

Wpływ stosowania milrinonu na wczesne wyniki leczenia pacjentów z dysfunkcją mięśnia sercowego poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu: badanie kontrolowane z randomizacją

Mohammad Jebeli¹, Mohammad Ghazinoor², Mohammad Hussein Mandegar¹,
Mohammad R. Rasouli³, Payam Eghtesadi-Araghi³, Hamindreza Goodarzynejad⁴,
Robadeh Mohammadzadeh³, Ali Darehzereshki³, Saied Dianat³

¹Cardiac Surgery Department, Tehran University of Medical Sciences, Shariati Hospital, Tehran, Iran

²Cardiac Surgery Department, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³Cardiac Surgery and Transplantation Research Center, Tehran University of Medical Sciences,
Shariati Hospital Complex, Tehran, Iran

⁴Tehran Heart Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2010; 17, 1: 73–78

Streszczenie

Wstęp: Dysfunkcja mięśnia sercowego wymagająca stosowania leczenia inotropowego jest częstym powikłaniem zabiegów kardiochirurgicznych z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego. W niniejszym badaniu podjęto próbę oceny wpływu stosowania milrinonu u pacjentów z nieprawidłową czynnością mięśnia sercowego, poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu.

Metody: Do badania włączono 70 pacjentów z upośledzoną funkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory — LVEF < 35%), u których wykonano pomostowanie aortalno-wieńcowe. Zostali oni losowo podzieleni na dwie grupy. Osoby z jednej z nich otrzymywały w trakcie operacji milrinon w bolusie (50 µg/kg mc.), natomiast chorzy z drugiej grupy otrzymywali solę fizjologiczną jako placebo. Następnie w każdej grupie zastosowano 24-godzinny wlew wcześniej podanej substancji w przepływie 0,5 µg/kg mc./min. Analizie poddano dane hemodynamiczne oraz pomiary skurczowej i rozkurczowej funkcji serca uzyskane podczas echokardiografii przezklatkowej.

Wyniki: Osoczowe stężenie kinazy fosfokreatynowej (CPK), izoenzymu MB kinazy kreatynowej (CK-MB), częstość występowania niedokrwienia lub zawatu serca oraz średni czas leczenia inotropowego były znacząco niższe w grupie pacjentów otrzymujących milrinon ($p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w występowaniu arytmii komorowych, długości trwania krążenia pozaustrojowego i wentylacji mechanicznej, konieczności stosowania

Adres do korespondencji: Mohammad R. Rasouli, MD, Cardiac Surgery and Transplantation Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Shariati Hospital Complex, North Karegar St, 1411713135, Tehran, Iran, tel.: (+98 21) 886 330 37, faks: (+98 21) 444 548 14, e-mail: mhr_rasouli@yahoo.com

Tłumaczenie: lek. Michał Bohdan

kontrapulsacji wewnątrzortalnej i leczenia inotropowego, długości pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej oraz śmiertelności. Mimo że średnia LVEF była istotnie niższa u pacjentów otrzymujących milrinon, nie stwierdzono istotnych różnic w średniej LVEF w pooperacyjnej obserwacji badanych grup.

Wnioski: Okołooperacyjne stosowanie milrinonu jest korzystne u pacjentów poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego, zwłaszcza u chorych z obniżoną LVEF. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 5: 266–272)

Słowa kluczowe: pomostowanie aortalno-wieńcowe z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego, zespół małego rzutu, dysfunkcja lewej komory, milrinon, niska frakcja wyrzutowa lewej komory

Wstęp

Dysfunkcja mięśnia sercowego wymagająca leczenia inotropowego jest częstym powikłaniem zabiegów kardiochirurgicznych z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego (CPB, *cardiopulmonary bypass*) [1]. Zespół małego rzutu (LOS, *low output syndrome*) dotyczy 30% pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), u których wykonano pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass graft*) z wykorzystaniem CPB [2]. Zespół małego rzutu prowadzi do wydłużenia okresu rekonwalescencji i pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej, do niewydolności wielonarządowej i w efekcie do wyższych kosztów leczenia szpitalnego [3]. Ponadto u pacjentów z wyjściową dysfunkcją komorową wystąpienie LOS wiąże się z większą częstością wczesnej śmiertelności pooperacyjnej [2].

