

Noi ghiduri de tratament al insuficienței cardiace acute în terapia intensivă

Serban Bubenek¹

Pacientul cu insuficiența cardiacă acută (ICA) reprezintă o urgență diagnostică și terapeutică. În acceptiunea actuală a înțelegerii acestui sindrom clinic extrem de heterogen, abordarea pacientului cu ICA nu mai este apăsătorul unei singure specialități ci în funcție de cauză și de amploarea afectării pompei cardiace, a unei echipe complexe formată din cardiolog, cardiolog intervenționist, anestezist- reanimator, chirurg cardiovascular.

În acest sens, în anul 2005, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) precum și Societatea Europeană de Terapie Intensivă (ESICM) au adoptat prin consens un Ghid comun de diagnostic și tratament al ICA.

1. Definiții. Clasificări. Date epidemiologice

Insuficiența cardiacă (IC) definită ca incapacitatea pompei cardiace de a asigura un flux de sânge adecvat nevoilor tisulare, poate avea un impact major asupra mortalității pacientului critic.

ICA se definește ca apariția rapidă de simptome și semne datorate unei disfuncții a pompei cardiace (sistolice, diastolice, a unei tulburări de ritm, a presarcinii sau postsarcinii).

ICA se poate prezenta fie ca ICA "de novo", fie ca o decompensare acută a unei insuficiențe cardiace cronice (ICC).

Clasificare

A. În conformitate cu ghidul ESC și ESICM (2005), pacientul cu ICA se poate prezenta într-una dintre următoarele condiții clinice distincte (1):

¹ Institutul de Boli Cardiovasculare „C.C. Iliescu”, București

- a. Insuficienta cardiaca acuta decompensata (ICAD) ("de novo" sau ca decompensare a unei ICC) cu semne si simptome de insuficienta cardiaca acuta de intensitate medie, si care nu indeplineste criteriile de diagnostic pentru nici una dintre urmatoarele entitati: criza hipertensiva, edem pulmonar sau soc cardiogen;
- b. ICA hipertensiva: semne si simptome ICA + HTA + functie ventriculara prezervata + radiografie compatibila cu EPA;

Tabelul 1. Caracteristicile hemodinamice specifice

Stare clinica	FC	TAS (mmHg)	IC (l/min/m ²)	PCP (mmHg)	Congestie (Killip/Forrester)	Diureza	Hipo-perfuzie	Hiperperfuzie endorganica
ICAD	+ / -	↓ / N / ↑	↓ / N / ↑	↑ moderat	K II / F II	+	+ / -	-
ICA Hipertensiva	↑	↑	+ / -	>18	K II-IV / F II -III	+ / -	+ / -	+ cu simptome neurologice
Edem pulmonar	↑	↓ / N	↓	↑	K III / F II	+	+ / -	-
Soc cardiogen / sindrom de DC scazut	+	↓ / N	↓ < 2,2	> 16	K II-IV / F I - III	↓	+	+
Soc cardiogen sever	>90	< 90	< 1,8	> 18	K IV / F IV	↓↓↓	++	+
ICA + DC↑	+	+ / -	+	+ / -	K II / F I-II	+	-	-
ICDr.	↓	↓	↓	↓	F I	+ / -	+ / -	+ / -

K = clasificarea Killip, F = clasificarea Forrester

- c. Edem pulmonar: EPA (obiectivat prin radiografie) + insuficiența respiratorie severă (raluri crepitante + ortopnee + $SpO_2 < 90\%$ în aer de camera);
- d. Soc cardiogen (SC): hipoperfuzie tisulară de cauză cardiacă după corectarea presarcinii. Deși nu există un consens deplin asupra parametrilor hemodinamici care definesc SC, semnul distinctiv al SC este hipotensiunea arterială (TAS < 90 mmHg sau scăderea TAM cu mai mult de 30 mmHg) și / sau scăderea debitului urinar ($< 0,5$ ml./kg/h) la un pacient cu frecvență cardiacă > 60 / min cu sau fără semne de congestie organică;
- e. Insuficiența cu debit cardiac (DC) crescut: DC este crescut, pulsul este de obicei crescut (prin aritmii, tirotxicoză, anemie, boala Paget, anemie etc.) cu periferie caldă, congestie pulmonară și uneori cu TA scăzută (asemănătoare tabloului clinic din sepsis);
- f. Insuficiența cardiacă dreaptă (ICdr): DC scăzut însoțit de semne de congestie jugulară, hepatomegalie și hipotensiune.

