της δόσης ή ελάμβανε χώρα αλλεργική αντίδραση ή άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια, τότε σταματούσε η χορήγηση του φαρμάκου.

Όλοι οι ασθενείς ήταν υπό συνεχή αιμοδυναμική παρακολούθηση στα πλαίσια της ΧΜΕΘ πριν και κατά τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου. Υποβάλλονταν στη χειρουργική επέμβαση αμέσως μετά το τέλος της χορήγησης του φαρμάκου υπό την ίδια αιμοδυναμική παρακολούθηση, η οποία συνεχιζόταν και μετεγχειρητικά στην ΧΜΕΘ μέχρι 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης της λεβοσιμεντάνης. Εν συνεχεία, οι ασθενείς μεταφέρονταν σε απλούς θαλάμους νοσηλείας. Η μη επεμβατική παρακολούθηση στο τελευταίο αυτό περιβάλλον αφορούσε στον καρδιακό ρυθμό, στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, την αρτηριακή πίεση, στην παλμική οξυμετρία και στη διούρηση, ανά τρεις ώρες, κλινική αξιολόγηση από την ίδια χειρουργική ομάδα κάθε 3 ώρες, ανάλυση αερίων αίματος κάθε 12 ώρες και αιματολογικές εξετάσεις άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς εξέρχονταν του νοσοκομείου όταν η ικανότητά τους να περπατούν, η δια του στόματος σίτιση και η εντερική λειτουργία ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα, δεδομένου ότι δεν είχαν προκύψει μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη επαναλαμβάνονταν την 7η μέρα μετά την έγχυση. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών αυτών έγινε με προγραμματισμένα ραντεβού την 7η, 14η και 30η μετεγχειρητική ημέρα σε εξωτερική βάση.

Καταγραφόμενα στοιχεία

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι καταγράφονταν πριν την έναρξη της θεραπείας, 10 λεπτά μετά την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου και στη συνέχεια

κάθε 3 ώρες μέχρι να ολοκληρωθούν 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης του φαρμάκου. Οι καταγραφόμενες μεταβλητές ήταν: καρδιακή συχνότητα (ΚΣ), συστολική (ΣΑΠ), διαστολική (ΔΑΠ) και μέση (ΜΑΠ) αρτηριακή πίεση, καρδιακός δείκτης (ΚΔ), δείκτης όγκου παλμού (ΔΟΠ), κεντρική φλεβική πίεση (ΚΦΠ), πίεση πνευμονικής αρτηρίας (ΠΠΑ), πίεση ενσφίγωσης πνευμονικών τριχοειδών (ΠΕΠΤ), δείκτης συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (ΔΣΑΑ) και δείκτης πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (ΔΠΑΑ). Το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) καταγραφόταν, επίσης, κατά την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πριν την έγχυση της λεβοσιμεντάνης και την 7η μέρα μετά την έγχυση.

Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερά λάθους μέσης τιμής. Γίνονται συγκρίσεις των στοιχείων που καταγράφηκαν πριν την έναρξη της θεραπείας, στα 10 λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης και μετά κάθε 3 ώρες ως τη συμπλήρωση 24 ωρών μετά την έγχυση. Επίσης, οι τιμές του ΚΕ της 7ης ημέρας μετά την έγχυση συγκρίθηκαν με αυτές προ της έγχυσης. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση της δοκιμασίας Wilcoxon's signed rank test και της δοκιμασίας Bonferroni. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $p < 0,05$. Υπολογίστηκαν ακόμη τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95%CI).

Αποτελέσματα

Κατά τη διάρκεια των 6 μηνών, 9 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι χειρουργικές επεμβάσεις και ο προεγχειρητικός υπολογισμός του εγχειρητικού κινδύνου φαίνονται στον Πίνακα 1. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $74,3 \pm 6,4$ έτη. Από αυτούς, 7 (77,8%) ήταν άντρες. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν $4,5 \pm 2,3$ ημέρες.

Η χορήγηση της λεβοσιμεντάνης ήταν ασφαλής για όλους τους ασθενείς. Δε χρειάστηκε να γίνει μείωση της δόσης ή να σταματήσει η χορήγηση σε κανένα από τους ασθενείς. Κανείς ασθενής δεν εμφάνισε αρρυθμία, υπόταση ή ταχυκαρδία πάνω από 120 σφύξεις/λεπτό. Επίσης, δεν παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, επιπλοκές ή θάνατος κατά το διάστημα παρακολούθησης των 30 ημερών.

