

W jaki sposób można zwiększyć szanse chorego we wstrząsie kardiogenym?

How can we increase chances of the patient in cardiogenic shock?

Paweł Nadziakiewicz, Piotr Knapik



Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Terapii Pooperacyjnej, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2006; 3 (3): 304–307

Streszczenie

Wstrząs kardiogeny rozwija się u ok. 7% chorych z zawałem serca. Pomimo postępu w leczeniu, śmiertelność jest nadal wysoka i prawie połowa chorych umiera. Obecnie wiadomo, że rewaskularyzacja tętnicy odpowiedzialnej za zawał mięśnia sercowego jest postępowaniem z wyboru w takich przypadkach. Nie zawsze to wystarcza i konieczne jest zastosowanie amin katecholowych wsparcia układu krążenia za pomocą balonu do kontrpulsacji wewnątrzaoortalnej lub innych urządzeń wspomagających pracę serca. Dodatkowo zastosowanie technik intensywnej terapii, takich jak wentylacja mechaniczna czy hemofiltracja, ma na celu wyrównanie zaburzeń homeostazy, wywołanych zmniejszeniem rzutu minutowego serca oraz systemową odpowiedzią zapalną.

Słowa kluczowe: zawał serca, wstrząs kardiogeny.

Abstract

Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction is noticed in about 7% of the patients. Despite advances in its management mortality is still very high and reaches 50%. A strategy for early revascularization infarct-related artery is essential in the management of patients with shock. Besides that various techniques of circulatory support is needed including use of inotropic drugs, intra-aortic balloon pump counterpulsation or ventricular assist devices. Advanced techniques of critical care medicine are important for effective management. Patients are ventilated mechanically to improve and maximize oxygenation. Renal function is supported by hemofiltration. All these therapies are intended to reverse profound disturbances of homeostasis caused by diminished cardiac output and systemic inflammatory response.

Key words: myocardial infarction, cardiogenic shock.

Wstrząs kardiogeny jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia, który wymaga zastosowania niezwykle intensywnego leczenia. Pacjent z ostrym zespołem wieńcowym, u którego pojawią się cechy wstrząsu kardiogenego, powinien znaleźć się szybko na oddziale intensywnej terapii bądź na oddziale o wzmożonym nadzorze, gdzie możliwe jest zastosowanie pełnego monitorowania hemodynamicznego, mechanicznego i farmakologicznego wsparcia układu krążenia oraz sztucznej wentylacji. Najlepiej, aby pacjent trafił do szpitala dysponującego pracownią hemodynamiki i zabezpieczeniem kardiochirurgicznym [1].

Obecnie wiadomo, że rewaskularyzacja tętnicy odpowiedzialnej za zawał mięśnia sercowego jest postępowaniem z wyboru u chorych z rozwijającym się lub obecnym wstrząsem kardiogenym [1, 2]. Pozwoliło to zmniejszyć przewidywaną śmiertelność w tym stanie chorobowym do ok. 50%. Jest to jednak wciąż wynik dalece niezadowalający i dlatego trwają dalsze prace nad znalezieniem odpowiednich metod

lecniczych, które pozwolą na poprawę rokowania. Zdecydowana większość przypadków wstrząsu kardiogenego jest wywołana niewydolnością lewej komory serca. Niewydolność prawej komory serca występuje zaledwie u 3% chorych, a mechaniczne powikłania zawału – u 12% chorych [3, 4]. Intensywne postępowanie lecznicze powinno być ukierunkowane na stabilizację stanu chorego, zapewnienie zadowalającej wydolności krążeniowej, umożliwienie skutecznej rewaskularyzacji i zwalczanie objawów wstrząsu.

Czas, który upływa od początku objawów do podjęcia leczenia, jest niezwykle istotny. Ważne też, w którym momencie po przyjęciu do szpitala rozwija się wstrząs kardiogeny, co może wynikać z różnych przyczyn, takich jak czas zgłoszenia się pacjenta do lekarza, rozległość zawału, powikłania mechaniczne czy przedłużona hospitalizacja w szpitalu rejonowym. Według danych pochodzących z *National Registry of Myocardial Infarction*, przedstawianych przez Babayeva i wsp., 29% pacjentów, u których rozwinął się