B. Clasificarea Killip (de la clasa I fără IC până la IV socul cardiogen) este bazată pe semne clinice și date radiologice și poate fi consultată în literatura (2).

C. Clasificarea Forrester, de altfel una dintre cele mai reușite, se bazează pe semne clinice și hemodinamice (index cardiac și PCP) (Figura 1) (3).

Clasificarile Killip și Forrester au fost validate la pacienți cu ICA post infarct miocardic acut (IMA) și deci sunt optime de aplicat în formele "de novo" de ICA.

D. Clasificarea "severitate clinică" (Figura 2) se bazează pe observația circulației periferice (perfuzie) și auscultația pulmonară (congestie) și este cel mai bine aplicabilă pacienților cronici (cu ICC) spitalizați sau nu.

Trebuie subliniat că nici una dintre clasificările de mai sus nu este exhaustivă precum și faptul că ele se întrepătrund și se suprapun în multe cazuri, și sunt chiar incomplete sau ezitante pe alocuri.

Index cardiac 2,2 (IC)	I Normal	II Congestie pulmonară
	III Hipoperfuzie periferică	IV Congestie pulmonară și hipoperfuzie periferică
	00	18
	PCP (mmHg)	

Figura 1. Clasificarea Forrester

CALD si USCAT	CALD si UMED
RECE si USCAT	RECE si UMED

Figura 2. Clasificarea "severitate clinica"

Insuficienta cardiaca acuta decompensata (ICAD) este principala cauză de spitalizare la pacienții peste 65 ani. Mortalitatea la 4 săptămâni este de 58% in socul cardiogen si de 15 % in celelalte forme de ICA.

De asemenea, mortalitatea / reinternarea la 2 luni este de 30-60 % (1,4,5).

2. Cand se impune tratamentul ICA cu inotrop pozitive ?

Pentru a raspunde la intrebarea de mai sus trebuie identificate mai intai care sunt obiectivele imediate si cele pe termen lung ale terapiei in ICAD.

Obiectivele imediate sunt: ameliorarea simptomatologiei, stabilizarea hemodinamică si identificarea și tratarea cât mai rapidă a cauzelor declanșatoare.

Obiectivele pe termen mediu/lung sunt reprezentate de ameliorarea prognosticului prin scaderea mortalitatii cardiace si generale.

Combinatia celor doua obiective de mai sus ar putea fi reprezentata de sintagma "feel better and live longer" (6).

Din pacate abordările terapeutice nu sunt întotdeauna concordante cu dezideratele sus mentionate iar ameliorarea clinică si hemodinamică inițială poate fi grevată de un exces de mortalitate pe termen mediu/lung.

Obiectivele imediate in tratamentul ICAD, in conformitate cu Ghidul ESC / ESICM 2005, modificat, sunt prezentate in Figura 3 (1,6).

Analizand algoritmul de abordare terapeutica pentru pacientul cu ICA conform ghidului sus mentionat rezulta clar ca de terapia cu inotrop pozitive (TIP) ar beneficia toti pacientii cu ICAD cu afectare severa a functiei (pompei) cardiace, tradusa prin scaderea TAS, hipoperfuzie periferica si disfunctie renala. Deasemenea pacientii cu soc cardiogen sunt si ei candidati la TIP cel putin pana la corectarea cauzei prin metode specifice (de exemplu PTCA in IMA).

Deci toti pacientii cu debit cardiac scazut de cauza cardiaca (DC ↓), adica aproximativ 15- 20 % din pacientii cu ICA ar beneficia de TIP (1,4,5).

La aceasta categorie distincta de pacienti cu DC ↓ obiectivele terapeutice imediate au in plus o componenta speciala:

1. Restaurarea TAS (atentie: $TA = DC \times RVS$)
2. Ameliorarea perfuziei / oxigenarii tisulare = crestere DC !!!
3. Protectia organelor vitale = crestere si distributie DC !!!
4. Ameliorarea simptomelor
5. Preventia repetarii unor noi episoade