Η χορήγηση λεβοσιμεντάνης είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση του ΚΕ κατά την 7η μέρα μετά την έγχυση, συγκριτικά με τις τιμές πριν τη χο-

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία, χειρουργικές επεμβάσεις και εκτίμηση προεγχειρητικού κινδύνου των ασθενών της μελέτης.

Ασθενείς	Φύλο	Ηλικία	Επέμβαση	Goldman Cardiac Risk Index	NYHA ¹	ASA ²
1	άρρεν	64	Αποκατάσταση κοιλιοκήλης	2	2	4
2	θήλυ	70	Αποκατάσταση κοιλιοκήλης	2	3	4
3	άρρεν	72	Αποκατάσταση κοιλιοκήλης	1	2	3
4	άρρεν	83	Αποκατάσταση κοιλιοκήλης	1	2	3
5	άρρεν	67	Αποκατάσταση κοιλιοκήλης	1	2	3
6	άρρεν	77	Συμφυσιόλυση	2	2	4
7	άρρεν	83	Επέμβαση κατά Hartmann	3	2	4
8	θήλυ	75	Χειρουργική χοληφόρων (χοληδοχο-νηστιδική αναστόμωση)	3	2	4
9	άρρεν	78	Ανοικτή χολοκυστεκτομή	2	2	4

¹ NYHA: New York Heart Association functional class

² ASA: American Society of Anesthesiologists physical status

ρήγηση του φαρμάκου ($32,65 \pm 7,32$ έναντι $20,89 \pm 6,24$, $p < 0,05$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του ΚΔ στις 24 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης, η οποία διατηρήθηκε για τις επόμενες 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης (0-48 ώρες, 95%CI: -2,79-0,432, $p < 0,001$, Πίνακας 2). Επίσης, ο ΔΟΠ αυξήθηκε σημαντικά στις 24 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης και παρέμεινε σημαντικά αυξημένος για τις επόμενες 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης (0-48 ώρες, 95%CI: -32,53-0,91, $p = 0,01$, Πίνακας 3). Ο ΔΣΑΑ μειώθηκε σημαντικά στα 10 λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης και παρέμεινε σημαντικά μειωμένος κατά τη διάρκεια όλης της περιόδου παρατήρησης (0-48 ώρες, 95%CI: 875,64-2378,14, $p < 0,001$, Πίνακας 4). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η σύγκριση των τιμών των ΚΔ, ΔΟΠ και ΔΣΑΑ στο τέλος της έγχυσης της λεβοσιμεντάνης (αμέσως πριν την επέμβαση) με αυτές μετά την επέμβαση δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η χορήγηση της λεβοσιμεντάνης δεν εμφάνισε σημαντική δράση επί της ΚΣ, της ΣΑΠ, της ΔΑΠ και της ΜΑΠ (τα στοιχεία δεν παρουσιάζονται). Επιπροσθέτως, δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές μεταβολές σχετικά με την ΚΦΠ, την ΠΠΑ, την ΠΕΠΤ και το ΔΠΑΑ (τα στοιχεία δεν παρουσιάζονται).

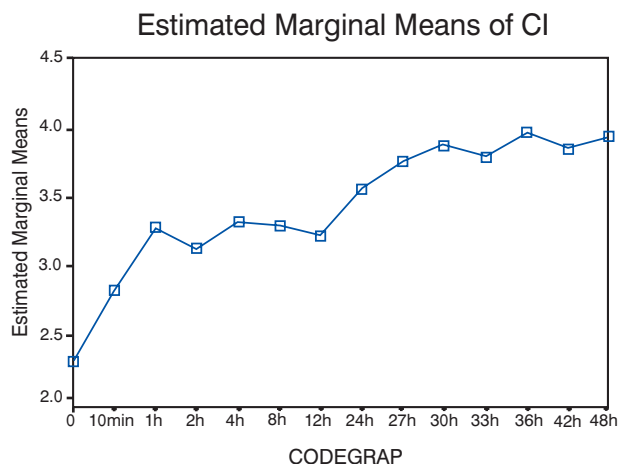
Συζήτηση

Οι καρδιακές επιπλοκές αποτελούν μία από τις πιο σημαντικές πηγές περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, καθιστώντας τις