Właściwa podaż leków inotropowych i płynoterapia są niezbędne w leczeniu objawów LOS i prowadzą do zwiększenia kurczliwości oraz poprawiają tolerancję obciążeń hemodynamicznych przez mięsień sercowy [4].

Desensytyzacja sercowych beta-1-receptorów zachodzi przewlekłe u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca [5, 6] oraz w sposób ostry u chorych operowanych z wykorzystaniem CBP [7]. Proces ten prowadzi do zmniejszenia skuteczności terapii beta-agonistami w przypadku wystąpienia niewydolności serca po CABG. Dzięki działaniu poprzez szlaki nie-beta-adrenergiczne inhibitory fosfo-3-diesterazy (takie jak: milrinon, amrinon) są alternatywnymi lekami inotropowymi i wazodylatornymi [8, 9]. Leki te poprawiają także parametry hemodynamiczne i prowadzą do zwiększenia przepływu krwi zarówno we wszczepionych tętnicach piersiowych wewnętrznych, jak i w tętnicach mózgu środkowych podczas CABG [2].

Wcześniejsze badania pozwoliły ustalić, że milrinon i amrinon poprawiają funkcję komór i stan hemodynamiczny chorych, którzy przyjmowali przewlekłe katecholaminy i nitroglicerynę przed operacją w krążeniu pozaustrojowym [10–12].

Nie ma obecnie wielu badań oceniających wpływ leczenia milrinonem na czynność serca u pacjentów z LOS, którzy przebyli CABG. Celem niniejszego badania było sprawdzenie hipotezy, że milrinon może zmniejszać ryzyko rozwoju niedokrwienia i zawału serca po CABG u chorych z wcześniej istniejącą dysfunkcją mięśnia sercowego.

Metody

Pacjenci

Do randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo włączono kolejnych 70 pacjentów z LVEF mniejszą niż 35% [13, 14], których poddano elektywnej, izolowanej operacji CABG. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: CABG wykonywane w trybie nagłym; wystąpienie zawału serca lub komorowych zaburzeń rytmu serca w ciągu 72 godzin przed CABG; leczenie inotropowe przed CABG; współistniejącą wadę zastawkową serca; blok lewej odnogi pęczka Hisa. Badanie zostało zaakceptowane przez lokalną komisję biotyczną, a wszyscy pacjenci podpisali zgodę na udział w nim przed CABG.

Badanych losowo przypisano do jednej z dwóch grup. Chorzy z grupy pierwszej (n = 35) otrzymywali milrinon dożylnie w bolusie w dawce 50 µg/kg, natomiast osobom z drugiej grupy podano roztwór soli fizjologicznej jako placebo dożylnie w bolusie w dawce 50 µg/kg. Wyżej wymienione substancje podawano w bolusie natychmiast po CABG i kontynuowano we wlewie (0,5 µg/kg/min) przez 24 godziny.

Decyzję o konieczności leczenia inotropowego podejmowano po uwidocznieniu obniżonej kurczli-

wości mięśnia sercowego w przezklatkowej echokardiografii oraz po śródoperacyjnej, wzrokowej ocenie kurczliwości prawej komory w trakcie i po odłączeniu CPB [15]. Leczenie inotropowe polegało na zastosowaniu milrinonu i w razie braku efektu — na podaniu drugiego leku inotropowego pozabawionego działania wazodylatacyjnego (np. dopaminy).

Wszystkie operacje wykonał ten sam zespół chirurgiczny. W celu ujednoczenia oceny wzrokowej LVEF oceniał 24 godziny przed i 24 godziny po każdej operacji ten sam specjalista kardiolog, który nie znał przydziału chorych do grup terapeutycznych w ramach badania.

Technika chirurgiczna

W obu grupach wykonano CABG z wykorzystaniem CBP. Z dostępu przez sternotomię pośrodkową odpreparowywano tętnicę piersiową wewnętrzną z szypułą tkankową oraz uzyskiwano pełną widoczność tętnic wieńcowych poddawanych rewaskularyzacji. Następnie wykonywano zespolenie tętnicy piersiowej wewnętrznej lewej (LIMA, *left internal mammal artery*) z tętnicą przednią zstępującą (LAD, *left anterior descending*) i żyły odpiszczelowej z inną tętnicą wieńcową.

