



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

———— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 ————

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Α' ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**ΔΥΣΚΟΛΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ  
ΑΕΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ**

**ΙΦΙΓΕΝΕΙΑ ΚΑΛΤΣΗ**

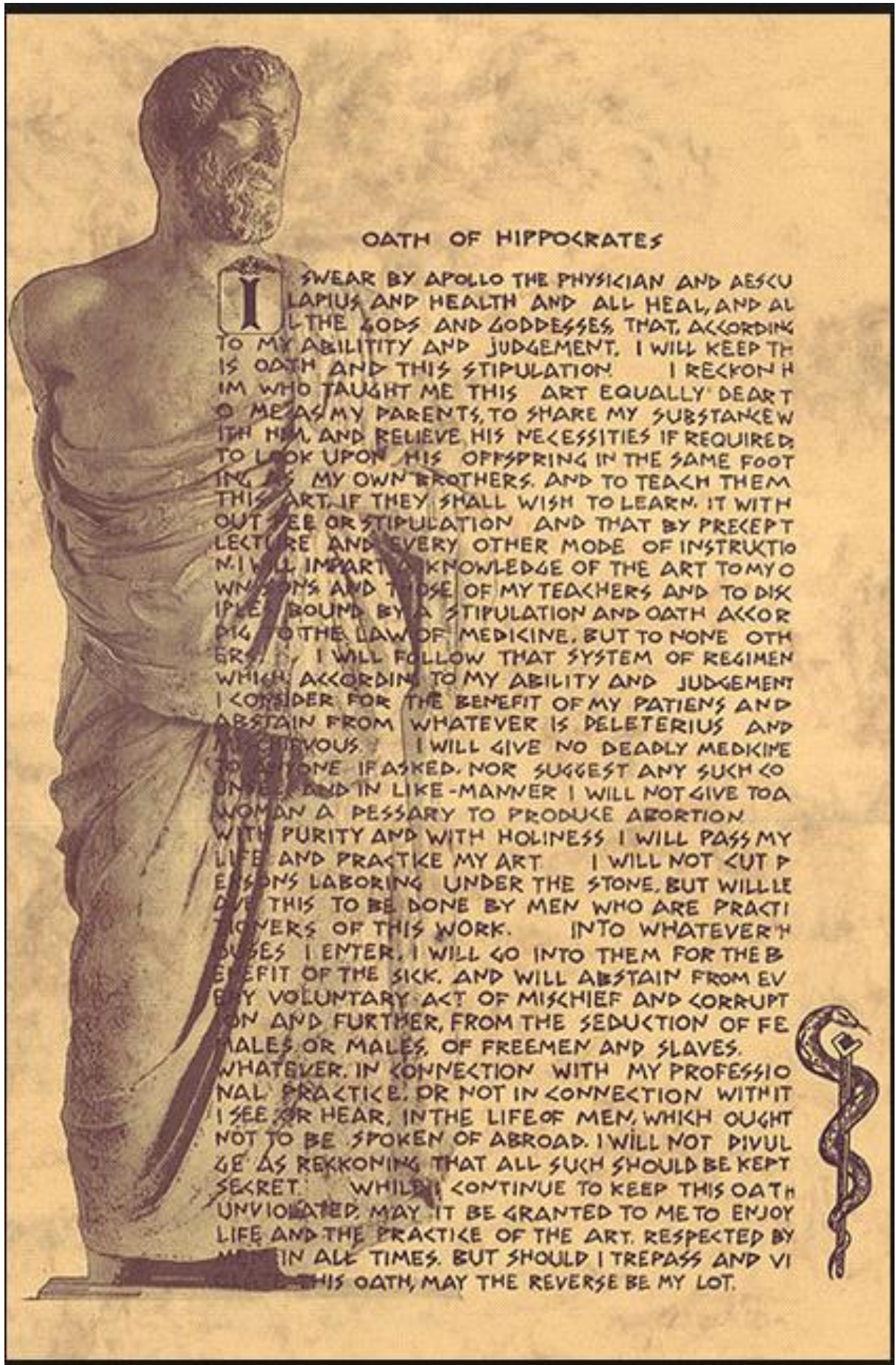
**Καρδιολόγος-Εντατικολόγος**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΤΟΥ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΕΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΕΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΥ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΙΕΘ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΜΟΙΡΑΕΤΩ ΜΑΖΙ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΧΡΗΜΑΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΡΧΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΙΕΟΥΣ ΜΕ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΩ ΜΕ ΠΑΡΑΓΕΛΙΚΕΣ, ΦΩΗΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΝΩΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ ΔΙΔΑΣΕ ΚΑΙ ΕΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ ΤΡΑΠΗ ΕΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε' ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΙΕΘΕΙ ΕΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΝΟΜΟ ΚΑΙ ΕΕ ΚΑΜΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΠΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΚΑΜΕΝΑ, ΕΣΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΖΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΕΥΜΒΟΥΛΗ ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ Ν' ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΔΙΓΜΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΛΙΘΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΘΙΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε' ΟΠΟΙΑ ΣΠΙΤΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΜΕΤΗΣΙΑ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή ΚΥ ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΧΟΙΚΟΠΟΙΗΘΕΙ, ΝΑ ΣΙΩΠΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΦΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν' ΑΠΟΛΔΥΣΩ ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΑΦΕΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.



### OATH OF HIPPOCRATES

**I** SWEAR BY APOLLO THE PHYSICIAN AND AESCU-  
 LAPUS AND HEALTH AND ALL HEAL, AND AL-  
 L THE GODS AND GODDESSES, THAT, ACCORDING  
 TO MY ABILITY AND JUDGEMENT, I WILL KEEP TH-  
 IS OATH AND THIS STIPULATION. I RECKON H-  
 IM WHO TAUGHT ME THIS ART EQUALLY DEAR T-  
 O ME AS MY PARENTS, TO SHARE MY SUBSTANCE W-  
 ITH HIM, AND RELIEVE HIS NECESSITIES IF REQUIRED;  
 TO LOOK UPON HIS OFFSPRING IN THE SAME FOOT-  
 ING AS MY OWN BROTHERS, AND TO TEACH THEM  
 THIS ART, IF THEY SHALL WISH TO LEARN, IT WITH-  
 OUT FEE OR STIPULATION, AND THAT BY PRECEPT  
 LECTURE AND EVERY OTHER MODE OF INSTRUCTIO-  
 N, I WILL IMPART A KNOWLEDGE OF THE ART TO MY O-  
 WN SONS AND THOSE OF MY TEACHERS, AND TO DIS-  
 IPLES BOUND BY A STIPULATION AND OATH ACCOR-  
 DING TO THE LAW OF MEDICINE, BUT TO NONE OTH-  
 ER. I WILL FOLLOW THAT SYSTEM OF REGIMEN  
 WHICH, ACCORDING TO MY ABILITY AND JUDGEMENT  
 I CONSIDER FOR THE BENEFIT OF MY PATIENTS AND  
 ABSTAIN FROM WHATEVER IS DELETERIOUS AND  
 INJURIOUS. I WILL GIVE NO DEADLY MEDICINE  
 TO ANYONE IF ASKED, NOR SUGGEST ANY SUCH CO-  
 UNSEL, AND IN LIKE-MANNER I WILL NOT GIVE TO A  
 WOMAN A PESSARY TO PRODUCE ABORTION.  
 WITH PURITY AND WITH HOLINESS I WILL PASS MY  
 LIFE AND PRACTICE MY ART. I WILL NOT CUT P-  
 ERSONS LABORING UNDER THE STONE, BUT WILL LE-  
 AVE THIS TO BE DONE BY MEN WHO ARE PRACTI-  
 TIONERS OF THIS WORK. INTO WHATEVER H-  
 OUSES I ENTER, I WILL GO INTO THEM FOR THE B-  
 ENEFIT OF THE SICK, AND WILL ABSTAIN FROM EV-  
 ERY VOLUNTARY ACT OF MISCHIEF AND CORRUPTI-  
 ON AND FURTHER, FROM THE SEDUCTION OF FE-  
 MALES OR MALES, OF FREEMEN AND SLAVES,  
 WHATEVER, IN CONNECTION WITH MY PROFESSIO-  
 NAL PRACTICE, OR NOT IN CONNECTION WITH IT  
 I SEE OR HEAR, IN THE LIFE OF MEN, WHICH OUGHT  
 NOT TO BE SPOKEN OF ABROAD. I WILL NOT DIVUL-  
 GE AS RECKONING THAT ALL SUCH SHOULD BE KEPT  
 SECRET. WHILE I CONTINUE TO KEEP THIS OATH  
 UNVIOLATED, MAY IT BE GRANTED TO ME TO ENJOY  
 LIFE AND THE PRACTICE OF THE ART, RESPECTED BY  
 MEN IN ALL TIMES, BUT SHOULD I TREPASS AND VI-  
 OLE THIS OATH, MAY THE REVERSE BE MY LOT.





Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 22/7/2011

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

Καθηγητής Σεραφείμ Νανάς

Καθηγήτρια Χριστίνα Ρούτση

Καθηγήτρια Χριστίνα Γκράτσιου

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 21/06/2019

Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α. : Καθηγητής Π. Σφηκάκης

Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Σεραφείμ Νανάς

Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας-Πνευμονολογίας Χριστίνα Ρούτση

Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Χριστίνα Γκράτσιου

Καθηγητής Καρδιολογίας Γεράσιμος Φιλιππάτος

Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας-Πνευμονολογίας Αναστασία Κοτανίδου

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Στυλιανός Ορφανός

Αναπληρωτής Καθηγητής Ιωάννης Βασιλειάδης

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	σελίδα
<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....</b>	<b>8</b>
<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....</b>	<b>9</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>15</b>
1. Αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό.....	15
2. Αρχική δοκιμασία αυτόματης αναπνοής (spontaneous breathing trial, SBT) .....	19
3. Ταξινόμηση weaning.....	22
4. Παθοφυσιολογία της αποτυχίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό.....	23
5. Καρδιακή δυσλειτουργία ως αίτιο αποτυχίας της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό.....	29
6. Μέθοδοι εκτίμησης της καρδιαγγειακής λειτουργίας κατά την διάρκεια της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό.....	31
7. Φαρμακολογική υποστήριξη της δύσκολης αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό λόγω καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας.....	38
 <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ.....</b>	<b>49</b>
<b>B. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....</b>	<b>50</b>
α. ασθενείς.....	
β. αναπνευστικές παράμετροι.....	
γ. αιμοδυναμικές παράμετροι και ανταλλαγή αερίων.....	
δ. διαθωρακική υπερηχογραφική μελέτη καρδιάς.....	
ε. πρωτόκολλο μελέτης.....	
<b>B. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....</b>	<b>55</b>
<b>Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>55</b>
<b>Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>67</b>
<b>Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>71</b>

<b>ΣΤ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>72</b>
<b>Η. SUMMARY.....</b>	<b>74</b>
<b>Θ. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....</b>	<b>75</b>
<b>Ι. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>76</b>

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας της Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός».

Η τριμελής συμβουλευτική Επιτροπή της διδακτορικής αυτής διατριβής αποτελείτο από την Καθηγήτρια Πνευμονολογίας κ. Χ. Γκράτσιου (ως επιβλέπον μέλος ΔΕΠ), τον Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας κ. Σ. Νανά και την Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας – Πνευμονολογίας κ. Χ. Ρούτση.

Εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου προς τα μέλη της τριμελούς Επιτροπής. Ειδικότερα:

Ευχαριστίες στην Καθηγήτρια κ. Γκράτσιου για την επίβλεψη καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας μελέτης,

Ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Σ. Νανά τόσο για την ανάθεση του θέματος της παρούσης Διατριβής, όσο και για το ιδιαίτερο ενδιαφέρον και την στήριξη του.

Ευχαριστίες στην Καθηγήτρια κ. Χ. Ρούτση για την αμέριστη συμπαράσταση, την συνεχή καθοδήγηση και την στενή συνεργασία χωρίς την οποία θα ήταν αδύνατη, η ολοκλήρωση της παρούσης διδακτορικής διατριβής.

Επίσης ευχαριστώ τους συναδέλφους μου και συνεργάτες κ. Ε. Αγγελόπουλο για την σημαντική βοήθεια στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και τις υποδείξεις του κατά τη διάρκεια της συγγραφής του άρθρου που προέκυψε από την μελέτη και τον Καρδιολόγο κ. Γ. Τζανή για τις εξαιρετικές παρατηρήσεις του και την επιμέλεια του κειμένου της δημοσίευσης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Διευθυντή της Β΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου «ο Ευαγγελισμός» κ. Α. Σιδέρη για την συμμετοχή στην μελέτη μηχανικά αεριζόμενων ασθενών που νοσηλεύονταν στην Καρδιολογική Μονάδα Εμφραγμάτων.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το νοσηλευτικό προσωπικό της ΜΕΘ «Ευαγγελισμός» για τη συνεισφορά τους κατά την διάρκεια της μελέτης.



## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Επώνυμο	Καλτσή
Όνομα	Ιφιγένεια
Όνομα πατρός	Αθανάσιος
Όνομα μητρός	Ειρήνη
Ημ. Γεννήσεως	20/05/1972
Δ.νση εργασίας	Νοσοκομείο Ευαγγελισμός Υψηλάντου 45-47, Αθήνα, 10676
e-mail:	ifigeneiakaltsi@yahoo.gr
Τηλέφωνο :	6932 578397

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

**Εγκύκλιες σπουδές:** Γυμνάσιο Γαβαλούς Αιτ/νιας  
1<sup>ο</sup> Γενικό Λύκειο Αγρινίου, αποφοίτηση με βαθμό

Άριστα

**Πανεπιστημιακές σπουδές:** Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιου Πατρών (1992-2000)

Άδεια άσκησης επαγγέλματος 17/4/ 2000, Νομαρχία Μεσολογγίου

**Μεταπτυχιακή εκπαίδευση:** Ειδίκευση στην Καρδιολογία (άσκηση στην Παθολογία προς απόκτηση της ειδικότητας της Καρδιολογίας από 17/06/2002 έως 18/03/2004 στο νοσοκομείο « ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ» και άσκηση για την απόκτηση ειδικότητας Καρδιολογίας, στο νοσοκομείο «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ» 08/12/2005 έως 07/12/2009) .

Εξετάσεις ιατρικής ειδικότητας Καρδιολογίας Σεπτέμβριος 2010.

Τίτλος ειδικότητας ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ 1/10/2010.

Έναρξη εξειδίκευσης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας στην Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας στο νοσοκομείο «ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» από 24/12/2012 έως 23/12/2012 και εξάμηνη παράταση έως 17/07/2013.

Απόκτηση τίτλου εξειδίκευσης στην Εντατική Θεραπεία 19/7/2013

## Μεταπτυχιακή φοιτήτρια στο πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

“Διαταραχές της Αναπνοής στον Ύπνο - Εργαστηριακή και Κλινική Ιατρική του Ύπνου.” (Έναρξη 2/2018, ΓΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ – Α Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών)

## ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ – ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Ειδικός Καρδιολόγος στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Γ.Ν.Α. ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ από 08/07/2014 .

Ειδικός Καρδιολόγος στην ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Αθηνών από 18/10/2013 έως 30/06/2014 και παράλληλα στο ΙΑΤΡΙΚΟ ΑΘΗΝΩΝ – Ε.Α.Ε. ΚΛΙΝΙΚΗ ΨΥΧΙΚΟΥ από 24/10/2013 έως 30/06/2014.

Παρακολούθηση των κλινικών δραστηριοτήτων της Καρδιοχειρουργικής Μονάδας, ΩΝΑΣΕΙΟ Καρδιοχειρουργικό Κέντρο από 16/09/2013 ως 16/10/2013.

Έναρξη εξειδίκευσης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας στην Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας στο ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός» από 24/12/2010 μέχρι 23/12/2012 και εξάμηνη παράταση μέχρι 17/07/2013.

Άσκηση στο ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ Γενικό Νοσοκομείο Αττικής για την απόκτηση ειδικότητας στην ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ από 08/12/2005 έως 07/12/2009.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΡΙΑ στο ΙΕΚ Αγ. Αναργύρων στο μάθημα της Ακτινοτεχνολογίας από 2/2004 έως 6/2004.

Άσκηση στην ειδικότητα της ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ προς απόκτηση της Ειδικότητας της Καρδιολογίας από 17/06/2002 έως 18/03/2004 στο Νοσοκομείο « Παμμακάριστος».

Υπηρεσία Υπαίθρου που περιελάμβανε την υποχρεωτική τρίμηνη εκπαίδευση στο Γεν. Νομ. Νοσοκομείο Αργινίου και στο Κέντρο Υγείας Βόνιτσας για το Π. Ιατρείο Πλαγιάς από 25/08/2000 έως 25/08/2001. Παραμονή με παράταση μέχρι 10/06/2002.

**Εργασίες δημοσιευμένες σε διεθνή περιοδικά σχετικές με το θέμα της διδακτορικής διατριβής:**

**1. Contribution of Levosimendan in Weaning from mechanical ventilation in Patients with Left Ventricular Dysfunction : A Pilot Study**

**I. Kaltsi**, E. Angelopoulos, G.Tzanis, A. Sideris, K. Tyrovolas, S. Kokkoris, C. Gratsiou, S. Nanas, C. Routsis.

*Crit Care Res Pract.* ;2019: 7169492. doi: 10.1155/2019/7169492

**2. Left ventricular diastolic dysfunction--an independent risk factor for weaning failure from mechanical ventilation.**

Konomi I, Tasoulis A, **Kaltsi I**, Karatzanos E, Vasileiadis I, Temperikidis P, Nanas S, Routsis C.

*Anaesth Intensive Care.* 2016 Jul;44(4):466-73.

**Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια**

1. Effects of Levosimendan on weaning from mechanical ventilation of patients with left ventricular dysfunction.

**I.Kaltsi**, C.Gratsiou, S. Nanas, C.Routsis. 38<sup>th</sup> International Symposium in Intensive Care and Emergency Medicine 2018 Brussels, March 2018  
Critical Care 2018, 22 (Suppl 1): P 127

2. Diastolic dysfunction is an independent factor of weaning failure.

I.Konomi, A.Tasoulis, **I.Kaltsi**, P.Politis, S.Sourlas, E.Karatzanos, G.Danalis, S. Nanas, C.Routsis.

25<sup>th</sup> Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, Lisbon 13-17 October 2012, Abstract No. 0310

3. Serum cholesterol and triglycerides in patients with an acute cerebrovascular episode.  
T. Drossos,, P. Doukas, P. Sotiropoulou, N. Pistamatzian, Ch.Sileli,  
A.Anastasopoulos **I. Kaltsi**,I. Constantinides.  
8<sup>th</sup> International Forum for the evaluation of cardiovascular care 21-23/1/2004
4. D-Dimer and Hypertension. T.Drossos , A.Loli, A. Regli, P. Doukas, P. Giaouris, **I. Kaltsi**, C.Vlachou, I. Constantinides  
13<sup>th</sup> European Meeting of Hypertension 13-17/06/2003

### Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια

1. Χοληστερόλη και τριγλυκερίδια του ορού σε ασθενείς με αγγειακό Εγκεφαλικό. Π.Δούκας ,Ε.Τσαγκά Θ.Δρόσος ,**I. Καλτσή** , Π.Σωτηροπούλου .Π.Θεοδωρίδης ,Μ.Δενδρινού, Χ.Σιλέλη, Βλάχου Χ. ,Ι.Κωνσταντινίδης » Αθήνα 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής 23-25/01/2003.
2. Τα επίπεδα του Β-τυπου νατριουρητικού πεπτιδίου ως προγνωστικός δείκτης εμφάνισης μετεμφραγματικών επιπλοκών μετά πρώτο OEM.Α.Αναστασοπούλου, Μ.Παπαβασιλείου, Γ.Παπαδημητρίου, Μ.Σεφέρου, Κ.Γιαννακόπουλος, **I.Καλτσή**, Η. Αντωνίου. 30ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 29-31/10/2009.
3. Η CRP ως προγνωστικός δείκτης της επιτυχίας της θρομβόλυσης μετά πρώτο OEM. Α.Αναστασοπούλου, Μ.Παπαβασιλείου,Γ.Παπαδημητρίου, Κ.Γιαννακόπουλος,Γ.Αγγελίδης,**I.Καλτσή**,Χ.Κοσκινώτη, Σ.Καράς.. 30ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 29-31/10/2009.
4. Η κλινική χρησιμότητα του Β τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου για την ανίχνευση ασθενών με οπισθοστερνικό άλγος και NON-ST έμφραγμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επιπλέον διαγνωστικός δείκτης στα ΤΕΠ Α.Αναστασοπούλου,Μ.Παπαβασιλείου, Γ.Παπαδημητρίου, Μ. Σεφέρου,Κ. Γιαννακόπουλος ,**I.Καλτσή** ,Η.Αντωνίου ,Σ. Καράς 30ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 29-31/10/2009
5. Η CRP ως προγνωστικός δείκτης της εμφάνισης επέκτασης του εμφράγματος. Α.Αναστασοπούλου ,Μ.Παπαβασιλείου, Γ.Παπαδημητρίου ,Κ.Γιαννακόπουλος, Μ.Σεφέρου ,**I.Καλτσή** ,Γ.Αγγελίδης ,Σ.Καράς. Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο»Αθήνα. 30ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 29-31/10/2009.
6. Τα επίπεδα της CRP ως προγνωστικός δείκτης της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας μετά πρώτο OEM. Α.Αναστασοπούλου, Μ.Παπαβασιλείου, Γ.Παπαδημητρίου, Κ.Γιαννακόπουλος,

Γ.Αγγελίδης,**Ι.Καλτσή**,Η.Αντωνίου,Σ.Καράς.Καρδιολογική Κλινική ,Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο»Αθήνα.30ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 29-31/10/2009.

7. Τα επίπεδα του Β –τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου ως προγνωστικός δείκτης της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας μετά πρώτο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Α.Αναστασοπούλου ,Μ.Παπαβασιλείου,Γ.Παπαδημητρίου , Μ. Σεφέρου ,Κ.Γιαννακόπουλος,**Ι.Καλτσή**,Η.Αντωνίου,Σ.Καράς. Καρδιολογική Κλινική ,Γενικό Νοσοκομείο.

#### **Συγγραφή κεφαλαίου σε proceedings συνεδρίου:**

Πρακτική αντιμετώπιση αρρυθμιών (Υπερκοιλιακών,Κοιλιακών,Κολπικού πτερυγισμού/Μαρμαρυγή).

16<sup>ο</sup> ΘΕΜΑΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ, 2013, Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική – Ειδικές Θεραπείες

#### **Παρακολούθηση Σεμιναρίων**

1. Course ATLS και λήψη πιστοποίησης 2001.
2. Ολική παρεντερική διατροφή από περιφερική φλέβα 30/5/2003.
3. 3<sup>η</sup> Ημερίδα Φροντιστηριακών Μαθημάτων στην Καρδιακή Ανεπάρκεια 11/10/2003.
4. 2<sup>ο</sup> Ετήσιο Σεμινάριο Κλινικής Υπερηχογραφίας Καρδιαγγειακών Παθήσεων 7/6/2003
5. 3<sup>ο</sup> Ετήσιο Σεμινάριο Κλινικής Υπερηχογραφίας Καρδιαγγειακών Παθήσεων 8/5/2004.
6. Διανοσοκομειακή Επιστημονική Συνάντηση με θέμα ‘ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ.26/02/2004.
7. Παροχή ιατρικής φροντίδας στο ΤΕΠ (Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης ‘ΓΝΑ ΚΑΤ’) από 25/5/2004 έως 22/7/2004.
8. Σεμινάριο με θέμα ‘Βασικές αρχές καρδιολογίας για μη Καρδιολογους 1/5/2004.
9. Διαχείριση μαζικών απωλειών υγείας [Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης] ‘ΓΝΑ ΚΑΤ’ από 1/11/2004 έως 30/11/2004.
10. Ημερίδα ‘Μικροβιολογία Τραύματος’22/1/2005
11. 5<sup>ο</sup> Ετήσιο Σεμινάριο Κλινικής Υπερηχογραφίας Καρδιαγγειακών Παθήσεων 6/5/2006.
12. Ημερίδα ‘Το Αντιβιογράμμα στην Καθημερινή Εργαστηριακή Πρακτική 20/1/2007.
13. 4<sup>η</sup> Ημερίδα ‘Εξελίξεις στην Υπερηχοκαρδιογραφία’24/2/2007
14. 6<sup>ο</sup> Ετήσιο Σεμινάριο Κλινικής Υπερηχογραφίας των Καρδιαγγειακών Παθήσεων 4 & 5/5/2007.
15. 5<sup>η</sup> Ημερίδα ‘Εξελίξεις στην Υπερηχοκαρδιογραφία’ 14 & 15/3/2008.
16. 7<sup>ο</sup> Επιμορφωτικό Σεμινάριο με θέμα ‘Βασικές αρχές Φαρμακολογίας, Συγγενείς Καρδιοπάθειες στους ενήλικες, Νοσήματα περικαρδίου, Διάφορα καρδιολογικά θέματα.18 & 19/10/2008
17. 7ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Λοιμώξεων 3-4/12/2010.
18. Σεμινάριο Κλινική εργοσπειρομετρία άσκηση και αποκατάσταση 4/02/2011.