στρατηγικές μείωσης των περιεγχειρητικών καρδιακών συμβαμάτων πολύ σημαντικές.^{1-3,20,21} Η προεγχειρητική εκτίμηση του καρδιολογικού κινδύνου είναι βασική για την αναγνώριση των ασθενών σε κίνδυνο, καθώς και εκείνων των κλινικών παραγόντων κινδύνου που υπόκεινται σε προεγχειρητικούς θεραπευτικούς χειρισμούς.²⁰ Ωστόσο, η περιεγχειρητική καρδιολογική αξιολόγηση και οι θεραπευτικές στρατηγικές για τη βελτιστοποίηση της καρδιακής λειτουργίας και τη μείωση των καρδιακών επιπλοκών επικεντρώνονται κυρίως στην αντιμετώπιση της ισχαιμίας και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την περιεγχειρητική βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας των ασθενών με ΚΑ.

Η ΚΑ, όμως, αποτελεί ένα πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου θνητότητας και καρδιαγγειακών επιπλοκών μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.^{2,4,21} Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ΚΑ που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις έχουν σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα, παρά την πρόοδο στην περιεγχειρητική φροντίδα. Η σημασία της ΚΑ ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου υπογραμμίζεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αλλά χωρίς ΚΑ, έχουν παρόμοιο ποσοστό θνητότητας στις 30 ημέρες με αυτό του γενικού πληθυσμού.² Το μειωμένο κλάσμα εξώθησης προεγχειρητικά έχει συσχετισθεί με αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα, ενώ η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας περιεγχειρητικά αποτελεί ένα από τους σπουδαιότερους προγνωστικούς δείκτες ανάπτυξης μετεγχειρητικών καρδια-

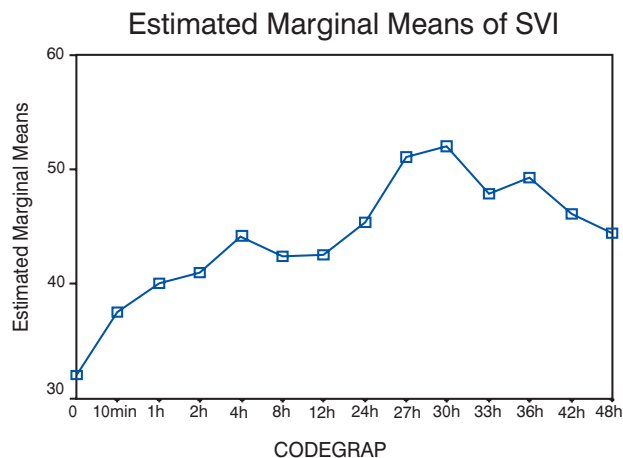
Πίνακας 2. Μεταβολές στον καρδιακό δείκτη (CI) κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση της λεβοσιμεντάνης.



Χρόνος μετά την έναρξη της έγχυσης	CI (L/min/m ²)	p value ⁺	95% CI ⁺
0min(τιμή πριν την έγχυση)	2.25±0,42		
10min	2,70±0,28	0,467	-2,718-4,651
3h	3,18±0,43	0,154	-2,657-4,136
6h	3,27±0,37	0,105	-2,603-3,245
9h	3,26±0,59	0,112	-2,572-3,079
12h	3,24±0,60	0,115	-2,645-3,789
15h	3,38±0,41	0,084	-2,478-2,967
18h	3,41±0,57	0,069	-2,423-1,702
21h	3,46±0,39	0,061	-2,527-1,278
24h	3,52±0,64	0,028*	-2,412-0,443*
27h	3,59±0,73	0,003*	-2,612-0,254*
30h	3,64±0,81	0,001*	-2,723-0,366*
33h	3,61±0,62	0,002*	-2,634-0,277*
36h	3,68±0,54	0,000*	-2,812-0,454*
39h	3,66±0,75	0,001*	-2,657-0,382*
42h	3,63±0,66	0,001*	-2,701-0,343*
45h	3,64±0,73	0,001*	-2,737-0,415*
48h	3,67±0,78	0,000*	-2,790-0,432*

+ Αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ κάθε τιμής του καρδιακού δείκτη και της τιμής πριν την έγχυση
* Στατιστικά σημαντικό

Πίνακας 3. Μεταβολές στο δείκτη όγκου παλμού (SVI) κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση της λεβοσιμεντάνης.