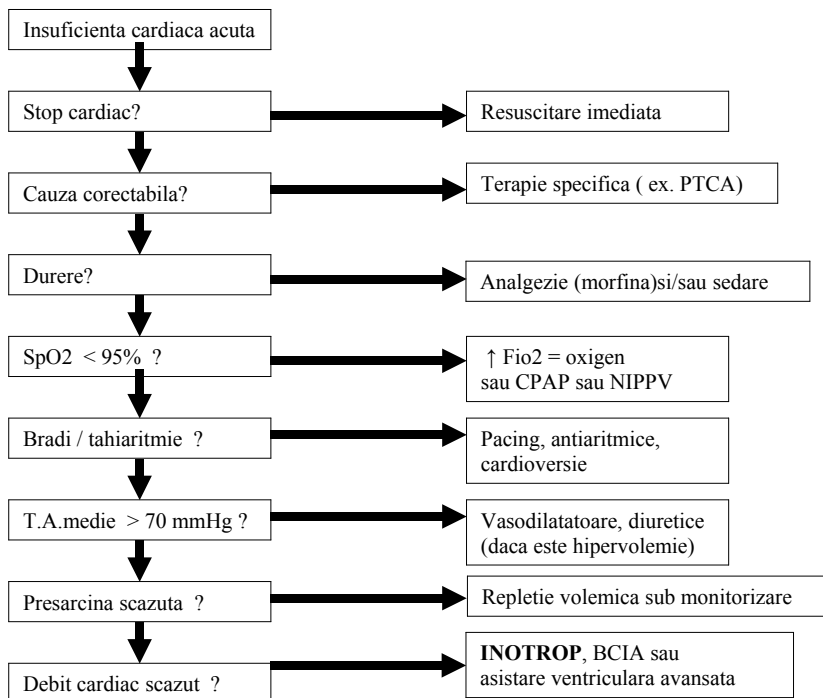


Figura 3. Obiectivele imediate in tratamentul ICAD

3. Dilema inotropelor clasice

TIP ar trebui sa rezolve aceste dezideratele mentionate anterior, dar din pacate inotropelor clasice (β - agonistii adrenergici sau inhibitorii de fosfodiesteraza - IFDE) nu sunt inotrope ideale.

Drogul inotrop ideal ar trebui sa cumuleze urmatoarele calitati:

- sa imbunatateasca functia sistolica si diastolica;
- sa scada RVS si RVP;
- efect favorabil sau neutru asupra mortalitatii;
- sa nu creasca consumul de oxigen miocardic (MVO_2);
- sa nu afecteze negativ statusul metabolic miocardic (7).

Inotropelile clasice sunt departe de a fi inotropice ideale deoarece ele cumuleaza atat efecte pozitive (beneficiu imediat = ameliorarea clinica si hemodinamica) cat si efecte negative (provoaca sau intretin mecanisme fiziopatologice cu efecte deleterii) care au drept consecinta leziunea miocardica si cresterea mortalitatii pe termen scurt dar si lung (8-12).

De exemplu pentru dobutamina a fost demonstrat ca aceasta creste MVO_2 , exacerbeaza ischemia / leziunea miocardica, produce toleranta / tahifilaxie, interactioneaza cu beta-blocantele, provoaca aritmii, creste mortalitatea (13-14).

Pe de alta parte si IFDE, de exemplu milrinona, provoaca efecte nedorite: hipotensiune arteriala, aritmii, agraveaza prognosticul bolii coronariene ischemice, impact negativ asupra mortalitatii, agraveaza prognosticul pe termen lung al ICAD (15,16).

In plus, in cazul inotropelor clasice, raspunsul miofilamentelor la Ca^{2+} poate fi atenuat ("desenzitizare") in situatii fiziopatologice care sunt destul de frecvente precum: acidoza, hipotermie, ischemie-reperfuzie si stunning miocardic, sepsis, stimulare beta-adrenergica prelungita, ICC cu raspuns amplu neuro-hormonal (17-21).

Tabel 2. Principalele limite ale inotropelor clasice (10,11,22,23)

Efecte negative	Dobutamină	Milrinonă	Dopamină
↑ MVO_2	DA	DA / ?	DA
efect pro-aritmogen	DA	DA	DA
crează toleranță	DA	?	DA
↑ mortalitatea	DA	DA	DA

Analizand si factorii care pot determina prognosticul ICAD (Tabelul 3) vom vedea ca inotropelile clasice pot interfera si cu acestia pe multiple cai, iar faptul ca prognosticul poate fi agravat de utilizarea inotropelor clasice devine mai usor de inteles (7).