19. Σεμινάριο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας 17-19/02/2011.
20. 19ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Βασικές αρχές μηχανικού αερισμού 18-20/11/2011.
21. Παρακολούθηση επιστημονικού προγράμματος με θέμα 'Ηχοκαρδιογραφία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και ομιλήτρια στο συγκεκριμένο πρόγραμμα Ν. Ευαγγελισμός 3-4/06/2011.
22. Σεμινάριο 'Συνταγογραφία άσκησης στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια' 3/02/2012 .
23. Κλινικό Φροντιστήριο «Η σύγχρονη διαγνωστική προσπέλαση της πνευμονικής εμβολής» 10/03/2015.
24. 21<sup>ο</sup> Ετήσιο Σεμινάριο συνεχιζόμενης Ιατρικής εκπαίδευσης του Γ.Ν.Α. Ευαγγελισμός 23-27 /02/2016.
25. Κλινικό Φροντιστήριο "Αιμοδυναμικό Monitoring "16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας.11/11/2016.
26. Κλινικό Φροντιστήριο «Υπερηχογραφία Θώρακος στη ΜΕΘ. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας 14 -17 /11 /2018.
27. 3<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Συμπόσιο ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ 18 -19 /5 /2018
28. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ του ΠΜΣ « ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ»«Φιλοσοφικές και Θεωρητικές αναζητήσεις στο χώρο της Εκπαίδευσης και της Υγείας». 6 /10 /2018.
29. 24<sup>ο</sup> Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης του ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός». 18 -22/ 2 /2019.
30. 3<sup>ο</sup> Σεμινάριο Εξειδικευμένων Ηχοκαρδιογραφικών Τεχνικών: «Δυναμική ( Stress Echo ) Ηχοκαρδιογραφία και Αντίθεσης (Contrast Echo). Εφαρμογές στην κλινική πράξη ”» . 19 -20 /4/2019.
31. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ του ΠΜΣ «ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ»«Επιστήμονες Υγείας : Προκλήσεις & Αντιστάσεις» 21/9/2019.

### **Παρακολούθηση Συνεδρίων**

1. 30<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2004.
2. 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής 2003.
3. 19<sup>th</sup> International Meeting on Clinical Cardiology 15-17/4/2004.
4. 8<sup>th</sup> International Symposium on Atherosclerosis 22-23/10/2004.
5. 26ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 3-5/11/2005.
6. 20<sup>th</sup> International Meeting on Clinical Cardiology 5-7/5/2005.
7. 1ο Ετήσιο Διεθνές Συνέδριο 'Εξελίξεις και προοπτικές στην Καρδιολογία 2005-2006' 16-18/12/2005.
8. 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2-4/11/2006.
9. 21th International Meeting on Clinical Cardiology 27-29/4/2006.
10. 28ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 25-27/10/2007.
11. 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 2-4/2/2007.
12. 6<sup>ο</sup> Ετήσιο Διεθνές Συνέδριο Καρδιολογίας 22-24/11/2007.
13. 2<sup>ο</sup> Συνέδριο Κλινικών Καρδιαγγειακών Παθήσεων 31/5-2/6/2007.
14. Διεθνές Συνέδριο Καρδιαγγειακής Ιατρικής 16-17/3/2007.
15. Διεθνές Συνέδριο Καρδιαγγειακής Ιατρικής 11-12/4/2008.
16. 9<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 1 έως 3/2/2008.

17. 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 29-31/10/2009.
18. Διεθνές Συνέδριο Καρδιαγγειακής Ιατρικής 19-20/3/2010.
19. 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λιπιδιολογίας και Αγγειακής νόσου 7-9/10/2010.
20. Athens Interventional Cardiovascular Therapeutics XI 8-9/10/2010.
21. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 21-23/10/2010.
22. 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 4-6/02/2011.
23. 31<sup>ο</sup> Διεθνές Συμπόσιο Εντατικής Θεραπείας και Επείγουσας Ιατρικής 22-25/03/2011
24. 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 20-22/10/2011.
25. 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 3 έως 5/02/2012.
26. 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 1-3/11/2012.
27. 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατική Θεραπείας 9-11/11/2012.
28. 37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 20-22/10/2016.
29. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας 13/11/2016.
30. 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Επετειακό Συνέδριο Καρδιολογίας 19-21/10/2017.
31. 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο –Οι Διαταραχές του Ύπνου στην καθημερινή ιατρική πράξη 20-21/04/2018.
32. Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 18-20 /10/ 2018.
33. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας 14-17 / 11 / 2018.
34. Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 17 – 19 /10 / 2019.

#### ***Ξένες Γλώσσες:***

**Αγγλικά** (Lower of Cambridge University)

**Γερμανικά** (Πιστοποιητικό του Ινστιτούτου Goethe, επίπεδο B2 Ιανουάριος 2018)

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### 1. Αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό

Η αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό ή διαφορετικά weaning, όπως αποκαλείται διεθνώς, υποδηλώνει την διαδικασία της διακοπής της εφαρμογής μηχανικού αερισμού και της αφαίρεσης του ενδοτραχειακού σωλήνα ( 1 ).

Το weaning αποτελεί μια σημαντική φάση στην νοσηλεία των βαρέως πασχόντων ασθενών που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ενδοτραχειακή διασωλήνωση λόγω ανάγκης για εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού ( 1 ).

Η διαδικασία του weaning ξεκινά εφ' όσον έχει βελτιωθεί η υποκείμενη νόσος που ευθύνεται για την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και τον μηχανικό αερισμό ( 2 ) . Ο ασθενής πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθερός (απουσία καταπληξίας-ανάγκης για χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων) , με επαρκή οξυγόνωση (  $PO_2 > 60$  mmHg, υπό  $FiO_2 \leq 0.4$ , και θετική τελοεκπνευστική πίεση [positive end-expiratory pressure, PEEP]  $< 5$  cm H<sub>2</sub>O), χωρίς σημεία σοβαρής λοίμωξης, και χωρίς έντονη διέγερση ή εμφανή καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος ( 1 ).

Ωστόσο υπάρχουν ασθενείς που πληρούν αυτές τις προϋποθέσεις χωρίς να μπορούν να αποδεσμευτούν επιτυχώς από τον αναπνευστήρα. Γι' αυτόν τον λόγο χρησιμοποιούνται αντικειμενικές μετρήσεις- δείκτες, οι οποίοι μπορούν να βοηθήσουν τους θεράποντες ιατρούς ΜΕΘ να αποφασίσουν σχετικά με την ικανότητα του ασθενούς για αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα.

Αρκετές μετρήσιμες παράμετροι και υπολογιζόμενες μεταβλητές έχουν προταθεί ως δείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της έκβασης της διαδικασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Ο λόγος της αναπνευστικής συχνότητας (frequency, f) προς τον αναπνεύσιμο όγκο (tidal volume, V<sub>T</sub>) (  $f/V_T$  ) μετρημένος στο δεύτερο λεπτό της αυτόματης αναπνοής έχει την καλύτερη

προγνωστική αξία από τους δείκτες που υπάρχουν σήμερα. Είναι εύκολο να μετρηθεί με ένα σπιρόμετρο Wright και δεν απαιτεί συνεργασία εκ μέρους του ασθενούς. Η οριακή τιμή (ουδός) είναι 105 αναπνοές /min x L. Μικρότερες τιμές προβλέπουν την επιτυχή αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα, ενώ υψηλότερες προβλέπουν αποτυχία αποδέσμευσης. Προκειμένου να επισπευσθεί η διαδικασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα και να μειωθεί η ολική διάρκεια του μηχανικού αερισμού οι δείκτες πρέπει να αποτελούν μέρος της καθημερινή εξέτασης της αναπνευστικής λειτουργίας. Αυτό θα βοηθήσει να εντοπιστούν έγκαιρα οι ασθενείς που ενδεχομένως μπορούν να αναπνεύσουν αυτόματα και έτσι έχουν περισσότερες πιθανότητες να αποδεσμευτούν από τον αναπνευστήρα με επιτυχία και αυτό θα οδηγήσει ασφαλώς σε μείωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού. Αυτό αποτελεί σημαντικό θέμα, διότι η μη απαραίτητη παράταση της υποστήριξης με αναπνευστήρα πρέπει να αποφεύγεται.

Προυπόθεση για την εφαρμογή αυτής της στρατηγικής είναι η καθημερινή διακοπή της καταστολής, μόλις ο ασθενής παρουσιάσει κλινική βελτίωση, για να είναι εφικτή η καθημερινή εξέταση της αναπνευστικής λειτουργίας.

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά τα κλινικά κριτήρια και οι αντικειμενικές μετρήσεις που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ετοιμότητας των ασθενών για αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό.

**Πίνακας 1. Κλινική εκτίμηση και αντικειμενικές μετρήσεις για εκτίμηση της ετοιμότητας των ασθενών για αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό (readiness to wean) (από Eur Respir J 2007; 29:1033-1056)**

<p><b>Κλινικές εκτιμήσεις</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Επαρκής βήχας</li> <li>- Απουσία υπερβολικών βρογχικών εκκρίσεων</li> <li>- Λύση της οξείας φάσης της νόσου που υπήρξε η αιτία διασωλήνωσης του ασθενούς και άρση του υποκειμένου αιτίου της αναπνευστικής ανεπάρκειας</li> </ul>
<p><b>Αντικειμενικές μετρήσεις</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Κλινική σταθερότητα               <ol style="list-style-type: none"> <li>α) αιμοδυναμική σταθερότητα (καρδιακή συχνότητα &lt;140 beats/min)</li> <li>β) σταθερή μεταβολική κατάσταση (αέρια αίματος)</li> </ol> </li> <li>2. Επαρκής οξυγόνωση  <math>SaO_2 &gt; 90\%</math> με <math>FiO_2 \leq 0.4</math> (ή λόγος <math>PaO_2/FiO_2 \geq 150\text{mmHg}</math>)  <math>PEEP &lt; 8\text{mmHg}</math> </li> <li>3. Επαρκής αναπνευστική λειτουργία            Αναπνευστική συχνότητα &lt;35 αναπνοές.λεπτό  <math>MIP &gt; -20, -25\text{ cm H}_2\text{O}</math>  <math>V_T &gt; 5\text{ ml/Kg}</math>  <math>VC &gt; 10\text{ml/Kg}</math>            Λόγος respiratory frequency / <math>V_T &lt; 105\text{ breaths/min/l}</math> </li> </ol>



- Απουσία σημαντικής αναπνευστικής οξέωσης
- 4. Επαρκής νοητική κατάσταση (επίπεδο συνείδησης)
- 5. Απουσία καταστολής ή καλό επίπεδο επικοινωνίας υπό καταστολή

## **2. Στάδια αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό**

Στο 6<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο-International Consensus Conference in Intensive Care που πραγματοποιήθηκε τον Απρίλιο του 2005 με θέμα “Weaning from mechanical ventilation” με την συμμετοχή τεσσάρων επιστημονικών εταιρειών, European Respiratory Society (ERS), American Thoracic Society (ATS), Society of Critical Care Medicine (SCCM), και Societe de Reanimation de Langue Francaise (SRLF), προτάθηκαν έξι στάδια στην πορεία του μηχανικού αερισμού από την διασωλήνωση έως την αποσωλήνωση (1)

Το πρώτο στάδιο, όπως απεικονίζεται στο σχήμα 1, περιλαμβάνει την περίοδο από την διασωλήνωση και την έναρξη του μηχανικού αερισμού μέχρι τη θεραπεία της διαταραχής που προκάλεσε την αναπνευστική ανεπάρκεια. Στο δεύτερο στάδιο εγείρεται η υποψία από τον θεράποντα ιατρό ότι ο ασθενής θα μπορούσε να είναι έτοιμος για την έναρξη της διαδικασίας weaning και στο τρίτο γίνεται εκτίμηση της ετοιμότητας του ασθενούς για την έναρξη του weaning με καθημερινή εκτίμηση φυσιολογικών παραμέτρων (πχ, MIP, respiratory frequency/tidal volume ratio) ο οποίος ονομάζεται rapid shallow breathing index, RSBI, για το ενδεχόμενο επιτυχούς έκβασης. Ακολουθεί η δοκιμασία αυτόματης αναπνοής (spontaneous breathing trial, SBT) για να εκτιμηθεί η ικανότητα του ασθενούς να αναπνέει αυτόματα και ακολουθεί η αποσωλήνωση, δηλαδή η αφαίρεση του ενδοτραχειακού σωλήνα. Στο έκτο και τελευταίο στάδιο αναφέρεται η επαναδιασωλήνωση σε περίπτωση που ο ασθενής αδυνατεί να διατηρήσει την αυτόματη αναπνοή, ή η έξοδος του ασθενούς από τη ΜΕΘ σε περίπτωση επιτυχούς αποδέσμευσης από τη μηχανική αναπνοή και αποθεραπείας.

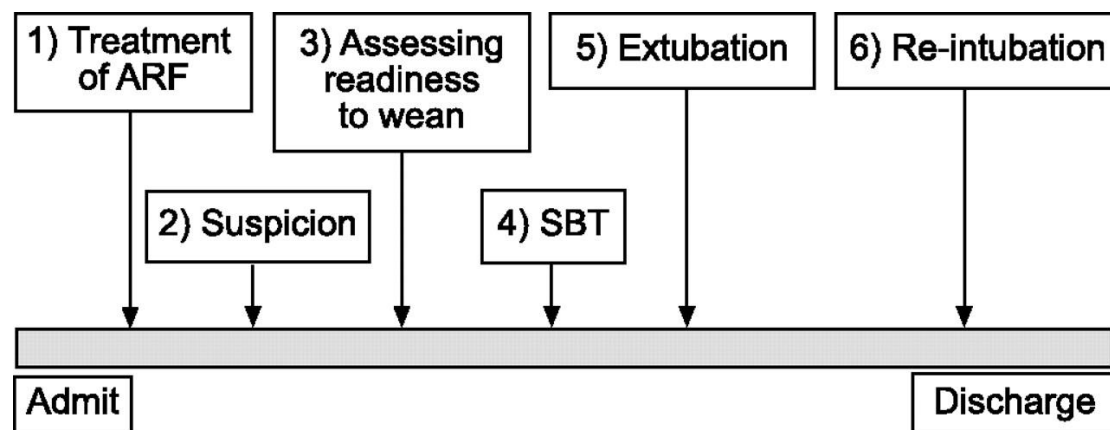
Σύμφωνα με την ανωτέρω περιγραφή και κατάταξη των σταδίων η διαδικασία του weaning πραγματοποιείται με μία αρχική δοκιμασία αυτόματης αναπνοής (spontaneous breathing trial, SBT). Συνοπτικά, η στρατηγική της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα περιλαμβάνει την εκτίμηση της ετοιμότητας των ασθενών (readiness to wean) για weaning η οποία ακολουθείται από την δοκιμασία αυτόματης αναπνοής (SBT) ως διαγνωστικό τεστ (screening test) για να προσδιοριστεί η

πιθανότητα επιτυχούς αποσωλήνωσης, και τέλος, ολοκληρώνεται με την αποσωλήνωση.

Είναι πολύ σημαντικό να τεθεί εγκαίρως η υποψία για ετοιμότητα αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, καθώς η μετάβαση στα στάδια 2 και 3 είναι κομβικά σημεία και εκείνα στα οποία παρατηρούνται συχνότερα οι καθυστερήσεις. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρονική διάρκεια του μηχανικού αερισμού και ειδικότερα η διάρκεια του weaning είναι δυνατόν να συντομευθούν με τη χρήση συστηματικής προσέγγισης για την μείωση του επιπέδου της υποβοήθησης του αερισμού και με τη δοκιμασία της αυτόματης αναπνοής (3,4).

Η κλινική κρίση μόνη της στην εκτίμηση της ετοιμότητας του ασθενούς για weaning απέχει πολύ από το τέλειο, σύμφωνα με μελέτες, και συχνά τείνει να παρατείνει την μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (5).

**Σχήμα 1. Σχηματική παρουσίαση των διαφορετικών σταδίων κατά την κλινική πορεία ασθενούς υπό μηχανικό αερισμό. ARF: acute respiratory failure (οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, SBT: spontaneous breathing trial (δοκιμασία αυτόματης αναπνοής) Από: Boles et al. Eur Respir J 2007;29:1033-1056**



### **Αρχική δοκιμασία αυτόματης αναπνοής (spontaneous breathing trial, SBT)**

Η δοκιμασία αυτόματης αναπνοής μπορεί να γίνει με έναν από τους εξής δύο τρόπους:

1. Μέσω ενός κυκλώματος T-piece αμέσως μετά την διακοπή του μηχανικού αερισμού, και
2. Μέσω του κυκλώματος του αναπνευστήρα με υποστήριξη πίεσης (Pressure Support) ή με συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (CPAP) 7-8 cm H<sub>2</sub>O για την αντιστάθμιση του επί πλέον αναπνευστικού έργου που δημιουργεί το κύκλωμα του αναπνευστήρα.

Και στις δύο περιπτώσεις η FiO<sub>2</sub> πρέπει να ρυθμίζεται στο ίδιο επίπεδο με αυτό που χρησιμοποιείτο στη διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Η διάρκεια της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής μπορεί να είναι 2 ώρες ή μόνο 30 λεπτά σύμφωνα με νεώτερες συστάσεις (6, 1).

Σχετικά με την απαιτούμενη διάρκεια της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής, τα ποσοστά επιτυχίας της πρώτης δοκιμασίας δεν διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στις δοκιμασίες χρονικής διάρκειας των 30 σε σύγκριση με των 120 λεπτών (6, 7), καθότι έχει δειχθεί από μελέτες, ότι η αποτυχία της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής γίνεται έκδηλη στα πρώτα 20 λεπτά από την έναρξη της αυτόματης αναπνοής (8,9).

Όταν ο ασθενής παραμένει κλινικά σταθερός χωρίς σημεία αποτυχίας-δυσανεξίας (η οποία ορίζεται παρακάτω) έως το τέλος αυτής της περιόδου, τότε θεωρείται ότι η δοκιμασία της αυτόματης αναπνοής είναι επιτυχής και ο ασθενής αποσωληνώνεται.

(1). Επόμενο στάδιο του weaning μετά από μια επιτυχή δοκιμασία αυτόματης αναπνοής είναι η αποσωλήνωση.

Ο χρόνος που δαπανάται στην διαδικασία του weaning εκτιμάται ότι αποτελεί έως και το 40-50% του συνολικού χρόνου του μηχανικού αερισμού (10, 3,4,11).

Εάν κατά την διάρκεια της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής ο ασθενής εμφανίσει συμπτωματολογία αποτυχίας-δυσανεξίας, επανασυνδέεται στον αναπνευστήρα.

Ως κριτήρια αποτυχίας-δυσανεξίας θεωρούνται τα εξής: (12)

- Αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας > 35 αναπνοές / λεπτό
- Αύξηση ή μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά > 20% ή > από 180 και < 90 mmHg
- Αύξηση ή μείωση της καρδιακής συχνότητας κατά > 20%
- Κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου (SaO<sub>2</sub>) < 90% ή PaO<sub>2</sub> < 60mmHg
- Αύξηση PaCO<sub>2</sub> > 8 mmHg
- Μείωση pH < 7.3
- Εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών
- Εμφάνιση εφίδρωσης
- Εμφάνιση σημείων αυξημένου αναπνευστικού έργου (χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, παράδοξες ή μη συγχρονισμένες αναπνευστικές κινήσεις θωρακικού τοιχώματος-κοιλίας, εισολκή μεσοπλεύριων διαστημάτων)

Στα κριτήρια δε, αποτυχίας αποσωλήνωσης, προστίθενται επιπλέον των ανωτέρω αναγραφόμενων κριτηρίων της αποτυχίας δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής, η απόφραξη αεραγωγού ή / και η αύξημένη παραγωγή βρογχικών εκκρίσεων η οποία μπορεί να δυσκολεύει τον ασθενή να τις διαχειριστεί και να τις αποβάλλει (8). Γενικά, αιτιάσεις από τον ασθενή για εμφάνιση δύσπνοιας ή άγχους που δεν υποχωρούν με τον καθησυχασμό πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν κατά την δοκιμασία αποσέσμευσης από τον αναπνευστήρα ( 3, 13 ,14 ,15). Το ποσοστό των ασθενών που ολοκληρώνουν επιτυχώς τη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής και αποσωληνώνονται είναι περίπου 70-80%. Περίπου 60% των ασθενών που απαιτούν μηχανικό αερισμό για περισσότερες από 24 ώρες ολοκληρώνουν επιτυχώς την δοκιμασία αυτόματης αναπνοής και αποσωληνώνονται χωρίς να χρειάζεται επαναδιασωλήνωση. Συνεπώς οι ασθενείς αυτοί δε χρειάζονται σταδιακή απόσυρση της υποστήριξης του αναπνευστήρα, η οποία απλά θα παρέτεινε χωρίς να χρειάζεται τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, με επακόλουθη αύξηση των κινδύνων του μηχανικού αερισμού και του κόστους νοσηλείας.

Ειδικότερα, η παράταση της εφαρμογής μηχανικού αερισμού συνοδεύεται από αύξηση της θνητότητας (11), λόγω των αυξημένων επιπλοκών του παρατεταμένου μηχανικού αερισμού, όπως η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία (VAP, Ventilator-associated pneumonia) και τραύμα αεραγωγού (airway-trauma).

Όσον αφορά την αύξηση του κόστους νοσηλείας που συσχετίζεται με την παράταση του weaning, θα πρέπει να σημειωθεί ότι, ενώ μόνο 6% των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών εντάσσονται στην κατηγορία του παρατεταμένου μηχανικού αερισμού, το

μικρό αυτό ποσοστό είναι υπεύθυνο, για την κατανάλωση του 37% του συνολικού κόστους της νοσηλείας στην ΜΕΘ (16).

Ως επιτυχημένη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα ορίζεται η αποσωλήνωση χωρίς να χρειαστεί εκ νέου εφαρμογή μηχανικού αερισμού για χρονικό διάστημα έως 48 ώρες μετά την αποσωλήνωση. Ως αποτυχία της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα ορίζεται η αποτυχία της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής και η επανασύνδεση με τον αναπνευστήρα, καθώς και η επαναδιασωλήνωση της τραχείας λόγω ανάγκης μηχανικής υποστήριξης του αναπνευστικού εντός 48ώρου μετά από αποσωλήνωση (13,14,16).

Η συχνότητα αποτυχίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα μετά από την πρώτη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής παρουσιάζει αρκετά μεγάλο εύρος (υπολογίζεται από 26% έως 42%), το οποίο μπορεί να αποδοθεί είτε σε διαφορετικό ορισμό αποτυχίας weaning στις διάφορες μελέτες, είτε σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που συμπεριλαμβάνονται στον μελετώμενο πληθυσμό. Για παράδειγμα, η χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) συνοδεύεται από παράταση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού και παρατεταμένη δυσκολία αποδέσμευσης (15). Ειδικά στον πληθυσμό αυτών των ασθενών, η αποτυχία της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα μπορεί να ανέλθει έως και 61% (14). Επομένως, όταν στον μελετώμενο πληθυσμό ασθενών είναι υψηλό το ποσοστό των ασθενών με συνυπάρχουσα ΧΑΠ, αναμένεται σχετικά υψηλό ποσοστό αποτυχίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό .

### **Ταξινόμηση weaning**

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ομάδας των ειδικών για την αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό όπως παρουσιάστηκαν στο 5th International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Weaning from Mechanical Ventilation. Hosted by ERS, ATS, ESICM, SCCM and SRLF; Budapest, April 28–29, 2005 (1), το weaning ταξινομείται σε 3 κατηγορίες, ανάλογα με την δυσκολία και τη διάρκεια του, ως εξής:

1. *Εύκολη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα (simple weaning)*, όταν είναι επιτυχημένη η πρώτη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής και κατόπιν ο ασθενής αποσωληνώνεται επιτυχώς με την πρώτη προσπάθεια. Η ομάδα αυτή αντιπροσωπεύει το 69% της αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό, με καλή πρόγνωση και με χαμηλά ποσοστά θνητότητας (5% ICU mortality) (14,6) και 12% ενδονοσοκομειακή θνητότητα.(6) .
2. *Δύσκολη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα (difficult weaning)*, όταν χρειάζονται έως 3 δοκιμασίες αυτόματης αναπνοής , ή έως 7 ημέρες από την πρώτη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής μέχρι την επιτυχή αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό.
3. *Παρατεταμένη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα (prolonged weaning)*, όταν χρειάζονται πάνω από 3 δοκιμασίες αυτόματης αναπνοής, ή περισσότερο από 7 ημέρες μετά την πρώτη δοκιμασία SBT.

Ποσοστό περίπου 15% αντιστοιχεί στο παρατεταμένο weaning και 31% συναποτελούν οι ομάδες του δύσκολου και παρατεταμένου weaning (1) , με την θνητότητα ΜΕΘ να ανέρχεται έως 25% στις 2 τελευταίες ομάδες (14,6) .

Πρόσφατα, μια νέα μελέτη του 2016 (17) , προτείνει νέο ορισμό αποτυχίας και επιτυχίας της αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό , καθώς επίσης και νέα ταξινόμηση weaning (17) .

Σκοπός της νέας αυτής ταξινόμησης και ορισμού είναι να διορθώσει θέματα της προηγούμενης ταξινόμησης του weaning (1), όπως η αδυναμία ένταξης σε οποιαδήποτε κατηγορία των ασθενών που αποδεσμεύονται χωρίς προηγούμενη

δοκιμασία αυτόματης αναπνοής , εκείνων που κατέληξαν χωρίς να έχει γίνει εφικτή προσπάθεια δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής ή όσων διακομίζονται σε άλλη ΜΕΘ ή Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας με συνέχιση του μηχανικού αερισμού .

Σύμφωνα με την νέα ταξινόμηση κατά WIND, ως επιτυχημένη αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό για διασωληνωμένους ασθενείς ορίζεται η αποσωλήνωση χωρίς να επέλθει θάνατος, είτε χωρίς να χρειαστεί επαναδιασωλήνωση εντός 7 ημερών από την αποσωλήνωση.

Για τους τραχειοστομημένους ασθενείς, ως επιτυχία αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό, ορίζεται η διατήρηση της αυτόματης αναπνοής μέσω της τραχειοστομίας χωρίς μηχανικό αερισμό σε διάρκεια 7 συνεχόμενων ημερών, είτε η έξοδος από την ΜΕΘ χωρίς μηχανικό αερισμό, όποιο συμβεί πρώτο (17).