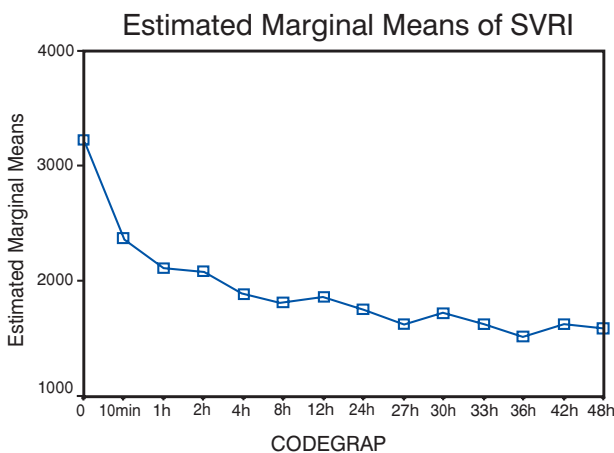
Χρόνος μετά την έναρξη της έγχυσης	SVI (ml/m ²)	p value ⁺	95% CI ⁺
0min(τιμή πριν την έγχυση)	31,6±4,7		
10min	36,8±5,4	0,483	-26,57-5,48
3h	40,9±5,8	0,147	-30,79-2,34
6h	41,7±6,2	0,095	-31,76-1,85
9h	41,2±5,9	0,164	-27,67-2,78
12h	41,4±7,3	0,153	-28,12-2,47
15h	42,8±7,8	0,108	-28,59-2,26
18h	43,9±6,9	0,086	-30,25-1,46
21h	44,6±8,4	0,071	-30,47-1,23
24h	45,7±8,1	0,003*	-33,56-0,38*
27h	50,8±8,6	0,002*	-34,91-0,45*
30h	51,4±7,7	0,001*	-35,31-0,69*
33h	48,6±6,5	0,031*	-34,20-0,58*
36h	49,2±8,4	0,010*	-34,53-0,91*
39h	47,4±9,2	0,010*	-33,49-0,88*
42h	46,5±7,9	0,010*	-33,73-0,82*
45h	45,2±7,6	0,010*	-33,07-0,76*
48h	44,8±8,3	0,010*	-32,53-0,91*

+ Αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ κάθε τιμής του δείκτη όγκου παλμού και της τιμής πριν την έγχυση
* Στατιστικά σημαντικό

κών επιπλοκών.²² Παρόλα αυτά, πολύ λίγα είναι έως τώρα γνωστά για την αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής φαρμακευτικής αγωγής για την πρόληψη των καρδιακών επιπλοκών σε αυτούς τους υψηλού κινδύνου ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις. Η έλλειψη συγκεκριμένων κατευθυντήριων οδηγιών για την προεγχειρητική βελτιστοποίηση και αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα του προβλήματος.

Η προφυλακτική χορήγηση θετικών ινότροπων

φαρμάκων για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ αποτελεί ακόμη σημείο αντιπαράθεσης.^{3,6,23} Σε μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Hayes και συν, η δοβουταμίνη όχι μόνο απέτυχε να βελτιώσει την έκβαση αλλά συσχετίστηκε με αύξηση της θνητότητας.⁶ Αντίθετα, σε μία αναδρομική μελέτη από τους Flancbaum και συν., προτάθηκε ότι η προεγχειρητική διόρθωση των μη φυσιολογικών αιμοδυναμικών παραμέτρων με ινότροπα, κρυσταλλοειδή διαλύματα, συμπυκνωμένα ερυθρά και / ή μείω-

Πίνακας 4. Μεταβολές στο δείκτη συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (SVRI) κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση της λεβοσιμεντάνης.

Χρόνος μετά την έναρξη της έγχυσης	SVRI (dyn.sec/cm ⁵ /m ²)	p value ⁺	95% CI ⁺
0min(τιμή πριν την έγχυση)	3125,6±453,2		
10min	2341,7±367,6	0,009*	98,75-1601,25*
3h	2052,4±318,3	0,000*	352,20-1854,69*
6h	1984,5±303,2	0,000*	579,98-2082,47*
9h	1875,2±280,8	0,000*	644,20-2146,69*
12h	1905,7±294,6	0,000*	605,42-2107,91*
15h	1873,6±278,9	0,000*	685,73-2189,34*
18h	1848,4±212,7	0,000*	691,27-2194,78*
21h	1792,7±285,6	0,000*	701,39-2203,47*
24h	1753,2±251,8	0,000*	704,53-2207,02*
27h	1728,4±219,6	0,000*	841,75-2344,25*
30h	1743,6±231,9	0,000*	740,09-2242,58*
33h	1706,3±187,5	0,000*	841,98-2344,47*
36h	1634,7±196,8	0,000*	940,98-2443,47*
39h	1642,4±267,4	0,000*	873,56-2418,97*
42h	1692,8±156,7	0,000*	842,20-2344,69*
45h	1683,6±212,3	0,000*	859,67-2361,12*
48h	1645,4±179,3	0,000*	875,64-2378,14*

+ Αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ κάθε τιμής του δείκτη συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων και της τιμής πριν την έγχυση
* Στατιστικά σημαντικό

ση του μεταφορτίου μπορεί να μειώσει τις μετεγχειρητικές καρδιακές επιπλοκές στους ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες προγραμματισμένες μη καρδιοχειρουργικές, μη θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις.²³

Οι ευαισθητοποιητές του ασβεστίου αποτελούν μία νέα τάξη ινότροπων παραγόντων που ενισχύουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου μέσω της ενίσχυσης της ευαισθησίας των μυοϊνιδίων στο ασβέστιο,

κυρίως με τη σύνδεση στην τροπονίνη C. Η λεβοσιμεντάνη έχει μοναδικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ευαισθητοποιητών, καθώς σταθεροποιεί την αλληλεπίδραση μεταξύ ασβεστίου και τροπονίνης C, μέσω της ένωσής της με την τροπονίνη C κατά τρόπο που εξαρτάται από το ασβέστιο, εκδηλώνοντας έτσι τη δράση της κατά τη συστολή όπου η συγκέντρωση του ασβεστίου είναι μεγαλύτερη, χωρίς την ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διαστολή όπου η συγκέντρωση του ασβεστίου μειώνεται.^{10,24} Φαίνεται ότι η αυξημένη ευαισθησία στο ασβέστιο αποτελεί τον κύριο μηχανισμό της δράσης της λεβοσιμεντάνης, ενώ η αναστολή του ενζύμου της φωσφοδιεστεράσης στον καρδιακό μυ αποτελεί λιγότερο σημαντικό μηχανισμό.^{10,25} Σε αντίθεση με άλλους παράγοντες, η λεβοσιμεντάνη έχει το πλεονέκτημα ότι η αυξημένη συσταλτικότητα επιτυγχάνεται χωρίς κατανάλωση ενέργειας. Έχει αποδειχτεί ότι βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία και την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών με ΚΑ χωρίς να αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου στο μυοκάρδιο ή να έχει προαρρυθμική δράση.^{7-10,25} Συγχρόνως, η ινότροπος υποστηρίξι της μπορεί να μην επηρεάζεται στην ανεπαρκούσα καρδιά διότι η ινότροπος δράση της είναι ανεξάρτητη από τις οδούς παραγωγής του cAMP, οι οποίες υπολειπονται στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.^{24,25} Επιπλέον, ασκεί αγγειοδιασταλτική δράση μέσω της ενεργοποίησης ATP-εξαρτούμενων αντλιών καλίου στους λείους μύες των αγγείων, τόσο των περιφερικών όσο και των στεφανιαίων. Έτσι, έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων βελτιώνοντας την οξυγόνωση της καρδιάς και παρουσιάζοντας προστατευτική δράση στο μυοκάρδιο.^{10,25}

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λεβοσιμεντάνης στη θεραπεία της ΚΑ έχει δείχθει σε διάφορες μελέτες.^{7-10,26-36} Επιπλέον, οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε λεβοσιμεντάνη είχαν αυξημένη επιβίωση συγκριτικά με εκείνους που αντιμετώπιστηκαν με δοβουταμίνη ή εικονική (placebo) αγωγή, ένα αποτέλεσμα που διατηρήθηκε για 180 ημέρες.^{7,9,36} Πέρα από τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και της αιμοδυναμικής κατάστασης, έχει αναφερθεί ότι έχει ωφέλιμη αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και αντιαποπρωτική δράση.^{26-29,34,35} Αυτές οι ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες μπορεί να συμβάλλουν στη βελτίωση της καρδιακής συστολικής λειτουργίας στους ασθενείς με ΚΑ. Επίσης, συγκριτικά με τη δοβουταμίνη, βελτιώνει την νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με οξεία αποσταθεροποιημένη καρδιακή ανεπάρκεια.³⁷