Adres do korespondencji: dr med. Paweł Nadziakiewicz, Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Terapii Pooperacyjnej, Śląskie Centrum Chorób Serca, 41-800 Zabrze, ul. Szpitalna 2, tel. +48 32 373 37 24, faks +48 32 273 27 31, e-mail: nadzial@poczta.onet.pl

wstrząs kardiogeny, zostało przyjętych z objawami wstrząsu, a u 71% objawy rozwinęły się później [5]. Wydaje się, że chorzy z objawami wstrząsu w chwili przyjęcia do szpitala umierają częściej niż ci, u których wstrząs rozwija się w trakcie pobytu w szpitalu [2]. Chorych zagrożonych lub z rozwijającym się wstrząsem należy jak najszybciej przewieźć do szpitala, w którym znajduje się pracownia diagnostyki inwazyjnej. Działanie takie może podjąć już lekarz karetki „R” po wykonaniu 12-odprowadzeniowego EKG i ewentualnej konsultacji telefonicznej lub po przestaniu badania zespołowi dyżurnemu, co jest technicznie możliwe [6–8]. Przedstawiony pogląd może wydać się nieco jednostronny. Wyniki badania WEST (*Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy*) wskazują, że postępowanie polegające na jak najwcześniejszym podaniu leku fibrynolitycznego oraz kontrola angiograficzna z ewentualną angioplastyką do 24 godz. może być porównywalnie skuteczne do pierwotnej rewaskularyzacji [9]. Daje to nadzieję tym chorym, którzy nie mają szans na natychmiastowy transport do ośrodka referencyjnego.

U prawie połowy chorych w badaniu SHOCK rozwój wstrząsu zaobserwowano wkrótce po przyjęciu do szpitala. Lider tego programu i światowy ekspert w tej dziedzinie, Judith Hochman, zwraca uwagę na możliwą jatrogenną przyczynę takiej sekwencji zdarzeń [1]. Jedną z przyczyn może być stosowanie leków działających inotropowo ujemnie. Stosowanie blokerów receptorów beta oraz leków blokujących kanały wapniowe i obniżających ciśnienie krwi może nasilać objawy wstrząsu lub ułatwić jego rozwój, np. u chorych z dużym obszarem uszkodzenia mięśnia sercowego, upośledzoną kurczliwość lewej komory serca lub graniczną wydolnością układu krążenia. Cheng i wsp., po przeprowadzeniu badania obejmującego ponad 45 tys. chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego (u których stosowali metoprolol lub *placebo*) proponują, aby u chorych zagrożonych wstrząsem kardiogenym w przebiegu zawału stosować beta-blokery dopiero po zapewnieniu stabilności układu krążenia [10]. Jest to w pewnym sensie sprzeczne z wytycznymi ACC/AHA z 2004 r., wg których zastosowanie leków z tej grupy jest zalecane (z poziomem wiarygodności A) u wszystkich chorych z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [11]. Wydaje się jednak, że uwagi cytowanych autorów należy potraktować bardzo poważnie.

U chorego we wstrząsie nie powinno się dopuścić do zachwiania któregośkolwiek z ważnych dla życia procesów. Konieczne są intensywne działania mające na celu stabilizację stanu pacjenta. Dlatego też zapewnienie odpowiedniego utlenowania, czy wręcz jego maksymalizacja, wydaje się niezwykle ważna. Należy zatem bardzo ostrożnie interpretować wyniki niektórych prac dotyczących tego zagadnienia. Katayama i wsp. stwierdzają np., że zastosowanie respiratora u 48 analizowanych przez nich chorych, przyjętych do szpitala z objawami wstrząsu w przebiegu zawału mięśnia sercowego, było czynnikiem predyktoryjnym zgonu w analizie wieloczynnikowej [12]. Istnieje tu pewna zbieżność w sposobie myślenia z tymi autorami, którzy

twierdzą, że zastosowanie cewnika Swana-Ganza zwiększa śmiertelność u krytycznie chorych [13]. Idąc tym tropem, można również założyć (nawet tego nie sprawdzając), że zastosowanie terapii nerkozastępczej zwiększa śmiertelność, ponieważ wśród chorych, u których nie zastosowano takiej terapii, śmiertelność jest nieporównywalnie niższa. Takie rozumowanie jest z założenia błędne. Wydaje się, że to nie samo stosowanie wentylacji mechanicznej było przyczyną większego ryzyka śmiertelności w cytowanych badaniach, lecz głębokość zaburzeń homeostazy i nasilenie objawów wstrząsu. Zapewnienie prawidłowego utlenowania, zapobieganie obrzękowi płuc lub jego leczenie często powodują konieczność intubacji i wentylacji mechanicznej. Pociąga to za sobą konieczność sedacji oraz zwiótczenia mięśni szkieletowych w celu zmniejszenia nieprzyjemnych doznań, zwiększenia bezpieczeństwa chorego i zmniejszenia zapotrzebowania na tlen, ale w ostatecznym rozrachunku może być korzystne dla chorego [14].