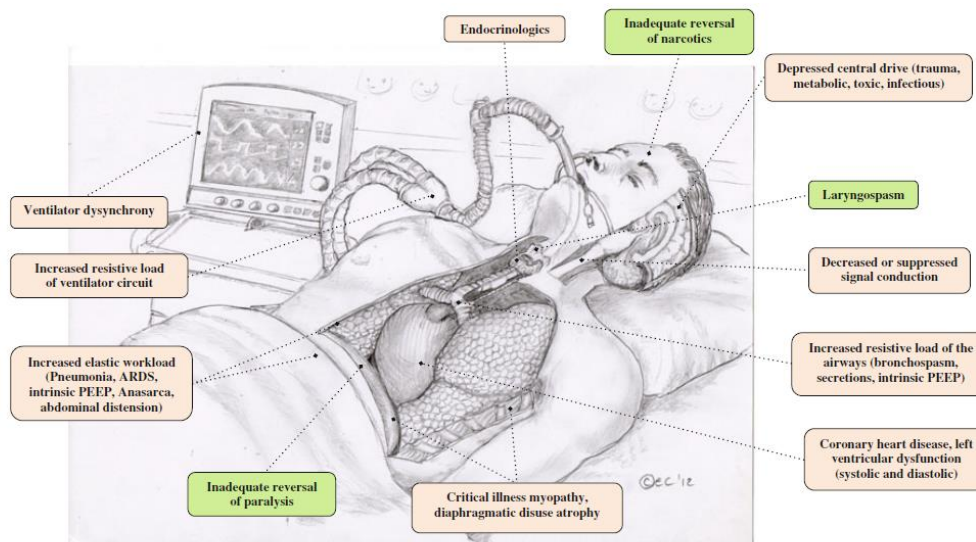
Η νέα κατάταξη ομάδων weaning, που προτείνεται έχει ως εξής:

- Ομάδα χωρίς weaning (Group no weaning): ασθενείς χωρίς προσπάθεια αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό
- Ομάδα 1 (Group 1, short weaning): η πρώτη προσπάθεια αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα καταλήγει σε τερματισμό εντός 24 ωρών (επιτυχημένη αποδέσμευση ή πρώιμος θάνατος)
- Ομάδα 2 (Group 2, difficult weaning): η διαδικασία της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα τερματίζει μετά από χρονικό διάστημα μεγαλύτερο της μιας ημέρας, αλλά μικρότερο της μιας εβδομάδας, από την πρώτη προσπάθεια αποδέσμευσης (επιτυχημένη αποδέσμευση ή θάνατος)
- Ομάδα 3 (Group 3, prolonged weaning): το weaning δεν έχει τελειώσει ακόμα 7 ημέρες μετά την πρώτη προσπάθεια αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό (επιτυχημένη αποδέσμευση ή θάνατος).

### **Παθοφυσιολογία της αποτυχίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό**

Η ενδεδειγμένη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της αποτυχίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό θα πρέπει να συντελείται σε κάθε ασθενή που δεν εντάσσεται στην κατηγορία της εύκολης αποδέσμευσης βάσει των προτεινόμενων κατατάξεων (1,17), δηλαδή των ασθενών εκείνων που επιτυγχάνουν στην πρώτη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής .

Οι αιτίες αποτυχίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό είναι πολλές και ποικίλες και κυρίως αφορούν το αυξημένο αναπνευστικό φορτίο, το καρδιακό φορτίο, την νευρομυϊκή ανεπάρκεια (κεντρική και περιφερική), τις νευρομυϊκές διαταραχές των βαρέως πασχόντων (CINMA ή Critical Illness Neuromuscular Abnormalities), νευροψυχολογικούς παράγοντες, μεταβολικές και τέλος, ενδοκρινικές διαταραχές (20).



1 Synoptic illustration of reasons contributing to weaning/extubation failure in anaesthetized and critically ill patients.  aesthetized,  critically ill

**Σχήμα 2.** Συνοπτική παρουσίαση των αιτιών που συμβάλλουν στη αποτυχία της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό σε ασθενείς Μονάδας Εντατικής Θεραπείας από την αναφορά No 20 (Perren A, Brochard L. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.*2013;39;1885-95)

### **Αναπνευστικά αίτια αποτυχίας της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό**

Η ανεπάρκεια της αναπνευστικής αντλίας σαν αίτιο αποτυχίας της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα προκαλείται από μία κακή σχέση μεταξύ του αναπνευστικού φορτίου και της αναπνευστικής ικανότητας. Το αναπνευστικό φορτίο εξαρτάται από την μηχανική του αναπνευστικού συστήματος (αντίσταση αεραγωγών και πνεύμονα και την ελαστικότητα του θωρακικού τοιχώματος). Υψηλό αναπνευστικό φορτίο επιβαρύνει την αναπνευστική αντλία και τις ανάγκες για αερισμό, που συχνά αυξάνονται από διάφορες παθολογικές καταστάσεις που επισυμβαίνουν στον



μηχανικά αεριζόμενο ασθενή όπως πχ είναι η πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα, η σήψη ή υπερβολική χορήγηση σίτησης πλούσιας σε υδατάνθρακες. Συχνές αιτίες που προκαλούν αυξημένο αναπνευστικό έργο παρατίθενται στον Πίνακα 2.

## Πίνακας 2. Αιτίες αυξημένου αναπνευστικού έργου.

(από Perren and Brochard, *Intensive Care Med* 2013 )

<b>Αυξημένο ελαστικό φορτίο</b>	
-από το πνευμονικό παρέγχυμα	Οίδημα, πνευμονία, ατελεκτασία, ίνωση, ARDS, υπερδιάταση, υψηλή ενδογενής PEEP
-από το θωρακικό τοίχωμα	Διάταση κοιλίας, ασκίτης, παχυσαρκία, οίδημα, πλευριτική συλλογή, πνευμοθώρακας, κυφωσκολίωση, flail chest
<b>Φορτίο από αυξημένες αντιστάσεις</b>	
-αεραγωγών	Βρογχόσπασμος, οίδημα βλεννογόνων, πολλές εκκρίσεις, ενδογενής PEEP (άσθμα, COPD), οίδημα γλωτίδας
-ενδοτραχειακού σωλήνα	Μικρό εύρος σωλήνα, συσσώρευση εκκρίσεων, τσάκισμα (kinking),
-αναπνευστήρα	Δυσλειτουργία βαλβίδων, ακατάλληλες ρυθμίσεις αναπνευστήρα,
<b>Αυξημένες ανάγκες αερισμού</b>	
-υψηλός αερισμός ανά λεπτό	Πυρετός, υπερβολική διατροφή, υπεραερισμός από ανησυχία και πόνο, ενδοπνευμικό shunt, αυξημένος νεκρός χώρος,
-δυσυγχρονία με τον αναπνευστήρα	

Γενικά στα αναπνευστικά αίτια αποτυχίας της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό υπάγονται δύο παθοφυσιολογικές κατηγορίες;

*i. Περιορισμένη μηχανική των πνευμόνων (Impaired respiratory mechanics) (αναπνευστικό φορτίο)*

Οι συχνότερες παθοφυσιολογικές αιτίες αποτυχίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα σχετίζονται με το αναπνευστικό σύστημα (18, 19, 20, 21, 22). Η επιτυχία του απογαλακτισμού εξαρτάται από την ικανότητα της αναπνευστικής

αντλίας – «μυϊκής» - να ανταπεξέλθει στο ασκούμενο σε αυτό φορτίο. Το αναπνευστικό φορτίο καθορίζεται από την αντίσταση και την ενδοτικότητα (compliance) της μυϊκής αναπνευστικής αντλίας, καθώς και από την παρουσία της ενδογενούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP<sub>i</sub>) (1, 19). Η αύξηση του αναπνευστικού φορτίου συνοδεύεται από αύξηση του αναπνευστικού έργου (WOB, work of breathing), και μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία αποδέσμευσης (19).

Αιτίες αυτής της αύξησης μπορεί να είναι η ύπαρξη τεχνητού αεραγωγού (artificial airway), ο τραυματισμός τραχείας, η στένωση του ανώτερου αεραγωγού, η τραχειομαλακία και η ύπαρξη κοκκιωματώδους ιστού (19).

Αύξηση της αντίστασης στους μικρούς αεραγωγούς εκδηλώνεται σε ασθενείς με ΧΑΠ, ή άσθμα, καθώς και στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS, acute respiratory distress syndrom), όπου το οίδημα του τοιχώματος των βρόγχων συνυπολογίζεται ως αίτιο της αυξημένης αντίστασης. Σε αυτή την περίπτωση μειώνεται η εκπνευστική ροή λόγω της αυξημένης αντίστασης των αεραγωγών και συνεπάγεται δημιουργία ενδογενούς PEEP (19). Η ενδογενής PEEP αυξάνει, μέσω υπερδιάτασης, το αναπνευστικό έργο και λειτουργεί ως κατώφλι (threshold) για την γένεση της εισπνευστικής ροής (19).

#### *ii. Δυσλειτουργία αναπνευστικών μυών (respiratory muscle dysfunction)*

Η εισαγωγή του ασθενούς σε κρίσιμη κατάσταση (critical illness) επιδρά σημαντικά στην δομή και τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών (23). Σε ασθενείς ΜΕΘ υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό αναπτύσσεται ταχέως μυϊκή αδυναμία διαφράγματος, όπως δείχθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών, ήδη μετά από 5-6 ημέρες επεμβατικού μηχανικού αερισμού, στους οποίους η διαφραγματική ισχύς μειώθηκε κατά το 1/3 (24). Σε ασθενείς ΜΕΘ, που υποστηρίζονται αναπνευστικά μηχανικά για περισσότερο από 7 ημέρες, έχει μετρηθεί 25% μείωση στη διατομή των μυϊκών ινών του διαφράγματος (25) και τουλάχιστον 10% μείωση του πάχους του διαφράγματος, η οποία συνεπάγεται μυϊκή αδυναμία (26). Η μέγιστη εισπνευστική πίεση (maximal inspiratory pressure, MIP) και η μέγιστη εκπνευστική πίεση (maximal expiratory pressure, MEP) χρησιμοποιούνται ως δείκτες της συνολικής αναπνευστικής μυϊκής ισχύος (strength) και μπορούν να μετρηθούν με τη βοήθεια ενός μικρού σπιρομέτρου χειρός που συνδέεται στον τεχνητό αεραγωγό (19). Όταν η μέγιστη εισπνευστική πίεση είναι μικρότερη ή ίσον του -20 έως -25 cm H<sub>2</sub>O θεωρείται προγνωστικός

δείκτης επιτυχούς αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα(27,28). Με τη υπερηχογραφία του διαφράγματος μπορεί να εκτιμηθεί με πρακτικό και μη επεμβατικό τρόπο το πάχος και η (δυσ-)λειτουργία του (μέσω μέτρησης του thickening fraction and displacement) (26).

### **Καρδιαγγειακή δυσλειτουργία**

Η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο σαν σημαντική αιτία αποτυχίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα σε ασθενείς με γνωστή ή μη αναγνωρισμένη προηγουμένως νόσο της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (29). Η μετάβαση του ασθενούς από τον μηχανικό αερισμό θετικής πίεσης σε αυτόματη αναπνοή, έχει σαν αποτέλεσμα να επανεγκαθίστανται οι αρνητικές αναπνευστικές ενδοθωρακικές πιέσεις κι έτσι αυξάνεται η φλεβική επιστροφή (προφόρτιο), αυξάνει ο κεντρικός όγκος αίματος καθώς και το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας (30).

Αυτή η παθοφυσιολογική μεταβολή, θεωρείται σαν μια δοκιμασία καρδιοαναπνευστικού stress για τον ασθενή που μπορεί να απορρυθμίσει την καρδιοαναπνευστική λειτουργία σε περίπτωση υπερφόρτωσης όγκου, ιδίως σε παρουσία συστολικής και/ή διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Οι ασθενείς που αποτυγχάνουν στην προσπάθεια απογαλακτισμού συχνά δεν είναι σε θέση να αυξήσουν επαρκώς τον καρδιακό δείκτη και την μεταφορά οξυγόνου (31) και μερικοί μπορεί να αναπτύξουν πνευμονικό οίδημα(28). Συμπληρωματικό καρδιακό stress μπορεί να αναμένεται σε ασθενείς με σοβαρή αποφρακτική ή περιοριστική πνευμονική νόσο. Η εικόνα 2 διευκρινίζει τους διαφορετικούς καρδιοκυκλοφορικούς μηχανισμούς που πιθανόν οδηγούν σε αποτυχία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Η διάγνωση του καρδιακού πνευμονικού οιδήματος που εξηγεί την αποτυχία απογαλακτισμού γίνεται συνήθως με μη επεμβατικές προσεγγίσεις περιλαμβάνοντας την διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία (29,32) βιολογικούς δείκτες αιμοδιάλυσης (33) και καρδιακούς βιοδείκτες, ειδικά τα νατριουρητικά πεπτίδια (34,35).

Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία παρά την κλίνη του ασθενούς, αν εκτελεστεί σωστά κατά τη διάρκεια του απογαλακτισμού, μπορεί να παρέχει

σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη συνολική και/ή τμηματική αριστερή κοιλιακή συστολική λειτουργία, την προκαλούμενη από ισχαιμία αριστερή συστολική δυσλειτουργία, την αριστερή κοιλιακή διαστολική δυσλειτουργία ή αμφικοιλιακή αλληλοεξάρτηση (σχετίζεται με τη διάταση της δεξιάς κοιλίας που προκαλείται κατά τον απογαλακτισμό ειδικά σε COPD) (29, 36).

### **Καρδιοαγγειακές μεταβολές κατά την αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό**

Οι καρδιοαγγειακές μεταβολές κατά την διάρκεια μιας δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής με σκοπό την αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό, έχουν δειχθεί προηγουμένως σε αρκετές κλινικές μελέτες(29,37).

Η γνώση των μεταβολών στην παθοφυσιολογία της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας που προκαλούνται κατά την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού καθώς και κατά την διακοπή του (38,39), είναι προαπαιτούμενος παράγων για την πρόωπη αναγνώριση της αποτυχίας της αποδέσμευσης που οφείλεται σε καρδιοαγγειακά αίτια. Η επιτυχία της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα εξαρτάται, από την ικανότητα του αναπνευστικού συστήματος, αλλά και της καρδιακής αντλίας να αντιμετωπίσουν αυτές τις μεταβολές.

Παλαιότερες μελέτες, πειραματικές και κλινικές [28,40-42], έχουν δείξει εμφάνιση οξείας καρδιοαγγειακής δυσλειτουργίας, είτε σαν την κυρία αιτία, είτε σαν παράγοντα που συνεισφέρει στην αποτυχία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα.

Συνοπτικά, ο μηχανικός αερισμός θετικών πιέσεων μειώνει την φλεβική επιστροφή επομένως το προφόρτιο, αλλά και το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας [38]. Αντιθέτως η μετάβαση από τον μηχανικό αερισμό στην αυτόματη αναπνοή προκαλεί μεταβολές οι οποίες είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε καρδιοαγγειακή δοκιμασία κόπωσης (άρθρο Pinsky, weaning as an excersise test) και είναι οι εξής:

πρώτον, αρνητική ενδοθωρακική πίεση η οποία: (α) αυξάνει την κλίση πίεσης της συστηματικής φλεβικής επιστροφής, δηλαδή το προφόρτιο της δεξιάς κοιλίας, τον κεντρικό όγκο αίματος και το προφόρτιο της αριστερής κοιλίας και (β) αυξάνει την περιβάλλουσα πίεση της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα αύξηση στο μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας,

Δεύτερον, αυξάνεται το αναπνευστικό έργο και

Τρίτον, αυξάνεται ο αδρενεργικός τόνος, όπως τεκμηριώνεται από την αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών στον ορό [28,43]. Η αύξηση αυτή συμβάλλει στην περαιτέρω αύξηση του μεταφορτίου της αριστεράς κοιλίας.

Αυτοί οι τρεις κύριοι πυροδοτικοί μηχανισμοί μπορεί να προκαλέσουν καρδιαγγειακή δυσλειτουργία η οποία εκφράζεται κλινικά από : (i) αύξηση στην πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery occlusion pressure, PAOP), (ii) αύξηση στην πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και (iii) πνευμονικό οίδημα.

### **Καρδιακή δυσλειτουργία ως αίτιο αποτυχίας της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό**

Η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα μπορεί να συμπεριλαμβάνει συστολική, ή/και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [36,44-48,50]. Πρόσφατα δεδομένα δίνουν έμφαση στο ρόλο της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με διατηρημένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, ως παράγοντα ο οποίος συνεισφέρει στην αποτυχία της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Οι Moschietto και συνεργάτες (51) έχουν δείξει ότι ακόμα και σε απουσία συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, η διαστολική δυσλειτουργία υπερηχογραφικά διαπιστωμένη πριν από την δοκιμασία αυτόματης αναπνοής, ήταν περισσότερο συχνή σε ασθενείς που απέτυχαν στην δοκιμασία. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι ακόμα και μεταξύ ασθενών της ΜΕΘ που εισάγονται για άλλους λόγους και όχι από αιτία που σχετίζεται με καρδιακή νόσο, η αποτυχία της αποδέσμευσης βρέθηκε να είναι συχνότερη σε παρουσία διαστολικής παρά συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (36).

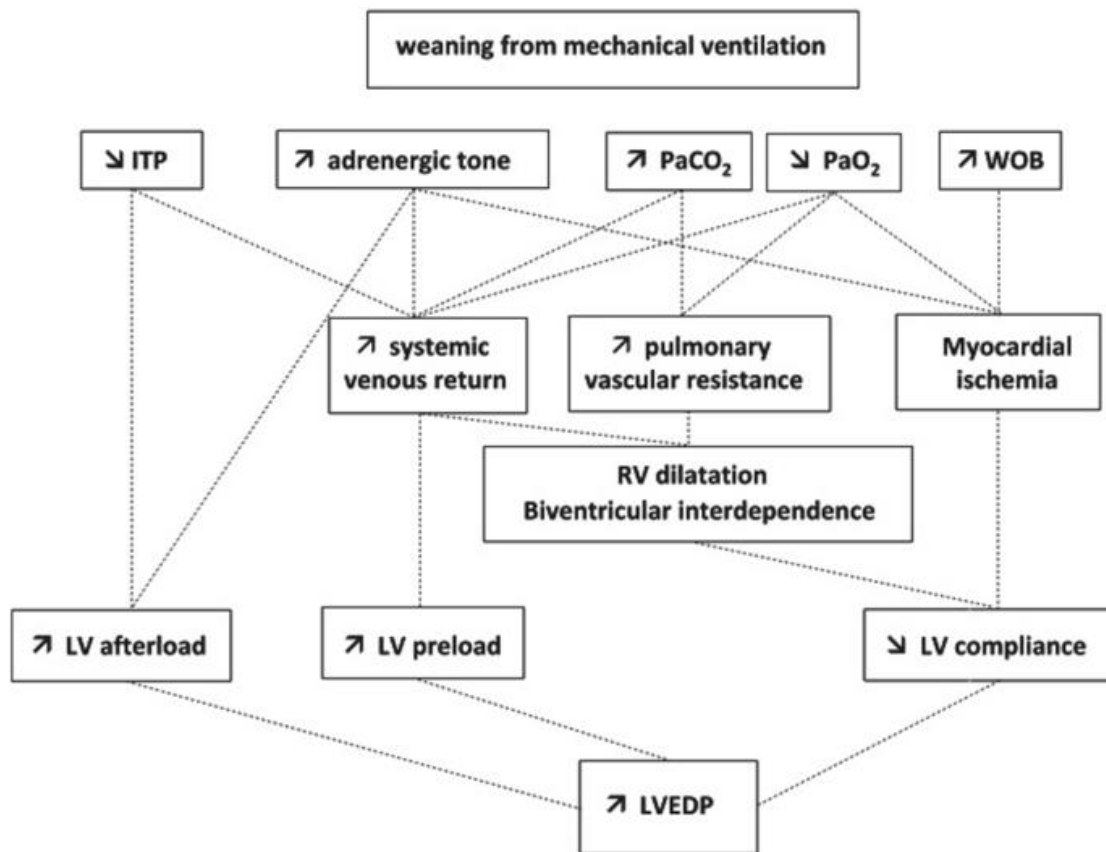
Σχηματικά οι κύριοι μηχανισμοί της αποτυχίας του weaning λόγω καρδιαγγειακής δυσπραγίας απεικονίζονται στο Σχήμα 3.

Αυτές οι απότομες αιμοδυναμικές μεταβολές μπορεί να έχουν επιβλαβείς συνέπειες ιδιαίτερα στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Η μυοκαρδιακή συσταλτικότητα μπορεί να μειωθεί, κυρίως στην περίπτωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας που προκαλείται από την αύξηση της καρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο κατά την κρίσιμη φάση της μετάβασης από τον μηχανικό αερισμό στην αυτόματη αναπνοή. Οι καρδιολογικοί ασθενείς με προηγούμενη στεφανιαία νόσο είναι ιδιαίτερα επισφαλείς σε αυτό το πρόβλημα. Μπορεί να προκληθεί τοπική

μυοκαρδιακή ισχαιμία, ή να αποκαλυφθούν περιπτώσεις ασθενών με προυπάρχουσα αλλά μη διαγνωσμένη καρδιακή δυσλειτουργία (52). Είναι αξιοσημείωτο, ότι πλήν των άλλων, έχει περιγραφεί και ανεπάρκεια μιτροειδούς κατά τη διάρκεια αποτυχίας αποσωλήνωσης παρουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας (53-55), επιδεινώνοντας επιπλέον την καρδιακή λειτουργία.

Βάσει των ανωτέρω παθολογοφυσιολογικών μηχανισμών, ο μηχανικός αερισμός έχει ευεργετική αιμοδυναμική επίδραση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και για τον λόγο αυτόν μηχανικός αερισμός θετικών πιέσεων αποτελεί βασικό θεραπευτικό χειρισμό στη θεραπεία του καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος. Αντιθέτως, λόγω των ίδιων μηχανισμών που δρουν προς την αντίθετη κατεύθυνση, η διακοπή του μηχανικού αερισμού και η έναρξη αυτόματης αναπνοής μπορεί να προκαλέσει επιβαρυντικές μεταβολές στην καρδιαγγειακή λειτουργία σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία, ενώ σε φυσιολογικώς λειτουργούσα καρδιά δεν προκαλούνται δυσμενείς συνέπειες.

Σε μερικούς ασθενείς η μετάβαση από την θετική ενδοθωρακική πίεση στην αρνητική πίεση της αυτόματης αναπνοής μπορεί να αποκαλύψει μια λανθάνουσα καρδιακή δυσλειτουργία. Σήμερα, η καρδιακή δυσλειτουργία θεωρείται ως μια από τις συχνές αιτίες αποτυχίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό. (56)



**Σχήμα 3.** Κύριοι μηχανισμοί δυναμικά συσχετιζόμενοι στην ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος κατά την αποσωλήνωση.

*ITP* ενδοθωρακική πίεση , *LV* αριστερή κοιλία , *LVEDP* τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας , *PaO<sub>2</sub>* αρτηριακή πίεση οξυγόνου , *PCO<sub>2</sub>* αρτηριακή πίεση διοξειδίου του άνθρακα , *RV* δεξιά κοιλία , *WOB* έργο της αναπνοής (από [14] ).

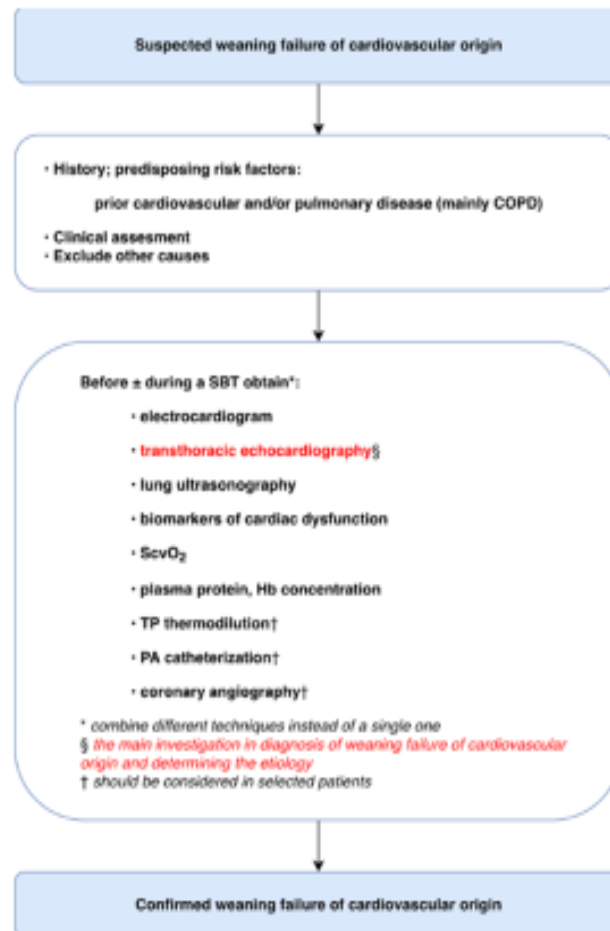
### Μέθοδοι εκτίμησης της καρδιαγγειακής λειτουργίας κατά την διάρκεια της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό

#### Πως διαγιγνώσκεται η αποτυχία αποδέσμευσης καρδιογενούς αιτιολογίας.

Ειδική υποψία θα πρέπει να υπάρχει σε ασθενείς που έχουν ως υποκείμενη νόσο (α) προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσος και (β) προηγούμενη χρόνια αναπνευστική νόσος (29) . Βεβαίως θα πρέπει να έχουν αποκλεισθεί οι άλλες αιτίες της αποτυχίας του weaning από τον αναπνευστήρα (όπως πχ μη βελτιωθείσα πνευμονία, μυϊκή αδυναμία κλπ) (57).

Άμεσα μετά την αρχική υποψία για καρδιαγγειακή δυσλειτουργία σαν αίτιο αποτυχημένης δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό θα πρέπει να

εκτελείται σειρά εξετάσεων για την διαφοροδιάγνωση καρδιογενούς ή μη καρδιογενούς αιτίας της αποτυχίας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι η καρδιακή δυσλειτουργία επιδέχεται στοχευμένη θεραπευτική παρέμβαση η οποία θα επιτρέψει μια επιτυχή αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα και αποσωλήνωση. Κατωτέρω περιγράφονται οι κυριότερες μέθοδοι και συνοπτικά παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.



