

# Linee guida Riassunto esecutivo delle linee guida sulla diagnosi e trattamento dello scompenso cardiaco acuto

## Task Force sullo Scompenso Cardiaco Acuto della Società Europea di Cardiologia

Approvate dalla Società Europea di Medicina Intensiva (ESICM)

### Membri della Task Force

Markku S. Nieminen (Chairperson) (Finlandia), Michael Böhm (Germania), Martin R. Cowie (UK), Helmut Drexler (Germania), Gerasimos S. Filippatos (Grecia), Guillaume Jondeau (Francia), Yonathan Hasin (Israele), José Lopez-Sendon (Spagna), Alexandre Mebazaa<sup>†</sup> (Francia), Marco Metra (Italia), Andrew Rhodes<sup>†</sup> (UK), Karl Swedberg (Svezia)

### Commissione della Società Europea di Cardiologia per le Linee Guida Pratiche

Silvia G. Priori (Chairperson) (Italia), Maria Angeles Alonso Garcia (Spagna), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budaj (Polonia), Martin R. Cowie (UK), Veronica Dean (Francia), Jaap Deckers (Olanda), Enrique Fernandez Burgos (Spagna), John Lekakis (Grecia), Bertil Lindahl (Svezia), Gianfranco Mazzotta (Italia), João Morais (Portogallo), Ali Oto (Turchia), Otto A. Smiseth (Norvegia)

### Revisori del Documento

Maria Angeles Alonso Garcia (Coordinatore) (Spagna), Kenneth Dickstein (Coordinatore) (Norvegia), Anibal Albuquerque (Portogallo), Pedro Conthe (Spagna), Maria Crespo-Leiro (Spagna), Roberto Ferrari (Italia), Ferenc Follath (Svizzera), Antonello Gavazzi (Italia), Uwe Janssens (Germania), Michel Komajda (Francia), João Morais (Portogallo), Rui Moreno (Portogallo), Mervyn Singer (UK), Satish Singh (UK), Michal Tendera (Polonia), Kristian Thygesen (Danimarca)

Versione italiana\* a cura di Antonello Gavazzi e Marco Metra.

Riprodotta da  
Executive summary of  
the guidelines on the  
diagnosis and treatment  
of acute heart failure.  
The Task Force on Acute  
Heart Failure of the  
European Society of  
Cardiology  
(www.escardio.org).

\*Entrambi gli autori sono  
in misura uguale  
responsabili della  
versione italiana.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (4): 218-254)

Ricevuto il 12 aprile  
2005.

Dr. Antonello Gavazzi  
Divisione di Cardiologia  
Dipartimento  
Cardiovascolare Clinico  
e di Ricerca  
Ospedali Riuniti  
Largo Barozzi, 1  
24128 Bergamo  
E-mail:  
agavazzi@ospedalariumiti.  
bergamo.it

Per la corrispondenza:

Prof. Marco Metra  
Cardiologia  
Università degli Studi  
c/o Spedali Civili  
Piazzale Spedali Civili, 1  
25123 Brescia  
E-mail:  
metramarco@libero.it

Prefazione .....	219	Ibernazione .....	224
Introduzione .....	220	Diagnosi di scompenso cardiaco acuto ....	224
Epidemiologia, eziologia e contesto clinico .....	220	Valutazione clinica .....	224
<b>DEFINIZIONI, TAPPE DIAGNOSTICHE, STRUMENTAZIONE E MONITORAGGIO DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO ACUTO .....</b>	<b>220</b>	Elettrocardiogramma .....	225
Definizione e classificazione clinica .....	220	Rx-torace e tecniche diagnostiche di immagine .....	225
Definizione .....	220	Analisi di laboratorio .....	226
La sindrome clinica di scompenso cardiaco acuto .....	222	Ecocardiografia .....	226
Fisiopatologia dello scompenso cardiaco acuto .....	223	Altre analisi .....	226
Il circolo vizioso nello scompenso cardiaco acuto .....	223	Obiettivi terapeutici nello scompenso cardiaco acuto .....	226
Stunning miocardico .....	224	Organizzazione della strategia terapeutica .....	228
		Strumentazione e monitoraggio dei pazienti con scompenso cardiaco acuto ...	228
		Monitoraggio non invasivo .....	228
		Monitoraggio invasivo .....	228

<b>TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO</b>			
<b>CARDIACO ACUTO</b> .....	230	Patologia valvolare .....	241
Tematiche mediche generali nel		Scompensamento cardiaco dovuto	
trattamento dello scompensamento		a trombosi di protesi valvolare.....	241
cardiaco acuto.....	230	Dissezione aortica .....	241
Ossigeno e assistenza ventilatoria .....	230	Scompensamento cardiaco	
Razionale per l'impiego di ossigeno ..	230	e ipertensione .....	241
Supporto ventilatorio senza intubazione		Insufficienza renale .....	242
endotracheale (ventilazione non		Patologie polmonari e	
invasiva) .....	230	broncocostrizione.....	242
Ventilazione meccanica con		Aritmie e scompensamento cardiaco	
intubazione endotracheale .....	231	acuto.....	243
Terapia medica .....	231	Scompensamento cardiaco	
Morfina e suoi analoghi .....	231	perioperatorio.....	244
Anticoagulazione .....	231	Trattamento chirurgico dello scompensamento	
Vasodilatatori .....	231	cardiaco acuto.....	244
Inibitori dell'enzima di conversione		Scompensamento cardiaco associato	
dell'angiotensina.....	233	a complicanze dell'infarto miocardico	
Diuretici .....	233	acuto.....	244
Betabloccanti .....	235	Assistenza meccanica e trapianto	
Farmaci inotropi.....	235	cardiaco .....	246
Cause e comorbilità dello scompensamento		Indicazioni .....	246
cardiaco acuto.....	239	Trapianto cardiaco .....	247
Patologia coronarica .....	239	Commenti riassuntivi .....	247
		<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	248

## Prefazione

Le linee guida ed i documenti di consenso degli esperti hanno l'obiettivo di presentare tutte le evidenze disponibili su una specifica materia al fine di aiutare i medici nella valutazione dei benefici e dei rischi connessi ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Questi documenti dovrebbero essere di ausilio nell'iter decisionale della pratica clinica quotidiana.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC), diverse organizzazioni scientifiche ed altre società affiliate hanno emanato un gran numero di linee guida e di documenti di consenso. Questa profusione rischia di ridurre l'autorevolezza e la validità delle linee guida, che possono essere garantite solo se stabilite attraverso un iter decisionale incontestabile. Questa è una delle ragioni per cui l'ESC e le altre società scientifiche hanno definito raccomandazioni per la formulazione e l'emissione di linee guida e di documenti di consenso.

Nonostante gli standard per l'emissione di linee guida e di documenti di consenso siano ben definiti, ad un recente riesame delle linee guida e dei documenti di consenso pubblicati su riviste specialistiche tra il 1985 e il 1998 è emerso che, nella maggior parte dei casi, gli standard metodologici non sono stati rispettati. È pertanto di fondamentale importanza che le linee guida e le raccomandazioni vengano presentate in un formato facilmente interpretabile. Di conseguenza anche la loro successiva applicazione deve essere attuata in modo adeguato. Si è anche tentato di stabilire se le linee guida determinino un miglioramento della qualità della pratica clinica e l'utilizzo delle risorse destinate alla sanità.

La Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e di documenti di consenso prodotte dalle Task Force e dai gruppi di esperti. Gli esperti selezionati per queste Commissioni devono fornire dichiarazioni pubbliche su ogni loro rapporto che possa rappresentare un reale o potenziale conflitto d'interesse. Queste dichiarazioni sono conservate alla European Heart House, quartiere generale dell'ESC. La Commissione è altresì responsabile dell'approvazione di queste linee guida e di questi documenti.

La Task Force ha classificato l'utilità e l'efficacia della procedura e/o dei trattamenti raccomandati e il livello di evidenza come indicato nelle seguenti tabelle:

### Classe delle raccomandazioni.

Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un approccio diagnostico/trattamento sia vantaggioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia del trattamento
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione
Classe III*	Evidenza o consenso generale che il trattamento non sia utile/efficace e che in alcuni casi possa essere dannoso

\* La Società Europea di Cardiologia sconsiglia l'utilizzo della Classe III.

## Livello di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da grandi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni; studi retrospettivi e registri

**Introduzione**

Lo scopo di queste linee guida è di fornire il razionale per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco (SC) acuto nella popolazione adulta.

La Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche ha nominato la Task Force per le linee guida sullo SC acuto, composta da rappresentanti dell'Associazione per lo Scompenso Cardiaco dell'ESC e da membri della Società Europea di Medicina Intensiva (ESICM). Le raccomandazioni elaborate dalla Task Force sono state inoltrate ad un comitato di revisori e sono state approvate dalla Commissione per le Linee Guida Pratiche dell'ESC e dall'ESICM. Unitamente alle linee guida per la diagnosi e il trattamento dello SC cronico<sup>1</sup>, queste linee guida costituiscono le raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento dello SC.

Le raccomandazioni sono anche pubblicate come documento originale<sup>2</sup>, come linee guida tascabili e come CD educativo dell'ESC.

**Epidemiologia, eziologia e contesto clinico**

L'invecchiamento della popolazione in numerosi paesi insieme all'aumentata sopravvivenza dopo un infarto miocardico acuto (IMA)<sup>3</sup> hanno portato ad un rapido incremento del numero di pazienti con SC cronico<sup>4</sup> con un concomitante aumento del numero di ospedalizzazioni per aggravamento di SC. La coronaropatia rappresenta la causa di SC acuto nel 60-70% dei casi<sup>5-7</sup>, in particolar modo nella popolazione anziana laddove nei soggetti più giovani lo SC acuto è spesso conseguenza di cardiomiopatia dilatativa, aritmie, cardiopatia congenita o valvolare, o miocardite. Le cause e le complicanze dello SC acuto sono riportate in tabella I.

Nei paesi europei, circa l'1-2% della spesa sanitaria è assorbita dallo SC<sup>8,9</sup>, di cui il 75% circa per pazienti ospedalizzati. Lo SC avanzato e l'aggravamento acuto ad esso associato sono diventati la sindrome medica più costosa in ambito cardiologico<sup>10,11</sup>.

I pazienti con SC acuto hanno una prognosi molto severa. Infatti, la mortalità è particolarmente elevata in pazienti con IMA associato a SC severo e raggiunge il 30% a 12 mesi<sup>12</sup>. Dati simili sono stati riportati per l'edema polmonare acuto con una mortalità ospedaliera del 12% ed una mortalità a 12 mesi del 40%<sup>13</sup>.

**Tabella I.** Cause e fattori precipitanti dello scompenso cardiaco (SC) acuto.

1	Aggravamento di SC cronico preesistente (ad esempio cardiomiopatia)
2	Sindromi coronariche acute A. Infarto miocardico/angina instabile con ampia estensione della zona ischemica e disfunzione ischemica B. Complicanza meccanica di un infarto miocardico acuto C. Infarto del ventricolo destro
3	Crisi ipertensiva
4	Aritmia acuta (tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, fibrillazione o flutter atriale, altre tachicardie sopraventricolari)
5	Insufficienza valvolare (endocardite, rottura delle corde tendinee, peggioramento di insufficienza valvolare preesistente)
6	Stenosi aortica severa
7	Miocardite acuta severa
8	Tamponamento cardiaco
9	Dissezione aortica
10	Cardiomiopatia post-partum
11	Fattori precipitanti non cardiovascolari A. Inadeguata compliance alla terapia medica B. Sovraccarico di fluidi C. Infezioni, in particolare polmonite o setticemia D. Danno cerebrale severo E. Dopo chirurgia maggiore F. Ridotta funzionalità renale G. Asma H. Abuso di stupefacenti I. Abuso di alcool J. Feocromocitoma
12	Sindromi da elevata portata cardiaca A. Setticemia B. Crisi tireotossica C. Anemia D. Sindromi "shunt"

Circa il 45% dei pazienti ospedalizzati per SC acuto vengono nuovamente ricoverati almeno 1 volta (e il 15% almeno 2 volte) entro 12 mesi<sup>14,15</sup>. Stime circa il rischio di morte o di riospedalizzazione entro 60 giorni della prima ospedalizzazione variano dal 30 al 60%, a seconda della popolazione studiata<sup>5,6,16-19</sup>.

**DEFINIZIONI, TAPPE DIAGNOSTICHE, STRUMENTAZIONE E MONITORAGGIO DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO ACUTO****Definizione e classificazione clinica**

**Definizione.** Lo SC acuto viene definito come l'insorgenza rapida di sintomi e segni conseguenti ad una funzionalità cardiaca anomala e può manifestarsi in presenza o assenza di precedente cardiopatia. La disfunzione cardiaca può essere dovuta a disfunzione sistolica o diastolica, ad aritmie o ad un "mismatch" tra precarico e postcarico, coronaropatia e rappresenta una minaccia per la vita tale da richiederne il trattamento urgente.

Lo SC acuto può manifestarsi come un evento acuto *de novo* (SC acuto in soggetti con anamnesi negativa per disfunzione cardiaca) oppure come aggravamento acuto di uno SC cronico.