Postępowanie z pacjentem we wstrząsie kardiogenym często wymaga zwiększenia objętości krwi krążącej. Z wyjątkiem przypadków obrzęku płuc, chorzy ci wymagają wypełnienia łóżyska naczyniowego do wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego ok. 12–14 mmHg i wartości ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej na poziomie 16–18 mmHg. Użycie cewnika Swana-Ganza umożliwia ocenę prawidłowej objętości krwi krążącej, parametrów hemodynamicznych i ułatwia dawkowanie leków. Pozwala poza tym na określenie tzw. mocy serca (rzut minutowy serca pomnożony przez średnie ciśnienie tętnicze i podzielony przez 451), parametru, który ma wartość prognostyczną. Fincke i wsp., oceniając parametry hemodynamiczne chorych we wstrząsie w badaniu SHOCK, stwierdzili, że jest to najsilniejszy czynnik prognostyczny śmiertelności szpitalnej w tej grupie pacjentów [15]. Oprócz tradycyjnego pomiaru rzutu minutowego serca za pomocą termodylucji istnieją i rozwijają się nowe sposoby określania tego parametru w sposób ciągły. Konieczne wydaje się też monitorowanie parametrów morfologii, aby utrzymać zadowalające stężenie hemoglobiny jako nośnika tlenu. Pytanie: czy stosować do uzupełniania roztwory krystaloidów, czy koloidów, pozostaje nierozstrzygnięte. Obawę przed wywołaniem obrzęku płuc, jakkolwiek uzasadnioną, można zrationalizować, wdrażając monitorowanie hemodynamiczne oraz wentylację mechaniczną. Wydaje się, że utrzymywanie ciśnienia zaklinowania poniżej 20 mmHg jest wystarczające do uniknięcia obrzęku płuc [16]. Oznacza to jednak, że u chorych w najcięższym stanie warto sięgnąć po najbardziej inwazyjne metody monitorowania hemodynamicznego.

Według zaleceń ACC/AHA, do stabilizacji układu krążenia we wstrząsie kardiogenym powinno się stosować balon do kontrpulsacji wewnątrzortalnej (IABP). Zastosowanie IABP jest pomocne w stabilizacji chorego zarówno do rewaskularyzacji, jak i po rewaskularyzacji. Wytyczne ACC/AHA rekomendują użycie IABP u chorych we wstrząsie kardiogenym w przebiegu zawału mięśnia sercowego jako formy stabilizacji krążeniowej do wykonania angiografii i rewaskularyzacji [11]. IABP jest też pomocny w przypadku

mechanicznych powikłań zawału, takich jak ostra niedomykalność mitralna lub powstanie ubytku międzykomorowego oraz do stabilizacji chorych z nawracającą dławicą po zawale przed angioplastyką i rewaskularyzacją. Udowodniono, że stosowanie IABP nie zwiększa przepływu przez krytycznie zmienione naczynia wieńcowe i dlatego, mimo że u 75% chorych zanotowano poprawę kliniczną, nie powodowało to zmniejszenia rozmiarów strefy zawału określonej enzymatycznie [14]. Należy pamiętać, że zastosowanie tej formy mechanicznego wspomagania krążenia nie powinno nadmiernie opóźniać postępowania inwazyjnego. Niekiedy uszkodzenie serca jest na tyle duże, że samo użycie IABP staje się niewystarczające. W takiej sytuacji należy rozważyć inne formy mechanicznego wspomagania krążenia [17]. Trzeba jednak wziąć pod uwagę, że może to być obciążone znacznie większym niebezpieczeństwem wystąpienia powikłań oraz wymaga współpracy z oddziałem kardiologii. W pracy Thiele i wsp. porównywano użycie IABP oraz sztucznej komory serca (TandemHeart) u chorych we wstrząsie kardiogenym w przebiegu zawału serca. Wprawdzie zastosowanie VAD powodowało istotnie większą w stosunku do IABP poprawę mocy serca, jednak obciążone było większą liczbą powikłań i śmiertelność w obu grupach ostatecznie nie różniła się w sposób istotny [18]. Zupełnie inne wyniki otrzymali Tayara i wsp., którzy u chorych we wstrząsie kardiogenym zastosowali maksymalnie inwazyjną strategię z zastosowaniem ECMO i przeróżnych metod wspomagania lewokomorowego – okazało się, że w tych warunkach udało się zmniejszyć śmiertelność z 63 do 35% [19].