48

**Σχήμα 4. Κυριότερες μέθοδοι για διάγνωση καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας σαν αίτιο αποτυχίας της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό.** *COPD* = chronic obstructive pulmonary disease (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), *SBT* =spontaneous breathing trial (δοκιμασία αυτόματης αναπνοής), *ScvO<sub>2</sub>* = κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο του κεντρικού φλεβικού αίματος, *TP* =transpulmonary (διαπνευμονική), *PA* = pulmonary artery (πνευμονική αρτηρία), *Hb*= αιμοσφαιρίνη (από αναφορά Νο. ... καταλόγου βιβλιογραφίας)

**Μέθοδοι εκτίμησης της καρδιαγγειακής λειτουργίας κατά την διάρκεια της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό**



Οι κυριότερες και συχνότερα χρησιμοποιούμενες διαγνωστικές μέθοδοι είναι το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς και ο καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας

### 1. Διαθωρακικό υπερηχογράφημα

Εκτός από τον καθοριστικό της ρόλο στην αξιολόγηση της υποκείμενης καρδιακής λειτουργίας, η υπερηχοκαρδιογραφία είναι πολύ χρήσιμη στο να ανιχνεύει την καρδιακή αιτιολογία αποτυχία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Εκτός από την κλασική διάγνωση των δομικών χαρακτηριστικών και της συστολικής λειτουργίας της καρδιάς, το διαθωρακικό υπερηχογράφημα μπορεί να εκτιμήσει, διαγιγνώσκει την διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας με την χρήση του ιστικού Doppler (tissue Doppler imaging, TDI). Ειδικότερα, υπολογίζονται:

1. Η διαμυτροειδική ροή (mitral inflow). Χρησιμοποιώντας pulsed-wave Doppler στην λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων είναι δυνατή η μέτρηση των ταχυτήτων διαμυτροειδικής ροής, με τις οποίες εκτιμώνται οι πιέσεις πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας (58). Συγκεκριμένα, μπορούν να υπολογιστούν η μέγιστη ταχύτητα πρώιμης διαστολικής πλήρωσης (E), η ταχύτητα όψιμης διαστολικής πλήρωσης (A), ο λόγος τους E/A, ο χρόνος επιβράδυνσης της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας DTE (deceleration time of early filling velocity E), και ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (isovolumic relaxation time, IVRT) (59). Με βάση τις παραμέτρους της διαμυτροειδικής ροής, τον λόγο E/A και DTE, μπορεί να ταξινομηθεί η διαστολική λειτουργία σε τρία πρότυπα διαστολικής πλήρωσης (60):

- i) την φυσιολογική χάλαση της αριστερής κοιλίας, όταν  $E > A$  ή  $E/A > 1$ , και  $DTE < 220\text{ms}$ ,  $IVRT < 100$
- ii) μειωμένη χάλαση της αριστερής κοιλίας, όταν  $E < A$  ή  $E/A < 1$  και  $DTE > 220\text{ms}$ ,  $IVRT > 100$
- iii) περιοριστική πλήρωση της αριστερής κοιλίας, όταν  $E \gg A$ ,  $E/A > 2$ ,  $DTE < 150\text{msec}$ ,  $IVRT < 60$ .

### 2) Ιστικό Doppler (tissue Doppler imaging, TDI)

Με αυτό μετρώνται οι ταχύτητες στον μυτροειδικό δακτύλιο κατά την πρώιμη (e'), και κατά την όψιμη διαστολή (a'). Συνδυάζοντας το ιστικό Doppler με την διαμυτροειδική ροή μπορεί να υπολογιστεί ο λόγος E/e', ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη των διαστολικών πιέσεων πλήρωσης της ΑΚ(61,62).

Με αυτές τις μετρήσεις παρά την κλίνη του ασθενούς ΜΕΘ το διαθωρακικό υπερηχογράφημα αποτελεί σήμερα την μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση, μη επεμβατικά, της χάλασης της αριστεράς κοιλίας (κύμα e'), και τον βαθμό της διαστολικής δυσλειτουργίας υπολογίζοντας το κλάσμα E/e'.

Σε επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών με δύσκολη αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό οι Lamia και συνεργάτες παρατήρησαν ότι στο τέλος της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής ο συνδυασμός  $E/A > 0.95$  και  $E/e' > 8.5$  επέτρεψε την ακριβή εκτίμηση της αύξησης της πίεσης ενσφήνωσης (pulmonary artery occlusion pressure, PAOP) που επήλθε κατά την διάρκεια της δοκιμασίας (32). Παρομοίως, σε άλλες μελέτες, ανεξάρτητα από την παρουσία διαστολικής λειτουργίας ή μη, εν ηρεμία, υπερηχογραφική εξέταση πριν την έναρξη της δοκιμασίας αποδέσμευσης (δηλαδή υπό μηχανικό αερισμό) καθώς και κατά την διάρκεια της δοκιμασίας επέτρεψε την διάγνωση καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας σαν αίτιο αποτυχίας weaning (36,44,46, 51,66,67). Είναι ενδιαφέρον ότι σε μερικές μελέτες ένα και μόνο υπερηχογράφημα πριν από τη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής επέτρεψε τον εντοπισμό ασθενών με διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, οι οποίοι ήταν υψηλού κινδύνου για για επακόλουθη αποτυχία weaning (36,44, 50).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σήμερα, πολύτιμη πρόσθετη εξέταση για την αξιολόγηση εάν η αποτυχία αποσύνδεσης από τον αναπνευστήρα οφείλεται αποκλειστικά, ή εν μέρει σε καρδιογενές πνευμονικό οίδημα είναι το υπερηχογράφημα πνευμόνων (68,69).

Από την άλλη πλευρά, η συνδυασμένη χρήση υπερηχογραφίας καρδιάς και πνευμόνων είναι πολύ χρήσιμη να αποκλειστεί καρδιογενούς αιτιολογίας αποτυχία της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα και επίσης βοηθά στην αναγνώριση άλλων αιτίων όπως δυσλειτουργία του διαφράγματος (70).

Όλες οι καθιερωμένες καθώς και οι σύγχρονες εφαρμογές της υπερηχογραφίας κατά τη διάρκεια διαδικασίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό, περιλαμβάνουν εκτίμηση της καρδιάς, του διαφράγματος, του υπεζωκότα και του πνεύμονα και έχουν πρόσφατα περιγραφεί σε μια εξαιρετική ανασκόπηση (71).

Συνοψίζοντας, η υπερηχοκαρδιογραφία παρά την κλίνη του ασθενούς, στη ΜΕΘ, είναι η κατάλληλη μη επεμβατική μέθοδος για την διαγνωστική προσέγγιση της αποτυχίας αποσωλήνωσης καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή (πτωχό ακουστικό παράθυρο, ειδικά σε ασθενείς με χρόνια

αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οίδημα, παχυσαρκία και σημαντικές βαλβιδοπάθειες που μπορούν να επιδράσουν στις παραμέτρους Doppler), η ποιότητα του εξοπλισμού και οι κλινικές δεξιότητες παραμένουν οι κύριοι περιορισμοί για αυτή την εξέταση.

## 2. Καθετηριασμός πνευμονικής αρτηρίας

Ο καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας αποτελεί το *gold standard* για την ανάδειξη της καρδιακής αιτιολογίας αποτυχίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα μέσω της διαπίστωσης αύξησης της PAOP κατά την αυτόματη αναπνοή (37). Παραδοσιακά, ο ορισμός της αποτυχίας μιας δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα περιλαμβάνει τον συνδυασμό κλινικής σημειολογίας, που καταδεικνύει την δυσανεξία στην αυτόματη αναπνοή και τιμή PAOP 18 mmHg ή υψηλότερη κατά την διάρκεια της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής (28,35,72,73,). Τονίζεται ότι, επειδή η ενεργητική εκπνοή λόγω της σύσπασης των εκπνευστικών μυών είναι συχνή κατά την διάρκεια μιας αποτυχημένης δοκιμασίας αποδέσμευσης, και έχει σαν αποτέλεσμα την υπερεκτίμηση της τιμής της PAOP, η τιμή της πρέπει να διορθώνεται (28, 74).

Επιπρόσθετα, ο καθετήρας πνευμονικής αρτηρίας επιτρέπει τη μέτρηση κορεσμού της αιμοσφαιρίνης από το μεικτό φλεβικό αίμα (SvO<sub>2</sub>). Έχει δειχθεί ότι οι ασθενείς που αποτυχαίνουν στο weaning με αύξηση της PAOP συνήθως παρουσιάζουν πτώση SvO<sub>2</sub> κατά την διάρκεια της δοκιμασίας αποδέσμευσης (31,75), υποδηλώνοντας ανεπαρκή απόδοση οξυγόνου στους ιστούς αναλογικά με τις ανάγκες τους. Αντίθετα, το SvO<sub>2</sub> συνήθως παραμένει αμετάβλητο σε ασθενείς οι οποίοι επιτυχώς αποσυνδέονται από τον μηχανικό αερισμό (31).

Σήμερα οι καθετήρες πνευμονικής αρτηρίας όλο και λιγότερο χρησιμοποιούνται λόγω της έλλειψης απόδειξης σημαντικού όφελους ως προς την κλινική έκβαση (76). Έτσι, όταν υπάρχει η υποψία αποτυχίας του weaning λόγω καρδιογενούς αιτιολογίας, άλλες μέθοδοι ακολουθούνται, μη επεμβατικές, όπως το υπερηχογράφημα ή “ελάχιστα επεμβατικές” (29).

Οι μέθοδοι αυτές περιλαμβάνουν:

### Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Η συχνότητα εμφάνισης ηλεκτροκαρδιογραφικών (ΗΚΓ) μεταβολών που θα μπορούσαν να υποδεικνύουν ισχαιμία μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας αποδέσμευσης, έχει αναφερθεί χαμηλή σε γενικό πληθυσμό της ΜΕΘ (77-79).

Η ΗΚΓ παρακολούθηση χωρίς άλλη συνοδευτική διαγνωστική μέθοδο υστερεί σε ευαισθησία, για την διάγνωση καρδιακής αιτιολογίας της αποτυχίας του weaning. Πράγματι, διαταραχές κινητικότητας τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας που προκαλούνται, ή επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια μιας αποτυχημένης δοκιμασίας αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό, τεκμηριωμένες με μελέτες σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου, δεν συνοδεύονταν από ταυτόχρονες ΗΚΓ αλλαγές (28,80).

### **Μέτρηση νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP και NT-proBNP)**

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων διάφορες δημοσιευμένες μελέτες υποστήριξαν τη χρησιμότητα του BNP και NT-pro BNP στη διάγνωση της καρδιακής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια του weaning από τον αναπνευστήρα (37).

Υψηλά βασικά (δηλαδή πρό της δοκιμασίας αποδέσμευσης) επίπεδα των BNP, ή NT-proBNP σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της δοκιμασίας, πιθανώς υποδεικνύοντας καρδιοαγγειακή δυσλειτουργία(35,50,83)και/ή αύξηση του BNP στην ολοκλήρωση της SBT (35,50,72,,81 -83).

Οι Dres και συνεργάτες χρησιμοποιώντας τον καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας, σαν μέθοδο αναφοράς, κατέδειξαν ότι αύξηση των επιπέδων BNP κατά την διάρκεια μιας δοκιμασίας αποδέσμευσης περισσότερο από 12 %, επέτρεψε ανίχνευση αύξησης της PAOP και σε διάγνωση ως εκ τούτου του πνευμονικού οιδήματος που προκαλείται κατά την δοκιμασία αποδέσμευσης και ευθύνεται για την αποτυχία αποσωλήνωσης, με ευαισθησία 76% και ειδικότητα 78% (72). Επιπλέον, η σχέση μεταξύ επιπέδων BNP και βαρύτητας της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, έχει αποδειχτεί σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα (50), όπως είχε ήδη καταδειχθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (84) .

Ο βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής του BNP (22 λεπτά), συγκρινόμενος με τον μακρότερο χρόνο ημίσειας ζωής του NT-proBNP (120 λεπτά) υποδεικνύει ότι η

μέτρηση του BNP είναι πιο κατάλληλη για το σύντομο χρονικό διάστημα της δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα (35,85).

### **Εργαστηριακοί δείκτες αιμοσυγκέντρωσης**

Αύξηση της τιμής της πρωτεΐνης του πλάσματος ή της αιμοσφαιρίνης κατά την διάρκεια της δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα έχει δειχθεί ότι αποτελεί έμμεση ένδειξη ανάπτυξης καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος (33,72) και έχει προταθεί ως εύκολη και όχι δαπανηρή μέθοδος ώστε να διαγνώσει την καρδιακή δυσλειτουργία που προκαλείται σε αυτή τη φάση (72).

### **Εκτίμηση του πνευμονικού οιδήματος με τη μέθοδο διαπνευμονικής θερμοαραίωσης**

Η μέθοδος αυτή προσφέρει άμεση εκτίμηση της ανάπτυξης πνευμονικού οιδήματος μέσω του υπολογισμού του εξωαγγειακού υγρού (extravascular lung water EVLW) στους πνεύμονες (87). Η δυνατότητα της μεθόδου αυτής να ανιχνεύσει τον σχηματισμό πνευμονικού οιδήματος κατά την διάρκεια δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής έχει ήδη μελετηθεί (72). Αύξηση της τιμής του EVLW περισσότερο από 14% μετά την αποσύνδεση από τον αναπνευστήρα, έθετε την διάγνωση του πνευμονικού οιδήματος που προκλήθηκε από την διακοπή του μηχανικού αερισμού με ευαισθησία 67% και ειδικότητα 100%. Δεδομένης της επεμβατικότητας και του κόστους της μεθόδου οι ειδικές συσκευές για την μέτρηση του EVLW δεν είναι σύνηθες να τοποθετούνται στον ασθενή κατά την διάρκεια της διαδικασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα με εξαίρεση την περίπτωση να είχε ήδη τοποθετηθεί για αιμοδυναμική παρακολούθηση σε προηγούμενη χρονική στιγμή.

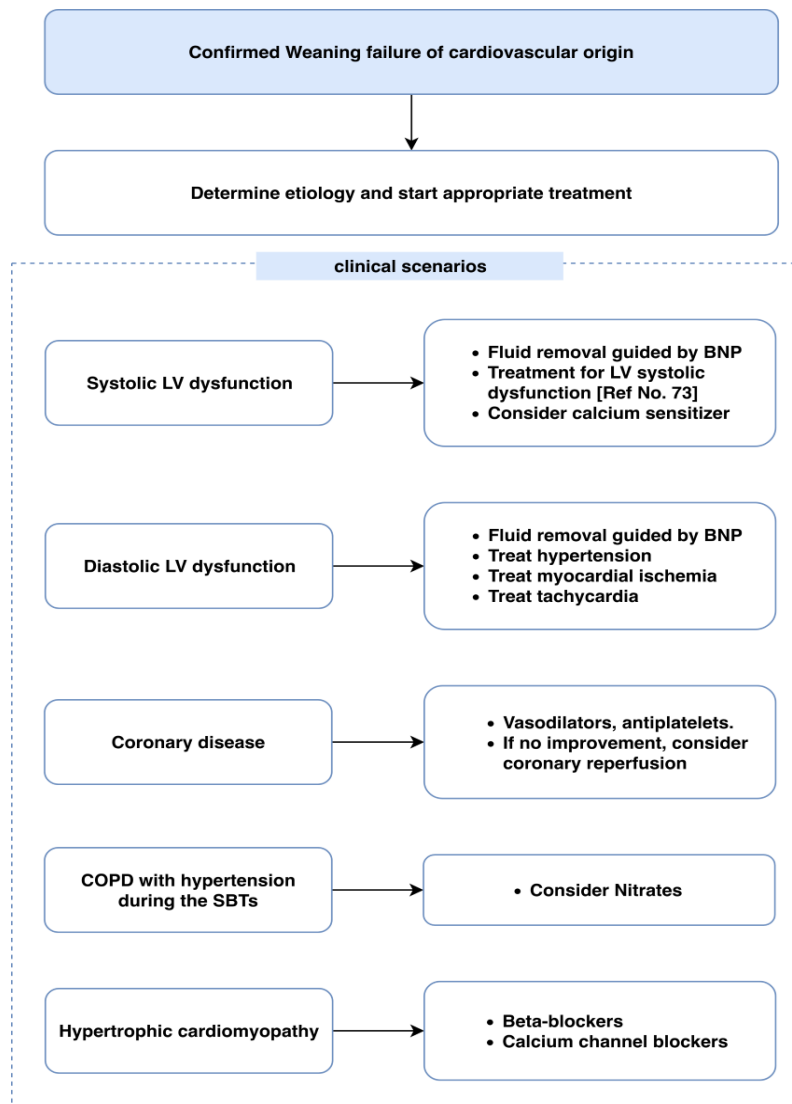
### **Παθητική ανύψωση των κάτω άκρων**

Η παθητική ανύψωση των κάτω άκρων (passive leg raising, PLR), κατά 45 μοίρες, είναι μια δυναμική δοκιμασία για την εκτίμηση του καρδιακού προφόρτιου και της απάντησης στη χορήγηση υγρών. Μετρώντας τις αλλαγές στην καρδιακή παροχή, η δοκιμασία PRL θεωρείται είτε θετική εάν η καρδιακή παροχή αυξάνει (υποδηλώνοντας την εξάρτηση προφόρτιου), ή αρνητική εάν καμία αύξηση της καρδιακής παροχής δεν παρατηρείται (υποδηλώνοντας όχι εξάρτηση από το προφόρτιο) (88). Η δοκιμασία βασίζεται σε μια αναμενόμενη αύξηση του καρδιακού προφόρτιου κατά τη διάρκεια της μετάβασης από τον μηχανικό αερισμό στην αυτόματη αναπνοή.

Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί για να προσδιορίσει τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας που προκαλείται από την αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα. Βρέθηκε ότι, μια αρνητική δοκιμασία PLR πριν την διακοπή του μηχανικού αερισμού (γεγονός που υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει εξάρτηση από το προφόρτιο), προβλέπει αποτυχία αποσωλήνωσης λόγω καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας με ευαισθησία 97% και ειδικότητα 81% (73) .

### **3. Φαρμακολογική υποστήριξη της δύσκολης αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό λόγω καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας**

**Σχήμα 4. Προτεινόμενη φαρμακευτική θεραπεία για την αποτυχία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα λόγω καρδιαγγειακής αιτιολογίας ( από Routsis C et al., Annals of Intensive Care 2019)**



**Ερμηνεία συντομεύσεων: LV αριστερή κοιλία, BNP νατριουρητικό πεπτίδιο, COPD χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος, SBT δοκιμασία αυτόματης αναπνοής, ACE αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου**

### (1) Διαχείριση υγρών / Υπερφόρτωση όγκου / Διουρητικά

Τα χορηγούμενα στους ασθενείς υγρά θεωρούνται σαν ένα οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό σκεύασμα το οποίο μπορεί και να υπερδοσολογηθεί σε ασθενή στην ΜΕΘ. Η χορήγηση μεγάλου όγκου υγρών κατά την αρχική ανάνηψη της οξείας σοβαρής νόσου οδηγεί σε υπερφόρτωση και κατακράτηση υγρών, η οποία κλινικά παρουσιάζεται σαν πνευμονικό και/ή περιφερικό οίδημα.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει, ότι η υπερφόρτωση υγρών σχετίζεται με αποτυχία αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό (28, 45, 91). Η πρώτη τυχαιοποιημένη

μελέτη για την διαχείρισης υγρών κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα δημοσιεύτηκε από τους Mekontso Dessap et al., (83).

Έδειξαν ότι η στρατηγική διαχείρισης υγρών, που καθοδηγείτο καθημερινά από την τιμή του BNP στο πλάσμα, σε σύγκριση με τη στρατηγική που καθοδηγείται εμπειρικά από τον θεράποντα ιατρό υπερτερούσε στην επιτυχία της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Ιδιαίτερα στην υποομάδα των ασθενών με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, παρατηρήθηκε το καλύτερο ευεργετικό αποτέλεσμα αυτής της στρατηγικής. Καθ'όσον τα επίπεδα του BNP αντανακλούν τις αλλαγές στην τάση του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας και σχετίζονται στενά με τις πιέσεις πλήρωσης σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (84 ,92), πιθανότατα το αρνητικό ισοζύγιο υγρών απέτρεψε την αύξηση στο προφόρτιο και κατά συνέπεια προστάτευσε αυτούς τους ασθενείς από την ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος κατά την διακοπή του μηχανικού αερισμού.

Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν προηγούμενη γνώση που προέρχεται από τη μελέτη-ορόσημο των Lamaire και συνεργατών (32), η οποία περιέγραψε για πρώτη φορά ανάπτυξη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα σε ασθενείς COPD, δύσκολους να αποσωληνωθούν, με συνυπάρχουσα καρδιοαγγειακή νόσο.

Αυτοί οι ασθενείς, έλαβαν ενδοφλέβια φουροσεμίδη (80 mg/day), η οποία οδήγησε σε μια μέση μείωση του σωματικού βάρους 5 kg εντός 10 ημερών λόγω της απώλειας υγρών. Σαν αποτέλεσμα, μια χαμηλότερη PAOP μετρήθηκε σε 8 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν εκ νέου σε αιμοδυναμική εκτίμηση και ακολούθως η πλειοψηφία των ασθενών (9/15) αποσωληνώθηκε επιτυχώς.

Επομένως, καθ' όσον η διόρθωση του ισοζυγίου υγρών είναι μια απολύτως τροποποιήσιμη μεταβλητή, είναι μεγάλης σημασίας και αξίζει ιδιαίτερης προσοχής.

### **Έλεγχος υπέρτασης**

Τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης περισσότερο από 180 mmHg, ή αλλαγές στην αρτηριακή πίεση περισσότερο από 20% κατά τη διάρκεια μιάς δοκιμασίας αποδέσμευσης περιλαμβάνονται στα κριτήρια κλινικής δυσανεξίας και αποτελούν δείκτη αποτυχίας του weaning (1). Η αιτιολογία της αυξημένης αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του weaning είναι πιθανότατα πολυπαραγοντική και προκαλείται



κυρίως από υποξαιμία, υπερκαπνία και αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα (28, 43).

Επιπρόσθετα μπορεί να ευθύνεται πόνος, άγχος και σύνδρομα στέρησης, συνήθως από τη διακοπή προηγούμενης παρατεταμένης χρήσης οπιοειδών. Επομένως κάθε αντυπερτασική θεραπεία θα πρέπει να δίνεται μόνο μετά την εξαίρεση αυτών των αναστρέψιμων παραγόντων.

Προφανώς, οι ασθενείς με χρόνια υπέρταση, θα πρέπει να θεραπεύονται πριν από κάθε προσπάθεια για αποσωλήνωση. Υπάρχουν πολλές θεραπευτικές επιλογές φαρμάκων όπως β-αποκλειστές, ανταγωνιστές ασβεστίου, αγγειοδιασταλτικά και ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου (91).

Αυτοί οι παράγοντες μειώνουν την αρτηριακή πίεση, μέσω διαφορετικού τρόπου δράσης, ο οποίος μπορεί να είναι κατάλληλος σε κάποιους ασθενείς, ή να αντενδείκνυται σε κάποιους άλλους. Η επιλογή του σωστού σκευάσματος μετά από εξατομικευμένη εκτίμηση είναι θεμελιώδης. Σαν γενικός κανόνας, οι φαρμακευτικοί παράγοντες με γρήγορη έναρξη και βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής είναι προτιμητέοι (94). Σε υπεραδρενεργικές καταστάσεις, όπου η ταχυκαρδία είναι τυπικά παρούσα, εκλεκτικοί β-αποκλειστές, αποτελούν καλή επιλογή για τον έλεγχο της υπέρτασης. Η κλονιδίνη, η οποία είναι ένας κεντρικός δρων α<sub>2</sub>-αγωνιστής, μπορεί επίσης να είναι εναλλακτική επιλογή. Είναι χρήσιμη σε ασθενείς με διέγερση (108) και σε εκείνους τους ασθενείς, στους οποίους είναι καλό είναι να αποφεύγεται αγγειοδιασταλτική δράση, π.χ σε ασθενείς με ενδοκράνια υπέρταση.

## **Αγγειοδραστικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες**

### **Κατεχολαμίνες**

#### *Ντοπαμίνη*

Η ντοπαμίνη, σε δοσολογία 2-15 μg/kg/min διεγείρει τους β<sub>1</sub>-υποδοχείς και αυξάνει τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα, όπως επίσης και τη σπλαχνική αιματική ροή, με κόστος ταχυκαρδία και αυξημένου κινδύνου για αρρυθμίες (95).

Σε παλαιότερη μελέτη, οι Aubier και συνεργάτες (96), μελέτησαν την επίδραση της ντοπαμίνης στη συσταλτική ικανότητα και την αιματική ροή του διαφράγματος σε ασθενείς με COPD υπό μηχανικό αερισμό, λόγω οξείας επί χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Σε δοσολογία 10 μg/kg για 30 λεπτά, η καρδιακή

συχνότητα αυξήθηκε κατά 17% και το κλάσμα εξώθησης κατά 40% με συνοδευτική αύξηση στην διαφραγματική αιματική ροή και την διαδιαφραγματική πίεση. Αν και οι συγγραφείς έδειξαν τα ευεργετικά αποτελέσματα της ντοπαμίνης στην λειτουργία του διαφράγματος η επίδρασή της στην αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα δεν μελετήθηκε σε αυτή την μελέτη.

### ***Δοβουταμίνη***

Η δοβουταμίνη, είναι ένα παράγωγο κατεχολαμίνης, με ειδικότητα στους β1-αδρενεργικούς υποδοχείς, συνήθως χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή μείωση της καρδιακής λειτουργίας, η οποία οδηγεί σε διαταραχή της αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων (97).