- Afectare miocardică – apoptoză/moarte celulară
- Ischemie miocardică
- Aritmii
- Disfuncție renală
- Hipotensiune arterială / hipoperfuzie tisulară
- Caracteristicile medicației
- Interacțiuni între medicația i.v. și terapia de fond a IC

4. Noi inotrope

În fața evidenței că inotropicele clasice nu sunt soluția ideală pentru creșterea contractilității miocardice nici în general și nici la pacientul cu ICAD în mod special, comunitatea științifică a încercat să identifice alte substanțe cu proprietăți inotrope care să se apropie cât mai mult de "profilul ideal".

Cheia înțelegerii ameliorării forței contractiei cardiace rezidă în cunoașterea fiziologiei miocardului care statuează că în condiții bazale calciul nu saturează microfilamentele, și în consecință se atinge doar 25% din activarea maximală.

Rezervele de contractilitate miocardică pot fi activate fie crescând concentrația de Ca^{2+} intracelular (ca în cazul tuturor inotropelor clasice precum digoxina, β -agoniștii adrenergici sau inhibitorii de fosfodiesterază), fie crescând sensibilitatea miofilamentelor la Ca^{2+} (fără a crește și concentrația de Ca^{2+} intracelular) ca în cazul unei noi clase de inotrope denumite "sensibilizatori de calciu" (SCa^{2+}).

Dintre "sensibilizatorii de calciu" cunoscuți (levosimendan, pimobendan, senazodan

EMD-53998* și enantiomerul ED-57033) doar levosimendanul se află în uz clinic curent în Europa și reprezintă o alternativă posibilă la inotropicele clasice (7).

Levosimendanul (LSMD) acționează printr-un mecanism unic, dual:

- a. sensibilizator de calciu prin legarea de TnC, responsabil de efectul inotrop pozitiv
- b. deschiderea canalelor de potasiu ATP - dependente la nivelul miocitelor și mușchiului neted vascular, responsabil de următoarele efecte: vasodilatator arterial și venos, coronarodilatator, anti-ischemic, antistunning (24-28).

În plus LSMD are și efecte de inhibare a fosfodiesterazei, dar efectul acesta

apare doar la doze supra-terapeutice dar si in acest caz nu produce cresterea MVO_2 (24-28).

Efectul sensibilizator de calciu presupune *sensibilizarea miocardului la Ca^{2+}* (dependentă de doză) si apare prin cresterea afinității Troponinei C pentru Ca^{2+} si stabilizarea conformației Ca^{2+} - induse a Troponinei C.

Consecinta este prelungirea duratei de interactiune a filamentelor de actina cu cele de miozina si prin urmare a fortei de contractie miocardice (fara a creste rata de cuplare a filamentelor si fara a creste concentratia de Ca^{2+} intracelular asa cum actioneaza inotropel clasice).

Beneficiile efectului sensibilizator de calciu, dovedite de numeroase studii, sunt deci:

- creșterea contractilitatii miocardice;
- imbunătățirea functiei diastolice;
- efect "antistunning";
- lipsa efectului pro-aritmic;
- lipsa creșterii MVO_2 ;
- lipsa creșterii mortalitatii la pacienții cu insuficiență cardiacă (29-33).

Beneficiile deschiderii canalelor K^+ ATP - dependente sunt: vasodilatația venoasă, arterială și coronariană, reducerea pre- și postsarcinii, creșterea fluxului sangvin coronarian si efect anti-ischemic (33-35).

Efectele hemodinamice ale levosimendanului

In dozele recomandate (6 - 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus in 10 minute urmat de p.e.v. continua de 0.05- 0.2 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ pentru 24 de ore), la pacientii cu fractie de ejectie a VS normala sau scazuta nu creste frecventa cardiaca cu mai mult de 10 %, iar la pacientii cu ICA severa chiar mai putin. Deasemenea, creste performanta cardiaca *in vitro*, *in vivo* efect dependent de doza, crescand volumul bataie si indexul / debitul cardiac. In plus, imbunatateste si functia diastolica (36-39).

Vasodilatatia pulmonara indusa de LSMD produce scaderea presiunilor de umplere a cordului drept si in consecinta creste FE a ventriculului drept.

Vasodilatatia sistemica contribuie la imbunatatirea performantei cardiace dar si la cresterea fluxului sanguin miocardic, gastric, intestinal, hepatic, renal (40-43).