Od dawna wiadomo, że pilna chirurgiczna reperfuzja może być skutecznym sposobem leczenia tych chorych z ostrym zespołem wieńcowym, u których rozwija się wstrząs kardiogeny [20]. Z wytycznych ACC/AHA wynika jednoznacznie, że chorych z mechanicznymi powikłaniami zawału, ze zmianą w pniu lewej tętnicy wieńcowej i z trójnaczyńniową chorobą wieńcową, będących we wstrząsie kardiogenym, należy kwalifikować do pilnej operacji [21].

Do tradycyjnych leków inotropowych dołączył ostatnio nowy – levosimendan. Dane kliniczne o jego zastosowaniu w przypadkach ostrej niewydolności krążenia w przebiegu zawału serca są jeszcze niewielkie. Zanotowano zwiększenie kurczliwości u chorych z ogłuszonym mięśniem sercowym. Levosimendan był także stosowany z dobrym efektem u pacjentów we wstrząsie kardiogenym [22]. Niestety, liczba chorych, którym podano lek, była niewielka, dlatego konieczne są randomizowane badania na większą skalę, aby można było zdecydować o jego skuteczności i przydatności.

Zauważalna w przebiegu wstrząsu kardiogenego odpowiedź zapalna jest podobna do tej obserwowanej we wstrząsie septycznym. Wydaje się, że można więc próbować wdrożyć podobne postępowanie lecznicze [1]. Oprócz klasycznych sposobów postępowania, trwają prace nad znalezieniem nowych. Jednym z nich jest wczesne wdrożenie hemofiltracji. Rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, oprócz zapewnienia kontroli nad gospodarką wodno-elektrolitową, może pomóc w leczeniu odpowiedzi zapalnej w przebiegu wstrząsu. Hemofiltracja przyczynia się

do usuwania mediatorów reakcji zapalnej, zwłaszcza w początkowym okresie stosowania [23]. Próby stosowania inhibitorów syntazy tlenu azotu wydawały się interesujące po pierwszych doniesieniach Cottera [24]. Niestety, podobne postępowanie u chorych we wstrząsie septycznym zakończyło się niepowodzeniem, ponieważ zanotowano zbliżoną śmiertelność w obu grupach [25]. Zaprojektowany do oceny tego leczenia we wstrząsie kardiogenym program TRIUMPH został zatrzymany przed ukończeniem rekrutacji chorych [26].

Podwyższone stężenia glikemii u krytycznie chorych są przyczyną zwiększonej śmiertelności. Ścisłe monitorowanie i utrzymywanie stężenia glukozy na możliwie najbardziej zbliżonym do fizjologicznego poziomie jest korzystne. W pracy dotyczącej opieki nad krytycznie chorymi van den Berghe wykazała, że intensywne leczenie za pomocą infuzji insuliny znacząco zmniejsza śmiertelność [27]. Podobne wyniki uzyskali Furnary i wsp. w populacji chorych po zabiegach kardiologicznych [28]. Wydaje się, że ten sposób postępowania może przyczynić się do lepszego rokowania, także w omawianej grupie pacjentów.

Chorzy we wstrząsie kardiogenym wymagają intensywnego postępowania leczniczego, także takiego, które może być najlepiej prowadzone na oddziale intensywnej terapii. Dlatego wydaje się, że współpraca kardiologa, kardiologa inwazyjnego, kardiochirurga i anestezjologa może przynieść poprawę w leczeniu i dalsze zmniejszenie śmiertelności wśród tych chorych. Nie wolno nam zapominać, że wstrząs kardiogeny jest najczęstszą przyczyną zgonu w przebiegu zawału serca.