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το ότι το μόριο OR-1896, ο ενεργός μεταβολίτης της λεβοσιμεντάνης, έχει μακρά περίοδο ημίσειας ζωής της τάξης των 70-80 ωρών και μπορεί να ανιχνευθεί στην κυκλοφορία μέχρι και 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της 24ωρης έγχυσης.²⁵ Οι ευεργετικές δράσεις επί της καρδιακής λειτουργίας διαρκούν το λιγότερο για διάστημα 7 ημερών μετά την ολοκλήρωση της 24ωρης έγχυσης,³³ διάστημα κατά το οποίο λαμβάνουν χώρα οι περισσότερες μετεγχειρητικές καρδιακές επιπλοκές. Σε συμφωνία με την παρατήρηση αυτή, στους ασθενείς της μελέτης μας το κλάσμα εξώθησης αυξήθηκε σημαντικά την 7η μέρα μετά την έγχυση.

Η θεραπεία με λεβοσιμεντάνη για την περιεγχειρητική βελτιστοποίηση των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις έχει αναφερθεί σε λίγες μελέτες με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για την καρδιακή λειτουργία, την αιμοδυναμική κατάσταση, τη διάρκεια της διασωλήνωσης και την επιβίωση.¹¹⁻¹⁵ Οι Ponschab και συν. ανέφεραν πρόσφατα ότι η προεγχειρητική χορήγηση λεβοσιμεντάνης, με έναρξη το λιγότερο 2 ώρες πριν το χειρουργείο, είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση του καρδιακού δείκτη και του δείκτη όγκου παλμού καθώς και σημαντική μείωση του δείκτη συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΚΑ που υποβάλλονταν σε επείγουσα αποκατάσταση κατάγματος της κατ'ισχίον άρθρωσης.³⁸ Όμως, η λεβοσιμεντάνη δεν έχει αξιολογηθεί λεπτομερώς σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Βασίζόμενοι στα προαναφερθέντα μοναδικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου, αξιολογήσαμε τη δράση της προφυλακτικής προεγχειρητικής χορήγησης λεβοσιμεντάνης σε ασθενείς με ΚΑ που υποβάλλονται σε εκλεκτική μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Αναγνωρίστηκαν σημαντικές αυξήσεις στις τιμές των ΚΕ, ΚΔ και ΔΟΠ παράλληλα με σημαντική μείωση του ΔΣΑΑ. Η 24ωρη χορήγηση της λεβοσιμεντάνης σε συνεχή έγχυση είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και της καρδιακής λειτουργίας των ασθενών, δράσεις που παρέμειναν για τουλάχιστον 24 ώρες ακόμα και, όσον αφορά στο ΚΕ, για τουλάχιστον 7 ημέρες. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στις τιμές των ΚΔ, ΔΟΠ και ΔΣΑΑ μεταξύ του τέλους της έγχυσης της λεβοσιμεντάνης και των μετεγχειρητικών τιμών. Το εύρημα ότι αυτή η βελτιστοποίηση διατηρείται σταθερή κατά τη διεγχειρητική και άμεσα μετεγχειρητική περίοδο, όπου το χει-

ρουργικό στρες είναι μέγιστο, μπορεί να αποτελέσει παράμετρο ουσιαστικής σημασίας. Επίσης, η έγχυση λεβοσιμεντάνης έγινε καλά ανεκτή, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, κατά την περίοδο της μελέτης. Δεν απαιτήθηκε μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η μετεγχειρητική πορεία όλων των ασθενών ήταν ομαλή και δεν υπήρξε περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα κατά την παρακολούθηση των 30 ημερών. Σε άλλες μελέτες, η λεβοσιμεντάνη αυξάνει το ΚΕ, τον ΚΔ, τον ΔΟΠ και την καρδιακή παροχή, ενώ μειώνει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις χωρίς να έχει σημαντική επίδραση στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση και χωρίς να προκαλεί αρρυθμίες.^{9,11-15,31-34,36}

Η αιμοδυναμική παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης έγινε μέσω καθετηριασμού με Swan-Ganz. Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι σήμερα μπορούν να χρησιμοποιηθούν υπερηχοκαρδιογραφικές μέθοδοι ως αξιόπιστη εναλλακτική για την αιμοδυναμική παρακολούθηση ασθενών με ΚΑ, καθώς η επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση με καθετηριασμό της δεξιάς καρδιάς προκειμένου να καθοδηγήσει τη λήψη αποφάσεων στους ασθενείς αυτούς μπορεί να είναι επιβλαβής και χωρίς προγνωστική αξία.³⁹