Il paziente con SC acuto può presentare una tra numerose condizioni cliniche specifiche (Tab. II):

a) aggravamento acuto di uno SC (*de novo* oppure come aggravamento di uno SC cronico) con segni e sintomi di SC acuto lievi tali da non soddisfare i criteri per la diagnosi di shock cardiogeno, edema polmonare o crisi ipertensiva;

b) SC acuto ipertensivo: segni e sintomi di SC associati ad ipertensione e funzionalità ventricolare sinistra relativamente preservata, con Rx-torace suggestivo per edema polmonare;

c) edema polmonare (confermato all’Rx-torace) associato ad insufficienza respiratoria severa con rantoli e ortopnea, con pressione parziale di ossigeno generalmente < 90% in aria ambiente prima del trattamento;

d) shock cardiogeno: lo shock cardiogeno viene definito come evidenza di ipoperfusione d’organo indotta dallo SC dopo correzione del precarico. Malgrado non esista alcuna chiara definizione dei parametri emodinamici, e ciò rende ragione delle differenze di prevalenza ed esito finale riportate nei vari studi (Tab. II), lo shock cardiogeno è solitamente caratterizzato da un calo pressorio (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg oppure una diminuzione di oltre 30 mmHg della pressione arteriosa media) e/o oliguria (< 0.5 ml/kg/ora), con una frequenza cardiaca < 60 b/min con o senza segni di congestione d’organo. C’è un *continuum* dalla sindrome da bassa portata allo shock cardiogeno;

e) lo scompenso da alta portata è caratterizzato da un’alta portata cardiaca, solitamente con elevata frequenza cardiaca (dovuta ad aritmie, tireotossicosi, anemia, morbo di Paget e meccanismi iatrogeni o di altra natura), con organi periferici caldi, congestione polmonare, e talvolta bassa pressione arteriosa come nello shock settico;

f) lo SC ventricolare destro è caratterizzato da una sindrome da bassa portata con pressione venosa giugulare aumentata, epatomegalia e ipotensione.

Vengono utilizzate anche altre classificazioni per lo SC acuto. La classificazione di Killip è basata sui segni clinici e sull’Rx-torace, mentre la classificazione di Forrester è basata sui segni clinici e sui parametri emodinamici. Queste classificazioni sono state validate per lo SC acuto post-IMA e pertanto risultano maggiormente applicabili nello SC acuto *de novo*. La terza classificazione di “severità clinica” è stata validata in una unità cardiomiopatie<sup>20</sup> ed è basata sui sintomi clinici<sup>21</sup>, risultando maggiormente applicabile nello SC cronico con aggravamento<sup>22</sup>.

**Classificazione di Killip.** La classificazione di Killip è nata con lo scopo di fornire una stima clinica della severità del danno miocardico nel trattamento dell’IMA<sup>23</sup>:

**Tabella II.** Terminologia e caratteristiche cliniche ed emodinamiche comuni.

Quadro clinico	Frequenza cardiaca (b/min)	PAS (mmHg)	IC (l/min/m <sup>2</sup> )	PCP (mmHg)	Congestione Killip/Forrester	Diuresi	Ipoerfusione	Ipoerfusione d’organo
I SC congestizio con aggravamento acuto	+/-	Normale-bassa/ alta	Normale-basso/ alto	Lievemente aumentata	K II/F II	+	+/-	-
II SC acuto con ipertensione/ crisi ipertensiva	Solitamente aumentata	Alta	+/-	> 18	K II-IV/F II-III	+/-	+/-	+, con sintomi SNC
III SC acuto con edema polmonare	+	Normale-bassa	Basso	Aumentata	K III/F II	+	+/-	-
IVa Shock cardiogeno*/sindrome da bassa portata	+	Normale-bassa	Basso, < 2.2	> 16	K III-IV/F I-III	Bassa	+	+
IVb Shock cardiogeno severo	> 90	< 90	< 1.8	> 18	K IV/F IV	Molto bassa	++	+
V Insufficienza da alta portata	+	+/-	+	+/-	K III/F I-II	+	-	-
VI SC acuto destro	Solitamente bassa	Bassa	Basso	Bassa	F I	+/-	+/-	+/-

Ci sono delle eccezioni; i valori riportati in tabella II sono solamente indicativi. IC = indice cardiaco; PAS = pressione arteriosa sistolica; PCP = pressione capillare polmonare; SC = scompenso cardiaco; SNC = sistema nervoso centrale. \* può manifestarsi con congestione polmonare fino all’edema polmonare acuto. La diagnosi differenziale con la sindrome cardiaca a bassa portata è soggettiva e il quadro clinico potrebbe includere caratteristiche di più classi. Pertanto, i pazienti con shock cardiogeno inclusi in questa classificazione dovrebbero essere considerati come un gruppo singolo.

- stadio I: assenza di SC. Nessun segno clinico di SC;
- stadio II: presenza di SC. I criteri diagnostici includono il riscontro di rantoli, terzo tono e ipertensione polmonare venosa; congestione polmonare con rantoli nella metà inferiore dei campi polmonari;
- stadio III: presenza di SC severo. Edema polmonare franco con rantoli estesi a tutti i campi polmonari;
- stadio IV: presenza di shock cardiogeno. I segni includono calo pressorio (pressione arteriosa sistolica  $\leq 90$  mmHg) e riscontro di vasocostrizione periferica, come oliguria, cianosi e diaforesi.

**Classificazione di Forrester.** Anche la classificazione di Forrester è stata elaborata per pazienti con IMA suddivisi in quattro gruppi in base allo stato clinico ed emodinamico (Fig. 1)<sup>24</sup>. I pazienti sono classificati dal punto di vista clinico in base alla presenza di ipoperfusione periferica (polso filiforme, cute fredda e umida, cianosi periferica, ipotensione, tachicardia, confusione, oliguria) e di congestione polmonare (rantoli, Rx-torace patologico) e dal punto di vista emodinamico in base alla presenza di basso indice cardiaco ( $\leq 2.2$  l/min/m<sup>2</sup>) ed elevata pressione capillare polmonare (PCP) ( $> 18$  mmHg). Il lavoro originale definiva la strategia terapeutica in base al quadro clinico ed emodinamico. La mortalità era del 2.2% per lo stadio I, del 10.1% per lo stadio II, del 22.4% per lo stadio III e del 55.5% per lo stadio IV.

**Classificazione basata sulla "severità clinica".** Questa classificazione è basata sull'osservazione della circolazione periferica (perfusione) e sull'auscultazione polmonare (congestione). I pazienti vengono classificati come appartenenti alla classe I (gruppo A) (caldi e secchi), alla classe II (gruppo B) (caldi e umidi), alla classe III (gruppo L) (freddi e secchi) e alla classe IV (gruppo C) (freddi e umidi). Questa classificazione è stata prognosticamente validata in una unità cardiomiopatie<sup>20</sup> ed è pertanto applicabile a pazienti con SC cronico sia ospedalizzati che ambulatoriali.

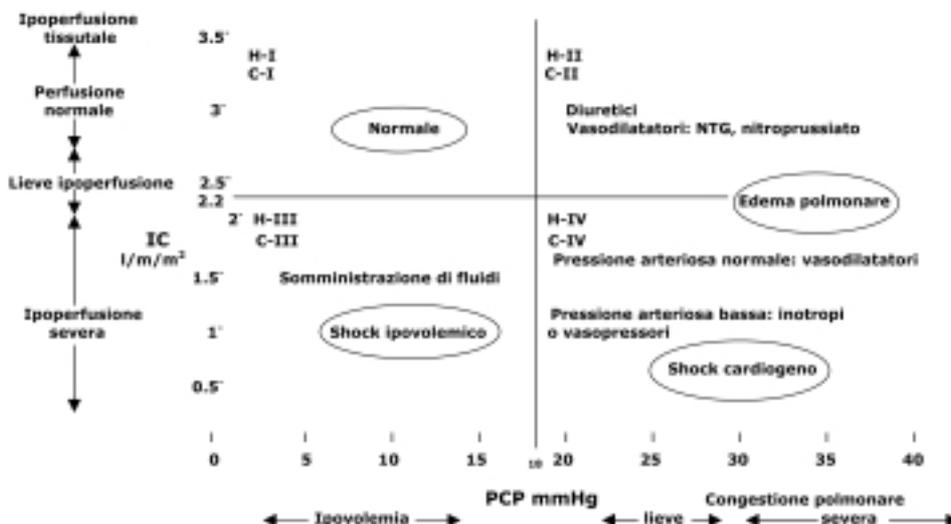
po C) (freddi e umidi). Questa classificazione è stata prognosticamente validata in una unità cardiomiopatie<sup>20</sup> ed è pertanto applicabile a pazienti con SC cronico sia ospedalizzati che ambulatoriali.

**La sindrome clinica di scompenso cardiaco acuto.**

Lo SC acuto è una sindrome clinica caratterizzata da ridotta portata cardiaca, ipoperfusione tissutale, aumento della PCP e congestione tissutale. Il meccanismo sottostante può essere cardiaco o extracardiaco, e può essere transitorio e reversibile con risoluzione della sindrome acuta, oppure può indurre danno permanente e progressione verso lo SC cronico. La disfunzione cardiaca può essere dovuta a disfunzione miocardica diastolica (principalmente indotta dall'ischemia o infezione), a disfunzione valvolare acuta, a tamponamento pericardico, ad aritmie, oppure a "mismatch" tra precarico e postcarico. Numerose patologie extracardiache, alterando le condizioni di carico cardiaco, possono indurre SC acuto; ad esempio a) un postcarico aumentato dovuto ad ipertensione sistemica o polmonare o ad embolia polmonare massiva, b) un precarico aumentato dovuto a sovraccarico di fluidi o a ridotta diuresi in conseguenza di insufficienza renale o endocrinopatia, oppure c) una portata elevata dovuta a infezione, tireotossicosi, anemia, morbo di Paget. Lo SC può aggravarsi per la coesistenza di patologie degli organi periferici. Lo SC severo può anche indurre insufficienza multiorgano, che può essere letale.

Un'adeguata terapia medica a lungo termine e, se possibile, la correzione anatomica della patologia sottostante potrebbero prevenire ulteriori "attacchi" da sindrome di SC acuto e migliorarne la prognosi a lungo termine.

La sindrome clinica di SC acuto può essere classificata come prevalentemente scompenso anterogrado si-



**Figura 1.** Classificazione clinica dello scompenso cardiaco (classificazione di Forrester). H I-IV = severità emodinamica, con i valori di riferimento per l'indice cardiaco (IC) e la pressione capillare polmonare (PCP) mostrati sull'asse verticale e su quello orizzontale rispettivamente. C I-IV = severità clinica; NTG = nitroglicerina. Da Forrester et al.<sup>24</sup>.

nistro o destro, come scompenso retrogrado sinistro o destro, oppure come una combinazione di entrambi.

*Scompenso cardiaco acuto anterogrado (sinistro e destro).* Lo SC acuto anterogrado può essere lieve-moderato con solo affaticamento da sforzo, oppure può essere severo, con sintomi di ridotta perfusione tissutale a riposo, debolezza, confusione, sonno, cute pallida con cianosi periferica, cute fredda e umida, polso filiforme e oliguria, culminando nello shock cardiogeno vero e proprio.

Questa sindrome può essere indotta da numerose patologie. Un'anamnesi adeguata potrebbe indicare la diagnosi principale; ad esempio a) sindrome coronarica acuta con fattori di rischio rilevanti, anamnesi remota e sintomi suggestivi; b) miocardite acuta con anamnesi recente suggestiva per infezione virale; c) disfunzione valvolare acuta con anamnesi di valvulopatia cronica o chirurgia valvolare, oppure infezione con possibilità di endocardite batterica, oppure trauma toracico; d) embolia polmonare con anamnesi rilevante e sintomi suggestivi; oppure e) tamponamento pericardico.

L'esame obiettivo del sistema cardiovascolare potrebbe indicare la diagnosi principale; ad esempio la presenza di vene del collo distese e di polso paradossale (tamponamento pericardico), la presenza di toni cardiaci attutiti a causa di disfunzione sistolica miocardica, oppure la scomparsa dei toni protesici valvolari o di un soffio suggestivo di patologia valvolare.

In caso di SC acuto anterogrado, il trattamento immediato deve prevedere una terapia di supporto per migliorare la portata cardiaca e l'ossigenazione tissutale mediante agenti vasodilatatori, somministrazione di fluidi per ottenere un precarico ottimale, e nel breve termine supporto con agenti isotropi, e (talvolta) contropulsazione intraortica mediante palloncino.

*Scompenso cardiaco sinistro retrogrado.* Lo SC sinistro retrogrado può essere conseguente a disfunzione ventricolare sinistra di vario grado e severità, da lieve-moderata con sola dispnea da sforzo, all'edema polmonare con mancanza di respiro (tosse secca, talvolta con sputo schiumoso), pallore o anche cianosi, cute fredda e umida e pressione arteriosa normale o elevata. Rantoli fini sono solitamente udibili sui campi polmonari. L'Rx-torace rivela congestione/edema polmonare.

Varie patologie del cuore sinistro potrebbero causare questa sindrome: disfunzione miocardica dovuta a patologie croniche preesistenti; un insulto acuto come l'ischemia miocardica o l'infarto, una valvulopatia aortica o mitralica, disturbi del ritmo oppure neoplasie del cuore sinistro. Patologie extracardiache associate a questa sindrome sono l'ipertensione, condizioni di aumentata portata cardiaca (anemia, tireotossicosi) e patologie neurologiche (tumori cerebrali oppure traumi).

L'esame obiettivo cardiovascolare, che comprende il battito apicale, la qualità dei toni cardiaci, la presenza di soffi, e l'auscultazione dei campi polmonari per la

presenza di rantoli fini e di sibili espiratori (asma cardiogeno), potrebbe suggerire la diagnosi principale.

Il trattamento dello SC sinistro retrogrado prevede fondamentalmente l'uso di vasodilatatori e diuretici, broncodilatatori e narcotici a seconda dei casi. Si potrebbe rendere necessario il sostegno respiratorio mediante pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) oppure mediante ventilazione non invasiva a pressione positiva (NIPPV). In alcuni casi, la ventilazione invasiva può essere necessaria dopo intubazione endotracheale.