Θεωρητικά, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι, βελτιστοποιώντας τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας με έναν βραχείας δράσης ινότροπο παράγοντα, θα αποτελούσε μια λογική προσέγγιση στην περίπτωση αποτυχίας της αποσωλήνωσης, λόγω συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Ωστόσο, οι πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις της δοβουταμίνης, συμπεριλαμβανομένων αυξημένης καρδιακής συχνότητας και αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο καθιστούν απίθανο να δράσει επωφελώς στις συγκεκριμένες αυτές καταστάσεις. Επιπλέον, η αυξημένη παραγωγή κατεχολαμινών κατά την δύσκολη χρονική φάση μιάς αποτυχημένης δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, δεν δικαιολογεί την εξωγενή χορήγηση κατεχολαμινών. Τέλος, η δοβουταμίνη, δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια) (97,29), η οποία αποτελεί μια συχνή αιτία καρδιοαγγειακού αίτιου αποτυχίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Πράγματι, όταν η δοβουταμίνη δόθηκε σε δοσολογία των 7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με COPD και δύσκολη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα και οποίοι παρουσίαζαν αύξηση της PAOP κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας αποδέσμευσης (98), το γινόμενο αρτηριακή πίεση x καρδιακή συχνότητα, το οποίο είναι ένας σφαιρικός δείκτης του μυοκαρδιακού φορτίου και των μυοκαρδιακών απαιτήσεων σε οξυγόνο, παρουσίαζε σημαντική αύξηση (99).

### ***Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης -3***

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης -3, όπως η μιλρινόνη, αμρινόνη και ενοξιμόνη είναι μια άλλη κατηγορία ινοτρόπων. Πλεονεκτούν διότι διαθέτουν

αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες όσον αφορά την συστηματική και την πνευμονική κυκλοφορία, χρήσιμες στη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και στην πνευμονική υπέρταση, αλλά συχνά σχετίζονται με υπόταση και αρρυθμίες.

Η ενοξιμόνη, έχει μελετηθεί σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση και δύσκολη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα (100). Σε αρχική δόση 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  για τα πρώτα 30 λεπτά κι ακολούθως 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , η ενοξιμόνη είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση του καρδιακού δείκτη κατά 34% χωρίς μεταβολή στη μέση αρτηριακή πίεση, πίεση δεξιού κόλπου και PAOP. Επτά από τους εννέα ασθενείς αποδεσμεύτηκαν επιτυχώς από το μηχανικό αερισμό.

Παρόμοια, σε 6 στεφανιαίους ασθενείς με πνευμονικό οίδημα, η χορήγηση της ενοξιμόνης απέτρεψε τη δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας κατά την φάση της διακοπής του μηχανικού αερισμού επιτρέποντας επιτυχή αποσωλήνωση σε 5 εξ αυτών (101). Δεν υπάρχουν άλλες σχετικές μελέτες, επομένως, τα δεδομένα για να υποστηρίξουν τη χρήση της ενοξιμόνης σε κλινικά σενάρια αποτυχίας αποσωλήνωσης είναι μη επαρκή.

## **Αγγειοδιασταλτικά**

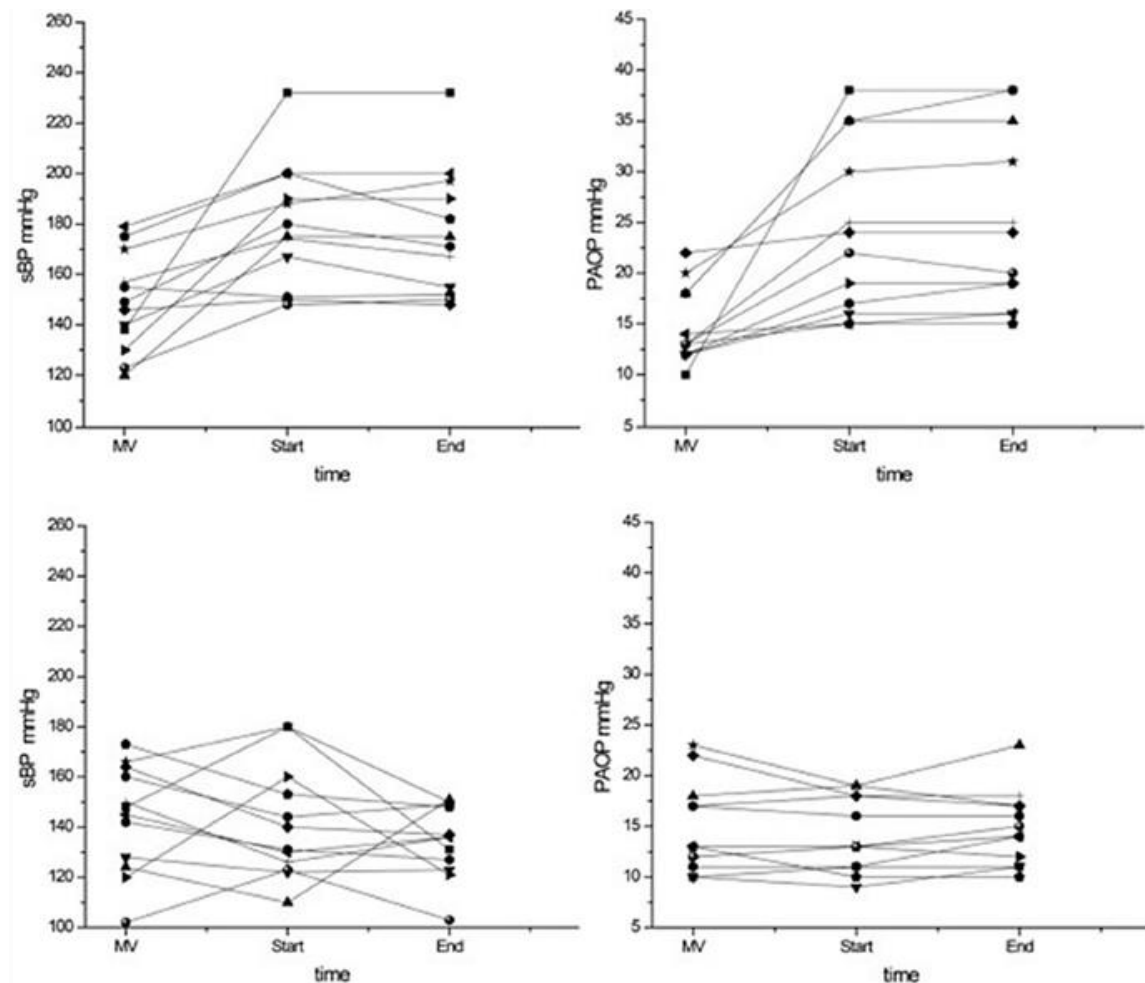
### ***Νιτρογλυκερίνη***

Η νιτρογλυκερίνη διαθέτει συστηματικές φλεβικές και αρτηριακές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και ως εκ τούτου προκαλεί μείωση και στη φλεβική επιστροφή (προφόρτιο) και στο μεταφόρτιο της αριστεράς κοιλίας. Επιπλέον, με την αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων που επιφέρει είναι ωφέλιμη σε εκείνους τους ασθενείς με συνοδό στεφανιαίο σύνδρομο, είτε επιβεβαιωμένο, είτε λανθάνον. Η νιτρογλυκερίνη, είναι βραχείας δράσης αγγειοδιασταλτικό με γρήγορη έναρξη (2-5 λεπτά) και βραχεία χρόνο δράσης (5 - 10 λεπτά).

Τα αιμοδυναμικά και κλινικά αποτελέσματα της νιτρογλυκερίνης μελετήθηκαν σε ασθενείς με COPD, οι οποίοι επανηλλειμένως απέτυχαν να αποσωληνωθούν και οι οποίοι ανέπτυσσαν συστηματική αρτηριακή υπέρταση κατά τις αποτυχημένες προσπάθειες διακοπής του μηχανικού αερισμού (102). Ενώ η μέση συστηματική αρτηριακή πίεση, το γινόμενο της αρτηριακής πίεσης επί την καρδιακή συχνότητα, η μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση και η PAOP αυξήθηκαν στις

αποτυχημένες προσπάθειες , αυτές οι μεταβλητές παρέμειναν σταθερές κάτω από υψηλές δόσεις νιτρογλυκερίνης (Εικόνα 4).

**Εικόνα 4**



Τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης (sBP) (αριστερά) και της πίεσης απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας (PAOP) (δεξιά) κατά τον μηχανικό αερισμό (MV) και στα δέκα λεπτά (έναρξη, start) και τελευταίο λεπτό (τέλος, End) της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής χωρίς (άνω εικόνα) και υπό θεραπεία με νιτρογλυκερίνη (κάτω εικόνα)

Τα ευεργετικά αυτά αποτελέσματα της νιτρογλυκερίνης σχετίστηκαν με επιτυχή δοκιμασία αυτόματης αναπνοής και αποσωλήνωση σε 92% και 88% των ασθενών αντίστοιχα. Είναι ενδιαφέρον ότι κατά την θεραπευτική παρέμβαση με νιτρογλυκερίνη παρατηρήθηκε μικρότερη μείωση της αρτηριακής μερικής πίεσης

οξυγόνου και μικρότερη αύξηση στη φλεβική πρόσμιξη (shunt), σε σύγκριση με την δοκιμασία αποδέσμευσης χωρίς χορήγηση νιτρογλυκερίνης πιθανότατα υποδεικνύοντας μια μείωση στην οξεία πνευμονική συμφόρηση, που προκαλείται από την διακοπή του μηχανικού αερισμού. Δεν υπάρχουν άλλες μελέτες και ως εκ τούτου το θέμα αυτό χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

### ***Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 (σιλденаφίλη)***

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης -5, έχουν χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, με πνευμονική υπέρταση και δύσκολη αποσωλήνωση προκειμένου να επωφεληθούν από τις βραχυπρόθεσμες, οξείες, αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις τους στην πνευμονική κυκλοφορία.

Η πρώτη αναφορά περιελάμβανε τρεις COPD ασθενείς με επαναλαμβανόμενες αποτυχίες στην δοκιμασία αυτόματης αναπνοής (103). Αυτοί οι ασθενείς, έλαβαν 50 mg σιλденаφίλη μέσω του ρινογαστρικού σωλήνα, υπό αναπνευστική και αιμοδυναμική παρακολούθηση με καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας. Μετά την χορήγηση, η πίεση στην πνευμονική αρτηρία και η PAOP μειώθηκαν. Επίσης, ο δείκτης αναπνευστική συχνότητα προς τον αναπνεόμενο όγκο μειώθηκε υποδεικνύοντας ένα ευεργετικό αποτέλεσμα της σιλденаφίλης στο πρότυπο της αναπνοής και οι ασθενείς αποσωληνώθηκαν επιτυχώς.

Παρομοίως, η σιλденаφίλη 20-30 mg τρεις φορές ημερησίως, επέτρεψε τον απογαλακτισμό από τον μηχανικό αερισμό και τη θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, σε έναν ασθενή με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης και διαφυγή από δεξιά προς τα αριστερά λόγω ανοιχτού ωοειδούς τρήματος (104). Τέλος, σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με δεξιά κοιλιακή δυσλειτουργία που σχετιζόταν με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση, η σιλденаφίλη σε δοσολογία 25 mg ανά 8ωρο, επιτυχώς αντικατέστησε το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, προκαλώντας παρατεταμένη μείωση στις πνευμονικές πιέσεις χωρίς συστηματικές ανεπιθύμητες δράσεις από την άποψη της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού δείκτη και του κορεσμού οξυγόνου του μικτού φλεβικού αίματος, διευκολύνοντας έτσι την διακοπή του μηχανικού αερισμού (105).

Έχει αναφερθεί ότι οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης -5 δρουν και ως βρογχοδιασταλτικά (106), βελτιώνοντας με αυτόν τον τρόπο την πνευμονική

λειτουργία (107). Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί, ότι η σιλденаφίλη, παρά τις αναφορές για τα ευεργετικά της αποτελέσματα σε περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης, δε μπορεί να συνιστάται επί του παρόντος στην δύσκολη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα, λόγω περιορισμένων δεδομένων.

### **Βήτα –αναστολείς**

Οι β- αναστολείς, έχουν περιστασιακά χρησιμοποιηθεί για να διευκολύνουν την διακοπή του μηχανικού αερισμού σε ειδικές περιπτώσεις. Σε μια δημοσίευση δύο περιπτώσεω ασθενών, με πνευμονικό οίδημα που προκλήθηκε κατά την διακοπή του μηχανικού αερισμού και δεν υποχώρησε με διουρητικά, αγγειοδιασταλτικά και ινότροπα, δεδομένα από το διαθωρακικό υπέρηχο επιβεβαίωσαν τη διάγνωση της υπερτροφικής αποφρακτικής καρδιομυοπάθειας. Λόγω αυτής της διάγνωσης ακολούθησε επιτυχής αντιμετώπιση με β – αναστολείς ( ατενολόλη 200 μg / ημέρα ) και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (διλτιαζέμη 300 mg / ημέρα )[108].

Παρομοίως, β- αναστολείς σε συνδιασμό με ανταγωνιστές υποδοχέων μετατρεπτικού ενζύμου και ήπιο αρνητικό ισοζύγιο υγρών θεράπευσαν επιτυχώς καρδιογενές πνευμονικό οίδημα που σχετιζόταν με διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και το οποίο αποκαλύφθηκε κατά τη διάρκεια δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής (69). Το ίδιο έχει περιγραφεί επίσης και σε άλλον ασθενή με τραύμα και διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο (110). Αυτές οι αναφορές υπογραμμίζουν την ανάγκη για ακριβή διάγνωση, προκειμένου να εξατομικευτεί η θεραπεία της αποτυχίας αποσωλήνωσης λόγω καρδιοαγγειακής αιτιολογίας.

#### **4. Λεβοσιμεντάνη : μηχανισμός δράσης και ενδείξεις χορήγησης σε καρδιακή δυσλειτουργία**

Η λεβοσιμεντάνη είναι ένα ινότροπο φάρμακο, που δρα μέσω τριών μηχανισμών: προκαλεί θετική ινότροπο δράση, αγγειδιαστολή και καρδιακή κυτταροπροστασία [112]. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της λεβοσιμεντάνης είναι η σύνδεση της με την καρδιακή τροπονίνη C .[113] . Η σύνδεση του φαρμάκου με την τροπονίνη C , αυξάνει τη συγγένεια της τροπονίνης C με το ιονικό ελεύθερο ασβέστιο, επιπλέον παρατείνεται η μοριακή αλληλεπίδραση ανάμεσα στην

τροπονίνη C και την τροπονίνη I αυξάνοντας έτσι την καρδιακή συσταλτικότητα χωρίς να αυξάνεται το ιονικό ελεύθερο ασβέστιο [114]. Αυτό είναι ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της λεβοσιμεντάνης, σε αντίθεση με όλους τους άλλους ινότροπους παράγοντες, οι οποίοι αυξάνουν τη συγκέντρωση του ελεύθερου ιονικού ασβεστίου στα καρδιακά κύτταρα, εκθέτοντάς τα σε επικίνδυνα αυξημένες συγκεντρώσεις του ιονικού ασβεστίου, το οποίο έχει σχετιστεί με καρδιακή αναδιαμόρφωση (remodeling), αρρυθμίες, και αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκαρδιο [115-117].

Ο δεύτερος μηχανισμός δράσης της λεβοσιμεντάνης είναι η αγγειοδιαστολή [118]. Το φάρμακο ανοίγει τους εξαρτώμενους από το ATP διαύλους K στα λεία μυικά κύτταρα των αγγείων, προκαλώντας αγγειοδιαστολή στα στεφανιαία και περιφερικά αγγεία καθώς και στην πνευμονική κυκλοφορία, ενώ προκαλεί και φλεβοδιαστολή μειώνοντας το προφόρτιο και το μεταφόρτιο της δεξιάς κοιλίας [119 - 122]. Έχει έτσι ένα αξιοσημείωτο αποσυμφορητικό αποτέλεσμα αφού μειώνει τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, μέσω αγγειοδιαστολής, μειώνοντας το μεταφόρτιο της δεξιάς κοιλίας [123].

Ο τρίτος μηχανισμός δράσης του φαρμάκου είναι οι κυτταροπροστατευτικές του ιδιότητες. Η λεβοσιμεντάνη επιδρά στα καρδιακά μιτοχόνδρια, στους εξαρτώμενους από το ATP διαύλους K και μπορεί να μειώσει την παραγωγή των ελεύθερων ριζών μέσα στα κύτταρα [124]. Αυτό παρέχει προστασία έναντι στρεσογόνων καταστάσεων στο κύτταρο, μειώνει την καταστροφή των κυττάρων και τη διέγερση παραγωγής δεικτών φλεγμονώδους απόκρισης [125].

Η καρδιοπροστασία αυτή αφορά και την οξεία και την χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω της μείωσης της μυοκαρδιακής φλεγμονής, της αναδιαμόρφωσης, της βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, και την απόπτωση των μυοκυττάρων. Η ανωτέρω ευεργετική δράση έχει αναγνωριστεί και με τη λεβοσιμεντάνη και με τον ενεργό μεταβολίτη αυτής OR1896 [126 -129].

Τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα της λεβοσιμεντάνης συγκρινόμενα με αυτά της δοβουταμίνης μελετήθηκαν σε 10 COPD ασθενείς, οι οποίοι παρουσίαζαν δυσκολίες στον απογαλακτισμό από το μηχανικό αερισμό που σχετίζονταν με αυξημένη PAOP [98].

Η λεβοσιμεντάνη οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της PAOP και της μέσης πίεσης στην πνευμονική κατά τη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής σε σύγκριση

με τη δοβουταμίνη. Επιπλέον στο μηχανικό αερισμό το γινόμενο πίεσης επί την καρδιακή συχνότητα παρέμεινε σταθερό με τη χορήγηση λεβοσιμεντάνης, ενώ αυξανόταν σημαντικά με τη δοβουταμίνη. Όλοι οι συμπεριλαμβανομένοι ασθενείς της μελέτης αυτής κατάφεραν να αποσωληνωθούν χωρίς την προσθήκη άλλου καρδιοαγγειακού φαρμάκου.

Οι θεραπευτικές δράσεις της λεβοσιμεντάνης φαίνεται να είναι πέρα από τις ευεργετικές της επιδράσεις στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας[131].

Έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα ζώων ότι η λεβοσιμεντάνη βελτίωσε τη σπλαχνική οξυγόνωση η οποία είχε μειωθεί από τον μηχανικό αερισμό[132]. Επιπλέον βελτίωσε τη νευρομυική ικανότητα και συσπαστικότητα του ανθρώπινου διαφράγματος τόσο *in vivo* σε υγιείς, όσο και *in vitro* σε μυικές ίνες διαφράγματος ασθενών με COPD [133].

Επομένως η λεβοσιμεντάνη θα μπορούσε να προσφέρει διπλό όφελος κατά την κρίσιμη περίοδο απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα σε ασθενείς με επηρεασμένη καρδιοαγγειακή λειτουργία που είναι δύσκολο να αποσωληνωθούν.



**I. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ****A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ****B. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

α. ασθενείς

β. αναπνευστικές παράμετροι

γ. αιμοδυναμικές παράμετροι και ανταλλαγή αερίων

δ. διαθωρακική υπερηχογραφική μελέτη καρδιάς

ε. πρωτόκολλο μελέτης

**B. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ****Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ****Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ****E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ****II. ΠΕΡΙΛΗΨΗ****III. SUMMARY****IV. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ****V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ

Μεταξύ των πολλαπλών αιτιολογικών παραγόντων για αποτυχία αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό [20], η δυσλειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος αναγνωρίζεται σαν κύριος ή σαν συνεισφέρων παράγοντας με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα [28,37,53,86].

Υπεύθυνοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τις αιμοδυναμικές αλλαγές που προκαλούνται κατά τη μετάβαση από το μηχανικό αερισμό στην αυτόματη αναπνοή, δηλαδή από θετικές σε αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις. Αυτές περιλαμβάνουν κυρίως μια άμεση αύξηση στο προφόρτιο και στο μεταφόρτιο της αριστεράς κοιλίας, καθώς επίσης και μια μείωση στην διατασιμότητα (compliance) της. [37,40,49,53,93]. Οι μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς της ΜΕΘ με καρδιαγγειακή δυσλειτουργία είτε εμφανή και γνωστή, είτε όχι, έχουν αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό. Ιδιαίτερα η παρουσία συστολικής [39,44,64] ή/και διαστολικής [36,45,48,50] δυσλειτουργίας θεωρούνται σήμερα συχνά καρδιαγγειακά αίτια αποτυχίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό.

Η ιδέα της βελτιστοποίησης της καρδιακής δυσλειτουργίας πριν τη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής ( SBT) σε ασθενείς με δύσκολο weaning που πάσχουν από συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας είναι λογική και ενδιαφέρουσα. Όμως, η χορήγηση ινοτρόπων, όπως η δοβουταμίνη δε φαίνεται να είναι κατάλληλη θεραπευτική επιλογή, εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί, όπως η αυξημένη καρδιακή συχνότητα, οι αρρυθμίες και η αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια μιας αποτυχημένης δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής, με αύξηση της παραγωγής ενδογενών κατεχολαμινών, όπως αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης [136,46] δεν ευνοεί την εξωγενή χορήγηση κατεχολαμινών.

Η λεβοσιμεντάνη, είναι ένας ευαισθητοποιητής ασβεστίου, ανοίγει τους διαύλους καλίου που εξαρτώνται από το ATP κι ενισχύει την καρδιακή συσταλτικότητα μέσω θετικής ινότροπης και συστηματικής αγγειοδιασταλτικής

δράσης, και αντίθετα με τη δοβουταμίνη, δεν αυξάνει τις μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε οξυγόνο. Ενδείκνυται, για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με επηρεασμένη τη λειτουργία της αριστεράς κοιλίας [43,89,65]. Στην θεραπεία των βαρέως πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ, η λεβοσιμεντάνη έχει κυρίως χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής μετεγχειρητικά, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση καρδιάς [109,111], καθώς επίσης και στην αποδέσμευση από εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης (ECMO) [130]. Όσον αφορά ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και δυσκολία στην αποδέσμευση από το μηχανικό αερισμό υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση της [131,134,98].

### **ΥΠΟΘΕΣΗ-ΣΚΟΠΟΣ**

Κάναμε την υπόθεση ότι η λεβοσιμεντάνη θα μπορούσε να διευκολύνει τη διαδικασία της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, οι οποίοι απέτυχαν επανειλημμένα στις προσπάθειες της αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό. Για αυτό το σκοπό, μελετήσαμε την αποτελεσματικότητα της λεβοσιμεντάνης σε αυτούς τους ασθενείς με παρακολούθηση της φαρμακευτικής της δράσης με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (ΤΤΕ).

### **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Πρόκειται για μία προοπτική κλινική μελέτη η οποία διεξήχθη στην Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και στην Στεφανιαία Μονάδα της Καρδιολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου 'ο Ευαγγελισμός', ενός τριτοβάθμιου ιατρικού ιδρύματος. Η μελέτη έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου (αριθμός πρωτοκόλου 67/6. 3 . 12) και ελήφθη συναίνεση από κάθε ασθενή ή από στενό συγγενή του ασθενούς.

#### *Ασθενείς*

Βαρέως πάσχοντες ασθενείς, με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας διαφόρων αιτιολογιών, οι οποίοι παρουσίαζαν δύσκολη ή παρατεταμένη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα και οι οποίοι έπασχαν από συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, η οποία ορίστηκε σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία σαν κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας λιγότερο από 50% [135], θεωρήθηκαν κατάλληλοι υποψήφιοι για την μελέτη.

Η δύσκολη αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό ορίστηκε σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες ( 1 ), δηλαδή, όταν απαιτούνταν περισσότερες από 3 αποτυχημένες δοκιμασίες αυτόματης αναπνοής (spontaneous breathing trial, SBT) σε χρονικό διάστημα 7 ημερών και ως παρατεταμένη, η αποδέσμευση που απαιτεί περισσότερες από 3 προσπάθειες ή για περισσότερο από 7 ημέρες [1]. Όλοι οι ασθενείς ήταν υπό διουρητική και άλλη ενδεικνυόμενη θεραπεία για την υπάρχουσα καρδιακή δυσλειτουργία από τους θεράποντες ιατρούς τους.

**Κριτήρια αποκλεισμού** ήταν : ακαταλληλότητα για υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, π.χ. πτωχό ακουστικό παράθυρο, καρδιακή συχνότητα με παλμούς περισσότερους από 110 /λεπτό ή μη φλεβοκομβικός ρυθμός, ανωμαλίες κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, βηματοδοτικός ρυθμός, σημαντικές βαλβιδοπάθειες που μπορεί να παρεμβαίνουν στις μετρήσεις Doppler [136], και η απουσία αρτηριακής γραμμής ή ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα στην έσω σφαγίτιδα ή στην υποκλείδια φλέβα.

#### **Αναπνευστικές παράμετροι**

Ο αερισμός στο λεπτό (  $VE$  ), μετρήθηκε 2 λεπτά μετά την αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα με βαθμονομημένο σπιρόμετρο Wright (nSpire Health Ltd ,UK ), μέσω του ενδοτραχειακού σωλήνα. Ο μέσος αναπνεόμενος όγκος ( $V_T$ ) υπολογίστηκε διαιρώντας τον κατά λεπτό αερισμό ( $VE$ ) με την αναπνευστική συχνότητα (frequency,  $f$ ). Ακολούθως υπολογίστηκε ο λόγος της αναπνευστικής συχνότητας προς τον αναπνεόμενο όγκο ( $f / V_T$ ) [9]. Η μέγιστη εισπνευστική πίεση (maximum inspiratory pressure, MIP) μετρήθηκε ως η μέγιστη αρνητική πίεση των αεραγωγών κατά τη διάρκεια περιόδου 20 δευτερολέπτων χρησιμοποιώντας μονόδρομη βαλβίδα όπως έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία[137].