Efectele anti-ischemic, antistunning si in final cardioprotectiv al LSMD sunt realitati dovedite de studii care au aratat ca:

- spre deosebire de dobutamina, acest drog previne aparitia aritmiilor de ischemie-reperfuzie;
- este eficace in prevenirea si tratarea fenomenului de stunning miocardic;

- scade marimea zonei de infarct miocardic producand concomitent cresterea contractilitatii.

Aceste efecte sunt mediate cel mai probabil de canalele de K^+ - ATP dependente, dar se datoresc si lipsei efectului tahicardizant si de crestere a MVO_2 (7,33,35,40-46).

O caracteristica speciala a levosimendanului este faptul ca desi este metabolizat complet in intestin ($T_{1/2} = 1$ ora), unul dintre metabolitii sai, anume OR-1896 este hemodinamic activ cu proprietati similare substantei native inca 7- 10 zile dupa terminarea perfuziei de 24 de ore, deci are un efect prelungit si stabil, extrem de avantajos pentru prezervarea beneficiului clinic si hemodinamic (7,33).

Tabel 4. Proprietatile substantelor inotrope clasice comparativ cu LSMD

	Levosimendan	Dobutamina	Milrinona
Creșterea AMPc	NU	DA	DA
Crește consumul energetic miocardic?	NU	DA	DA
Se poate administra cu β -blocantele?	DA	NU	+/-
Favorizează aritmiile?	NU	DA	DA
Metabolit activ	DA	NU	NU

Efectele nedorite ale LSMD sunt datorate in principal efectului vasodilatator, mai ales la administrarea bolusului (motiv pentru care tot mai multi autori recomanda renuntarea la doza de incarcare) care poate produce hipotensiune severa urmata de aritmii fatale (6,5 %) si cefalee (8,7 %)(24,25). Un alt efect secundar nedorit este hipokaliemia care apare in 5 % din cazuri (24,25).

Pana in prezent exista 5 trialuri mari randomizate la pacientii cu ICAD, care analizate impreuna sugereaza ca LSMD:

- produce pe termen scurt o ameliorare importanta simptomatologica si hemodinamica la cientiile decompensate, DAR
- nu produce un impact asupra mortalitatii mai bun decat placebo si are aceeasi mortalitate ca dobutamina.

Astfel, la o privire superficiala, beneficiile terapiei cu LSMD in ICAD ar parea discutabile, dar in cele 5 mari trialuri populatia studiata este eterogena, mortalitatea uneori mare s-ar putea datora utilizarii "bolusurilor mari", iar in plus in unele studii (mai ales in REVIVE 2) s-au administrat concomitent si alte vasodilatatoare (milrinona si neseritide) (12).

5. Rolul inotropelor in tratamentul ICAD

In lumina evidentelor clinice si statistice actuale, pacientii cu ICAD care au indicatie de terapie cu inotrope sunt normovolemicii cu **hipoperfuzie** (hTA, disfunctie renala) **cu sau fara congestie /edem pulmonar** si care **nu au raspuns optim** la diuretice si vasodilatatoare (1,6,7).

Afirmatia de mai sus rezulta si din Ghidul ESC / ESICM 2005.

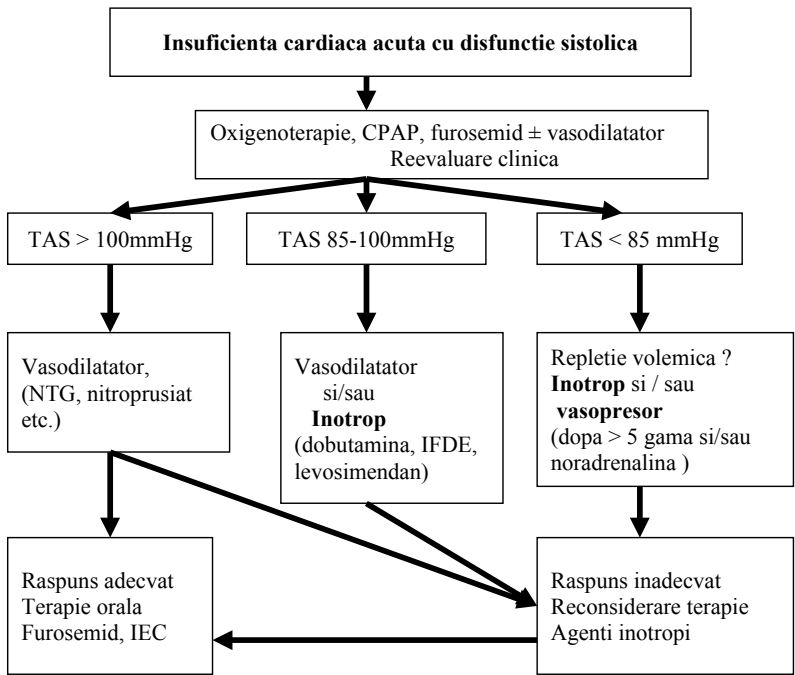


Figura 4. Indicatiile terapiei cu inotrope

Prezentam in continuare clasele de recomandare si nivelele de evidenta pentru diverse inotrope din respectivele ghiduri (1).