*Scompenso cardiaco destro retrogrado.* La sindrome di SC acuto destro è dovuta a patologie polmonari e cardiache destre, ivi incluse esacerbazioni di broncopneumopatie croniche con ipertensione polmonare oppure patologia polmonare massiva (polmonite massiva o embolia polmonare), IMA destro, patologie tricuspidaali (traumatiche o infettive) e patologie pericardiche acute o subacute. Deve essere presa in considerazione anche una patologia cardiaca sinistra avanzata progredita sino allo scompenso destro. Le patologie extracardiache includono le sindromi nefritiche/nefrotiche e le epatopatie terminali. Vanno ricordati anche i vari tumori vasoattivi secernenti peptidi.

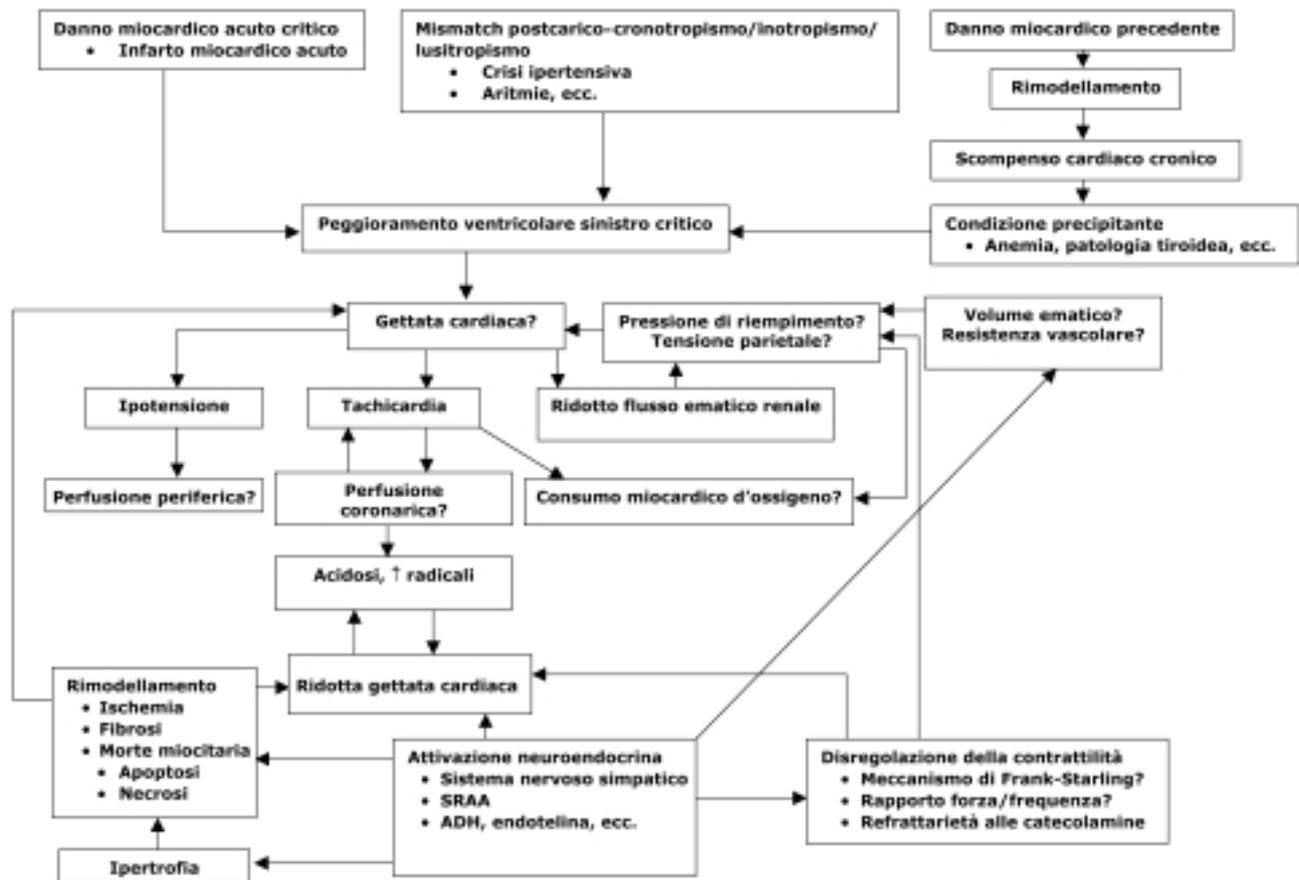
Il quadro clinico iniziale è caratterizzato da affaticamento, edema alle caviglie, dolore ai quadranti addominali superiori (a causa di congestione epatica), dispnea (con versamento pleurico) e distensione addominale (con ascite). Il quadro conclamato include anasarca con disfunzione epatica ed oliguria.

L'anamnesi e l'esame obiettivo dovrebbero confermare lo SC acuto destro, suggerire il sospetto diagnostico e guidare le indagini successive, che prevedono l'esecuzione di ECG, emogasanalisi, D-dimero, Rx-torace, ecocardiografia Doppler, angiografia o tomografia computerizzata toracica.

In caso di SC destro retrogrado il sovraccarico di fluidi viene trattato con diuretici, incluso lo spironolattone, e talvolta con un breve trattamento con dopamina (a "dose diuretica"). Altra terapia concomitante può includere antibiotici per la polmonite e l'endocardite batterica, calcioantagonisti, ossido nitrico oppure prostaglandine per l'ipertensione polmonare, come pure anti-coagulanti, trombolitici o la trombectomia in caso di embolia polmonare acuta.

## Fisiopatologia dello scompenso cardiaco acuto

**Il circolo vizioso nello scompenso cardiaco acuto.** Il denominatore comune finale nella sindrome di SC acuto è una critica incapacità del miocardio a mantenere un'adeguata gettata per la circolazione periferica. Indipendentemente dell'eziologia sottostante, viene attivato un circolo vizioso che, se non appropriatamente trattato, porta allo SC cronico e al decesso del paziente come illustrato nella figura 2 e descritto dettagliatamente altrove<sup>2</sup>.



**Figura 2.** Fisiopatologia della sindrome dello scompenso cardiaco acuto. Dopo eventi acuti critici, si ha un rapido deterioramento della funzione ventricolare sinistra che necessita di trattamento medico urgente. Viene riassunta la fisiopatologia della sindrome dello scompenso cardiaco. Le alterazioni meccaniche, emodinamiche e neuroormonali sono simili ma non identiche a quelle osservate nello scompenso cardiaco cronico. La progressione oppure la regressione di queste alterazioni varia considerevolmente e dipende molto dalla causa sottostante di deterioramento ventricolare sinistro e dalla patologia cardiovascolare preesistente. Comunque sia, le alterazioni avvengono rapidamente e per questo motivo lo scompenso cardiaco acuto è notevolmente diverso dalla sindrome di scompenso cardiaco cronico. ADH = ormone antidiuretico; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Affinché i pazienti con SC acuto siano in grado di rispondere al trattamento, la disfunzione miocardica deve essere reversibile. Ciò è particolarmente importante quando lo SC acuto è causato da ischemia, stunning o ibernazione, in cui il miocardio disfunzionante può tornare normale se trattato in modo appropriato.

**Stunning miocardico.** Lo stunning miocardico è la disfunzione miocardica che si osserva dopo ischemia prolungata. Può persistere nel breve termine, anche dopo il ripristino del normale flusso sanguigno<sup>25,26</sup>. L'intensità e la durata dello stunning dipendono dalla severità e dalla durata dell'insulto ischemico precedente<sup>26</sup>.

**Ibernazione.** L'ibernazione è definita come una disfunzione miocardica dovuta ad un apporto coronarico severamente ridotto anche se le cellule miocardiche sono ancora intatte. Migliorando il flusso sanguigno e l'ossigenazione, il miocardio ibernato può ripristinare la sua normale funzione<sup>27</sup>.

L'ibernazione e lo stunning possono coesistere. L'ibernazione migliora con il ripristino del flusso sanguigno

e dell'ossigenazione mentre il miocardio "stordito" mantiene la sua riserva inotropica e può rispondere alla stimolazione inotropica<sup>26,28</sup>. In considerazione del fatto che questi meccanismi dipendono dalla durata del danno miocardico, un rapido ripristino del flusso sanguigno e dell'ossigenazione sono indispensabili per far regredire tali alterazioni fisiopatologiche.

**Diagnosi di scompenso cardiaco acuto**

La diagnosi di SC acuto si basa sui sintomi e sul quadro clinico, con l'ausilio di indagini diagnostiche appropriate come l'ECG, l'Rx-torace, i marker biochimici e l'ecocardiografia Doppler (Fig. 3). Il paziente viene classificato secondo i criteri precedentemente descritti per la disfunzione sistolica e/o diastolica (Fig. 4), e secondo le caratteristiche di SC destro o sinistro, anterogrado o retrogrado.

**Valutazione clinica.** La valutazione clinica sistematica della circolazione periferica, del riempimento venoso e della temperatura periferica è una tappa importante.

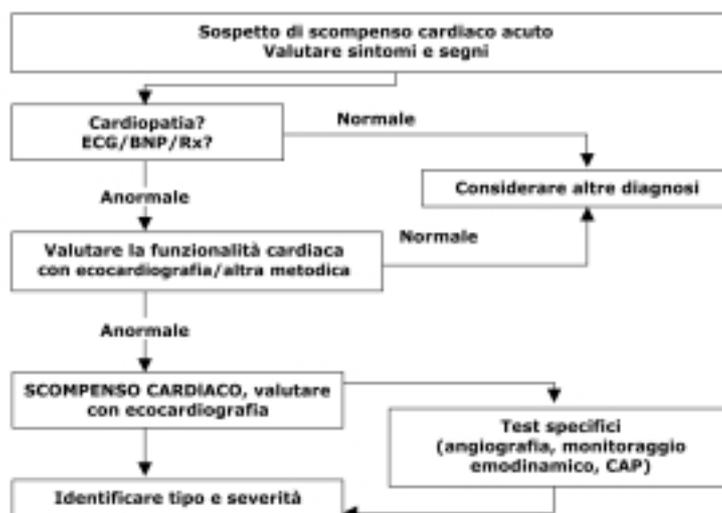


Figura 3. Tappe diagnostiche nello scompenso cardiaco. BNP = peptide natriuretico di tipo B; CAP = cateterismo arterioso polmonare.

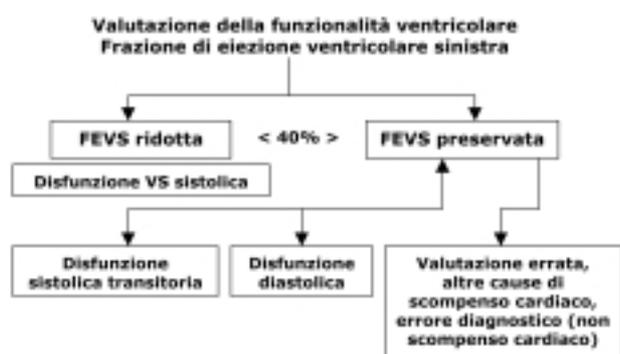


Figura 4. Valutazione della funzionalità ventricolare sinistra (VS) nello scompenso cardiaco acuto. FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Nello SC aggravato il riempimento ventricolare destro può essere generalmente valutato dalla pressione venosa centrale a livello delle vene giugulari interne. Quando ciò non è praticabile (ad esempio a causa di valvole venose) si possono utilizzare le vene giugulari esterne. Nello SC acuto bisogna essere cauti nell'interpretazione di una pressione venosa centrale elevata, in quanto questa può semplicemente riflettere una ridotta compliance venosa e ventricolare destra anche in presenza di un riempimento ventricolare destro diminuito.

La pressione di riempimento ventricolare sinistra viene valutata mediante l'auscultazione toracica. Di solito, la presenza di rumori umidi nei campi polmonari è indicativa di una pressione elevata. In caso di congestione polmonare e di versamenti pleurici la conferma, la classificazione di severità e il follow-up clinico dovrebbero avvenire mediante Rx-torace.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C**

Inoltre, a causa del rapido evolversi del quadro clinico, in condizioni acute la valutazione clinica della pressione di riempimento ventricolare sinistra può trar-

re in inganno. Sono necessari la palpazione e l'auscultazione cardiaca per determinare la presenza o meno di ritmi di galoppo (S3, S4). La qualità dei toni cardiaci così come la presenza di galoppi atriali e ventricolari e di soffi valvolari sono importanti per porre diagnosi e per l'inquadramento clinico. La valutazione dell'estensione dell'arteriosclerosi mediante l'identificazione di polsi mancanti e la presenza di soffi carotidi e addominali è anch'essa spesso importante, specie in caso di pazienti anziani.

**Elettrocardiogramma.** Un ECG normale è molto raro nello SC acuto. L'ECG permette di identificare il ritmo e può essere utile per determinare l'eziologia dello SC acuto e per valutare le condizioni di carico cardiaco. È essenziale nella valutazione delle sindromi coronariche acute<sup>29-31</sup>. L'ECG può anche rilevare la presenza di un'aumentata tensione ventricolare o atriale sinistra o destra, di perimiocardite e di condizioni preesistenti come ipertrofia ventricolare destra e sinistra oppure di cardiomiopia dilatativa. Le aritmie cardiache dovrebbero essere valutate con ECG a 12 derivazioni e mediante monitoraggio ECG continuo.

**Rx-torace e tecniche diagnostiche di immagine.** L'Rx-torace e altre metodiche di immagine dovrebbero essere eseguiti precocemente in tutti i pazienti con SC acuto al fine di valutare la presenza o assenza di patologie toraciche o cardiache preesistenti (dimensioni e morfologia cardiaca) e di congestione polmonare. Vengono utilizzati sia per confermare la diagnosi che per seguire il miglioramento oppure la non risposta alla terapia. L'Rx-torace permette la diagnosi differenziale tra SC sinistro e malattie polmonari infiammatorie o infettive. La tomografia computerizzata con o senza angiografia di contrasto e la scintigrafia possono essere impiegate per chiarire la patologia polmonare e per diagnosticare un'embolia polmonare. La tomogra-

fia computerizzata e l'ecocardiografia transesofagea dovrebbero essere utilizzate in caso di sospetta dissezione aortica.