#### **Αιμοδυναμικές παράμετροι και ανταλλαγή αερίων**

Η αρτηριακή πίεση παρακολουθείτο συνεχώς με επεμβατική μέθοδο μέσω της αρτηριακής γραμμής που είχε ήδη ο ασθενής από τους θεράποντες ιατρούς του. Επίσης υπήρχε συνεχής παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας, του αριθμού των αναπνοών και του κορεσμού αιμοσφαιρίνης αρτηριακού αίματος με παλμικό οξύμετρο ( $SpO_2$ ). Για τις μετρήσεις ανταλλαγής αερίων, οι μερικές πιέσεις του οξυγόνου ( $PaO_2$ ), του διοξειδίου του άνθρακα ( $PaCO_2$ ), το PH και ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο ( $SaO_2$ ), προσδιορίστηκαν από δείγματα αίματος από την

αρτηριακή γραμμή και επίσης ταυτόχρονα από λήψη αίματος από την έσω σφαγίτιδα ή την υποκλείδια φλέβα για την μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του οξυγόνου του κεντρικού φλεβικού αίματος ( $ScvO_2$ ), που χρησιμοποιήθηκε σαν υποκατάστατο για τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης του οξυγόνου του μικτού φλεβικού αίματος. Η ανάλυση των δειγμάτων γίνονταν άμεσα (ABL 600 ; Radiometer Medical Aps, Bronshoi, Denmark).

### **Διαθωρακική υπερηχογραφική μελέτη καρδιάς ( TTE)**

Δύο διαστάσεων (2D) και Doppler διαθωρακικός υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος, πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς της μελέτης . Η υπερηχογραφική μελέτη καρδιάς περιελάμβανε, την εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας και την ποσοτικοποίηση της αριστερής κοιλότητας. Το μέγεθος της αριστεράς κοιλίας και η λειτουργία της υπολογίστηκαν σύμφωνα με τις συστάσεις της American Society of Echocardiography και της European Association of Cardiovascular Imaging [138,139]. Ειδικότερα, το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας τη τροποποιημένη μέθοδο Simpson' s από την κορυφαία λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων.

Ο προσδιορισμός της διαστολικής λειτουργίας πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις φασματικές ροές Doppler [138]. Το παλμικό Doppler, προερχόμενο από τις ταχύτητες διαμυροειδικής ροής, ελήφθησαν από την κορυφαία λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων, με το δείγμα αίματος να τοποθετείται στο επίπεδο των γλωχίνων της μιτροειδούς βαλβίδας κατά τη διάρκεια της μέγιστης διάνοιξης στη διαστολή. Οι κύριες μετρήσεις της διαστολικής λειτουργίας περιελάμβαναν την πρώιμη διαμυροειδική διαστολική πλήρωση ( E – κύμα στην πρώιμη διαστολή ) και την όψιμη πλήρωση ( A – κύμα στην όψιμη διαστολή ) και τον μιτροειδικό λόγο E / A (ταχύτητα του E κύματος διαιρείται με την ταχύτητα του A κύματος ). Ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E επίσης μετρήθηκε ( DT ). Η καταγραφή του ιστικού Doppler TDI, μετρήθηκε με το δείγμα όγκου να τοποθετείται στα πλάγια του μιτροειδικού δακτυλίου. Από την απεικόνιση του ιστικού Doppler, η μιτροειδική ταχύτητα ( $e'$ ), υπολογίστηκε με το δείγμα όγκου να τοποθετείται στο πλάγιο τοίχωμα του μιτροειδικού δακτυλίου. Ο λόγος της ταχύτητας της πρώιμης διαστολικής ροής της ΑΚ προς την ταχύτητα του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου ( $E / e'$ ), υπολογίστηκε για την εκτίμηση της πίεσης πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας.

Η καταγραφή των σημάτων Doppler γινόταν παράλληλα με την καταγραφή του ΗΚΓ και την κυματομορφή του αναπνευστικού κύκλου. Όταν ο ασθενής ήταν υπό μηχανικό αερισμό οι μετρήσεις γίνονταν στην τελοεκπνευστική φάση, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση των θετικών ενδοθωρακικών πιέσεων στην καρδιακή λειτουργία και για να ληφθούν όλες οι μετρήσεις στην ίδια φάση του αναπνευστικού κύκλου. Χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος τριών τελοεκπνευστικών κύκλων.

Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τις βασικές κατευθυντήριες συστάσεις της Αμερικάνικης Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας [138]. Αναλυτικά η κατάταξη της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας σε φυσιολογική ή βαθμού I, II ή III έγινε ως εξής:

Βαθμού 0 ή Grade 0 (φυσιολογική διαστολική λειτουργία): αν septal  $e' \geq 8$  cm/s, E/A > 1, and DTE < 200 ms

Βαθμού ή Grade I (ήπια διαστολική δυσλειτουργία, αν E/A < 0.8, DTE > 200 ms, διαφραγματική ή septal  $e' < 8$  cm/s and septal E/e' < 8

Βαθμού ή Grade II (μέτρια διαστολική δυσλειτουργία): αν E/A 0.8 - 1.5 (ψευδοφυσιολογική), septal E/e' 9 – 15 and  $e' < 8$  cm/s

Βαθμού ή Grade III (σοβαρή διαστολική δυσλειτουργία ή περιοριστική πλήρωση): αν E/A > 2, DTE < 160 ms και septal E/e' > 1

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε έχοντες φυσιολογική διαστολική λειτουργία και σε εκείνους που είχαν grade I, grade II, ή grade III διαστολική δυσλειτουργία.

Για όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν δύο υπερηχοτομογραφικά μηχανήματα (Vivid 3 και 7, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA).

### **Πρωτόκολο Μελέτης**

Πριν την έναρξη της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής (SBT), όλοι οι ασθενείς ευρίσκονταν υπό μηχανικό αερισμό (Macket Servo I ventilator, Macket, Sweden), σε μοντέλο υποβοηθούμενου ελέγχου της αναπνοής (assist controlled) με τις ρυθμίσεις του αναπνευστήρα τοποθετημένες από τους θεράποντες γιατρούς. Για κάθε ασθενή που συμμετείχε στη μελέτη καταγράφονταν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις καθώς και το ισοζύγιο υγρών κατά το τελευταίο 48ωρο προ της έναρξης των μετρήσεων

Ακολούθως οι ασθενείς υποβάλλονταν σε δοκιμασία αυτόματης αναπνοής (spontaneous breathing trial, SBT) μέσω T – piece, η οποία ονομάστηκε «πρώτη

δοκιμασία αποδέσμευσης». Η δοκιμασία αποδέσμευσης διαρκούσε για 2 ώρες, εκτός εάν οι ασθενείς πληρούσαν κάποιο από τα κριτήρια για αποτυχία της δοκιμασίας τα οποία ήταν τα ακόλουθα σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [1]:

- ταχύπνοια ( συχνότητα αναπνοών περισσότερες από 35 το λεπτό ),
- SpO<sub>2</sub> λιγότερο από 90 %,
- ταχυκαρδία ( καρδιακή συχνότητα μεγαλύτερη από 120 ανά λεπτό ),  
ή μεταβολή στον καρδιακό ρυθμό περισσότερο από 20%,
- συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 180 έως 200 mm Hg,
- αρρυθμίες,
- χρήση επικουρικών μυών,
- εφίδρωση, και εμφάνιση ή επιδείνωση της δυσφορίας

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια, επανασυνδέονταν στον αναπνευστήρα και η δοκιμασία αυτόματης αναπνοής SBT ορίζονταν ως αποτυχία, ενώ η ικανότητα του ασθενούς να παραμένει απαλλαγμένος από αυτά τα κριτήρια έως το τέλος της δοκιμασίας ορίζονταν ως επιτυχημένη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής SBT και ακολουθούσε αποσωλήνωση του ασθενούς.

Αιμοδυναμικές παράμετροι και αέρια αίματος καταγράφονταν αμέσως πριν την αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα και στο τέλος της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής SBT. Διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιούνταν στις ίδιες χρονικές στιγμές από καρδιολόγους, οι οποίοι ήταν μέλη της ερευνητικής ομάδας και οι οποίοι δεν ανήκαν στους θεράποντες του ασθενούς. Η απόφαση για την αποσωλήνωση ή επανασύνδεση στον μηχανικό αερισμό λαμβάνονταν από τους γιατρούς που ήταν υπεύθυνοι για τους ασθενείς, οι οποίοι δεν γνώριζαν τα αποτελέσματα της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης, ενώ οι τιμές των αερίων αίματος και οι συνήθεις αναπνευστικές μετρήσεις ήταν διαθέσιμες σε αυτούς.

Ακολούθως, οι ασθενείς που απέτυχαν στην πρώτη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής SBT, ελάμβαναν θεραπευτικά λεβοσιμεντάνη ( Simdax 2.5 mg /ml ,Orion Pharma ), σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση για 24 ώρες ή και περισσότερες, σε τιλοποιημένη δόση 0.1-0.2 μg /kg /min, ανάλογα με αιμοδυναμική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Δόση φόρτισης δεν χορηγήθηκε για να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο της αγγειοδιαστολής και πιθανής πτώσης της αρτηριακής πίεσης.

Κατά την χρονική περίοδο της χορήγησης λεβοσιμεντάνης καμία άλλη προσπάθεια αποσύνδεσης από τον αναπνευστήρα δεν επιχειρήθηκε αυτή την περίοδο και καμία άλλη φαρμακευτική αγωγή δεν προστέθηκε στη θεραπεία .

Εντός των επόμενων 24 ωρών μετά από τη λήξη της χορήγησης λεβοσιμεντάνης έγινε μία νέα δοκιμασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Η επανάληψη αυτή της δοκιμασίας αποδέσμευσης έγινε με την ίδια παρακολούθηση και υπερηχογραφική μελέτη καρδιάς, όπως ακριβώς και η πρώτη, και ονομάστηκε «δεύτερη δοκιμασία αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό».

### **Στατιστική ανάλυση**

Συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση  $\pm$  τυπική απόκλιση ή εύρος (μέση τιμή) για έντονη διανομές , και κατηγορικές μεταβλητές σαν ποσοστά. Συγκρίναμε τις βασικές μεταβλητές των ασθενών που απέτυχαν στην πρώτη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής SBT, με τις μεταβλητές των ασθενών οι οποίοι συμπλήρωσαν επιτυχώς τη δοκιμασία, χρησιμοποιώντας τα ανεξάρτητα δείγματα t-test , Mann- Whitney U test , ή το Fisher 's exact test σαν κατάλληλα. Συγκρίναμε τις μετρήσεις στην ομάδα που έλαβε λεβοσιμεντάνη στο τέλος της πρώτης δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής SBT με αυτούς στο τέλος της δεύτερης δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής SBT χρησιμοποιώντας το paired t-test. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τα IBM SPSS version 20.

### **Αποτελέσματα**

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν αρχικά δεκαεννέα ασθενείς (μέση ηλικία  $73 \pm 8$  έτη, 12 άνδρες). Η διάγνωση εισαγωγής ήταν χειρουργική σε 6 και παθολογική στους υπόλοιπους 13 ασθενείς. Οι ασθενείς ευρίσκονταν υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής για χρονικό διάστημα 11 ημερών (μέση τιμή, εύρος 7 - 56 ημέρες) και είχαν δύσκολη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα με επαναλαμβανόμενες αποτυχημένες δοκιμασίες αποδέσμευσης.

Κατά τη διάρκεια της «πρώτης» δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής SBT, 8 ασθενείς ανέχτηκαν την δοκιμασία με επιτυχία και αποσωληνώθηκαν. Οι υπόλοιποι 11 ασθενείς, πληρούσαν τα κριτήρια για αποτυχία και επανασυνδέθηκαν στον αναπνευστήρα.

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των 19 ασθενών της μελέτης.



**Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά όλων των ασθενών της μελέτης**

	No ασθενους	φύλο	ηλικία	Ημερες υπό μηχανική αναπνοή	No τραχειοσωλήνα#	Διάγνωση	εκβαση
Επιτυχόντες στην 1 <sup>η</sup> δοκιμασία αποδέσμευσης*	1	A	74	11	7	Γαγγραινώδης χολοκυστίτιδα	Επιβίωση
	2	A	79	9	8,5	Χειρουργ/σα οξεία χολοκυστίτιδα	Επιβίωση
	3	Θ	80	10	7,5	ΟΠΟ-Ανακοπή	
	4	A	63	7	8	ΟΠΟ-οξέωση	Επιβίωση
	5	A	79	11	8,5	Guillain-Barre	Θάνατος
	6	Θ	75	22	8	Αδυναμία	Επιβίωση
	7	A	62	10	7,5	Εμπύρετο- ουδετεροπενία	Θάνατος
	8	A	83	5	7	Ειλεός-ανακοπή	Επιβίωση
Αποτυχόντες στην 1 <sup>η</sup> δοκιμασία αποδέσμευσης*	9	A	61	58	8 TRAX/MIA	ΑΕΕ	Επιβίωση
	10	A	67	5	8	Κολεκτομή	Επιβίωση
	11	A	61	16	8 TRAX/MIA	Δύσπνοια-DVT	Επιβίωση
	12	Θ	81	14	7	ΟΠΟ	
	13	Θ	78	43	8 TRAX/MIA	CABG - AA	Θάνατος
	14	Θ	76	50	9 TRAX/MIA	ΟΠΟ- ανακοπή	

	15	A	79	4	8	Λοίμωξη αναπν/κου-ΧΑΠ	
	16	A	61	52	9 ΤΡΑΧ/ΜΙΑ	Δύσπνοια-ανακοπή	Θάνατος
	17	Θ	79	3	7	Κάταγμα ισχίου	
	18	A	66	20	8,5 ΤΡΑΧ/ΜΙΑ	CABG	Επιβίωση
	19	A	84	5	7,5	Πυόνεφρος/ανακοπή	Επιβίωση

\* από την ένταξη των ασθενών στη μελέτη, # εσωτερική διάμετρος τραχειοσωλήνα

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών σύμφωνα με την έκβαση της πρώτης δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής φαίνονται στον Πίνακα 2.

Οι υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις φαίνονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 2** Τα χαρακτηριστικά των ασθενών σύμφωνα με την έκβαση της πρώτης δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής

	First SBT (n=19)		<i>p-value</i>
	Successful (n=8)	Failed (n=11)	
Age (years)	74 ± 8	72 ± 9	0.6
Females (%)	2 (25)	4 (36)	0.9
MIP (cmH <sub>2</sub> O)	-46 ± (-13)	-32 ± (-10)	0.02
Troponin (pg/ml)*	432 ± 576	217 ± 268	0.36
NT-proBNP (pg/ml)*	1564 ± 862	7515 ± 13643	0.36
Systolic BP (mmHg)*	129 ± 25	123 ± 18	0.57
Diastolic BP (mmHg)*	63 ± 15	60 ± 15	0.59
Heart rate (bpm)*	91 ± 18	83 ± 15	0.31
SaO <sub>2</sub> (%)*	99 ± 1	98 ± 1	0.69
PaO <sub>2</sub> (mmHg)*	125 ± 26	132 ± 40	0.68

PaCO <sub>2</sub> (mmHg)*	36 ± 5	38 ± 10	0.63
pH*	7.41 ± 0.02	7.42 ± 0.04	0.69
ScvO <sub>2</sub> (%)*	66 ± 8	66 ± 7	0.9
Hct (%)	25.7 ± 3.7	28.8 ± 4.3	0.1
48-hour fluid balance (mL)*	371 ± 1134	618 ± 1646	0.72

<i>Comorbidities</i>			
Ischemic heart disease, n (%)	4 (50)	9 (81)	0.32
Heart failure, n (%)	4 (50)	11 (100)	0.02
Hypertension, n (%)	7 (88)	11 (100)	0.42
Atrial fibrillation, n (%)	3 (38)	2 (18)	0.62
Diabetes mellitus, n (%)	3 (38)	4 (36)	0.90
Chronic kidney disease, n (%)	3 (35)	5 (45)	0.90
COPD, n (%)	2 (25)	3 (27)	0.90

SBT, spontaneous breathing trial; MIP, maximum inspiratory pressure; BP, blood pressure; NT-proBNP, N-terminal probrain natriuretic peptide; bpm, beats per minute; SaO<sub>2</sub> arterial oxygen saturation PO<sub>2</sub>, arterial oxygen tension; PaCO<sub>2</sub> arterial carbon dioxide tension; pH, arterial pH; ScvO<sub>2</sub>, central venous oxygen saturation; Hct, haematocrit; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; (\*), before the start of the first SBT

**Πίνακας 3.** Υπερηχογραφικές μετρήσεις πριν από την έναρξη της πρώτης δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό (first spontaneous breathing trial) ανάλογα με την έκβαση της δοκιμασίας

	First spontaneous breathing trial		<i>p-value</i>
	Successful (n=8)	Failed (n=11)	
LV ejection fraction (%)	40 ± 15	30 ± 4	0.08
E velocity (cm/s)	80 ± 15	86 ± 34	0.66
A velocity (cm/s)	79 ± 45	74 ± 24	0.79
Deceleration Time (s)	214 ± 60	234 ± 66	0.51
e' velocity (cm/s)	7 ± 1	8 ± 2	0.31
E/e' ratio	11.20 ± 2.32	10.51 ± 3.18	0.61
E/A ratio	1.33 ± 0.79	1.14 ± 0.76	0.64
Diastolic dysfunction			
Grade I	2	1	0.48
Grade II	4	9	
Grade III	2	2	

Συγκρινόμενοι με αυτούς που αποδεσμεύτηκαν από την μηχανική αναπνοή επιτυχώς, οι ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν είχαν σημαντικά χειρότερες τιμές MIP [-32 +/- (10) vs. -46 +/- (-13) cm H<sub>2</sub>O αντίστοιχα, p=0.02]. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους ανταλλαγής των αερίων αίματος ανάμεσα στις δύο ομάδες. Και στις δύο ομάδες οι βασικές τιμές του ScvO<sub>2</sub> μετρήθηκαν στα κατώτερα επίπεδα της φυσιολογικής τιμής ( 66 ± 8 και 66 ± 7 % αντίστοιχα ). Επίσης οι τιμές proBNP εμφάνισαν μεγαλύτερη μεταβλητότητα στην ομάδα με την αποτυχημένη δοκιμασία.

Οι συν-νοσηρότητες, ήταν ομοιόμορφα κατανεμημένες με σημαντική εξαίρεση την προ-εισαγωγής διάγνωση της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, την οποία είχαν και οι 11 ασθενείς στην ομάδα που απέτυχε. Αντιθέτως, μεταξύ των 8 ασθενών οι οποίοι αποσωληνώθηκαν επιτυχώς, μόνο οι 4 ( 50 % ) είχαν προ υπάρχουσα διάγνωση συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας (πριν την τρέχουσα εισαγωγή τους) ( Πίνακας 2 ). Οι υπόλοιποι 4 ασθενείς, παρότι δεν είχαν γνωστό ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, διαγνώστηκαν στην μονάδα εντατικής θεραπείας με συστολική δυσλειτουργία, πιθανώς αναδειχθείσα εν μέσω των συνθηκών της βαρείας νόσου και των πολλαπλών συν νοσηροτήτων.

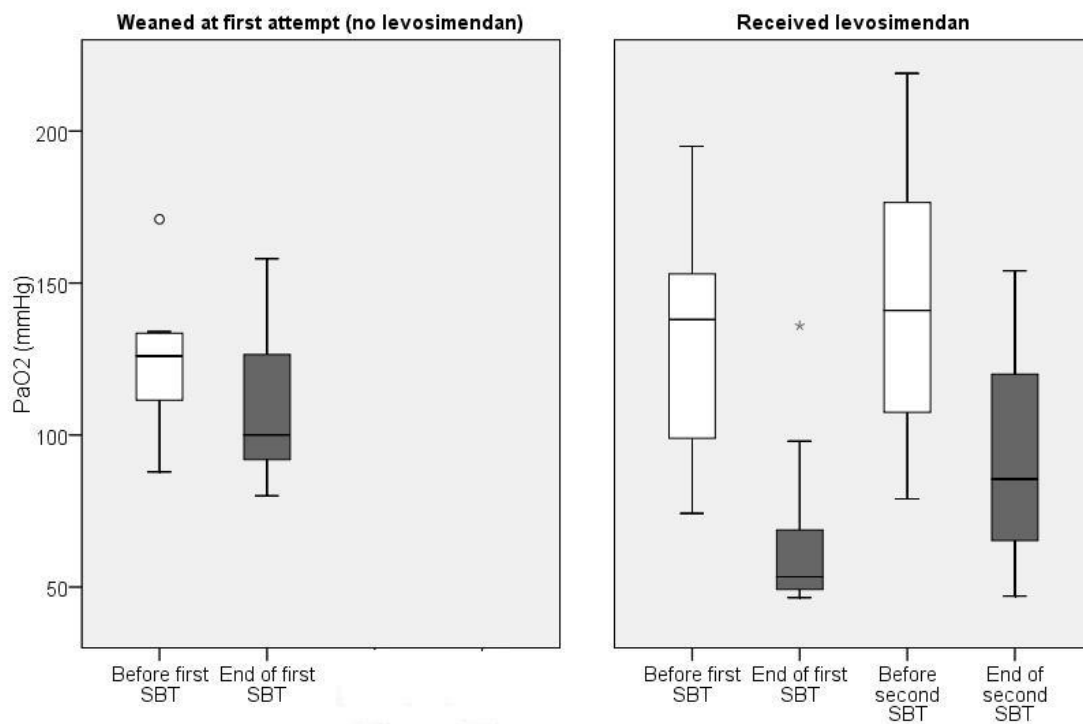
Η συστολική λειτουργία δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες, παρά το γεγονός ότι υπήρχε μια τάση για χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας στην ομάδα ασθενών που απέτυχαν να αποδεσμευτούν από τον αναπνευστήρα. Επιπλέον, πέραν της συστολικής δυσλειτουργίας, όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν σε κάποιο βαθμό διαστολική δυσλειτουργία ( Πίνακας 3 ).

Μεταξύ των 11 ασθενών, οι οποίοι απέτυχαν να αποδεσμευθούν από τον αναπνευστήρα στην «πρώτη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής SBT» και έλαβαν λεβοσιμεντάνη, οι 9 αποσωληνώθηκαν επιτυχώς μετά τη «δεύτερη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής, SBT». Οι εναπομείναντες 2 ασθενείς, ένας με κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας 32% και ο δεύτερος με κλάσμα εξώθησης 36%, και οι δύο με διαστολική δυσλειτουργία grade II, απέτυχαν και στη δεύτερη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής SBT.

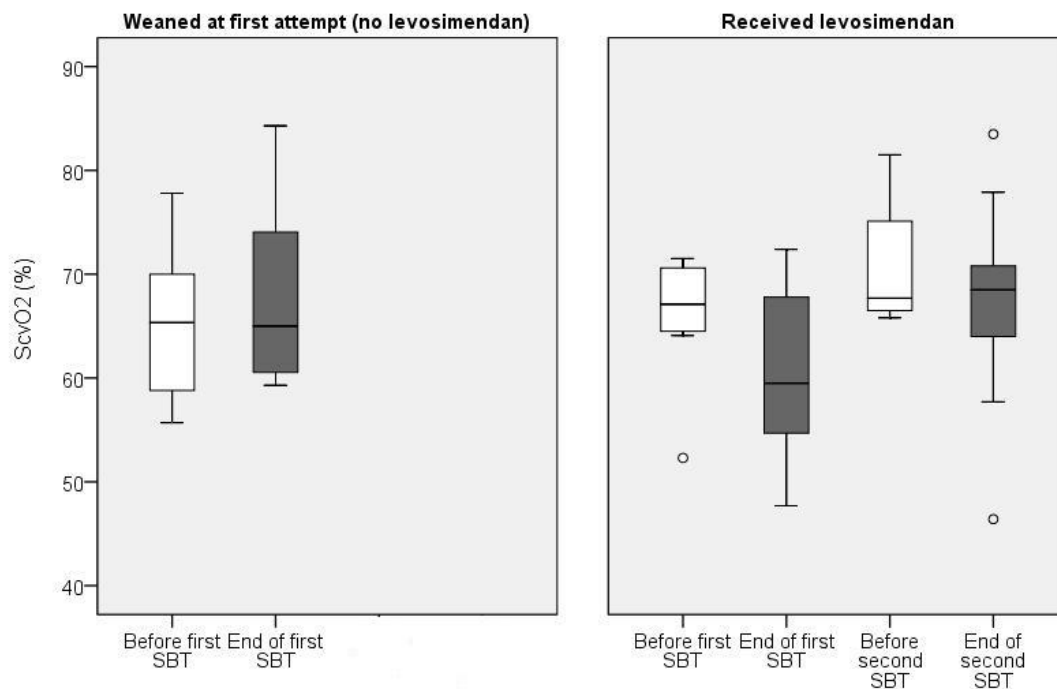
Σε αυτή την υπο-ομάδα των 11 ασθενών, οι οποίοι έλαβαν φαρμακευτική υποστήριξη με λεβοσιμεντάνη, η αναπνευστική συχνότητα f ήταν 33 ± 8 και 25 ± 6 αναπνοές / λεπτό στην πρώτη και δεύτερη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής αντίστοιχα ( p=0.04). Επίσης, ο δείκτης f/ V<sub>T</sub> ο οποίος μετρήθηκε στο δεύτερο λεπτό της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής μειώθηκε από 94 ± 24 στην «πρώτη δοκιμασία SBT», σε 69 ± 26 στον ίδιο χρόνο της «δεύτερης δοκιμασίας SBT» (p < 0.05). Η

μερική πίεση του οξυγόνου αρτηριακού αίματος PaO<sub>2</sub> βελτιώθηκε από  $67 \pm 28$  mmHg στο τέλος της «πρώτης δοκιμασίας SBT» σε  $93 \pm 34$  mmHg στο τέλος της δεύτερης δοκιμασίας, SBT»,  $p=0.03$  (Εικόνα 1α). Η τιμή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο του κεντρικού φλεβικού αίματος ScvO<sub>2</sub> μειώθηκε κατά 6 ποσοστιαίες μονάδες κατά τη διάρκεια της «πρώτης δοκιμασίας SBT», και, ενώ μειώθηκε επίσης κατά τη διάρκεια της «δεύτερης δοκιμασίας SBT», η μέση μείωση ήταν μόνο 1.8 ποσοστιαίες μονάδες. Σαν αποτέλεσμα, η τιμή του ScvO<sub>2</sub> στο τέλος της «δεύτερης δοκιμασίας SBT» ήταν  $66 \pm 11$  συγκριτικά με την τιμή  $57 \pm 9\%$  που μετρήθηκε στο τέλος της «πρώτης δοκιμασίας SBT» ( $p=0.02$ ), Εικόνα 1β).