Wszyscy pacjenci zostali zoperowani z wykorzystaniem CBP w umiarkowanej hipotermii i kardioplegii krwistej podawanej jednocześnie wstecznie i doopuzkowo.

Po uwolnieniu poprzecznego zacisku z aorty wstępującej pacjentom podawano milrinon lub roztwór soli fizjologicznej (placebo) dożylnie w bolusie 50 µg/kg mc. i następnie we wlewie 0,5 µg/kg mc./min przez następne 24 godziny.

Pomiar zmiennych

U każdego pacjenta oznaczono stężenia kinazy fosfokreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*) i izoenzymu MB kinazy kreatynowej (CK-MB, *creatine kinase-MB*) natychmiast po operacji i 24 godziny później. Oprócz tego zgromadzone informacje obejmowały: dane demograficzne; wartości LVEF przed i po CABG; wskaźnik CK-MB/CPK; czas trwania CBP; okres leczenia inotropowego; długość pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej; występowanie komorowych zaburzeń rytmu i konieczność zastosowania kontrapulsacji wewnątrzortralnej.

Ponadto zgromadzono dane dotyczące występowania cech niedokrwienia i zawału serca. Za dowód niedokrwienia mięśnia sercowego w EKG przyjęto świeże obniżenie odcinka ST (o co najmniej 0,1 mV) lub świeże uniesienie odcinka ST (o co naj-

mniej 0,2 mV). Zawał serca rozpoznawano, gdy wystąpiły: wzrost stężenia CPK, CK-MB lub ilorazu CK-MB/CPK o więcej niż 6%, jednocześnie ze zmianami w EKG (świeży załamek Q lub zaburzenia przewodnictwa) lub echokardiograficznie stwierdzono cechy niedokrwienia (świeże odcinkowe zaburzenia kurczliwości).

Analiza statystyczna

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania było wystąpienie niedokrwienia mięśnia sercowego i/lub zawału serca. Inne punkty końcowe obejmowały stężenie enzymów sercowych oraz długość trwania leczenia inotropowego. Dokonano estymacji liczebności próby i mocy testu przez określenie liczby pacjentów wymaganej do pokazania istotnej różnicy ryzyka względnego rozwoju niedokrwienia po 8 godzinach od CABG. W celu uzyskania istotnych statystycznie różnic między grupami ustalono, że każda grupa będzie liczyć po 33 chorych, przy mocy testu równej 80% i poziomie istotności alfa wynoszącym 0,05. Do każdej z grup dodano po 2 osoby na wypadek, gdyby któryś pacjent został wykluczony z badania. Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu SPSS® 11.5 (SPSS Inc., Chicago IL, USA). Statystyczną weryfikację przeprowadzono przy użyciu testów: *t*-Studenta, χ^2 oraz dokładnego testu Fischera. Wartość $p < 0,05$ przyjęto za istotną statystycznie.

Wyniki

Dane zebrano od 70 kolejno operowanych pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia do badania i zostali podzieleni na 2 grupy po 35 osób. Charakterystykę porównawczą grup w zakresie danych demograficznych oraz zmiennych uzyskanych w pomiarach przed i po CABG przedstawiono w tabeli 1. Średni wiek pacjentów wynosił $57,6 \pm 9,1$ roku (średnia \pm odchylenie standardowe) i wahał się w granicach od 33 do 75 lat. Większość badanych stanowili mężczyźni ($n = 53$). Między grupami nie było istotnych różnic, jeśli chodzi o rozkład wieku i płci.