Δύο από τους ασθενείς της μελέτης υπεβλήθησαν σε μείζονα, υψηλού κινδύνου χειρουργική επέμβαση, δύο σε μέσης βαρύτητας επεμβάσεις και πέντε ασθενείς υπεβλήθησαν σε χαμηλού κινδύνου επεμβάσεις. Επίσης, όλα τα περιστατικά, εκτός από ένα, ήταν σε λειτουργική κατάσταση II κατά NYHA. Δεν υπήρξαν διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ αυτών των υποομάδων ασθενών, δηλαδή μεταξύ ασθενών με διαφορετικό δείκτη NYHA ή επέμβαση διαφορετικού κινδύνου. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός των ασθενών απαγορεύει τη διεξαγωγή οποιουδήποτε συμπεράσματος. Είναι επομένως αναγκαίες οι μελέτες με ικανό αριθμό ασθενών με χειρότερη καρδιακή λειτουργία, καθώς και ασθενών που υποβάλλονται σε μεγάλες, υψηλού κινδύνου επεμβάσεις, προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της προφυλακτικής χορήγησης λεβοσιμεντάνης σε τέτοιους ασθενείς.

Τα αποτελέσματα αυτής της πρόδρομης ανακοίνωσης υποδηλώνουν ότι η λεβοσιμεντάνη αποτελεί ένα νέο ινότροπο παράγοντα που μπορεί να έχει ευεργετική δράση για την περιεγχειρητική βελτιστοποίηση ασθενών με ΚΑ που υποβάλλονται σε εκλεκτική μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, υπό την έννοια της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας. Εντούτοις, η μελέτη μας, περιορίζεται από το μικρό

αριθμό ασθενών και την έλλειψη ομάδας ελέγχου, προκειμένου να εξαιρεθούν δυναμικές επιδράσεις άλλων παραγόντων πέραν της προεγχειρητικής χορήγησης λεβοσιμεντάνης. Έτσι, τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με μεγάλη προσοχή. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η λεβοσιμεντάνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε μη καρδιοχειρουργικούς χειρουργικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα δεν μπορούν να εξαχθούν. Τα στοιχεία αυτά θα μπορούσαν να υποστηρίξουν το σχεδιασμό μίας τυχαιοποιημένης μελέτης με ομάδα ελέγχου. Επομένως, η προφυλακτική προεγχειρητική χορήγηση λεβοσιμεντάνης στους ασθενείς αυτούς χρειάζεται περαιτέρω μελέτη. Επιπλέον, δεδομένου ότι η λεβοσιμεντάνη είναι ένα σχετικά ακριβό φάρμακο, οι μελέτες θα πρέπει να καθορίσουν κριτήρια και να ορίσουν το ποιοί ασθενείς θα ωφελούνται περισσότερο από τη χορήγησή της.

Συμπερασματικά, η προεγχειρητική βελτιστοποίηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε εκλεκτική μη καρδιοχειρουργική επέμβαση αποτελεί ζήτημα μεγίστης σημασίας. Ωστόσο, δεν έχουν ξεκάθαρα οριστεί κατευθυντήριες οδηγίες για τη βέλτιστη περιεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία, αν και περιορισμένη, υποδηλώνει ότι η λεβοσιμεντάνη μπορεί να είναι ένα πολύτιμο όπλο στη θεραπευτική μας φαρέτρα για την αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ενώ αυτός ο νέος θετικός ινότροπος παράγοντας δεν έχει αξιολογηθεί στις μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι η λεβοσιμεντάνη μπορεί να είναι ασφαλής και αποτελεσματική για την περιεγχειρητική βελτιστοποίηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Παρά το μικρό αριθμό των ασθενών και την έλλειψη ομάδας ελέγχου, πιστεύουμε ότι τα ευρήματα αυτής της πρόδρομης αναφοράς μπορεί να είναι ενθαρρυντικά και ότι η παρούσα μελέτη θα μπορούσε να ανοίξει το δρόμο για περαιτέρω διερεύνηση σχετικά με τη βελτιστοποίηση των ασθενών αυτών. Επιπλέον, δεδομένου ότι τα μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα, χρειάζονται περαιτέρω τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες με ομάδες ελέγχου, με ικανό αριθμό ασθενών, για να επιβεβαιώσουν το περιεγχειρητικό καρδιοπροστατευτικό όφελος και την ασφάλεια της λεβοσιμεντάνης και να καθορίσουν τις θεραπευτικές συστάσεις. Η ορθή κλινική κρίση, η στενή περιεγχειρητική παρακολούθη-