**Εικόνα 1α**



Εικόνα 1β



Οι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες στο τέλος και των δύο δοκιμασιών αυτόματης αναπνοής SBT τροποποιήθηκαν μετά τη θεραπεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

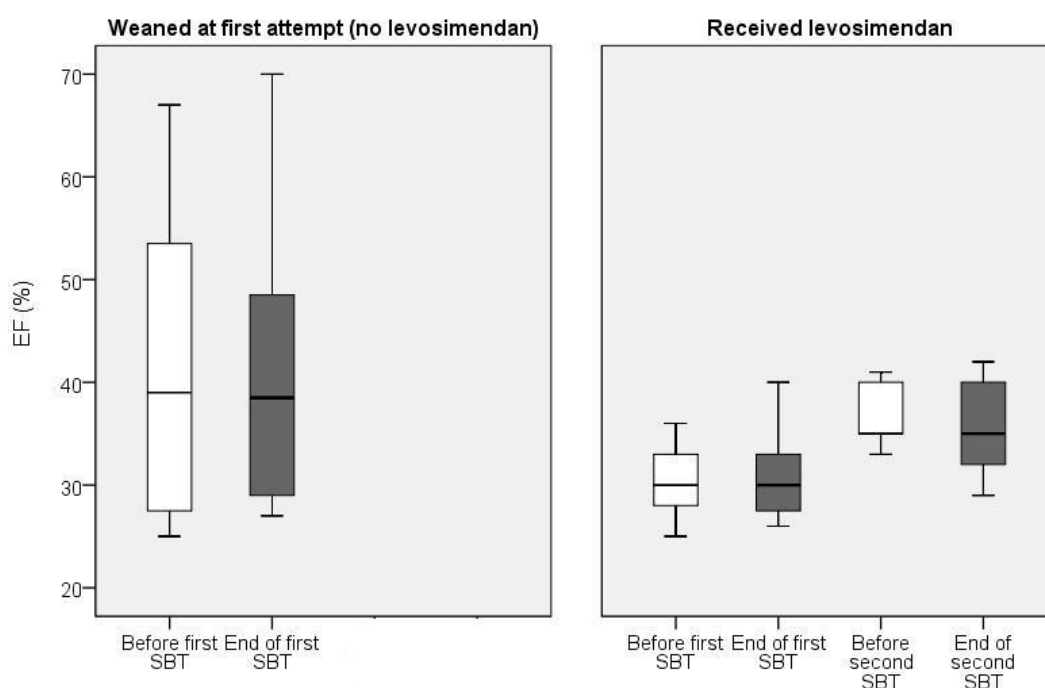
**Πίνακας 4.** Μεταβολές των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών στο τέλος των δύο δοκιμασιών αυτόματης αναπνοής όπως τροποποιήθηκαν μετά τη θεραπεία (πρό και μετά την χορήγηση levosimendan infusion (n=11). Οι διαφορές έχουν υπολογιστεί ως διαφορά μεταξύ δεύτερης – πρώτης δοκιμασίας αποδέσμευσης.

		<i>P-value</i>
Delta Ejection Fraction (%)	4.6 ± 4.9	0.01
Delta E velocity (cm/s)	-2.0 ± 1.9	0.65
Delta A velocity (cm/s)	9.0 ± 2.2	0.27
Delta Deceleration time (ms)	21.4 ± 34.4	0.08
Delta e' velocity (cm/s)	2 ± 2	0.02
Delta E/e' ratio	-2.90 ± 3.34	0.01

Delta E/A ratio	-0.27 ± 0.59	0.24
-----------------	--------------	------

Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας αυξήθηκε από 30% σε 36% ( $p=0.01$ ) μεταξύ πρώτης και δεύτερης δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό, SBT, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.

**Εικόνα 2.**



Το σήμα της ταχύτητας  $e'$  επίσης αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο δοκιμασιών αυτόματης αναπνοής (SBT) από 7 σε 9 cm/s, ( $p=0.02$ ), **Εικόνα 3α**).

Στην **Εικόνα 3β** παρουσιάζονται οι μεταβολές του λόγου  $E/e'$  σε όλους τους ασθενείς. Κατά την διάρκεια της πρώτης δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα στους 11 ασθενείς που απέτυχαν ο λόγος  $E/e'$  αυξήθηκε από 10.5 σε 12.9 (μέση τιμή και στις δύο μετρήσεις) ενώ παρέμεινε σταθερός καθ' όλη τη διάρκεια της δεύτερης δοκιμασίας αποδέσμευσης (δηλαδή μετά την χορήγηση λεβοσιμεντάνης). Παρατηρήθηκε μία σημαντική, με μία στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών  $E/e'$  στο τέλος της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής : από  $12.8 \pm$

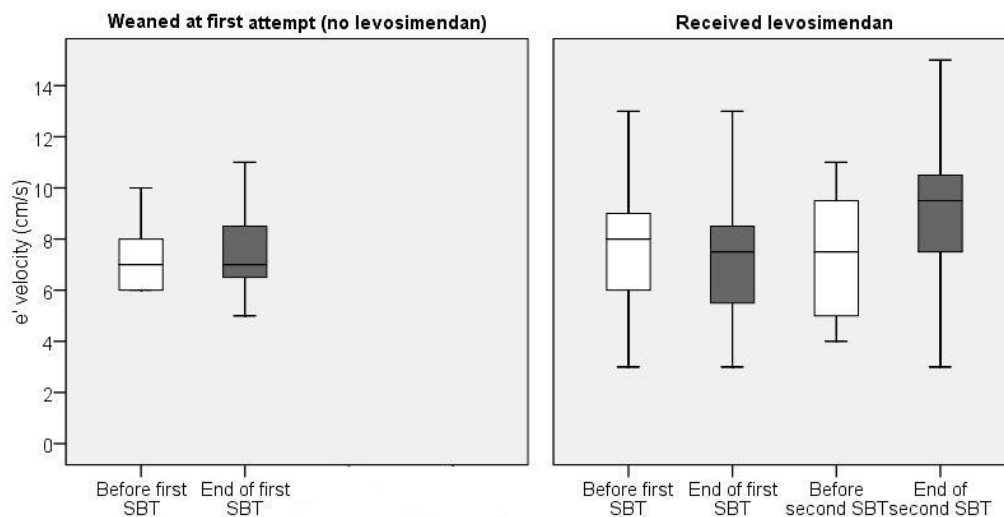


5.3 στο τέλος της «πρώτης» δοκιμασίας σε  $9.9 \pm 4.1$  στο τέλος της «δεύτερης» δοκιμασίας ( $p=0.01$ ). Η συμπεριφορά του λόγου  $E/e'$  κατά τη διάρκεια της δεύτερης δοκιμασίας ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στην ομάδα που πέτυχε στην πρώτη δοκιμασία αποδέσμευσης, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3β.

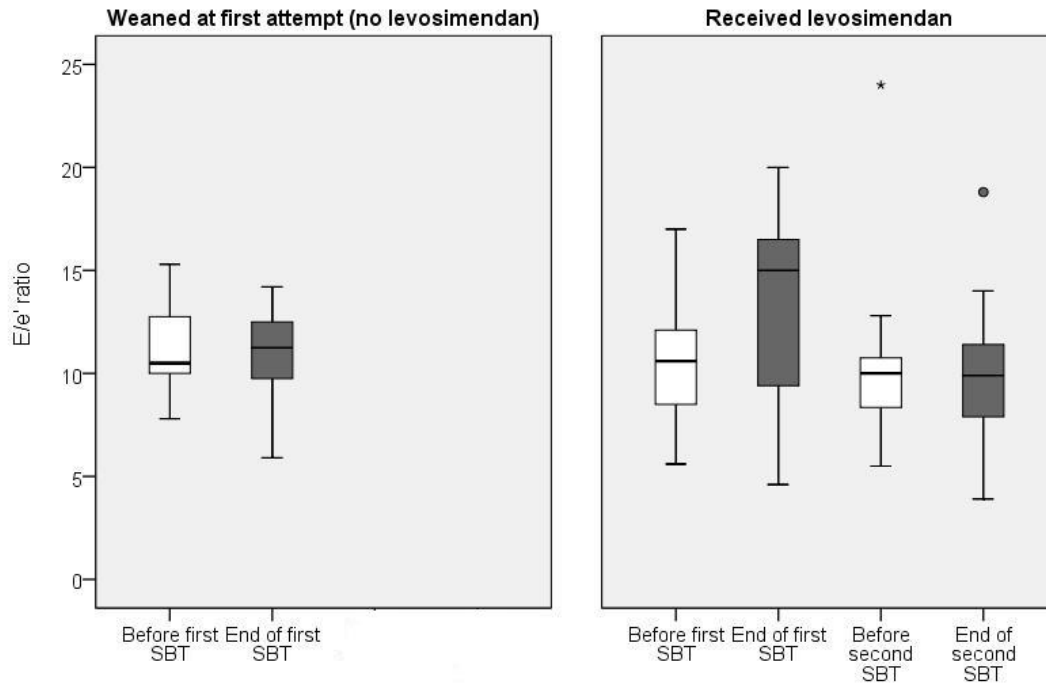
Ο λόγος  $E/A$  παρέμεινε περισσότερο ή λιγότερο σταθερός κατά τη διάρκεια και των δύο SBT, με μια μέση τιμή 1.29 στο τέλος της πρώτης και 0.89 στο τέλος της δεύτερης SBT, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3γ.

Τέλος, ο χρόνος επιβράδυνσης (DT) στο τέλος της δεύτερης δοκιμασίας αποδέσμευσης παρουσίασε μέτρια αύξηση  $197 \pm 22$  ms από  $176 \pm 33$  ms στην πρώτη SBT ( $p=0.08$ ) όπως φαίνεται στην Εικόνα 3δ.

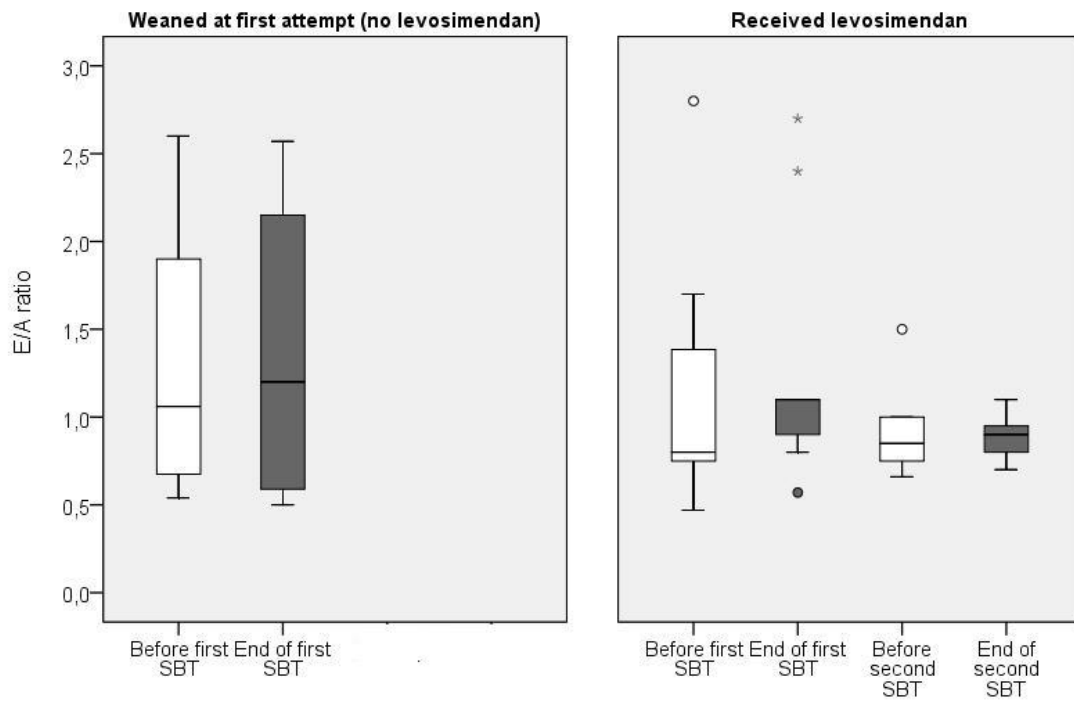
**Εικόνα 3α.**



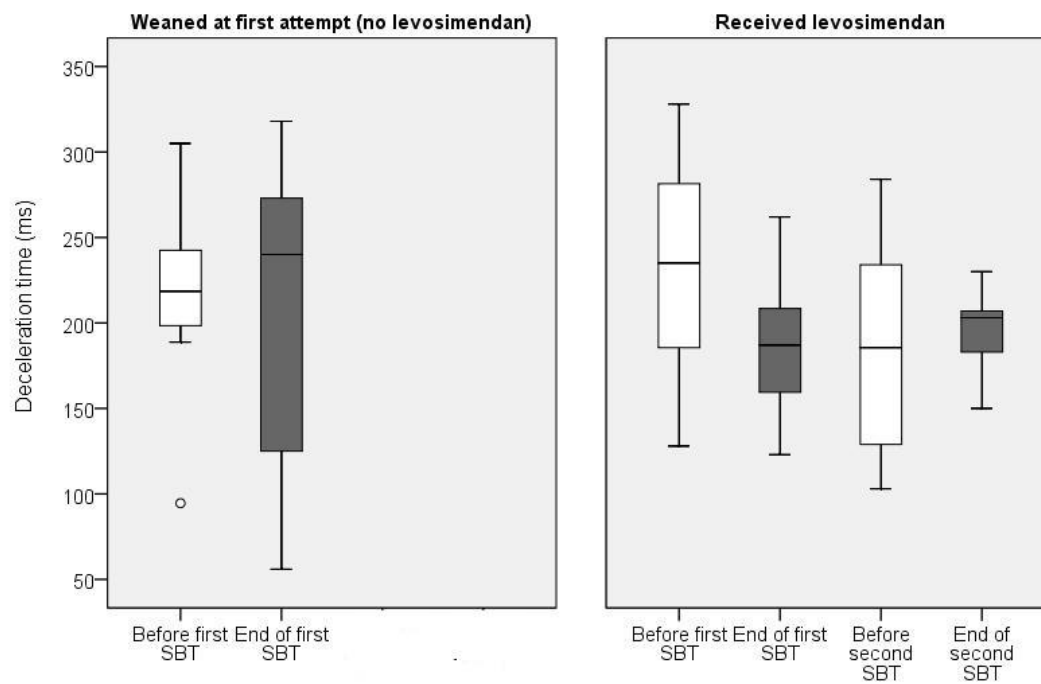
**Εικόνα 3β.**



Εικόνα 3γ.



εικόνα 3δ.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη εξέτασε τα αποτελέσματα της λεβοσιμεντάνης όσον αφορά την απόδοση της αριστεράς κοιλίας και την έκβαση της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και δύσκολη ή παρατεταμένη αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό. Τα κυριώτερα ευρήματα είναι τα ακόλουθα : Η χορήγηση λεβοσιμεντάνης οδήγησε σε :

- (i) σημαντική αύξηση στο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας,
- (ii ) διατήρηση σταθερού του λόγου  $E/e'$  κατά τη διάρκεια της δεύτερης δοκιμασίας αποδέσμευσης (μετά την χορήγηση λεβοσιμεντάνης), σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα από αυτά κατά τη διάρκεια της πρώτης δοκιμασίας αποδέσμευσης.
- (iii) σημαντική αύξηση της τιμής της ταχύτητας  $e$  στη χρονική στιγμή του τέλους της δεύτερης δοκιμασίας σε σύγκριση με την αντίστοιχη χρονική στιγμή της πρώτης δοκιμασίας αποδέσμευσης.
- (iv) επιτυχής αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα σε 9 από τους 11 ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική υποστήριξη με λεβοσιμεντάνη.

Ειδικότερα:

### *Επίδραση της λεβοσιμεντάνης στην συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας*

Η συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για αποτυχία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα [39,64,44]. Στην αρχή της πρώτης δοκιμασίας αποδέσμευσης οι ασθενείς που απέτυχαν, συγκρινόμενοι με εκείνους που αποσωληνώθηκαν επιτυχώς, παρουσίασαν κατά την έναρξη ένα χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ακολούθως, οι ασθενείς που απέτυχαν να αποσωληνωθούν και οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν λεβοσιμεντάνη, παρουσίασαν μια σημαντική αύξηση στο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας στη δεύτερη δοκιμασία αποδέσμευσης καταδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο ένα ευεργετικό αποτέλεσμα της λεβοσιμεντάνης στη συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας.

### *Επίδραση της λεβοσιμεντάνης στην διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας*

Η προερχόμενη από το ιστικό Doppler παράμετρος, δηλαδή ο λόγος  $E/e'$ , θεωρείται αξιόπιστος έμμεσος δείκτης των πιέσεων πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας [32,141,63,142]. Ως εκ τούτου, η απουσία της αύξησης του λόγου  $E/e'$  κατά τη διάρκεια της δεύτερης δοκιμασίας αποδέσμευσης, υποδεικνύει ότι η λεβοσιμεντάνη αντέστρεψε τις βλαπτικές συνέπειες της μετάβασης από την μηχανική στην

αυτόματη αναπνοή, στις πιέσεις πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας και επομένως εμπόδιζε πιθανή πνευμονική συμφόρηση σε αντίθεση με αυτή που παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια της πρώτης δοκιμασίας. Επιπλέον, η αύξηση στην πρώιμη διαστολική ταχύτητα ( $e'$ ) του μιτροειδικού δακτυλίου κατά τη διάρκεια της δεύτερης δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής, σε αντίθεση με την πρώτη, υποδηλώνει την ενίσχυση της ταχύτητας χαλάρωσης της αριστερής κοιλίας (140). Επομένως, ως σύνολο, η χορήγηση λεβοσιμεντάνης οδήγησε σε βελτίωση και της συστολικής και της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας.

#### *Επίδραση της λεβοσιμεντάνης στις τιμές αερίων αίματος*

Οι ανωτέρω περιγραφείσες υπερηχοκαρδιογραφικές μεταβολές που ακολούθησαν τη χορήγηση λεβοσιμεντάνης, συνοδεύτηκαν από ευεργετική επίδραση στις τιμές των αερίων αίματος και του αρτηριακού και του κεντρικού φλεβικού.

Ειδικότερα παρατηρήθηκε μικρότερου βαθμού μείωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου του αρτηριακού αίματος ( $PaO_2$ ) καθώς και του κορεσμού σε αιμοσφαιρίνη οξυγόνου του κεντρικού φλεβικού αίματος ( $ScvO_2$ ) κατά τη διάρκεια της δεύτερης δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, συγκριτικά με την πρώτη. Αυτή η συγκρατημένη μείωση στους δείκτες της οξυγόνωσης, υποστηρίζει περαιτέρω την παθοφυσιολογική ερμηνεία του υπερηχογραφικού ευρήματος της συγκράτησης στην αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας που προκαλούνται κατά τον απογαλακτισμό, δράση που επέφερε η χορήγηση λεβοσιμεντάνης. Μέσω της δράσης της φαίνεται ότι προστατεύθηκαν οι πνεύμονες από την συμφόρηση η οποία επέρχεται μετά την διακοπή του μηχανικού αερισμού, δηλαδή με την μετάβαση από τις θετικές σε αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις.

#### *Φαρμακευτική δράση της λεβοσιμεντάνης*

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της λεβοσιμεντάνης στους ασθενείς μας, είναι συμβατά με τις φαρμακολογικές ιδιότητες αυτού του ευρέως χρησιμοποιούμενου ευαισθητοποιητή ασβεστίου. Ειδικότερα, η λεβοσιμεντάνη, αυξάνει την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, αυξάνοντας την ευαισθησία του μυοκαρδιακού ιστού στο ασβέστιο και επίσης είναι δυναμικός αγγειοδιασταλτικός παράγων, λόγω της ενεργοποίησης των διαύλων  $K$  που εξαρτώνται από το ATP στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, επιφέροντας μείωση στο μεταφόρτιο της δεξιάς κοιλίας μέσω αγγειοδιαστολής των πνευμονικών αγγείων, καθώς και μειώσεις στο προφόρτιο και μεταφόρτιο της αριστεράς κοιλίας. Επιπλέον, η λεβοσιμεντάνη είχε ευεργετικά αποτελέσματα και στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (142-143). Θα

πρέπει ιδιαίτερος να σημειωθεί ότι μεταξύ των ασθενών με δύσκολη αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό, οι περισσότερες μελέτες με υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των καρδιαγγειακών μεταβολών που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της μετάβασης από τον μηχανικό αερισμό στην αυτόματη αναπνοή, έχουν τονίσει την σπουδαιότητα της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας και όχι μόνο της συστολικής [48,36,50,45,140,144].

*Δημοσιευμένες μελέτες για χρήση λεβοσιμεντάνης στην δύσκολη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα*

Μέχρι τώρα, μόνο δύο μελέτες έχουν αξιολογήσει την δράση της λεβοσιμεντάνης σε ασθενείς μηχανικά αεριζόμενους, οι οποίοι έχουν καρδιαγγειακή δυσλειτουργία και παρουσιάζουν δύσκολη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα [131, 98]. Η πρώτη μελέτη των Sterba et al. [131], αφορά 12 ασθενείς οι οποίοι είχαν κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας λιγότερο από 40% και με δύσκολη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα. Μετα από χορήγηση λεβοσιμεντάνης σε 24-ωρη έγχυση, το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας καθώς και οι παράμετροι της οξυγόνωσης του αρτηριακού αίματος βελτιώθηκαν σημαντικά, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο σε επιτυχή αποσωλήνωση σε 7 από τους 12 ασθενείς.

Η δεύτερη μελέτη η οποία δημοσιεύθηκε από τους Quanes-Besbes και συνεργάτες [98], αξιολόγησε τις βραχυπρόθεσμες αιμοδυναμικές επιδράσεις της λεβοσιμεντάνης, συγκριτικά με τη δοβουταμίνη σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οι οποίοι εμφάνιζαν αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας κατά την διάρκεια δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα.

Η αξιολόγηση της δράσης των δύο φαρμάκων έγινε μελετώντας τις αιμοδυναμικές μεταβολές, με και χωρίς μηχανικό αερισμό, μέσω καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας με καθετήρα Swan Ganz σε 10 ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο. Και τα δύο φάρμακα μείωσαν το μέγεθος αύξησης της πίεσης ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών την οποία ανέπτυσαν κατά την διάρκεια της αυτόματης αναπνοής. Συγκρινόμενη με τη δοβουταμίνη, η λεβοσιμεντάνη οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή στην αύξηση της πίεσης απόφραξης των πνευμονικών τριχοειδών καθώς και της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας κατά την διάρκεια της δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς σε αυτή την μελέτη είχαν κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας εντός φυσιολογικών ορίων.

Πάντως όλοι οι ασθενείς σε αυτήν την μελέτη τελικά αποσωλήνώθηκαν χωρίς την προσθήκη άλλης καρδιολογικής φαρμακευτικής παρέμβασης.

Επιπρόσθετα, η χρήση της λεβοσιμεντάνης συνέβαλλε αποτελεσματικά στην επιτυχή αποσωλήνωση ενός ασθενούς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια μετά από επαναλαμβανόμενες αποτυχημένες προσπάθειες αποσωλήνωσης [134], καθώς επίσης και σε μία άλλη περίπτωση [51].

#### *Πρωτοτυπία της παρούσης μελέτης*

Σύμφωνα με τις γνώσεις μας όσον αφορά την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που κατέδειξε μέσω πλήρους υπερηχογραφικής εκτίμησης, την δράση της λεβοσιμεντάνης στην συστολική και την διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας κατά την διαδικασία αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Καταδεινύοντας τις υπερηχογραφικές μεταβολές έδωσε μια παθοφυσιολογική ερμηνεία για τις ευνοϊκές επιδράσεις της λεβοσιμεντάνης στην έκβαση της διαδικασίας αποδέσμευσης.

#### *Περιορισμοί*

Η παρούσα μελέτη συμπεριέλαβε μια ετερογενή ομάδα (ως προς την αιτιολογία της αναπνευστικής ανεπάρκειας) ασθενών υψηλού κινδύνου για αποτυχία αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό, οι οποίοι έπασχαν από συστολική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας διαφόρου βαρύτητας και σοβαρές συν-νοσηρότητες όπως σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική δυσλειτουργία, και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών στη μελέτη καθώς και η απουσία ομάδας ελέγχου (control group), αποτελούν τους κυριώτερους περιορισμούς της μελέτης που εμποδίζουν την ισχυροποίηση των στοιχείων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της λεβοσιμεντάνης σε αυτή την ειδική κατηγορία ασθενών.

Εν τούτοις, τα στοιχεία είναι επαρκή καθ ότι κάθε ασθενής έχει μελετηθεί 4 φορές: προ και μετά από διακοπή του μηχανικού αερισμού σε δύο συνεχόμενες προσπάθειες αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, την πρώτη φορά χωρίς και την δεύτερη φορά μετά από χορήγηση λεβοσιμεντάνης. Κατ' αυτόν τον τρόπο, κάθε ασθενής θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι χρησίμευσε σαν 'control' του εαυτού του.

Ενας περαιτέρω περιορισμός θα μπορούσε να θεωρηθεί το γεγονός ότι το κύμα s δεν μετρήθηκε έτσι ώστε να εκτιμηθεί η συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας. Εν

τούτοις, για τον σκοπό αυτόν έχει χρησιμοποιηθεί η συνιστώμενη σαν ‘gold standard’ μέθοδος Simson.

### **Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, σε μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και με δύσκολη αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό, η χορήγηση λεβοσιμεντάνης επέφερε ευεργετικά αποτελέσματα στη συστολική και στη διαστολική λειτουργία και πιθανώς μέσω αυτής της δράσης, συνέβαλε στον επιτυχή απογαλακτισμό από τον μηχανικό αερισμό. Αν και πιλοτική αυτή η μελέτη θα μπορούσε να βοηθήσει σε ένα μελλοντικό σχεδιασμό μιας μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης, έτσι ώστε να επιβεβαιωθούν και να ισχυροποιηθούν τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή

Βαρέως πασχοντες ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια οι οποίοι πάσχουν από δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας και ευρίσκονται υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής έχουν υψηλό κίνδυνο για αποτυχία αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό. Υποθέσαμε ότι βελτιστοποίηση της καρδιαγγειακής τους λειτουργίας με φαρμακολογική παρέμβαση θα μπορούσε να διευκολύνει την διαδικασία αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό.