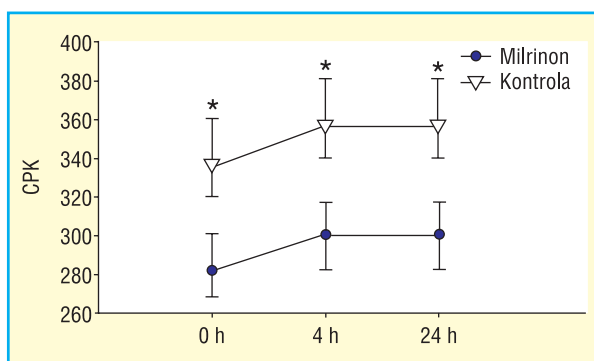
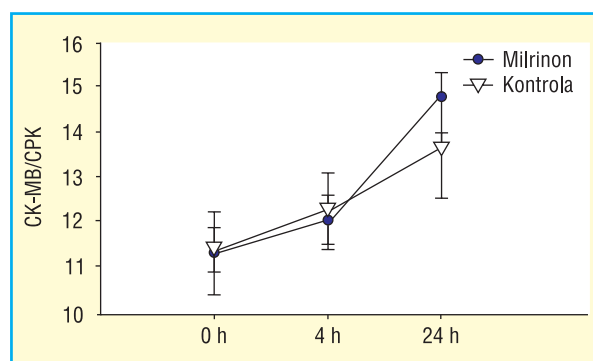
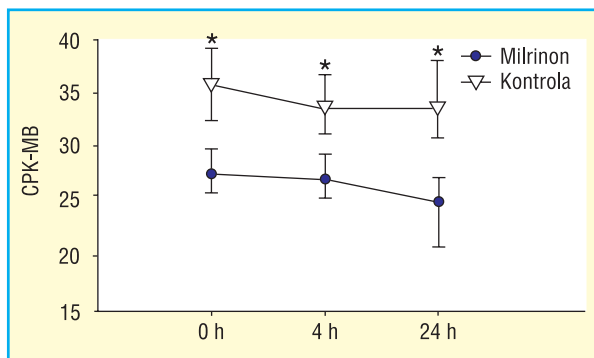
Liczba zespolień w trakcie CABG wynosiła od 1 do 6. Średni czas trwania CPB był dłuższy w grupie kontrolnej (96,5 min dla grupy kontrolnej i 92,9 dla grupy otrzymującej milrinon), lecz nie stwierdzono istotności statystycznej ($p > 0,05$).

Wartości CPK (ryc. 1) i CK-MB (ryc. 2) oznaczone natychmiast, 4 i 24 godziny po operacji były istotnie mniejsze w grupie badanej (z milrinonem), podczas gdy wskaźnik CK-MB/CPK był porównywalny w obu grupach (ryc. 3). U 16 pacjentów z gru-

Tabela 1. Charakterystyka porównawcza badanych grup

Parametr	Grupa leczona milrinonem (n = 35)	Grupa kontrolna (n = 35)	p
Wiek	56,9 ± 9,7	58,2 ± 8,4	0,57
Płeć (mężczyźni/kobiety)	25/10	28/7	0,58
Cukrzyca (%)	25,7	20	0,77
Nadciśnienie tętnicze (%)	54,3	60	0,80
Przebyty zawał serca (%)	42,9	51,4	0,63
Choroba wieńcowa trójnaczyniowa (%)	40	45,7	0,80
≥ 3 pomosty (%)	63	49	0,22
Przedoperacyjna LVEF (%)	31,8 ± 3,2	34,5 ± 1,4	0,001*
Pooperacyjna LVEF (%)	34,7 ± 4,5	33,1 ± 3,2	0,098

Dane wyrażono jako wartość średnią ± odchylenie standardowe; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; *istotna różnica (test t dla prób niezależnych)


Rycina 1. Stężenia kinazy fosfokreatynowej (CPK) oznaczone u chorych z dwóch grup natychmiast po operacji (0 h), po 4 godzinach (4 h) i po 24 godzinach (24 h) po zabiegu; *zaznaczenie istotnej różnicy między grupą leczoną milrinonem a kontrolną

Rycina 3. Stosunek stężenia kinazy kreatynowej MB (CK-MB) do stężenia kinazy fosfokreatynowej (CPK) — CK-MB/CPK oznaczony u chorych z dwóch grup natychmiast po operacji (0 h), po 4 godzinach (4 h) i po 24 godzinach (24 h) po zabiegu