**Analisi di laboratorio.** Varie analisi di laboratorio dovrebbero essere effettuate nei pazienti con SC acuto (Tab. III). L'emogasanalisi arteriosa (Astrup) consente di valutare l'ossigenazione ( $pO_2$ ), l'adeguatezza respiratoria ( $pCO_2$ ), l'equilibrio acido-base (pH) e il deficit di basi, e dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con SC severo. Spesso, la valutazione non invasiva mediante ossimetria e la determinazione dell'"end-tidal"  $CO_2$  può sostituire l'Astrup (**livello di evidenza C**), ma non in caso di stati di shock con gettata molto bassa e vaso-costrizione. La determinazione della saturazione di ossigeno ( $SaO_2$ ) venosa (ad esempio nella vena giugulare) può risultare utile per una stima del bilancio della disponibilità/riciesta di ossigeno.

Il peptide natriuretico di tipo B (BNP) viene rilasciato dai ventricoli cardiaci in risposta allo stiramento delle pareti ventricolari e al sovraccarico di fluidi ed è stato utilizzato per escludere e/o identificare la presenza di SC congestizio in pazienti ammessi al pronto soccorso per dispnea<sup>1,32</sup>. Sono state proposte soglie decisionali di 300 pg/ml per l'NT-proBNP e di 100 pg/ml per il BNP, anche se ciò è stato poco valutato nelle popolazioni anziane. In caso di edema polmonare improvviso, quando il paziente viene ospedalizzato, i livelli di BNP possono essere normali. A parte ciò, il BNP ha un buon valore prognostico negativo per escludere lo SC<sup>33</sup>. Diverse condizioni cliniche, incluse l'in-

sufficienza renale e la setticemia, possono essere associate ad alterazioni dei livelli di BNP. In caso di livelli elevati, sono necessari ulteriori test diagnostici. Se viene confermato lo SC acuto, livelli elevati di BNP e di NT-proBNP hanno un significato prognostico maggiore. Il preciso ruolo del BNP non è stato ancora del tutto chiarito<sup>34</sup>.

**Ecocardiografia.** L'ecocardiografia è uno strumento essenziale nella valutazione delle alterazioni funzionali e strutturali sottostanti o associate a SC acuto e nella valutazione delle sindromi coronariche acute.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C**

L'eco-Doppler dovrebbe essere utilizzato per valutare e monitorare la funzionalità ventricolare destra e sinistra regionale e globale, la struttura e la funzionalità valvolare, l'eventuale patologia pericardica, le complicanze meccaniche dell'IMA e – occasionalmente – altre lesioni. La portata cardiaca può essere stimata utilizzando valori derivabili dalla valutazione della velocità Doppler aortica o polmonare. Uno studio eco-Doppler appropriato può permettere anche la stima delle pressioni arteriose polmonari (utilizzando il getto da rigurgito tricuspide) ed è stato utilizzato per monitorare il precarico ventricolare sinistro<sup>35-37</sup>. L'ecocardiografia non è stata validata con il cateterismo cardiaco destro in pazienti con SC acuto<sup>38</sup>.

**Altre analisi.** In caso di complicanze dovute a patologia coronarica, come l'angina instabile o l'infarto miocardico, l'angiografia è una metodica importante ed è stato dimostrato che la rivascolarizzazione sotto guida angiografica migliora la prognosi<sup>30,39</sup>.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza B**

Come raccomandato nelle linee guida per la diagnosi di SC cronico, la coronarografia è spesso indicata anche in caso di SC acuto prolungato non spiegabile con altre metodiche diagnostiche<sup>1</sup>.

L'inserimento di un catetere in arteria polmonare può essere utile per formulare la diagnosi di SC acuto. Vedere la sezione "Catetere arterioso polmonare" per altri dettagli.

**Obiettivi terapeutici nello scompenso cardiaco acuto**

Gli obiettivi a breve termine sono di migliorare la sintomatologia e stabilizzare il paziente dal punto di vista emodinamico (Tab. IV, Fig. 5)<sup>40-51</sup>. Da solo, comunque, un miglioramento del quadro emodinamico può trarre in inganno e di solito è necessario anche un miglioramento sintomatologico<sup>52</sup>. Questi benefici a breve termine devono essere associati ad effetti favorevoli sull'esito a lungo termine. Per questo è necessario evitare, o almeno limitare, il danno miocardico.

Un altro obiettivo della terapia è il miglioramento dei segni clinici di SC. Una diminuzione del peso cor-

**Tabella III.** Analisi di laboratorio per i pazienti ospedalizzati con scompenso cardiaco acuto.

Emocromo	Sempre
Conta piastrinica	Sempre
INR	Se il paziente è anticoagulato o presenta scompenso cardiaco severo
PCR	Sempre
D-dimero	Sempre (può essere falsamente positivo se PCR è elevata o se paziente a lungo ospedalizzato)
Azotemia ed elettroliti ( $Na^+$ , $K^+$ , azotemia, creatinina)	Sempre
Glicemia	Sempre
CK-MB, TnI/TnT cardiaci	Sempre
Emogasanalisi arteriosa	In caso di scompenso cardiaco severo o diabete
Transaminasi	Da valutare
Analisi urine	Da valutare
BNP o NT-proBNP plasmatico	Da valutare

Altre analisi di laboratorio specifiche dovrebbero essere richieste per una diagnosi differenziale o per identificare la presenza di disfunzione d'organo. BNP = peptide natriuretico di tipo B; CK = creatinichinasi; INR = rapporto internazionale normalizzato per il tempo di tromboplastina; NT-proBNP = frammento N-terminale del proBNP; PCR = proteina C reattiva; TnI = troponina I; TnT = troponina T.

**Tabella IV.** Obiettivi terapeutici nel paziente con scoppio cardiaco acuto.

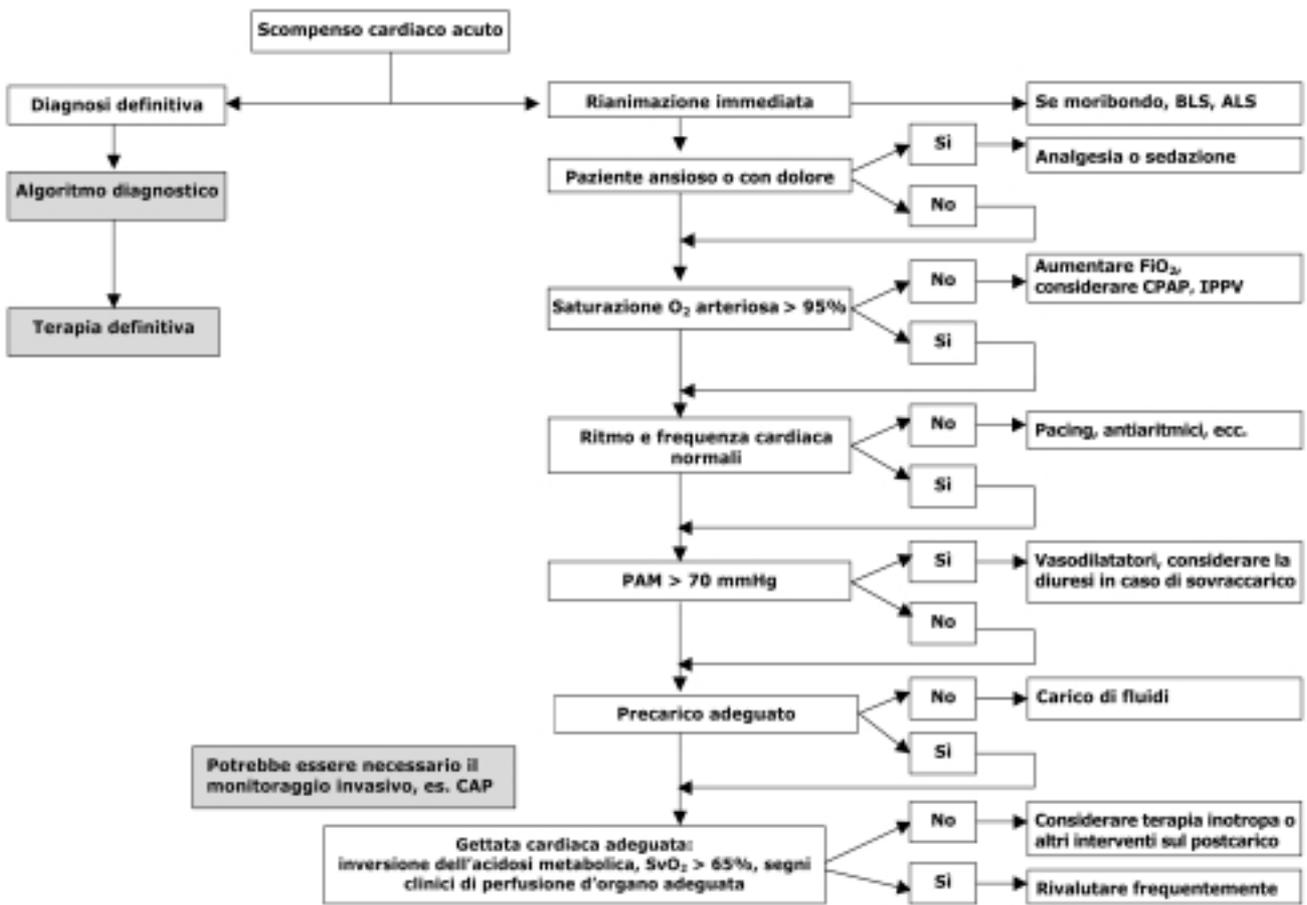
Clinici	↓ Sintomi (dispnea e/o affaticamento) ↓ Segni clinici ↓ Peso corporeo ↑ Diuresi ↑ Ossigenazione
Di laboratorio	Normalizzazione degli elettroliti sierici ↓ Azotemia e/o creatinina ↓ Bilirubina S ↓ BNP plasmatico Normalizzazione della glicemia
Emodinamici	↓ Pressione capillare polmonare < 18 mmHg ↑ Gettata cardiaca e/o sistolica
Esito	↓ Permanenza nell'unità di terapia intensiva ↓ Durata dell'ospedalizzazione ↑ Intervallo di tempo prima della riospedalizzazione ↓ Mortalità
Tollerabilità	Basso tasso di interruzione della terapia Bassa incidenza di effetti collaterali dannosi

BNP = peptide natriuretico di tipo B.

poreo e/o un' aumentata diuresi costituiscono effetti benefici della terapia in pazienti con SC acuto che presentano congestione e oliguria<sup>44,53</sup>. Allo stesso modo un miglioramento della SaO<sub>2</sub>, della funzionalità renale e/o epatica e/o degli elettroliti sierici, costituiscono obiettivi rilevanti del trattamento. I livelli plasmatici di BNP riflettono un miglioramento emodinamico e concentrazioni ridotte sono considerate benefiche.

Per quanto riguarda l'esito a lungo termine, gli effetti benefici includono la riduzione della durata della terapia vasoattiva e.v., dell'ospedalizzazione e della frequenza di riospedalizzazione con un intervallo più lungo prima della riammissione<sup>52,54-56</sup>. Una riduzione della mortalità ospedaliera e a lungo termine costituisce un ulteriore obiettivo importante della terapia.

Infine, è anche necessario che la strategia terapeutica utilizzata nei pazienti con SC acuto abbia un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole. Qualsiasi farmaco utilizzato in questo contesto dovrebbe essere associato ad un tasso basso di interruzione della terapia e ad una incidenza relativamente bassa di effetti collaterali dannosi.



**Figura 5.** Obiettivi immediati del trattamento dei pazienti con scoppio cardiaco acuto. Nei pazienti con coronaropatia, la pressione arteriosa media (PAM) dovrebbe essere più alta per assicurare un'adeguata perfusione coronarica (PAM > 70 mmHg oppure sistolica > 90 mmHg). ALS = rianimazione cardiopolmonare avanzata; BLS = rianimazione cardiopolmonare di base; CAP = cateterismo arterioso polmonare; CPAP = pressione positiva continua delle vie aeree; FiO<sub>2</sub> = frazione di ossigeno inspirato; IPPV = ventilazione invasiva a pressione positiva; SvO<sub>2</sub> = saturazione di ossigeno del sangue venoso.

**Organizzazione della strategia terapeutica.** I migliori risultati si ottengono se i pazienti con SC acuto vengono trattati prontamente da personale esperto e in zone riservate per tale patologia. La terapia dovrebbe essere attuata da cardiologi esperti e/o altro personale adeguatamente preparato. I servizi diagnostici dovrebbero permettere un accesso immediato alle procedure diagnostiche come l'ecocardiografia e la coronarografia.

Il trattamento dei pazienti con SC acuto richiede una strategia terapeutica da attuarsi nell'ambito del sistema ospedaliero<sup>50</sup>.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza B**

Studi comparativi hanno riportato una degenza più breve quando il paziente viene seguito da personale con una preparazione specifica nella terapia dello SC<sup>17</sup>. Il trattamento dello SC acuto dovrebbe essere seguito sulla base di un programma da attuarsi in un ambulatorio per lo SC e seguendo le linee guida ESC in materia<sup>1</sup>.

Le cure del paziente acuto e la necessità di fornire informazioni ai suoi parenti saranno generalmente appannaggio di infermieri esperti.

Il personale infermieristico nei reparti per lo SC e gli specialisti della terapia intensiva cardiologica e dello SC dovrebbero avere la possibilità di un aggiornamento professionale continuo.

Sono in fase di elaborazione raccomandazioni, basate sull'opinione esperta del Gruppo di Lavoro per le Cure Cardiache Acute, relative alla struttura standard, al personale infermieristico e alla strumentazione necessaria nelle unità di terapia intensiva cardiologica e nelle unità di terapia meno intensiva.