Agent inotrop	Bolus i.v.	Rată PEV	Clasa recomand.	Nivel de evidență
Dobutamină	-	2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	II a	C
Dopamină	-	$\leq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ efect renal 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ inotrop > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vasoconstrictor	II b	C
Milrinonă	2,5-7,5 mg/kg	0,375-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	II b	C
Enoximonă	0,25-0,75 mg/kg	1,25-7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	II b	C
Levosimendan	6-12 mg/kg	0,05-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	II a	B

Deși între 2005 și 2007 marile trialuri nu au dat un răspuns trasant în favoarea LSMD, în ghidurile modificate de terapie a ICAD propuse în 2007, la pacienții cu indicație de terapie cu inotrop pozitivă LSMD devine drogul de primă intenție detronând atât dobutamina cât și milrinona (7)(Figura 5).

In concluzie:

1. ICAD și celelalte forme de ICA beneficiază din anul 2005 de ghiduri la nivel european care trebuie cunoscute și aplicate.
2. Nu toți pacienții cu ICA sau ICAD au indicație de terapie inotrop pozitivă.
3. Pacienții cu ICAD însoțită de hipoperfuzie (hTA, disfuncție renală) cu sau fără congestie /edem pulmonar și care nu au răspuns optim la diuretice și vasodilatatoare au indicație de inotrop.
4. Terapia cu inotrop pozitive ameliorează simptomatologia și hemodinamica fără a ameliora mortalitatea pe termen lung.
5. Levosimendanul este o alternativă inotropă cu mecanism unic de acțiune și cu beneficii clinice și hemodinamice net superioare inotropelor clasice, dar mai avem nevoie de trialuri pentru a trage concluzii definitive asupra ameliorării prognosticului pe termen lung.
6. Levosimendanul pare a fi avantajos mai ales la pacientul cu ischemie miocardică, stunning, acidoză sau la pacientul aflat sub tratament cu beta-blocante.
7. Există studii care atestă eficacitatea noului inotrop și în terapia disfunc-

tiilor cardiace de tip șoc septic și perioperator în chirurgia cardiacă.

8. Levosimendanul este singurul inotrop cunoscut care, fără a crește Ca^{2+} intracelular, este capabil să îmbine următoarele efecte clinice:

- scade presarcina, postsarcina, congestia pulmonară, frecvența cardiacă, MVO_2 , ameliorează ischemia miocardică;
- crește fluxul coronarian, debitul cardiac, diureza.

În acest fel levosimendanul mimează acțiunea balonului de contracțiune intra-aortică (BCIA) și ar putea să reprezinte un veritabil „contracțiune farmacologic”.