Rycina 2. Stężenia kinazy kreatynowej MB (CK-MB) oznaczone u chorych z dwóch grup natychmiast po operacji (0 h), po 4 godzinach (4 h) i po 24 godzinach (24 h) po zabiegu; *zaznaczenie istotnej różnicy między grupą leczoną milrinonem a kontrolną

py kontrolnej i 4 osób z grupy, w której podano milrinon, stwierdzono echokardiograficzne cechy niedokrwienia mięśnia sercowego po 24 godzinach od CABG ($p = 0,003$; iloraz szans OR = 6,53; przy 95-procentowym przedziale ufności: 1,90–22,45). Jedynie w grupie otrzymującej placebo stwierdzono u 8 pacjentów cechy zawału serca po 24 godzinach od CABG ($p = 0,005$). Komorowe zaburzenia rytmu wystąpiły u 5 osób z grupy badanej i 10 chorych z grupy przyjmującej placebo ($p = 0,244$). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami, jeśli chodzi o konieczność stosowania kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej (1 osoba z grupy badanej i 4 z grupy kontrolnej, $p = 0,35$). Leczeniu inotropowemu poddano 33 pacjentów z grupy, której podano milrinon, i 32 chorych z grupy kontrolnej ($p = 0,99$),

Tabela 2. Porównanie parametrów uzyskanych operacyjnie i pooperacyjnie w dwóch badanych grupach

Zmienne	Grupa leczona milrinonem (n = 35)	Grupa kontrolna (n = 35)	p
Niedokrwienie mięśnia sercowego	4 (11,4%)	16 (45,7%)	0,003*
Zawał serca	0	8 (22,8%)	0,005*
Czas trwania CBP [h]	92,9 ± 16,9	96,5 ± 22,9	0,47
Czas trwania leczenia inotropowego [h]	13,9 ± 3,3	17,9 ± 7,6	0,007*
Pobyt na OIOM (dni)	2,1 ± 0,5	2,4 ± 0,9	0,16
Czas trwania wentylacji mechanicznej [h]	12,3 ± 7,3	14,3 ± 4,5	0,18
Zastosowanie IABP	1 (2,9%)	4 (11,4%)	0,35

CBP (*cardiopulmonary bypass*) — krążenie pozaustrojowe; OIOM — oddział intensywnej opieki medycznej; IABP (*intra-aortic balloon pump*) — kontrapulsacja wewnątrzaoortalna; *istotne różnice

lecz leczenie to trwało dłużej w grupie kontrolnej ($p = 0,007$). Średnia przedoperacyjna LVEF była niższa w grupie badanej ($p = 0,001$), jednak nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w LVEF w pooperacyjnej obserwacji ($p = 0,098$; tab. 2). Średni czas pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej wyniósł odpowiednio: 2,4 dnia (wyniki 1–4 dni) i 2,1 dnia (wyniki 1–3 dni) dla grupy kontrolnej i badanej ($p > 0,05$). Nie zarejestrowano ponownej sternotomii, wystąpienia udaru mózgu i niewydolności nerek. Z powodu wstrząsu kardiogennego odnotowano 2 przypadki zgonów w grupie kontrolnej, nie stwierdzono natomiast zgonów u pacjentów leczonych milrinonem ($p > 0,05$).

Dyskusja

Wyniki niniejszego badania potwierdziły, że stosowanie milrinonu w bolusie, a następnie we wlewie dożylnym przez 24 godziny po operacji obniża osoczowe stężenie CPK, CK-MB i zmniejsza częstość niedokrwienia i zawału serca u pacjentów z wyjściowo upośledzoną funkcją serca poddawanych CABG. W badaniu podawano milrinon w bolusie w dawce 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. i we wlewie 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./min, gdyż to postępowanie pozwala na utrzymanie terapeutycznych stężeń leku w osoczu [16].

Głównymi powikłaniami wczesnymi po CABG są niedokrwienie i zawał serca. Mogą one wystąpić na skutek niepełnej chirurgicznej rewaskularyzacji, okołoperacyjnego postępowania anestetycznego lub obkurczania tętniczych zespoleń, na przykład tętnicy piersiowej wewnętrznej [17]. Skuteczność eksperymentalna i bezpieczeństwo stosowania milrinonu w leczeniu LOS zostały dobrze poznane [18, 19]. Ponadto lek ten zmniejsza niedokrwienie oraz uszkodzenie komórek mięśnia sercowego po elektrycznym CABG [17]. Potwierdzeniem tego jest