**Strumentazione e monitoraggio dei pazienti con scompenso cardiaco acuto**

Il monitoraggio del paziente con SC acuto deve essere iniziato appena possibile dopo il suo arrivo in pronto soccorso, simultaneamente all'attuazione delle indagini diagnostiche finalizzate ad individuare l'eziologia primaria. Il tipo e il livello di monitoraggio necessari possono variare considerevolmente in base alla severità dello SC e alla risposta alla terapia iniziale. Fattori logistici locali possono anch'essi essere rilevanti. Le seguenti linee guida sul monitoraggio sono basate sull'opinione di esperti.

**Monitoraggio non invasivo.** La misurazione seriale della pressione arteriosa dovrebbe essere pratica comune in tutti i pazienti acuti; la pressione arteriosa, la temperatura corporea, la frequenza respiratoria e cardiaca e l'ECG sono obbligatori. Alcune analisi di laboratorio, come gli elettroliti sierici, la creatininemia, la glicemia ed i marker di infezione o di altre patologie metaboliche, dovrebbero essere richiesti ripetutamente. L'ipo- o l'iperkaliemia deve essere controllata. Grazie alla stru-

mentazione automatizzata attualmente disponibile, tali parametri possono essere valutati facilmente ed accuratamente. In caso di peggioramento delle condizioni del paziente, queste analisi vanno eseguite con maggior frequenza.

Il monitoraggio ECG (aritmie e tratto ST) è necessario durante la fase acuta dello scompenso, specialmente se la causa è da attribuire ad ischemia o aritmia.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C**

Il mantenimento di una pressione arteriosa normale rappresenta un fattore critico durante la terapia iniziale. Per tale motivo la pressione arteriosa deve essere misurata regolarmente (ad esempio ogni 5 min) fino a quando non sia stabilito il dosaggio di vasodilatatori, diuretici o di farmaci inotropi. In assenza di vasocostrizione severa e di frequenza cardiaca molto elevata, l'affidabilità della pletismografia non invasiva automatica è accettabile.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C**

L'ossimetro è un dispositivo semplice e non invasivo che consente di stimare la SaO<sub>2</sub> dell'emoglobina arteriosa. A meno che il paziente non sia in shock cardiogeno, di solito la stima della SaO<sub>2</sub> non varia di più del 2% da quella ottenuta utilizzando un co-ossimetro. L'ossimetro radiale dovrebbe essere impiegato continuamente in tutti i pazienti instabili trattati con una frazione di ossigeno inspirato (FiO<sub>2</sub>) superiore a quella che si trova nell'aria. Inoltre dovrebbe essere utilizzato ad intervalli regolari (ogni ora) in tutti i pazienti cui viene somministrato ossigeno per SC.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C**

La portata cardiaca e il precarico possono essere monitorati in modo non invasivo utilizzando metodiche Doppler (vedere sezione "Ecocardiografia"). Non vi è sufficiente evidenza per decidere quali di questi due parametri monitorare e comunque non fa nessuna differenza, a condizione che i limiti di ogni apparecchio di monitoraggio siano tenuti presenti e che i dati vengano utilizzati in modo appropriato.

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza C**

**Monitoraggio invasivo. Catetere arterioso.** Le indicazioni per l'inserimento di un catetere arterioso sono la necessità di un'analisi battito-battito della pressione arteriosa a causa di instabilità emodinamica o di emogas-analisi arteriose multiple. Il tasso di complicanze a seguito dell'inserimento di un catetere radiale 20G (2 pollici) è basso.

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza C**

**Cateteri venosi centrali.** I cateteri venosi centrali permettono l'accesso alla circolazione venosa centrale e sono quindi utili per la somministrazione di fluidi e di farmaci. Inoltre possono essere utilizzati per monitorare la pressione venosa centrale e la SaO<sub>2</sub> del sangue venoso (SvO<sub>2</sub>) nella vena cava superiore o nell'atrio de-

stro. Questo ci consente di avere una stima del trasporto di ossigeno.

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza C**

Per quanto riguarda i pazienti con SC acuto, comunque, bisogna porre attenzione ad evitare di sovrastimare l'utilità delle pressioni dell'atrio destro, in quanto raramente queste sono correlate con la pressione dell'atrio sinistro e quindi con le pressioni di riempimento ventricolare sinistro. Inoltre la pressione venosa centrale può anche variare in base alla presenza di rigurgito tricuspide significativo e all'utilizzo della ventilazione a pressione espiratoria positiva.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C**

**Catetere arterioso polmonare.** Il catetere arterioso polmonare (CAP) è un catetere a palloncino flottante che, oltre alla portata cardiaca, misura anche le pressioni nella vena cava superiore, nell'atrio e ventricolo destro e nell'arteria polmonare. I cateteri di ultima generazione possono misurare la pressione semi-continuamente oltre alla SaO<sub>2</sub> del sangue venoso misto, al volume telediastolico ventricolare destro e alla frazione di eiezione.

Sebbene l'inserimento di un CAP non sia normalmente necessario per la diagnosi di SC acuto, può essere utilizzato per distinguere un meccanismo cardiogeno da uno non cardiogeno in pazienti con quadro complesso che comprende sia patologie polmonari che cardiache. Inoltre il CAP viene spesso utilizzato per stimare la PCP, la portata cardiaca ed altri parametri emodinamici e quindi per indirizzare la terapia in caso di patologia polmonare più severa oppure di scompenso emodinamico non risolto con la terapia iniziale<sup>57,58</sup>. In pazienti con stenosi mitralica, insufficienza aortica, interdipendenza ventricolare, elevata pressione delle vie aeree oppure con ventricolo sinistro rigido dovuti ad esempio ad ipertrofia ventricolare sinistra, diabete, fibrosi, farmaci inotropi, obesità e ischemia, la PCP non riflette accuratamente la pressione telediastolica ventri-

colare sinistra. L'insufficienza tricuspide severa, spesso presente nei pazienti con SC acuto, può portare ad una sovrastima oppure ad una sottostima della portata cardiaca misurata mediante termodiluizione.

Numerosi studi retrospettivi, che hanno valutato l'utilizzo del CAP in pazienti con IMA, hanno riscontrato un aumento della mortalità con questo strumento. Queste osservazioni erano in parte frutto delle differenze tra i gruppi di pazienti per quanto riguardava la loro composizione<sup>59-61</sup>. Osservazioni simili sono state successivamente riportate per altri gruppi di pazienti<sup>41,61,62</sup>. Un recente studio prospettico randomizzato, che ha arruolato un gruppo misto di pazienti critici, non ha riportato alcuna differenza nell'esito finale, sebbene la randomizzazione al CAP abbia comportato un'aumentata rianimazione con fluidi entro le prime 24 ore. Il CAP non ha danneggiato i pazienti, piuttosto era l'impiego delle informazioni ivi derivate (talvolta in modo inappropriato) che era dannoso<sup>48</sup>.

L'utilizzo di un CAP è raccomandato nei pazienti emodinamicamente instabili che non rispondono in modo prevedibile alla terapia tradizionale e nei pazienti con quadro misto di congestione e ipoperfusione. In questi casi, il CAP viene inserito al fine assicurare un carico di fluidi ottimale e per guidare<sup>49</sup> la terapia con farmaci vasoattivi e inotropi (Tab. V). Poiché il tasso di complicanze aumenta con la durata del suo impiego, è essenziale che il catetere venga inserito quando siano necessari dati specifici (di solito riguardo al bilancio dei fluidi) e che venga rimosso appena non sia più di aiuto (cioè quando la terapia diuretica e vasodilatatrice sia stata ottimizzata).

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza C**

In caso di shock cardiogeno e di sindrome da bassa portata prolungata, si raccomanda che la SaO<sub>2</sub> del sangue venoso misto misurata in arteria polmonare venga utilizzata come stima del consumo di ossigeno (SpO<sub>2</sub>-SvO<sub>2</sub>). In pazienti con SC acuto, l'obiettivo dovrebbe essere quello di mantenere la SvO<sub>2</sub> > 65%.

**Tabella V.** Approccio terapeutico generale allo scompenso cardiaco acuto sulla base dei dati ottenuti dal monitoraggio emodinamico invasivo.

Parametro emodinamico	Approccio terapeutico consigliato				
IC	Ridotto	Ridotto	Ridotto	Ridotto	Normale
PCP	Bassa	Alta o normale	Alta	Alta	Alta
PAS (mmHg)		> 85	< 85	> 85	
Profilo terapeutico	Somministrare fluidi	Vasodilatatori (sodio nitroprussiato, NTG); può essere necessario somministrare fluidi	Prendere in considerazione inotropi (dobutamina, dopamina) e diuretici e.v.	Vasodilatatori (sodio nitroprussiato, NTG); unità di diuretici e.v. e prendere in considerazione inotropi (dobutamina, levosimendan, PDEI)	Diuretici e.v. se la PAS è bassa Inotropi vasocostrittivi

Per i pazienti con scompenso cardiaco acuto: IC ridotto < 2.2 l/min/m<sup>2</sup>; PCP bassa se < 14 mmHg, alta se > 18-20 mmHg. IC = indice cardiaco; NTG = nitroglicerina; PAS = pressione arteriosa sistolica; PCP = pressione capillare polmonare; PDEI = inibitori della fosfodiesterasi.

## TRATTAMENTO DELLO SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

### Tematiche mediche generali nel trattamento dello scompenso cardiaco acuto

- Infezioni. Pazienti con SC acuto avanzato sono esposti a complicanze infettive, soprattutto respiratorie o delle vie urinarie, setticemie o infezioni nosocomiali con agenti Gram-positivi. Un aumento della proteina C reattiva e un peggioramento delle condizioni generali possono essere gli unici segni di infezione – la febbre può mancare. Il controllo meticoloso delle infezioni e le misure atte a mantenere l'integrità della cute sono fondamentali. Gli antibiotici devono essere prontamente somministrati quando se ne ravvisi l'indicazione.
- Diabete. Lo SC acuto è associato ad un peggioramento del controllo metabolico. L'iperglicemia è un riscontro frequente. Si deve interrompere la terapia cronica con ipoglicemizzanti orali e controllare la glicemia mediante insulina rapida somministrata in dosi basate su controlli ripetuti della glicemia. La normalizzazione della glicemia migliora la sopravvivenza dei pazienti diabetici severamente ammalati<sup>50</sup>.
- Stato catabolico. Un bilancio calorico e di azoto negativo costituisce un problema in corso di SC acuto. Ciò è in rapporto al diminuito apporto calorico conseguente al ridotto assorbimento intestinale. Bisogna prestare attenzione a mantenere un normale bilancio calorico e di azoto. I valori di albuminemia così come il bilancio di azoto possono essere utili per monitorare lo stato metabolico.
- Insufficienza renale. C'è una stretta relazione tra SC acuto ed insufficienza renale. Ciascuna delle due può causare, aggravare e modificare l'esito dell'altra. Un monitoraggio attento della funzionalità renale è obbligatorio. La conservazione della funzionalità renale è un fattore importante da tenere in considerazione quando si deve decidere sulla strategia terapeutica più appropriata per questi pazienti.

### Ossigeno e assistenza ventilatoria

**Razionale per l'impiego di ossigeno.** Il mantenimento di una SaO<sub>2</sub> nei limiti della norma (95-98%) è importante per ottimizzare il trasporto di ossigeno e l'ossigenazione degli organi, contribuendo, in tal modo, alla prevenzione dello sviluppo di danno d'organo irreversibile e di insufficienza multiorgano.

*Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C*

A tal fine bisogna innanzitutto assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare una FiO<sub>2</sub> maggiore. Se queste misure non sono sufficienti per migliorare l'ossigenazione tissutale, è indicata l'intubazione endotracheale.

*Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza C*

Malgrado l'approccio di somministrare ossigeno sia intuitivo, le evidenze a favore di questa procedura sono, in realtà, scarse. Alcuni studi hanno dimostrato che l'ipossia può essere associata ad una riduzione del flusso coronarico e della portata cardiaca, ad un aumento della pressione arteriosa e delle resistenze vascolari sistemiche e ad una tendenza ad un'umentata mortalità<sup>51</sup>.

È inconfutabile l'indicazione di somministrare ossigeno ad elevate concentrazioni nei pazienti ipossiemici con SC acuto.

*Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza C*

La somministrazione di elevate concentrazioni di ossigeno nei pazienti senza segni di ipossiemia è più controversa e potrebbe essere dannosa<sup>63</sup>.

### Supporto ventilatorio senza intubazione endotracheale (ventilazione non invasiva).

Due tecniche vengono utilizzate per il supporto ventilatorio: la CPAP oppure la NIPPV. Quest'ultima è un metodo per fornire ventilazione meccanica senza ricorrere all'intubazione endotracheale. Esiste consenso generale relativamente al fatto che una di queste due metodiche dovrebbe essere tentata prima di ricorrere all'intubazione endotracheale e alla ventilazione meccanica. L'utilizzo di tecniche non invasive riduce drammaticamente la necessità di intubazione endotracheale e di ventilazione meccanica.

*Razionale.* L'impiego della CPAP è in grado di causare il reclutamento polmonare ed è associato ad un incremento della capacità funzionale residua. Il miglioramento della compliance polmonare, la diminuzione delle oscillazioni della pressione transdiaframmatica e del lavoro diaframmatico possono ridurre il lavoro respiratorio globale e quindi il consumo metabolico dell'organismo. La NIPPV è una metodica più sofisticata che necessita di un ventilatore. L'aggiunta di una pressione positiva a fine espirazione (PEEP) all'assistenza inspiratoria risulta in una modalità tipo CPAP (conosciuta anche come supporto a pressione positiva bivalente). I benefici fisiologici di questa modalità sono uguali a quelli della CPAP ma includono anche un'assistenza inspiratoria, in grado di ridurre ulteriormente il lavoro respiratorio e, quindi, le richieste metaboliche globali.