ση και η εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση είναι πιθανό να μειώσουν τη μετεγχειρητική καρδιακή αιτιολογία νοσηρότητα και θνητότητα σε αυτή την ευαίσθητη ομάδα ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Mercado DL, Ling DY, Smetana GW. Perioperative cardiac evaluation: novel interventions and clinical challenges. *South Med J*. 2007; 100: 486-492.
2. Toller WG, Metzler H. Acute perioperative heart failure. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005; 18: 129-135.
3. Toufektzian L, Theodorou D, Larentzakis A, Misthos P, Katsaragakis S. Optimization of cardiac performance in chronic heart failure patients undergoing elective non-cardiac surgery. *Curr Anaesth Crit Care*. 2007; 18: 50-57.
4. Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S, Sun JL, O'Connor CM, Jollis JG. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1446-1453.
5. Gelow JM, Fang JC. Update in the approach to and management of heart failure. *South Med J* 2006; 99: 1346-1355.
6. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1717-1722.
7. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, et al. RUSSLAN Study Investigators: 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.
8. Todaka K, Wang J, Yi GH, et al. Effects of levosimendan on myocardial contractility and oxygen consumption. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 279: 120-127.
9. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study: Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002; 360: 196-202.
10. Ng TM. Levosimendan, a new calcium-sensitizing inotrope for heart failure. *Pharmacotherapy*. 2004; 24: 1366-1384.
11. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ: The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg*. 2007; 104: 766-773.
12. Bredin F, Franco-Cereceda A. Experiences of levosimendan as an inotropic agent in conjunction with passive containment surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2007; 41: 197-200.
13. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, Aggarwal A, Pagel PS, Wartier DC: Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999; 34: 219-228.
14. Malliotakis P, Xenikakis T, Linardakis M, Hassoulas J. Haemodynamic effects of levosimendan for low cardiac output after cardiac surgery: a case series. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 80-88.
15. Siirilä-Waris K, Suojaranta-Ylinen R, Harjola VP. Levosimendan in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005; 19: 345-349.

16. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60: 646-649.
17. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med.* 1977; 297: 845-850.
18. The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for diagnosis, 9th edition. Little Brown (Publishers), Boston, 1994.
19. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology.* 1963; 24: 111.
20. Belzberg H, Rivkind AI. Preoperative cardiac preparation. *Chest.* 1999; 115: 82S-95S.
21. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. DECREASE Study Group (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography): Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA.* 2001; 285: 1865-1873.
22. Romero L, de Virgilio C. Preoperative cardiac risk assessment: an updated approach. *Arch Surg.* 2001; 136: 1370-1376.
23. Flancbaum L, Ziegler DW, Choban PS. Preoperative intensive care unit admission and hemodynamic monitoring in patients scheduled for major elective noncardiac surgery: a retrospective review of 95 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998; 12: 3-9.
24. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Lindén IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27: 1859-1866.
25. Kivikko M, Lehtonen L. Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure. *Curr Pharm Des.* 2005; 11: 435-455.
26. Kyzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, et al. Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2005; 99: 409-413.
27. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 1309-1312.
28. 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.
29. Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, et al. The Ca²⁺-sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 882-887.
30. Nanas JN, Papazoglou P, Tsagalou EP, et al. Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 768-771.
31. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, et al. Hemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 1329-1332.
32. Dernelis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest.* 2005; 128: 2633-2639.
33. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Ting I. Duration of the beneficial effects of levosimendan in decompensated heart failure as measured by echocardiographic indices and B-type natriuretic peptide. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005; 46: 830-835.
34. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 102-106.
35. Trikas A, Antoniadis C, Latsios G, et al. Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8: 804-809.
36. Mavrogeni S, Giamouzis G, Papadopoulou E, et al. A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2007; 13: 556-559.
37. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007; 21: 431-435.
38. Ponschab M, Hochmair N, Ghazwinian N, Mueller T, Plöchl W. Levosimendan infusion improves haemodynamics in elderly heart failure patients undergoing urgent hip fracture repair. *Eur J Anaesthesiol.* 2008; 25: 627-633.
39. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA.* 2005; 294: 1625-1633.