występowanie dużego odsetka zawałów serca i niedokrwienia mięśnia sercowego w grupie otrzymującej placebo (8 przypadków zawału i 16 niedokrwienia). Wyniki te dowodzą, że milrinon zapobiega poważnemu niedokrwieniu serca. W kilku innych badaniach eksperymentalnych również sugeruje się protekcyjne działanie inhibitorów fosfo-3-diesterazy na ścianę zarówno prawej, jak i lewej komory serca [20, 21]. Sanada i wsp. [21] zauważyli, że leczenie wstępne inhibitorami fosfo-3-diesterazy (np. milrinonem) wykazuje działanie kardioprotekcyjne w sercach psów. Działanie to jest nasilane w sercach psów dzięki aktywacji szlaków kinazy białkowej A zależnej od cAMP oraz kinazy aktywowanej miogieniem p38 i nie zależy od szlaku kinazy białkowej C.

Milrinon zmniejsza częstość występowania pogorszenia funkcji serca po odłączeniu od CPB, co znajduje potwierdzenie nie tylko w tym, ale również w innych badaniach [10, 11]. Kikura i wsp. [10] zaobserwowali, że milrinon korzystnie obniżał częstość leczenia inotropowego (dopaminą) po operacji. W niniejszym badaniu nie stwierdzono różnic w częstości zastosowania leczenia inotropowego między grupami, jednak czas tego leczenia był istotnie krótszy w grupie leczonej milrinonem. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami badania Levy i wsp. [22], którzy stwierdzili, że milrinon może być skuteczną alternatywą dla innych leków inotropowych.

W niniejszym badaniu przedoperacyjna LVEF była znacząco niższa w grupie otrzymującej milrinon, podczas gdy nie stwierdzono różnic w LVEF po CABG między grupami. Obniżenie LVEF po operacji kardiochirurgicznej może być spowodowane efektem ogłuszenia kardiomiocytów. Konstam i wsp. [23] zaobserwowali jednak w swoim badaniu wyższą LVEF pooperacyjną u pacjentów, którzy otrzymali milrinon. W badaniu tym zasugerowano, że krótkotrwały wlew dożylny leków działających

inotropowo dodatnio (milrinonu lub dobutaminy) skutkowało zwykle przejściową poprawą czynności skurczowej lewej komory oraz zwiększeniem rzutu serca. George i wsp. [24] również dowiedli w swoim badaniu, że milrinon ma działanie inotropowe i wazodylatacyjne, poprawia czynność serca oraz zwiększa pojemność minutową u wszystkich pacjentów. W badaniu tym zaobserwowano też wzrost wskaźników: sercowego, skurczowego oraz pracy wyrzutowej lewej komory po podaniu milrinonu. Podobnie jak w poprzednich doniesieniach [23] nie stwierdzono istotnych różnic między dwoma grupami w zakresie konieczności stosowania u chorych kontrapulsacji wewnątrzortalnej.

Niniejsze badanie ma kilka ograniczeń, o których należy wiedzieć. Przede wszystkim okres obserwacji był bardzo krótki. Nie wykonywano pomiarów stężenia troponin sercowych, co również stanowi ograniczenie badania, jednak zgromadzone dane świadczą o wzroście stężeń innych enzymów sercowych. Warto również podkreślić nieobecność innych danych, takich jak: wskaźnik sercowy, stężenia azotu mocznika i wartości kreatyniny we krwi, które mogłyby posłużyć do oceny perfuzji obwodowej. Nie wykonywano również pomiarów hemodynamicznych przy użyciu cewnika Swana-Ganza.

Wnioski

W przedstawionym badaniu wykazano, że stosowanie milrinonu u pacjentów poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego, zwłaszcza u chorych z obniżoną LVEF, zmniejsza częstość zawałów serca i skraca czas leczenia inotropowego.

Oświadczenie

Artykuł przedstawiono w formie ustnej prezentacji podczas 18th *World Congress of WSCTS 2008* i wydrukowano w postaci streszczenia w forum kardiologicznym [(2008; 11 (supl. 1))].

Autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów dotyczącego tej pracy.