Piśmiennictwo

1. Hochman JS. Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction Expanding the Paradigm. *Circulation*. 2003; 107: 2998.
2. Jeger RV, Harkness SM, Ramanathan K, Buller CE, Pfisterer ME, Sleeper LA, Hochman JS, for the SHOCK Investigators: Emergency revascularization in patients with cardiogenic shock on admission: a report from the SHOCK trial and registry. *Eur Heart J* 2006; 27: 664-670.
3. Menon V, White H, LeJemtel T, Webb JG, Sleeper LA, Hochman JS. The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1071-1076.
4. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, Mendes LA, Sleeper LA, White H, Davidoff R, Boland J, Modur S, Forman R, Hochman JS. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1280-1282.
5. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS. NRM1 Investigators: Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2005; 294: 448-454.
6. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM; for the NRM1 Investigators: Times to Treatment in Transfer Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in the United States National Registry of Myocardial Infarction (NRM1)-3/4 Analysis. *Circulation* 2005; 111: 761-767.
7. Morrison LJ, Brooks S, Sawadsky B, McDonald A, Verbeek PR. Prehospital 12-lead Electrocardiography Impact on Acute Myocardial Infarction Treatment Times and Mortality: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 84-89.
8. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Poulsen SH, Bendix K, Ankersen JP, Gotzsche LB, Romer FK, Nielsen TT, Andersen HR. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005; 26: 770-777.
9. Armstrong PW, WEST Steering Committee, A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous

- intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1530-1538.
10. Cheng ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS; COMMIT: collaborATIVE GROUP: Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005, Nov 5, 1622-1632.
 11. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Canadian Cardiovascular Society: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: e82-292.
 12. Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Yano K. Predictors of Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *Circ J* 2005; 69: 83-88.
 13. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ Jr, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*. 1996; 276: 889-897.
 14. Duvernoy CS, Bates ER. Management of cardiogenic shock attributable to acute myocardial infarction in reperfusion era. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 188-198.
 15. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH, Cotter G; SHOCK Investigators: Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 340-348.
 16. Schaeffer RC, Reeiewicz RA, Chilton SW, i wsp. Effects of colloidal or crystalloid solutions on edemagenesis in normal and thrombomicroembolized lungs. *Crit Care Med* 1987; 15: 1110-1115.
 17. El-Banayosy A, Cabaugh D, Zittermann A, Kitzner L, Arusoglu L, Morshuis M, Milting H, Tenderich G, Koerfer R. A multidisciplinary network to save the lives of severe, persistent cardiogenic shock patients. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80: 543-547.
 18. Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, Schuler G. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2005; 26: 1276-1283.
 19. Tayara W, Starling RC, Yamani MH, Wazni O, Jubran F, Smedira N. Improved survival after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock with circulatory support and transplantation: comparing aggressive intervention with conservative treatment. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 504-509.
 20. Zembala M, Religa Z, Kucewicz E, Bochenek A, Wojtaliak M, Moll J, Glanc W, Puzio J, Czech B, Cichoń R, Kaperczak J, Pacholewicz J, Drzazga M, Przybylski R, Ryfiński B, Woś S, Ceglarek W, Gallert G. Wstrząs kardiogeny. Chirurgiczna perfuzja i rewaskularyzacja mięśnia sercowego. *Kardiologia* 1991; 11: 284-291.
 21. Krumholz HM, Anderson JL, Brooks NH, Fesmire FM, Lambrew CT, Landrum MB, Weaver WD, Whyte J, Bonow RO, Bennett SJ, Burke G, Eagle KA, Linderbaum J, Masoudi FA, Normand SL, Pina IL, Radford MJ, Rumsfeld JS, Ritchie JL, Spertus JA. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures; Writing Committee to Develop Performance Measures on ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. ACC/AHA clinical performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures on ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2006; 113: 732-761.
 22. Garcia Gonzalez MJ, Dominguez Rodriguez A. Pharmacologic treatment of heart failure due to ventricular dysfunction by myocardial stunning: potential role of levosimendan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6: 69-75.
 23. de Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ, Vanholder RC, De Sutter JH, Lameire NH. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 846-853.
 24. Cotter G, Kaluski E, Blatt A, Milovanov O, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Salah A, Alon D, Michovitz Y, Metzger M, Vered Z, Golik A. L-NMMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in the treatment of cardiogenic shock. *Circulation* 2000; 101: 1358-1361.
 25. Stoclet JC, Fleming I, Gray G, Julou-Schaeffer G, Schneider F, Schott C, Schott Ch., Parrat J.R. Nitric oxide and endotoxemia. *Circulation* 1993; 87 (suppl V), v77-v80.
 26. Wood S. Halted: TRIUMPH study of tilarginine acetate injection for cardiogenic shock in AMI. *Heartwire*, August 3, 2006. <http://www.theheart.org/article/728075.do>
 27. Van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359-1356.
 28. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1007-1021.