*Evidenza per l'impiego della pressione positiva continua delle vie aeree e della ventilazione non invasiva a pressione positiva nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra.* In pazienti con edema polmonare acuto causato da insufficienza ventricolare sinistra, la CPAP migliora l'ossigenazione e riduce i sintomi ed i segni di SC acuto, con una riduzione anche della necessità di intubazione endotracheale<sup>64-68</sup>. Gli studi pubblicati sono stati, finora, relativamente piccoli e quindi non hanno riportato una diminuzione statisticamente significativa della mortalità. Una revisione sistematica<sup>69</sup>, pubblicata

dopo i primi tre studi, ha suggerito che la CPAP, paragonata alla terapia standard, è associata ad una diminuita necessità di intubazione e ad una tendenza a una ridotta mortalità ospedaliera. Non esistono dati indicativi di particolari rischi associati all'impiego della CPAP.

Sono stati pubblicati tre studi relativi all'impiego della NIPPV in pazienti con edema polmonare acuto cardiogeno<sup>70-72</sup>. Sembra che questa metodica riduca la necessità di intubazione endotracheale ma ciò non si è tradotto in una riduzione della mortalità o in un miglioramento a lungo termine.

**Conclusioni.** L'impiego della CPAP e della NIPPV in pazienti con edema polmonare cardiogeno è associato ad una diminuzione significativa della necessità di intubazione endotracheale e di ventilazione meccanica.

**Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza A**

I dati sono insufficienti per poter dimostrare una diminuzione significativa della mortalità; ciononostante vi è una tendenza in questa direzione.

**Ventilazione meccanica con intubazione endotracheale.** La ventilazione meccanica invasiva (utilizzando l'intubazione endotracheale) non dovrebbe essere impiegata per trattare l'ipossiemia – obiettivo che viene meglio raggiunto per mezzo dell'ossigenoterapia, la CPAP o la NIPPV – ma piuttosto per trattare l'affaticamento muscolare causato dallo SC acuto. Quest'ultimo costituisce l'indicazione più frequente all'intubazione endotracheale e alla ventilazione meccanica. Una frequenza respiratoria ridotta, associata ad ipercapnia e confusione mentale, sono indicativi di affaticamento dei muscoli respiratori.

La ventilazione meccanica invasiva dovrebbe essere impiegata solamente nell'insufficienza respiratoria acuta che non risponde alla terapia con farmaci vasodilatatori, ossigeno e/o CPAP o NIPPV. Un'altra possibilità è l'edema polmonare conseguente a sindrome coronarica acuta con soprasslivellamento del tratto ST.

## Terapia medica

**Morfina e suoi analoghi.** La morfina è indicata nelle fasi iniziali del trattamento del paziente ospedalizzato con SC acuto severo, soprattutto se associato ad uno stato ansioso e a dispnea.

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza B**

La morfina induce dilatazione venosa ed una lieve dilatazione dei vasi arteriosi e diminuisce la frequenza cardiaca<sup>73</sup>. In molti studi un bolo e.v. di 3 mg di morfina è stato somministrato non appena inserita l'agocanula. Se necessario, questo dosaggio può essere ripetuto.

**Anticoagulazione.** L'anticoagulazione è un approccio terapeutico riconosciuto nelle sindromi coronariche

acute, con o senza SC<sup>29</sup> e nella fibrillazione atriale<sup>31</sup>. Esistono minori evidenze per l'impiego dell'eparina o dell'eparina a basso peso molecolare (LMWH) nello SC acuto. In un ampio studio controllato con placebo, in cui è stata valutata l'efficacia della somministrazione dell'enoaparina (40 mg sottocute) in pazienti ospedalizzati per patologie acute, incluso un importante numero di pazienti con SC acuto, non è stato osservato alcun miglioramento clinico con l'enoaparina, rispetto al placebo, eccetto per una minore incidenza di trombosi venosa profonda<sup>74</sup>. Non vi sono studi multicentrici che abbiano paragonato le LMWH con l'eparina non frazionata (5000 UI 2-3 volte/die). Nello SC acuto un monitoraggio accurato della coagulazione è obbligatorio poiché questa patologia è spesso associata a disfunzione epatica. Le LMWH sono controindicate se la clearance della creatinina è < 30 ml/min o devono comunque essere somministrate con grande cautela con monitoraggio dei livelli dell'anti-fattore Xa.

**Vasodilatatori.** I vasodilatatori sono indicati come terapia di prima scelta nella maggior parte dei pazienti con SC acuto. In particolare, essi sono indicati quando l'ipoperfusione e/o i segni di congestione sono associati ad una pressione arteriosa adeguata e/o ad una diuresi ridotta al fine di migliorare la perfusione periferica e/o di diminuire il precarico (Tab. VI).

**Nitrati.** In caso di SC ventricolare sinistro acuto, soprattutto se associato a sindrome coronarica acuta, i nitrati riducono la congestione polmonare senza compromettere la gettata sistolica o aumentare la richiesta miocardica di ossigeno. A basse dosi inducono solamente vasodilatazione venosa ma, man mano che queste sono incrementate, compare anche vasodilatazione arteriosa (arterie coronarie incluse). A dosi appropriate, i nitrati causano una vasodilatazione bilanciata venosa e arteriosa riducendo così sia il precarico che il postcarico, senza compromettere la perfusione periferica. I loro effetti sulla portata cardiaca dipendono dai valori iniziali di precarico e postcarico e dalla capacità del cuore di rispondere alla stimolazione simpatica secondaria all'attivazione dei riflessi barocettivi.

Inizialmente i nitrati possono essere somministrati per via orale ma anche la somministrazione e.v. è ben tollerata (inclusi i pazienti con IMA). Due studi randomizzati in pazienti con SC acuto hanno dimostrato l'efficacia dei nitrati e.v. in associazione alla furosemide. Questi studi hanno anche dimostrato come la titolazione dei nitrati alle dosi massime efficaci, da un punto di vista emodinamico, in associazione a basse dosi di furosemide, sia superiore al trattamento basato esclusivamente sull'impiego di alte dosi di diuretici.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza B**

Uno di questi studi ha comparato l'efficacia della furosemide e dell'isosorbide dinitrato, somministrato in bolo e.v., nel controllo dell'edema polmonare acuto

**Tabella VI.** Indicazioni e posologia dei vasodilatatori nello scompenso cardiaco (SC) acuto.

Farmaco	Indicazione	Posologia	Principali effetti collaterali	Altro
Glicerolo trinitrato, isosorbide 5-mononitrato	SC acuto se pressione arteriosa adeguata	Cominciare con 20 µg/min, aumentare fino a 200 µg/min	Ipotensione, cefalea	Sviluppo di tolleranza con l'uso prolungato
Isosorbide dinitrato	SC acuto se pressione arteriosa adeguata	Cominciare con 1 mg/ora, aumentare fino a 10 mg/ora	Ipotensione, cefalea	Sviluppo di tolleranza con l'uso prolungato
Nitroprussiato di sodio	Crisi ipertensiva, shock cardiogeno associato a farmaci inotropi	0.3-5 µg/kg/min	Ipotensione, tossicità da isocianati	Il farmaco è fotosensibile
Nesiritide*	Aggravamento acuto di SC	Bolo da 2 µg/kg + infusione 0.015-0.03 µg/kg/min	Ipotensione	

\* solamente per i paesi in cui è approvato l'impiego. *In particolare, in Italia, come nella maggioranza dei paesi europei, non è ancora approvato l'impiego della nesiritide.*

severo, dimostrando una maggiore efficacia della terapia con nitrati<sup>75</sup>.

Nella pratica clinica l'efficacia dei nitrati può essere descritta da una curva ad U. Se somministrati a dosi subottimali, come attività vasodilatatrice, possono avere un effetto limitato nel prevenire le recidive di SC acuto. D'altra parte, anche la loro somministrazione ad alte dosi può ridurre l'efficacia. È infatti lo sviluppo di tolleranza uno dei principali svantaggi della terapia con nitrati, soprattutto quando questi vengano somministrati e.v. e ad alte dosi. In questi casi, la loro efficacia può limitarsi solamente alle prime 16-24 ore. I nitrati devono quindi essere somministrati alle dosi necessarie per ottenere una vasodilatazione ottimale, con incremento dell'indice cardiaco e calo della PCP. Un'eccessiva vasodilatazione periferica può anche causare ipotensione arteriosa con aggravamento dell'instabilità emodinamica.

La nitroglicerina può essere somministrata per via orale o per inalazione (spray di trinitato di glicerolo, 400 µg [2 inalazioni] ogni 5-10 min) oppure per via sublinguale (isosorbide dinitrato 5 mg oppure nitroglicerina 0.3 mg) tenendo sotto controllo la pressione arteriosa. La titolazione e la somministrazione e.v. di nitrati (nitroglicerina 20 µg/min, aumentando fino a 200 µg/min, oppure isosorbide dinitrato 1-10 mg/ora) vanno intrapresi con cautela con attento monitoraggio della pressione arteriosa. La dose somministrata dovrebbe essere titolata in base alle variazioni della pressione arteriosa. Particolare attenzione è necessaria nei pazienti con stenosi aortica sebbene questa terapia possa essere utile anche in queste complesse situazioni. La dose di nitrati deve essere ridotta se la pressione sistolica scende sotto i 90-100 mmHg e deve essere interrotta definitivamente se la pressione scende ulteriormente. In pratica, nei pazienti inizialmente normotesi si dovrebbero ottenere delle riduzioni di circa 10 mmHg della pressione arteriosa media.

**Nitroprussiato di sodio.** Il nitroprussiato di sodio (0.3 µg/kg/min aumentando cautamente la dose fino a 1 µg/kg/min, massimo 5 µg/kg/min) è raccomandato per pazienti con SC severo e con prevalente aumento del postcarico come in caso di SC su base ipertensiva o con insufficienza mitralica.

#### **Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C**

La titolazione della dose di nitroprussiato di sodio deve essere eseguita con cautela e con attenta supervisione. Può, talvolta, rendersi necessario il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa. La somministrazione prolungata può dare origine a tossicità dovuta ai suoi metaboliti, il tiocianato e il cianuro, e deve essere evitata specialmente in pazienti con insufficienza renale o epatica severa. Non ci sono studi controllati sull'impiego del nitroprussiato di sodio nello SC acuto e l'utilizzo di questo farmaco nell'IMA ha dato risultati controversi<sup>76</sup>. In caso di SC acuto dovuto a sindrome coronarica acuta, è preferibile utilizzare i nitrati in quanto il nitroprussiato di sodio può causare "furto coronarico"<sup>77,78</sup>.

**Nesiritide.** La nesiritide è un nuovo vasodilatatore, recentemente sintetizzato per il trattamento dello SC acuto<sup>40</sup>. La nesiritide è la forma ricombinante del BNP ed è identica all'ormone endogeno. Ha effetti vasodilatatori venosi, arteriosi e coronarici con conseguente riduzione del precarico e postcarico ed aumento della portata cardiaca, in assenza di effetti inotropi diretti.

L'infusione sistemica di nesiritide in pazienti con SC cronico ha avuto effetti emodinamici favorevoli con incremento della natriuresi ed inibizione dei sistemi renina-angiotensina-aldosterone e simpato-adrenergico<sup>79</sup>. In studi comparativi con i nitrati, la nesiritide ha determinato, rispetto a questi, un maggiore miglioramento emodinamico e meno effetti collaterali senza, tuttavia, che questo si sia tradotto in un miglioramento del decorso clinico. La nesiritide può causare ipotensione ar-

teriosa. Alcuni pazienti non hanno risposte emodinamiche significative alla sua somministrazione\*.

**Calcioantagonisti.** I calcioantagonisti non sono raccomandati per il trattamento dello SC acuto. Il diltiazem, il verapamil ed i diidropiridinici sono da considerarsi controindicati.

**Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.** *Indicazioni.* Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) non sono indicati nella stabilizzazione precoce dei pazienti con SC acuto.

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza C**

Tuttavia, essendo questi pazienti ad alto rischio, gli ACE-inibitori possono avere un ruolo nel trattamento iniziale dei pazienti con SC acuto e IMA associato. La selezione dei pazienti e il momento migliore in cui iniziare la terapia sono ancora controversi.

*Effetti e meccanismi d'azione.* Gli effetti emodinamici degli ACE-inibitori sono dovuti alla diminuita sintesi di angiotensina II e all'aumento dei livelli di bradichinina che, a loro volta, riducono le resistenze vascolari periferiche e stimolano la natriuresi. La terapia a breve termine è associata ad una diminuzione dei livelli di angiotensina II e di aldosterone mentre aumenta l'attività reninica ed i livelli di angiotensina I.

A tutt'oggi non sono stati pubblicati studi sull'efficacia degli ACE-inibitori nello SC acuto. Gli studi che hanno valutato questi farmaci nello SC post-IMA si sono focalizzati sugli effetti a lungo termine<sup>80,81</sup>. Una recente metanalisi ha riportato che la mortalità a 30 giorni era ridotta dal 7.6 al 7.1% nei pazienti trattati con ACE-inibitori (riduzione del rischio relativo del 7%, intervallo di confidenza del 95% 2-11%,  $p < 0.004$ ). Questo si traduce in circa 5 decessi in meno per ogni 1000 pazienti che vengono trattati per 4-6 settimane (numero richiesto da trattare per prevenire 1 decesso = 200). Gli studi che hanno arruolato pazienti ad alto rischio hanno evidenziato ampie riduzioni relative ed assolute della mortalità con ACE-inibitori rispetto al placebo<sup>82</sup>.