Piśmiennictwo

- Heringlake M., Wernerus M., Grunefeld J. i wsp. The metabolic and renal effects of adrenaline and milrinone in patients with myocardial dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Crit. Care* 2007; 11: R51.
- Jeon Y., Ryu J.H., Lim Y.J. i wsp. Comparative hemodynamic effects of vasopressin and norepinephrine after milrinone-induced hypotension in off-pump coronary artery bypass surgical patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29: 952–956.
- Avery G.J. 2nd, Ley S.J., Hill J.D., Hershon J.J., Dick S.E. Cardiac surgery in the octogenarian: Evaluation of risk, cost, and outcome. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71: 591–596.
- Liu L.L., Gropper M.A. Respiratory and hemodynamic management after cardiac surgery. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2002; 4: 161–169.
- Bristow M.R., Hershberger R.E., Port J.D. i wsp. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1990; 82: 112–125.
- Bristow M.R., Ginsburg R., Minobe W. i wsp. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 205–211.
- Schwinn D.A., Leone B.J., Spahn D.R. i wsp. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors during cardiopulmonary bypass. Evidence for early uncoupling and late downregulation. *Circulation* 1991; 84: 2559–2567.
- Benotti J.R., Grossman W., Braunwald E., Davolos D.D., Alousi A.A. Hemodynamic assessment of amrinone. A new inotropic agent. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 1373–1377.
- Baim D.S., McDowell A.V., Cherniles J. i wsp. Evaluation of a new bipyridine inotropic agent, milrinone, in patients with severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 748–756.
- Kikura M., Levy J.H., Michelsen L.G. i wsp. The effect of milrinone on hemodynamics and left ventricular function after emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 1997; 85: 16–22.
- Kikura M., Levy J.H., Bailey J.M., Shanewise J.S., Michelsen L.G., Sadel S.M. A bolus dose of 1.5 mg/kg amrinone effectively improves low cardiac output state following separation from cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1998; 42: 825–833.
- Rathmell J.P., Prielipp R.C., Butterworth J.F. i wsp. A multicenter, randomized, blind comparison of amrinone with milrinone after elective cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 683–690.
- Lutter G., Saurbier B., Nitzsche E. i wsp. Transmyocardial laser revascularization (TMLR) in patients with unstable angina and low ejection fraction. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1998; 13: 21–26.
- Sedlis S.P., Ramanathan K.B., Morrison D.A., Sethi G., Sacks J., Henderson W. Outcome of percutaneous coronary intervention versus coronary bypass grafting for patients with low left ventricular ejection fractions, unstable angina pectoris, and risk factors for adverse outcomes with bypass (the AWESOME Randomized Trial and Registry). *Am. J. Cardiol.* 2004; 49: 118–120.
- Muller M., Junger A., Brau M. i wsp. Incidence and risk calculation of inotropic support in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass using an automated anaesthesia record-keeping system. *Br. J. Anaesth.* 2002; 89: 398–404.
- Bailey J.M., Levy J.H., Kikura M., Szlam F., Hug C.C. Jr. Pharmacokinetics of intravenous milrinone in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: 616–622.
- Mollhoff T., Schmidt C., Van Aken H. i wsp. Myocardial ischaemia in patients with impaired left ventricular function undergoing coronary artery bypass grafting — milrinone *versus* nifedipin. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2002; 19: 796–802.
- Feneck R.O. Effects of variable dose milrinone in patients with low cardiac output after cardiac surgery. *European Multicenter Trial Group. Am. Heart J.* 1991; 121: 1995–1999.
- Wright E.M., Sherry K.M. Clinical and haemodynamic effects of milrinone in the treatment of low cardiac output after cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 1991; 67: 585–590.

20. Hein M., Roehl A.B., Baumert J.H., Scherer K., Steendijk P., Rossaint R. Anti-ischemic effects of inotropic agents in experimental right ventricular infarction. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53: 941–948.
21. Sanada S., Kitakaze M., Papst P.J. i wsp. Cardioprotective effect afforded by transient exposure to phosphodiesterase III inhibitors: The role of protein kinase A and p38 mitogen-activated protein kinase. *Circulation* 2001; 104: 705–710.
22. Levy J.H., Bailey J.M., Deeb G.M. Intravenous milrinone in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73: 325–330.
23. Konstam M.A., Cody R.J. Short-term use of intravenous milrinone for heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 822–826.
24. George M., Lehot J.J., Estanove S. Haemodynamic and biological effects of intravenous milrinone in patients with a low cardiac output syndrome following cardiac surgery: multicentre study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1992; 5: 31–34.