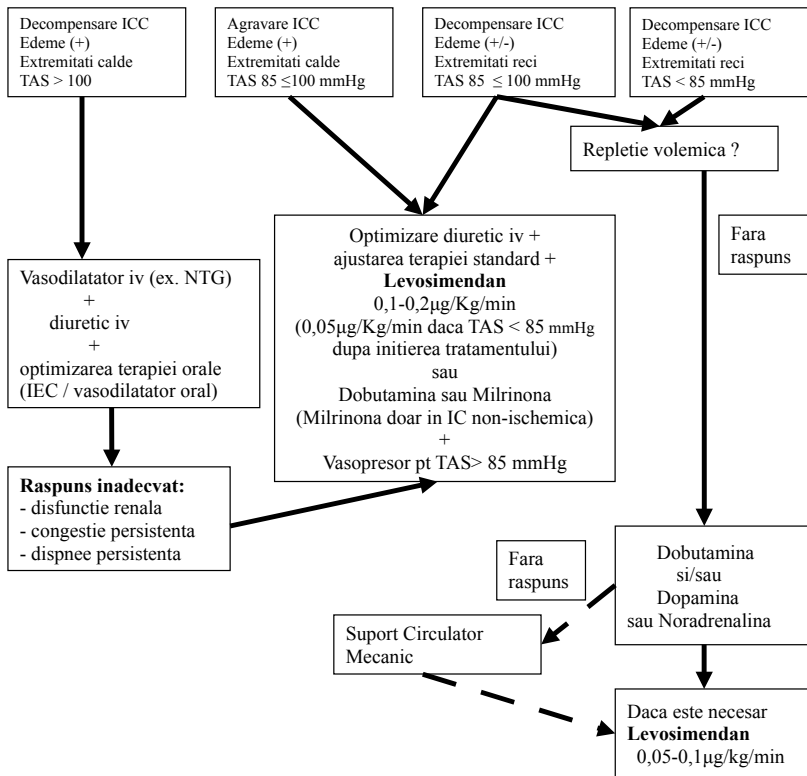


Figura 5. Schema tratament ICAD

BIBLIOGRAFIE

1. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. Eur Heart Journ 2005; 26:390-415.
2. Killip T III, et al. Am J Cardiol 1967; 20: 457-64.
3. Forrester JS, et al. Am J Cardiol 1977; 39: 137-45.
4. Zannard F, et al. EFICA study. Eur J Heart Fail 2006.
5. Fonarow GC, Corday E. ADHERE study. Heart Fail Rev 2004; 9(3): 179-85.
6. Grimm W. Herz 2006; 3: 771-9.
7. Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M. Heart Fail Rev 2007; 12: 149-56.
8. Thackray S, et al. Eur J Heart Fail 2002; 4:515-29.
9. Packer M. N Engl J Med 1993; 329:201-2.
10. Opasich C. Eur J Heart Failure 2000; 2:7-11.
11. Stevenson LW. Fam Pract Recert 2000; 22(12): 51-8.
12. Kass DA, Solaro RJ. Circulation 2006; 113:75-9.
13. O'Connor CM, et al. FIRST study. Am Heart J 1999; 138:545-9.
14. Follath F, et al. LIDO study. Lancet 2002; 54:360.
15. Cuffe MS, et al. OPTIME-CHF study. JAMA 2002; 287:99-107.
16. Packer M, et al. The PROMISE Study Research Group. N Engl J Med 1999.
17. Than N, et al. Cardiovasc Res 1994; 28:1209-17.
18. Stowe DF. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 27.
19. Nakae Y. Anesth Analg 2001; 93:846-52.
20. Hajjar RJ. Circulation 2000; 101:1679-85.
21. Tavernier B. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:362.
22. Leier CV, Binkley PF. Prog Cardiovasc Dis 1998; 41(3):207-24.
23. McEvoy GK. AHFS Drug Info. American Society of Health-System Pharmacists 1999; 55:98-107.
24. Perrone S, Kaplinsky A. Int J Cardiol 2005;103.
25. Figgitt DP, et al. Drugs 2001;61.
26. Haikala H. J Mol Cell Cardiol 1995; 27:1859-66.
27. Sorsa T. Eur J Pharmacol 2004; 486:1-8.
28. Gheorghiadu M. Am J Cardiol 2005; 96.
29. Haikala H. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25:794-801.
30. Sato S. J Mol Cell Cardiol 1998; 30:1115-28.
31. McGough A. Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11:49-53.
32. Lilleberg J. Eur Heart J 1998; 19:660-8.
33. Toller W. Anesthesiology 2006, 104.
34. Lilleberg J. Scand Cardiovasc J 2004; 38:80-4.
35. Kopustinskiene DM. Eur J Pharmacol 2001; 428:311-4.
36. Hasenfuss A. Circulation 1998; 98:2141-7.
37. Pagel PS. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29:563-73.
38. Follath F. TheLIDO study. Lancet 2002; 360:196-202.
39. Slawsky MT. Circulation 2000; 102: 2222-7.
40. Leather HA. Crit Care Med 2003; 31:2339-43.
41. Ukkonen H. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 522-31.
42. Schwarte LA. Crit Care Med 2005; 33:135-42.
43. Morelli A. Intensive Care Med 2005; 31:638-44.
44. Sonntag S. J Am Coll Cardiol 2004; 43:2177-82.
45. Kersten JR. Anesth Analg 2000; 90:5-11.
46. Jamali IN. Anesth Analg 1997; 85:23-9.