### Ασθενείς και Μέθοδος

Δεκαεννέα μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (κλάσμα εξώθησης  $34 \pm 8\%$ ) οι οποίοι είχαν δυσκολία να αποδεσμευθούν από τον μηχανικό αερισμό μελετήθηκαν με διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς πριν από την έναρξη καθώς και στο τέλος μια δοκιμασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα (SBT), η οποία ονομάστηκε «πρώτο SBT». Σε οκτώ ασθενείς η διαδικασία ήταν επιτυχής και οι ασθενείς αποσωληνώθηκαν. Στους υπολοίπους 11 ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν και ως εκ τούτου επανασυνδέθηκαν στον αναπνευστήρα, χορηγήθηκε λεβοσιμεντάνη σε 24ωρη συνεχή έκχυση και επανεκτιμήθηκαν σε μία δεύτερη δοκιμασία αποδέσμευσης 24 ώρες μετά το τέλος της χορήγησης λεβοσιμεντάνης («δεύτερο SBT»).

### Αποτελέσματα

Μετά από την χορήγηση λεβοσιμεντάνης, το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας αυξήθηκε από  $30 \pm 10$  σε  $36 \pm 3\%$  ( $p=0.01$ ). Η peak  $e'$  velocity στο τέλος της διαδικασίας αποδέσμευσης, αυξήθηκε από 7 σε 9 cm/s ( $p=0.02$ ). Το κλάσμα  $E/e'$  αυξήθηκε από 10.5 σε 12.9 κατά την διάρκεια του «πρώτου SBT», ενώ αυτό παρέμεινε σταθερό στην τιμή 10 κατά την διάρκεια του «δεύτερου SBT» ( $p=0.01$ ). Κατά την διάρκεια του «δεύτερου SBT» η μερική πίεση του αρτηριακού οξυγόνου και του κορεσμού σε οξυγόνο του κεντρικού φλεβικού αίματος αυξήθηκαν σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές στο «πρωτο SBT». ( $93 \pm 34$  έναντι  $67 \pm 28$  mmHg,  $p=0.03$ , και  $66 \pm 11\%$  έναντι  $57 \pm 9\%$ ,  $p=0.02$ , αντίστοιχα). Εννέα από τους 11 ασθενείς επιτυχώς αποδεσμεύτηκαν από τον αναπνευστήρα.

**Συμπεράσματα**

Σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, οι οποίοι ευρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό και αντιμετωπίζουν δύσκολη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα, η χορήγηση λεβοσιμεντάνης βελτιώνει και την συστολική και την διαστολική λειτουργία της αριστεράς και μέσω αυτής της βελτίωσης μπορεί να συνεισφέρει στην επιτυχή αποδέσμευση του ασθενούς από τον μηχανικό αερισμό.

## SUMMARY

### Purpose

Mechanically ventilated patients with left ventricular (LV) dysfunction are at risk of weaning failure. We hypothesized that optimization of cardiovascular function might facilitate the weaning process. Therefore, we investigated the efficacy of levosimendan in difficult-to-wean patients with impaired LV performance.

### Materials and Methods

Nineteen mechanically ventilated patients, with LV ejection fraction (LVEF)  $34 \pm 8\%$ , difficult-to-wean from the ventilator, were assessed by transthoracic echocardiography before the start and at the end of a spontaneous breathing trial (SBT) (first SBT). Eight patients successfully weaned. The remaining 11 failed-to-wean patients received a 24-hour infusion of levosimendan, and they were reassessed during a second SBT.

### Results

After levosimendan administration, LVEF increased from  $30 \pm 10$  to  $36 \pm 3\%$  ( $p=0.01$ ). End-SBT peak  $e'$  velocity increased from 7 to 9 cm/s ( $p=0.02$ ).  $E/e'$  increased from 10.5 to 12.9 during the first SBT, whereas it remained constant at 10 throughout the second SBT ( $p=0.01$ ). During the second SBT, partial pressure of arterial oxygen and central venous oxygen saturation improved, compared to the first one ( $93 \pm 34$  vs.  $67 \pm 28$  mmHg,  $p=0.03$ , and  $66 \pm 11\%$  vs.  $57 \pm 9\%$ ,  $p=0.02$ , respectively). Nine of the 11 patients were successfully weaned from the ventilator.

### Conclusions

In difficult-to-wean from mechanical ventilation patients with LV dysfunction, levosimendan might contribute to successful weaning by improving both systolic and diastolic LV function.

**ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ****LV:** Left ventricular**LVEF:** Left ventricular ejection fraction**TTE:** **Transthoracic echocardiography****SBT:** Spontaneous breathing trial **$V_E$ :** Minute ventilation **$V_T$ :** Tidal volume **$f$ :** Respiratory frequency**SpO<sub>2</sub>:** Oxygen saturation by pulse oximeter**SaO<sub>2</sub>:** Hemoglobin oxygen saturation**ScvO<sub>2</sub>:** Central venous hemoglobin oxygen saturation**PaO<sub>2</sub>:** Partial pressure of oxygen**PaCO<sub>2</sub>:** Partial pressure of carbon dioxide**MIP:** Maximum inspiratory pressure **$E$ :** Peak velocity of  $E$ -wave **$A$ :** Peak velocity of  $A$ -wave measured using Doppler transmitral flow **$e'$ :** Early mitral annulus diastolic velocity measured using tissue Doppler imaging.**MEΘ****CMV:** control mechanical ventilation**PS:** pressure support**PEEP****CPAP**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;29:1033-56).
2. Tobin MJ. Role and interpretation of weaning predictors. As presented at the 5<sup>th</sup> International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Weaning from Mechanical Ventilation. Hosted by ERS, ATS, ESICM, SCCM and SRLF; Budapest, April 28-29, 2005.
3. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335:1864–1869.
4. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997;25:567–574.
5. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:894-900.
6. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:512–518).
7. Perren A, Domenighetti G, Mauri S, Genini F, Vizzardì N. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2002;28:1058–1063.
8. Epstein SK. Decision to extubate. *Intensive Care Med* 2002;28:535–546.
9. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991;324:1445–1450.
10. Esteban A, Alia I, Ibanez J, Benito S, Tobin MJ. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 1994;106:1188–1193.

11. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, *et al.* Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345–355-.
12. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Brochard L. Noninvasive *versus* conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:874–880.
13. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, *et al.* A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345–350.
14. Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1855–1862.
15. Brochard L, Rauss A, Benito S, *et al.* Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896–903.
16. Wagner DP. Economics of prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S14–S18.
17. Béduneau G., Pham T, *et al.*, and Brochard L; for the WIND (Weaning according to a new Definition) Study Group at the REVA Network. Epidemiology of Weaning Outcome according to a new Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care* 2017;195, Iss 6, pp 772-783.
18. Jubran A, Tobin MJ. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:906–915
19. Doorduyn J, van de Hoeven JG, Heunks LMA. The differential diagnosis for failure to wean from mechanical ventilation. *Curr Opin Anesthesiol.* 2016;29:150-7
20. Perren A, Brochard L. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2013;39:1885-95
21. Vassilakopoulos T, Zakynthinos S, Roussos C. The tension-time index and the frequency/tidal volume ratio are the major physiological determinants of weaning failure and success. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:378-85
22. Mc Conville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med.* 2012;367:2233-9

23. Friedrich O, Reid MB, Van de Berghe G, et al. The sick and the weak: neuropathies/myopathies in the critically ill. *Physiol Rev* 2015;1025-1109
24. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Resp Crit Care Med* 2011;183:364-71
25. Hooijman PE, Beishuizen A, et al. Diaphragm muscle fiber weakness and ubiquitin-proteasome activation in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2015;191:1126-38
26. Goligher EC, Fan E, et al. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *Am J Resp Crit Care Med* 2015;192:1080-88
27. Caruso P, Friedrich C, Denari S, Ruiz S, Deheinzelin D. The unidirectional valve is the best method to determine maximal inspiratory pressure during weaning. *Chest* 1999;115:1096–1101.
28. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1988;69:171–179.
29. . Teboul J-L , Monnet X, Richard C. Weaning failure of cardiac origin :recent advances. *Crit Care* 2010 ; 14 :211.
30. Pinsky MR (1997) The hemodynamic consequences of mechanical ventilation : an evolving story. *Intensive Care Med* 23 493-503
31. Jubran A, Mathru M., Dries D., Tobin MJ (1998) Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof . *Am J Respir Crit Care Med* 158 1763-1769
32. Lamia B, Maizel J, Ochagavia A, Chemla D, Osman D, Richard C, et al. Echocardiographic diagnosis of pulmonary artery occlusion pressure elevation during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2009;37:1696–701.
33. Anguel N, Monnet X, Osman D, Castelain V, Richard C, Teboul JL. Increase in plasma protein concentration for diagnosing weaning-induced pulmonary oedema. *Intensive Care Med*. 2008;34:1231–1238
34. Mekontso-Dessap A, de Prost N, Girou E, Braconnier F, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32:1529–36
35. Zapata L, Vera P, Roglan A, Gich I, Ordonez-Llanos J, Betbese AJ. B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin. *Intensive Care Med*. 2011;37:477–85.

36. Papanikolaou J, Makris D, Saranteas T, Karakitsos D, Zintzaras E, Karabinis A, et al. New insights into weaning from mechanical ventilation: left ventricular diastolic dysfunction is a key player. *Intensive Care Med.* 2011;37:1976–85.
37. Teboul JL. Weaning –induced cardiac dysfunction : where are we today? *Intensive Care Med* 2014
38. Luce JM. The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive expiratory pressure. *JAMA.* 1984;252:807–11.
39. Pinsky MR. Cardiovascular effects of ventilator support and withdrawal. *Anesth Analg.* 1994;79:567–76.
40. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Daughters GT, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med.* 1979;301:453–9.
41. Scharf SM, Brown R, Tow DE, Parisi AF. Cardiac effects of increased lung volume and decreased pleural pressure in man. *J Appl Physiol.* 1979;47:257–62.
42. Scharf SM, Brown R, Saunders N, Green LH. Effects of normal and loaded spontaneous inspiration on cardiovascular function. *J Appl Physiol.* 1979;47:582–90.
43. Oh TE, Bhatt S, Lin ES, Hutchinson RC, Low JM. Plasma catecholamines and oxygen consumption during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 1991;17:199–203.
44. Caille V, Amiel JB, Charron C, Belliard G, Vieillard-Baron A, Vignon P. Echocardiography: a help in the weaning process. *Crit Care.* 2010;14:R120
45. Liu J, Shen F, Teboul JL, Anguel N, Beurton A, Bezaz N, et al. Cardiac dysfunction induced by weaning from mechanical ventilation: incidence, risk factors, and effects of fluid removal. *Crit Care.* 2016;20:369.
46. Roche-Campo F, Bedet A, Vivier E, Brochard L, Mekontso Dessap A. Cardiac function during weaning failure: the role of diastolic dysfunction. *Ann Intensive Care.* 2018;8:2.
47. de Meirelles Almeida CA, Nedel WL, Morais VD, Boniatti MM, de Almeida-Filho OC. Diastolic dysfunction as a predictor of weaning failure: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2016;34:135–41.



48. Thille AW, Boissier F, Ben Ghezala H, Razazi K, Mekontso-Dessap A, Brun-Buisson C. Risk factors for and prediction by caregivers of extubation failure in ICU patients: a prospective study. *Crit Care Med*. 2015;43:613–20.
- 
49. Corredor C, Jaggar SI. Ventilator Management in the Cardiac Intensive Care Unit. *Cardiol Clin* 2013; 31: 619–636
- 
50. Konomi I, Tasoulis A, Kaltsi I, Karatzanos E, Vasileiadis I, Temperikidis P, Nanas S, Routsis CI. Left ventricular diastolic dysfunction-an independent risk factor for weaning failure from mechanical ventilation. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44:466–73
- 
51. Moschietto S, Doyen D, Grech L, et al. Transthoracic echocardiography with Doppler Tissue imaging predicts weaning failure from mechanical ventilation: evolution of the left ventricle relaxation rate during a spontaneous breathing trial is the key factor in weaning outcome. *Crit Care* 2012; 16: R 81.
- 
52. Scharf SM, Bianco JA, Tow DE, et al. The effects of large negative intrathoracic pressure on left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1981;63:871–5.
53. Dres M, Teboul JL, Monnet X. Weaning the cardiac patient from mechanical ventilation. *Current opinion in critical care*. 2014;20:493–8.
- 54. Rasanen J, Nikki P, Heikkila J. Acute myocardial infarction complicated by respiratory failure. *Chest*. 1984;85:21–8.**
- 55. Demoule A, Lefort Y, Lopes ME, et al. Successful weaning from mechanical ventilation after coronary angioplasty. *Br J Anesth*. 2004;93:295–7**
- 
56. Thille AW, Cortes-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19:57 – 64.
57. Thille AW, Richard J–CM, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:1294–1302.
58. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:271–91

59. Nagueh SF1, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Mar;10(2):165 -93.
60. Garcia MJ1, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Oct;32(4):865-75
61. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94
62. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 2007;11:637-47
63. Appleton CP, Hatle L, Popp R: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988, 12:426-440.
64. Richard C, Teboul JL, Archambaud F, Hebert JL, Michaut P, Auzepy P: Left ventricular function during weaning of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 1994, 20:181-186
65. Farmakis et al., Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Intern J Cardiol* 2016; 222: 303-3012
66. Gerbaud E, Erickson M, Grenouillet-Delacre M, Beauvieux MC, Coste P, Durrieu-Jais C, et al. Echocardiographic evaluation and N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement of patients hospitalized for heart failure during weaning from mechanical ventilation. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:415–25.
67. Ait-Oufella H, Tharaux PL, Baudel JL, Vandermeersch S, Meyer P, Tonnellier M, et al. Variation in natriuretic peptides and mitral flow indexes during successful ventilatory weaning: a preliminary study. *Intensive Care Med.* 2007;33:1183–6.
68. Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography : a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound* 2008 ; 6:16.

69. Mongodi S, Via G, Bouhemad B, Storti E, Mojoli F, Braschi A. Usefulness of combined bedside lung ultrasound and echocardiography to assess weaning failure from mechanical ventilation: a suggestive case. *Crit Care Med.* 2013; 41: e182-5
70. Via G, Storti E, Gulati G, Neri L, Mojoli F, Braschi A. Lung ultrasound in the ICU: from diagnostic instrument to respiratory monitoring tool. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:1282–96.
71. Mayo P, Volpicelli G, Lerolle N, Schreiber A, Doelken P, Vieillard-Baron A. Ultrasonography evaluation during the weaning process: the heart, the diaphragm, the pleura and the lung. *Intensive Care Med.* 2016;42:1107–17.
72. Dres M, Teboul JL, Anguel N, Guerin L, Richard C, Monnet X. Extravascular lung water, B-type natriuretic peptide and blood volume contraction enable diagnosis of weaning-induced pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2014;42:1882–9.
73. Dres M, Teboul JL, Anguel N, Guerin L, Richard C, Monnet X. Passive leg raising performed before a spontaneous breathing trial predicts weaning-induced cardiac dysfunction. *Intensive Care Med.* 2015;41:487–94.
74. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carreaux G, Rittayamai N, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med.* 2016;42:1360–73.
75. Zakyntinos S, Routsis C, Vassilakopoulos T, Kaltsas P, Zakyntinos E, Kazi D, et al. Differential cardiovascular responses during weaning failure: effects on tissue oxygenation and lactate. *Intensive Care Med.* 2005;31:1634–42.
76. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-man): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:472–7.
77. Hurford WE, Favorito F. Association of myocardial ischemia with failure to wean from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1995;23:1475–80.
78. Abalos A, Leibowitz AB, Distefano D, Halpern N, Iberti TJ. Myocardial ischemia during the weaning period. *Am J Crit Care.* 1992;1:32–6.
79. Chatila W, Ani S, Guaglianone D, Jacob B, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Cardiac ischemia during weaning from mechanical ventilation. *Chest.* 1996;109:1577–83.].

80. Hurford WE, Lynch KE, Strauss HW, Lovenstein E, Zapol WM. Myocardial perfusion as assessed by thallium-201 scintigraphy during the discontinuation of mechanical ventilation in ventilator-dependent patients. *Anesthesiology*. 1991;74:1007–16].
81. Grasso S, Leone A, De Michele M, Anaclerio R, Cafarelli A, Ancona G, et al. Use of N terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2007;35:96–105
82. Chien JY, Lin MS, Huang YC, Chien YF, Yu CJ, Yang PC. Changes in B-type natriuretic peptide improve weaning outcome predicted by spontaneous breathing trial. *Crit Care Med*. 2008;36:1421–6.
83. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:1256–63.
84. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105:595–601.].
85. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4:72–80.
86. B. Lamia, X. Monnet, J.L. Teboul. Weaning-induced cardiac dysfunction. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Heidelberg 2005, pp 239-245
87. Jozwiak M, Teboul JL, Monnet X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Annals Intensive Care*. 2015;5:38
88. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising. *Intensive Care Med*. 2008;34:659–63.
89. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. [ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association \(HFA\) of the ESC](#). *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803-69.

90. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A, Epstein SK, Arabi Y, Apezteguia C, et al. Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial. *Chest*. 2006;130:164–71
91. Alpern RJ, Peixoto AJ. Use of renin angiotensin system blockers after acute kidney injury: balancing tradeoffs. *JAMA*. 2018;178:1690–2.
92. Maeda K, Takayoshi T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 1998;135:825–32.
93. Vignon F. Cardiovascular failure and weaning. *Ann Transl Med* 2018; 6:354-363
94. Salgado DR, Silva E, Vincent JL. Control of hypertension in the critically ill: a pathophysiological approach. *Annals Intensive Care*. 2013;3:17. ]
95. Annane D, Quanes-Besbes L, De Backer D, Du B, Gordon AC, et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. *Annals Intensive Care*. 2018;44:833–46. ]
96. Aubier M, Murciano D, Menu Y, Boczkowski J, Mal H, Pariente R. Dopamine effects on diaphragmatic strength during acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1989;110:17–23.
97. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803–69.]
98. Quanes-Besbes L, Quanes I, Dachraoui F, Dimassi S, Mebazaa A, Abroug F. Weaning difficult –to-wean chronic obstructive pulmonary disease patients: a pilot study comparing initial hemodynamic effects of levosimendan and dobutamine. *J Crit Care*. 2011;26:15–21.
99. Gobel FI, Norstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*. 1978;57:549–56.
100. Paulus S, Lehot JJ, Bastien O, Piriou V, George M, Estanove S. Enoximone and acute left ventricular failure during weaning from mechanical ventilation after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1994;22:74–80.

101. Valtier B, Teboul JL, Lemaire F. Left ventricular dysfunction while weaning from mechanical ventilation. Contribution of enoximone. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1990;83:83–6.
102. Routsis C, Stanopoulos I, Zakyntinos E, Politis P, Papas V, Zervakis D, et al. Nitroglycerin can facilitate weaning of difficult-to-wean chronic obstructive pulmonary disease patients: a prospective interventional nonrandomized study. *Crit Care.* 2010;14:R204.
103. Stanopoulos I, Manolakoglou N, Pitsiou G, Trigonis I, Tsiata EA, Boutou AK, et al. Sildenafil may facilitate weaning in mechanically ventilated COPD patients: a report of three cases. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35:610–3.
104. Elias S, Sviri S, Orenbuch-Harroch E, Fellig Y, Ben-Yehuda A, Fridlender ZG, et al. Sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide and mechanical ventilation in a patient with severe secondary pulmonary hypertension and a patent foramen ovale. *Respir Care.* 2011;56:1611–3.
105. Ng J, Finney J, Shulman R, Bellingan GJ, Singer M, Glynn PE, et al. Treatment of pulmonary hypertension in a general adult intensive care unit: a role for oral sildenafil? *Brit J Anaesth.* 2005;94:774–7.
- 
106. Trophy TJ. Phosphodiesterase isozymes: molecular targets for novel antiasthma agents. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:351–70.
107. Charan NB. Does sildenafil also improve breathing? *Chest.* 2001;120:305–6 .
108. Adamopoulos C, Tsagourias M, Arvaniti K, Veroniki F, Matamis D. Weaning failure from mechanical ventilation due to hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Intensive Care Med.* 2005;31:734–7.
109. Nieminem MS, Fruhwald S, Heunks LM, Suominen PK, Gordon AC, Kivikko M, et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel* 2013; 5:227-245
110. Duane DT, Redwood SR, Grounds RM. Esmolol aids extubation in intensive care patient with ischaemic pulmonary oedema. *Anaesthesia.* 1996;51:474–7.
111. Eriksson HI, Kivikko M, Laine M, et al. Levosimendan Facilitates Weaning From Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Impaired Left Ventricular Function. [The Annals of Thoracic Surgery](#) 2009; 87: 448-454

112. De Hert SG, Wikström BG, Meyer S, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications. *Int J Cardiol.* 2011. doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.022].
113. Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, Drakenberg T, Kilpeläinen I. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca<sup>2+</sup>-sensitization. *Eur J Pharmacol.* 2004. doi:10.1016/j.ejphar.2003.12.006
114. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J Biol Chem.* 2001;276(12):9337–9343.
115. Husedzinovic I, Husedzinovic S, Milanovic R. Levosimendan in acute heart failure. *Signa Vitae - A J Intensive Care Emerg Med.* 2017. doi:10.22514/sv31.022008.3
116. Mushtaq S, Andreini D, Farina S, et al. Levosimendan improves exercise performance in patients with advanced chronic heart failure. *ESC Hear Fail.* 2015. doi:10.1002/ehf2.12047
117. Nieminen MS, Fonseca C, Brito D, Wikström G. The potential of the inodilator levosimendan in maintaining quality of life in advanced heart failure. *Eur Hear Journal, Suppl.* 2017. doi:10.1093/eurheartj/sux003
118. Pagel PS, Harkin CP, Hettrick DA, Warltier DC. Levosimendan (OR-1259), a myofilament calcium sensitizer, enhances myocardial contractility but does not alter isovolumic relaxation in conscious and anesthetized dogs. *Anesthesiology.* 1994;81(4):974–987
119. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, Bang L, Olesen SP, Aldershvile J. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31(5):741–749.
120. Erdei N, Papp Z, Pollesello P, Edes I, Bagi Z. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles. *Br J Pharmacol.* 2006;148(5):696–702.
121. Höhn J, Pataricza J, Petri A, et al. Levosimendan interacts with potassium channel blockers in human saphenous veins. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004;94(6):271–273.
122. Hansen MS, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. *Pulm Circ.* 2018

123. Kerbaul F, Rondelet B, Demester J-P, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2006;34:2814–9.
124. De Hert SG, Wikström BG, Meyer S, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications. *Int J Cardiol*. 2011 ].
125. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg*. 2000;90(1):5–11. ].
126. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):26G–31G.
127. Louhelainen M, Vahtola E, Kaheinen P, et al. Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats. *Br J Pharmacol*. 2007;150(7):851–861.
128. Grossini E, Caimmi PP, Platini F, et al. Modulation of programmed forms of cell death by intracoronary levosimendan during regional myocardial ischemia in anesthetized pigs. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010;24(1):5–15.
129. Caimmi PP, Molinari C, Uberti F, et al. Intracoronary levosimendan prevents myocardial ischemic damages and activates survival signaling through ATP-sensitive potassium channel and nitric oxide. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(4):e59–e67.
130. [Pierrakos C](#), [Velissaris D](#), [Franchi F](#), [Muzzi L](#), [Karanikolas M](#), [Scolletta S](#). Levosimendan in critical illness: a literature review. [J Clin Med Res](#) 2014; 6:75-85
131. Sterba M, Banerjee A, Mudaliar Y. Prospective observational study of levosimendan and weaning of difficult- to- wean ventilator dependent intensive care patients. *Crit Care Resusc* 2008; 10:182-186
132. Fournell A, Scheeren TW, Picker O, Schwarte LA. Pharmacologic interventions to improve splanchnic oxygenation during ventilation with positive end-expiratory pressure. *Adv Exp Med Biol*. 2012;737:235–8.
133. Doorduyn J, Sinderby CA, Beck J, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:90–5.
134. Meaudre E, Jegou C, Goutorbe P, Bordes J, Asencio Y, Montcriol A, et al. Weaning failure from mechanical ventilation due to dilated cardiomyopathy: successful use of levosimendan. *Acta Anaesthesiol Scand* 53; 416-417



135. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37:2129-2200
136. Rossi A, Cicoira M, Golia G, Anselmi M, Zardini P. Mitral regurgitation and left ventricular diastolic dysfunction similarly affect mitral and pulmonary vein flow Doppler parameters: the advantage of end-diastolic markers. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 562-568
137. Marini JJ, Smith TC, Lamb V. Estimation of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients: the measurement of maximal inspiratory pressure. *J Crit Care* 1986; 1:32-38
138. Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, Byrd B, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277–314
139. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16:233-270
140. Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003; 63:2651-2671
141. Vignon P. Ventricular diastolic abnormalities in Critical Care. *Curr Opinion Crit Care* 2013; 19: 242-249
142. Vanoverschelde JL, Robert AR, Gerbaux A, Michel X, Hanet C, Wijns W. Noninvasive estimation of pulmonary arterial wedge pressure with Doppler transmitral flow velocity pattern in patients with known heart disease. *Am J Cardiol* 1995; 75:383–389

143. Pathak A1, Lebrin M, Vaccaro A, Senard JM, Despas F. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38:341-349

144. Parissis JT, Panou F, Farmakis D, Adamopoulos S, Filippatos G, Paraskevaïdis I, 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

145. [Caetano](#) F, [Mota](#) P, [Barra](#) S, [Almeida](#) I, [Botelho](#) A, [Trigo](#) J, et al. Use of levosimendan in critically ill patients with severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. [Eur Heart J Acute Cardiovasc Care](#) 2012;1:281-284