*Utilità pratica.* La somministrazione e.v. di ACE-inibitori deve essere evitata. Con la terapia orale, la dose iniziale deve essere bassa e va aumentata progressivamente non appena ottenuta la stabilizzazione del paziente monitorando attentamente la pressione arteriosa e la funzionalità renale. Una volta iniziata, la terapia con ACE-inibitori va proseguita per almeno 6 settimane.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza A**

Gli ACE-inibitori vanno somministrati con particolare attenzione nei pazienti con bassi valori di portata cardiaca in quanto, in questi casi, si può avere un calo

significativo della filtrazione glomerulare. Il rischio di intolleranza a questi farmaci è aumentato se vengono contemporaneamente somministrati agenti antinfiammatori non steroidei e in caso di stenosi di entrambe le arterie renali.

**Diuretici.** *Indicazioni.* La somministrazione di diuretici è indicata nei pazienti con SC acuto e con peggioramento acuto di uno SC cronico in presenza di sintomi secondari a sovraccarico di fluidi.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza B**

I benefici a livello sintomatico e la loro accettazione universale da un punto di vista clinico hanno fatto sì che non siano mai stati valutati formalmente in studi clinici randomizzati su vasta scala.

*Effetti e meccanismi d'azione.* I diuretici aumentano la diuresi aumentando l'escrezione di acqua, cloruro di sodio ed altri ioni con conseguente diminuzione dei volumi plasmatico, extracellulare e del contenuto idrosalino e calo delle pressioni di riempimento ventricolare destro e sinistro, della congestione periferica e dell'edema polmonare<sup>83,84</sup>. La somministrazione e.v. di diuretici dell'ansa è associata anche ad una vasodilatazione periferica, con calo precoce (5-30 min) della pressione atriale destra, della PCP e delle resistenze polmonari<sup>85</sup>. Quando la furosemide viene somministrata in bolo e ad alte dosi ( $> 1$  mg/kg) vi è il rischio di vasocostrizione riflessa. Differentemente che in corso di terapia cronica, la somministrazione di diuretici a pazienti con SC avanzato può normalizzare le condizioni di carico e ridurre, a breve termine, l'attivazione neuroumorale<sup>86</sup>. Specialmente in caso di sindrome coronarica acuta, i diuretici vanno somministrati alle dosi minime efficaci e la preferenza va data ai farmaci vasodilatatori<sup>87</sup>.

*Utilità pratica.* La somministrazione e.v. di diuretici dell'ansa (furosemide, bumetanide, torasemide), con un rapido e potente effetto diuretico, è la modalità di prima scelta nei pazienti con SC acuto. Questa terapia può essere iniziata senza rischi prima dell'arrivo in ospedale<sup>75,88,89</sup> e la dose dovrebbe essere titolata in base alla risposta diuretica e al miglioramento dei sintomi di congestione. La somministrazione di una dose di carico seguita da un'infusione continua di furosemide o di torasemide si è rivelata più efficace della somministrazione solamente in bolo<sup>87,90-94</sup>. I tiazidici<sup>95-97</sup> e lo spironolattone<sup>98</sup> possono essere impiegati insieme ai diuretici dell'ansa. L'associazione di questi farmaci a basse dosi si è dimostrata più efficace e gravata da meno effetti collaterali rispetto alla somministrazione di dosaggi più elevati di un singolo farmaco<sup>95-98</sup>. La somministrazione di diuretici dell'ansa insieme alla dobutamina<sup>91</sup> o ai nitrati<sup>75</sup> è un altro approccio terapeutico dimostratosi più efficace e gravato da meno effetti collaterali rispetto all'incremento delle dosi della terapia diuretica<sup>99</sup>.

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza C**

\* in Italia, come nella maggior parte dei paesi europei, la nesiritide non è disponibile in commercio.

Nella tabella VII sono elencate le raccomandazioni per l'impiego dei diuretici nella pratica clinica. La tabella VIII mostra le dosi raccomandate per i diuretici comunemente utilizzati nello SC.

**Resistenza ai diuretici.** La resistenza ai diuretici è definita come la condizione clinica in cui la risposta ai diuretici diminuisce o è addirittura assente prima che l'obiettivo terapeutico di risoluzione degli edemi sia stato ottenuto<sup>100</sup>. Questa resistenza si associa ad una prognosi infausta<sup>101</sup>. È più frequente nei pazienti con SC cronico severo trattati a lungo con terapia diuretica. È stata, tuttavia, descritta anche secondariamente la deplezione acuta di volume conseguente alla somministrazione e.v. di diuretici dell'ansa<sup>102</sup>. La resistenza ai diuretici può essere dovuta da numerosi fattori (Tab. IX)<sup>100,102</sup>. Sono stati valutati diversi approcci terapeutici per cercare di risolverla (Tab. X), e, nella pratica clinica quotidiana, le strategie devono essere adattate alle caratteristiche specifiche di ciascun paziente. L'infu-

**Tabella VII.** Impiego dei diuretici nello scompenso cardiaco acuto.

Cominciare con una dose determinata in base alle condizioni cliniche del paziente (vedere tabella VIII)  
 Titolare in base alla risposta clinica  
 Ridurre la dose quando la ritenzione idrica è stata controllata  
 Monitorare frequentemente (ogni 1-2 giorni e, comunque, anche in base alla risposta diuretica) i livelli sierici di K<sup>+</sup> e Na<sup>+</sup> e la funzionalità renale  
 Correggere le perdite di K<sup>+</sup> e di Mg<sup>+</sup>  
 In caso di resistenza alla terapia diuretica, seguire i suggerimenti elencati nella tabella X

**Tabella VIII.** Dosaggio e somministrazione dei diuretici.

Severità della ritenzione idrica	Diuretico	Dose (mg)	Commenti
Moderata	Furosemide, o	20-40	Per via orale o e.v. a seconda dei sintomi clinici Titolare la dose in base alla risposta clinica Monitorare la pressione arteriosa ed i livelli sierici di Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> e creatinina
	Bumetanide, o	0.5-1.0	
	Toraseamide	10-20	
Severa	Furosemide, o	40-100	e.v. Preferibile in bolo ad alte dosi Per via orale o e.v. Per via orale
	Infusione di furosemide	5-40/ora	
	Bumetanide, o	1-4	
	Toraseamide	20-100	
Refrattaria a diuretici dell'ansa	Aggiungere HCTZ, o	25-50 2 volte/die	L'associazione con un diuretico tiazidico è preferibile ad una dose molto alta del solo diuretico dell'ansa Il metolazone è più efficace se la clearance della creatinina < 30 ml/min Lo spironolattone è il farmaco di scelta se il paziente non ha insufficienza renale ed i livelli di K <sup>+</sup> sierico sono normali o bassi
	Metolazone, o	2.5-10/die	
	Spironolattone	25-50/die	
In caso di alcalosi refrattaria a diuretici dell'ansa e tiazidici	Acetazolamide Aggiungere dopamina per vasodilatazione renale, oppure dobutamina come agente inotropo	0.5	e.v. Considerare l'ultrafiltrazione o l'emodialisi in caso di insufficienza renale coesistente

HCTZ = idroclorotiazide.

**Tabella IX.** Cause di resistenza ai diuretici.

Eccessiva contrazione del volume intravascolare  
 Attivazione neuroormonale  
 Incremento del riassorbimento salino in risposta ad eccessiva contrazione di volume  
 Ipertrofia del nefrone distale  
 Ridotta secrezione tubulare (insufficienza renale, FANS)  
 Ridotta perfusione renale (bassa portata cardiaca)  
 Ridotto assorbimento intestinale di un diuretico orale  
 Non compliance a regime terapeutico o dietetico (dieta ad alto contenuto di sodio)

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei.

**Tabella X.** Approccio terapeutico alla resistenza ai diuretici.

Diminuire l'apporto dietetico di Na<sup>+</sup>/H<sub>2</sub>O e monitorare gli elettroliti<sup>112</sup>  
 Ripristino del volume extracellulare in caso di ipovolemia<sup>112</sup>  
 Aumentare la dose e/o la frequenza di somministrazione del diuretico<sup>108,115</sup>  
 Utilizzare la via e.v. (più efficace della via orale)<sup>112</sup> e somministrare in bolo, oppure infusione e.v. (più efficace che la somministrazione di un'alta dose in bolo)<sup>102-106,115</sup>  
 Utilizzare associazioni di più farmaci<sup>107</sup>  
 Furosemide + HCTZ<sup>108</sup>  
 Furosemide + spironolattone<sup>110</sup>  
 Metolazone + furosemide (questa associazione è efficace anche in caso di insufficienza renale)<sup>106,109</sup>  
 Associare dopamina<sup>111</sup> o dobutamina<sup>116</sup> alla terapia diuretica  
 Ridurre la dose dell'ACE-inibitore<sup>117</sup> oppure utilizzare dosi molto basse di ACE-inibitori<sup>117,118</sup>  
 Considerare l'ultrafiltrazione o la dialisi se la risposta alle strategie sopra citate non è soddisfacente<sup>119</sup>

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; HCTZ = idroclorotiazide.

sione continua di furosemide è più efficace della somministrazione di singoli boli del farmaco<sup>103</sup>.

*Effetti secondari, interazioni.* Sebbene i diuretici possano essere utilizzati senza rischi nella maggioranza dei pazienti, i loro effetti secondari sono frequenti e possono anche essere causa di minaccia per la vita. Questi effetti secondari includono l'attivazione neuroormonale, specie del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema nervoso simpatico<sup>96</sup>, l'ipokaliemia, l'ipomagnesemia e l'alcalosi ipocloremica che possono essere causa di gravi aritmie<sup>91</sup> e la nefrotossicità con peggioramento dell'insufficienza renale<sup>99,104</sup>. La diuresi eccessiva può ridurre troppo la pressione atriale destra e la PCP causando un ridotto riempimento ventricolare e la diminuzione della portata cardiaca. Ciò è particolarmente importante nei pazienti con SC severo con predominante disfunzione diastolica oppure con disfunzione ventricolare destra di origine ischemica. La somministrazione e.v. di acetazolamide (1 o 2 dosi) potrebbe essere utile per correggere l'alcalosi<sup>105</sup>.

*Nuovi diuretici.* Attualmente sono in studio alcune nuove molecole con effetti diuretici e non solo. Queste includono gli antagonisti del recettore per la vasopressina V2, il BNP (vedere sezione "Nesiritide") e gli antagonisti recettoriali dell'adenosina.

**Betabloccanti. Indicazioni e rationale per l'impiego dei betabloccanti.** Non esiste alcuno studio che abbia valutato l'efficacia dei betabloccanti nel trattamento dello SC acuto. Al contrario, lo SC acuto ha rappresentato una controindicazione all'utilizzo di questi farmaci. I pazienti con rantoli estesi oltre le sole basi polmonari oppure con ipotensione arteriosa sono stati esclusi dagli studi con betabloccanti eseguiti nelle prime fasi post-IMA. Quando somministrati a pazienti con IMA senza segni di SC conclamato e/o di ipotensione arteriosa i betabloccanti determinano una riduzione dell'estensione dell'area infartuale, riducono l'incidenza di tachiaritmie minacciose e contribuiscono alla risoluzione del dolore toracico<sup>30,106-108</sup>.

La somministrazione e.v. di betabloccanti va presa in considerazione nei pazienti con dolore toracico di origine ischemica resistente agli oppiacei, con ischemia recidivante, ipertensione, tachicardia o aritmie. Nello studio con metoprololo eseguito a Goteborg, sono stati paragonati metoprololo e placebo, somministrati e.v. precocemente nelle fasi iniziali post-IMA e continuati per via orale per 3 mesi. L'incidenza di SC è risultata ridotta nel gruppo trattato con metoprololo<sup>109</sup>. Questi effetti benefici si sono rivelati ancora più marcati nei pazienti con segni di congestione polmonare (rantoli basali e/o terapia e.v. con furosemide) nei quali è stata osservata una riduzione della mortalità e della morbilità<sup>110</sup>. L'esmololo, un betabloccante a breve durata d'azione, è stato studiato principalmente in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. Un piccolo

studio ha paragonato il celiprololo e l'esmololo nello SC severo. A parità di riduzione della frequenza cardiaca, è stata osservata una minore riduzione della portata cardiaca con il celiprololo, rispetto all'esmololo, un effetto verosimilmente secondario all'azione vasodilatatrice periferica del celiprololo<sup>111</sup>. Il significato clinico di questa differenza non è comunque chiaro. Nello studio MIAMI i pazienti con valori elevati di PCP (fino a 30 mmHg) sono stati sottoposti a monitoraggio emodinamico invasivo. È stata osservata una diminuzione nelle pressioni di riempimento nei pazienti trattati con metoprololo<sup>112</sup>.

*Utilità pratica.* I betabloccanti vanno utilizzati con cautela nei pazienti con SC acuto conclamato e con rantoli estesi oltre le sole basi polmonari. La terapia betabloccante e.v. può tuttavia essere utile nei pazienti con ischemia e/o tachicardia associate e, in questo caso, risultati favorevoli sono stati ottenuti con il metoprololo e.v.

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza C**

In ogni caso, la terapia betabloccante va iniziata precocemente nei pazienti con IMA che si stabilizzano dopo un episodio di SC acuto.

**Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza B**

Anche per quanto riguarda i pazienti con SC cronico che hanno presentato un episodio di SC acuto, la terapia betabloccante va iniziata una volta che il paziente si sia stabilizzato (generalmente ad almeno 4 giorni dall'episodio acuto).

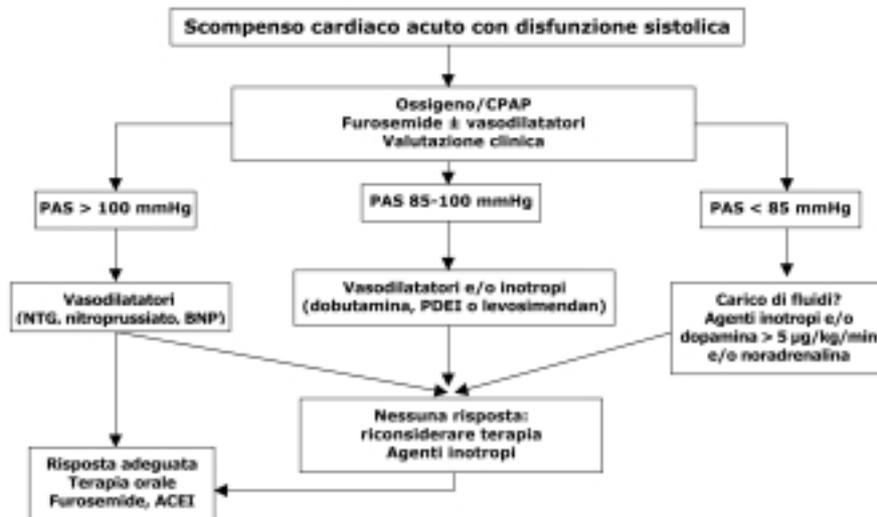
**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza A**

La dose iniziale di bisoprololo, carvedilolo o metoprololo dovrebbe essere bassa per poi essere aumentata lentamente e progressivamente fino alla dose finale utilizzata nei grandi studi clinici. La titolazione deve essere adattata alla risposta individuale. I betabloccanti possono diminuire la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca in modo eccessivo. In linea di massima, i pazienti in terapia betabloccante ricoverati per un episodio di SC acuto possono proseguire questa terapia a meno che non si renda necessario un supporto inotropo. La dose del betabloccante può essere ridotta quando si sospetti un dosaggio eccessivo (ad esempio, bradicardia e/o ipotensione).

**Farmaci inotropi. Indicazioni.** I farmaci inotropi sono indicati nei pazienti con segni di ipoperfusione periferica (ipotensione, ridotta funzionalità renale), con o senza congestione o edema polmonare, refrattari ai diuretici e ai vasodilatatori, somministrati a dosi ottimali (Fig. 6).

**Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza C**

L'impiego di questi farmaci è potenzialmente dannoso perché aumentano la richiesta miocardica di ossigeno e il sovraccarico di calcio intracellulare. Per questo motivo devono essere utilizzati con cautela<sup>113</sup>.



**Figura 6.** Razionale per l'impiego di farmaci inotropi nello scompenso cardiaco acuto. ACEI = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; BNP = peptide natriuretico di tipo B; CPAP = pressione positiva continua delle vie aeree; NTG = nitroglicerina; PAS = pressione arteriosa sistolica; PDEI = inibitori della fosfodiesterasi.

Nei pazienti con SC cronico ed acuto, i sintomi, il decorso clinico e la prognosi tornano ad essere criticamente dipendenti dalle variabili emodinamiche. Per questo motivo, il miglioramento dei parametri emodinamici può rivelarsi un importante obiettivo terapeutico e la somministrazione di agenti inotropi potrà, in questo contesto, diventare utile, anche per migliorare la prognosi. Agli effetti benefici di un miglioramento dei parametri emodinamici si contrappongono parzialmente, tuttavia, l'aumentato rischio di aritmie e, in alcuni casi, di ischemia miocardica nonché la possibilità di un'accelerazione della progressione della disfunzione miocardica, causata dall'eccessivo incremento del consumo energetico miocardico<sup>113,114</sup>. Il rapporto rischio/beneficio potrebbe, comunque, non essere uguale per tutti i farmaci inotropi. Quelli il cui meccanismo d'azione consiste nella stimolazione dei recettori beta<sub>1</sub>-adrenergici e che aumentano la concentrazione intracellulare di Ca<sup>++</sup> potrebbero essere associati al rischio maggiore<sup>115,116</sup>. Infine, solo pochi studi controllati hanno valutato gli effetti degli agenti inotropi nei pazienti con SC acuto e pochissimi studi hanno analizzato i loro effetti sui segni e sintomi di SC e sulla prognosi a lungo termine<sup>116</sup>.

**Dopamina.** A basse dosi (< 2 µg/kg/min e.v.) la dopamina agisce soltanto sui recettori dopaminergici periferici e diminuisce le resistenze periferiche sia tramite meccanismi diretti che indiretti. La vasodilatazione si verifica principalmente a livello della circolazione renale, splanchnica, coronarica e cerebrale. Somministrata a queste dosi a pazienti con ipoperfusione e insufficienza renale, questo farmaco potrebbe migliorare il flusso renale, la filtrazione glomerulare, la diuresi e l'escrezione di sodio, con un'aumentata risposta agli agenti diuretici<sup>117-120</sup>.

A dosi maggiori (> 2 µg/kg/min), la dopamina stimola i recettori beta<sub>1</sub>-adrenergici, sia direttamente che indirettamente, causando un aumento della contrattilità miocardica e della portata cardiaca. A dosi > 5 µg/kg/min, la dopamina agisce anche sui recettori alfa-adrenergici causando un aumento delle resistenze vascolari periferiche che, sebbene potenzialmente utile in pazienti con ipotensione, potrebbe essere pericoloso nei pazienti con SC acuto aumentando anche il postcarico, la pressione arteriosa polmonare e le resistenze polmonari<sup>121</sup>.

**Dobutamina.** La dobutamina è un agente inotropo positivo il cui meccanismo d'azione consiste principalmente nella stimolazione dei recettori beta<sub>1</sub>- e beta<sub>2</sub>-adrenergici con conseguenti effetti inotropi e cronotropi positivi dose-dipendenti<sup>122,123</sup> e riduzione riflessa del tono simpatico e delle resistenze vascolari<sup>124</sup>. A basse dosi, la dobutamina tende a causare una lieve vasodilatazione arteriosa che, riducendo il postcarico, favorisce l'incremento della gettata sistolica. A dosi maggiori, causa vasocostrizione<sup>77</sup>.

La frequenza cardiaca è generalmente aumentata in modo dose-dipendente, anche se in misura minore che con le altre catecolamine. In ogni modo, a causa della facilitazione della conduzione atrioventricolare, in pazienti con fibrillazione atriale, la frequenza cardiaca può aumentare in misura eccessiva. La pressione arteriosa sistemica può aumentare lievemente ma può anche restare invariata o addirittura diminuire. Similmente, la pressione arteriosa polmonare e la PCP generalmente si riducono ma in alcuni pazienti possono anche restare invariate o addirittura aumentare<sup>118,121,125</sup>.

L'aumento della diuresi, osservato in alcuni pazienti con SC durante infusione di dobutamina, è dovuto all'incremento del flusso renale conseguente all'aumento della portata cardiaca.

**Tabella XI.** Somministrazione di agenti inotropi positivi.

	Bolo	Velocità di infusione
Dobutamina	No	2-20 µg/kg/min (β+)
Dopamina	No	< 3 µg/kg/min: effetto renale (δ+) 3-5 µg/kg/min: effetto inotropo (β+) > 5 µg/kg/min: (β+), effetto vasopressore (α+)
Milrinone*	25-75 µg/kg in 10-20 min	0.375-0.75 µg/kg/min
Enoximone	0.25-0.75 mg/kg	1.25-7.5 µg/kg/min
Levosimendan	12-24 µg/kg/min** in 10 min	0.1 µg/kg/min che può essere diminuita a 0.05 o aumentata a 2 µg/kg/min
Noradrenalina	No	0.2-1.0 µg/kg/min
Adrenalina	1 mg può essere somministrato e.v. al momento della rianimazione; può essere ripetuto dopo 3-5 min. La via endotracheale non è consigliata	0.05-0.5 µg/kg/min

\* il milrinone non è in commercio in Italia; \*\* dosi attualmente raccomandate. In pazienti con ipotensione, la terapia va iniziata senza somministrare il bolo

**Utilità pratica.** In caso di SC acuto con ipotensione, la dopamina può essere impiegata come agente inotropo (> 2 µg/kg/min). Basse dosi di dopamina (≤ 2-3 µg/kg/min) possono essere somministrate per migliorare il flusso renale, e quindi la diuresi, in pazienti con peggioramento acuto di SC cronico ed oliguria. In assenza di una risposta favorevole, la terapia va interrotta<sup>126</sup> (Tab. XI).

#### **Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza C**

Attualmente, la dobutamina è indicata in caso di evidenza di ipoperfusione periferica (ipotensione, funzionalità renale ridotta) con o senza congestione o edema polmonare refrattari alla terapia con diuretici e con vasodilatatori a dosi ottimali (Tab. XI).

#### **Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza C**

La dobutamina è impiegata per aumentare la portata cardiaca. Generalmente la velocità di infusione iniziale è di 2-3 µg/kg/min senza dose di carico. La velocità di infusione può poi essere progressivamente modificata in base ai sintomi, alla risposta della diuresi e dei parametri emodinamici. I suoi effetti emodinamici sono proporzionali alla dose che può essere aumentata fino a 20 µg/kg/min. Cessata l'infusione il farmaco viene eliminato molto rapidamente, il che lo rende un agente inotropo molto conveniente in caso di intolleranza o effetti collaterali.

In pazienti in terapia con betabloccanti quali il metoprololo, le dosi di dobutamina sono state aumentate fino a 15-20 µg/kg/min al fine di ottenere un effetto inotropo<sup>127</sup>. L'effetto della dobutamina è invece diverso nei pazienti in terapia con carvedilolo: in caso di infusione alle dosi di 5-20 µg/kg/min la dobutamina può causare un aumento delle resistenze vascolari polmonari per azione sui recettori alfa<sub>1</sub>-adrenergici in concomitanza con il blocco dei recettori beta<sub>2</sub>-vascolari da parte del carvedilolo<sup>128</sup>.

Considerando soltanto i dati emodinamici, l'effetto inotropo della dobutamina è additivo a quello degli inibitori della fosfodiesterasi (PDEI) e l'associazione di

PDEI e dobutamina produce un effetto inotropo positivo più marcato di quello ottenibile con ciascuno di questi farmaci singolarmente<sup>128,129</sup>.

L'infusione prolungata di dobutamina (> 24-48 ore) è associata allo sviluppo di tolleranza e alla perdita parziale dei suoi effetti emodinamici<sup>121</sup>. La sospensione della dobutamina può essere difficile a causa della possibilità di recidiva di ipotensione, congestione o insufficienza renale. Questo problema può talvolta essere risolto riducendo la dose di dobutamina molto lentamente (ad esempio di 2 µg/kg/min a giorni alterni) e ottimizzando la terapia vasodilatatrice concomitante (ad esempio idralazina e/o ACE-inibitori)<sup>130</sup>. Talvolta, durante questa fase, è necessario accettare un certo grado di insufficienza renale o di ipotensione.

L'infusione di dobutamina è associata ad un'aumentata incidenza di aritmie sia atriali che ventricolari. Questo effetto è dose-dipendente e potrebbe essere più marcato che con i PDEI<sup>131,132</sup>. Per questa ragione, deve essere prestata la massima attenzione ai valori di potassemia, specie nei pazienti in terapia con alte dosi di diuretici. Un altro fattore limitante è la tachicardia e la dobutamina può causare episodi di dolore toracico in pazienti con patologia coronarica. In pazienti con aree di miocardio ibernato, l'effetto inotropo a breve termine della dobutamina può accompagnarsi ad un aumento dei fenomeni di necrosi dei miociti e ad un rischio di una perdita della capacità di recupero del miocardio<sup>133</sup>. Non esistono studi controllati che abbiano valutato l'utilità della dobutamina nei pazienti con SC acuto e alcuni studi hanno riportato effetti sfavorevoli con un aumento di eventi cardiovascolari indesiderati<sup>42,115</sup>.

**Inibitori della fosfodiesterasi.** Il milrinone e l'enoximone sono due PDEI di tipo III che vengono utilizzati nella pratica clinica\*. Nei pazienti con SC acuto, questi

\* in Italia, il milrinone non è disponibile in commercio mentre lo è l'enoximone e lo è ancora l'amrinone.

agenti hanno effetti inotropi, lusitropi e vasodilatatori periferici significativi. Essi causano un aumento della portata cardiaca con concomitante calo della pressione arteriosa polmonare, della PCP e delle resistenze vascolari polmonari<sup>121,134</sup>. Il loro profilo emodinamico è intermedio tra quello di un agente puramente vasodilatatore, come il nitroprussiato, e quello di un agente inotropo puro, come la dobutamina<sup>125</sup>. Poiché il loro sito d'azione è distale ai recettori beta-adrenergici, i PDEI mantengono i loro effetti anche in caso di simultanea terapia con betabloccanti<sup>127,128,135</sup>.

I PDEI di tipo III sono indicati in caso di segni di ipoperfusione periferica, con o senza congestione, refrattaria a dosaggi ottimali di diuretici e vasodilatatori con una conservata pressione arteriosa sistemica.

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza C**

Questi agenti possono essere preferiti alla dobutamina nei pazienti in terapia con betabloccanti e/o con una risposta inadeguata alla dobutamina.

**Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza C**

L'enoximone viene somministrato in bolo alla dose di 0.25-0.75 mg/kg seguito da un'infusione continua alla dose di 1.25-7.5 µg/kg/min (Tab. XI). L'ipotensione dovuta ad un'eccessiva vasodilatazione periferica è un effetto indesiderato che si osserva principalmente in pazienti con basse pressioni di riempimento ventricolari. Può essere evitata iniziando la somministrazione direttamente con l'infusione senza bolo. Sia con il milrinone (0.4%) che con l'enoximone, la trombocitopenia è un evento raro.

I dati riguardanti gli effetti dei PDEI sulla prognosi dei pazienti con SC acuto sono insufficienti ma alimentano preoccupazioni riguardo alla loro sicurezza, soprattutto nei pazienti con SC di tipo ischemico<sup>54,116,136</sup>.

**Levosimendan.** Il levosimendan ha due principali meccanismi d'azione: la sensibilizzazione al Ca<sup>++</sup> delle proteine contrattili, responsabile dell'azione inotropica positiva, e l'apertura dei canali del potassio della muscolatura liscia vascolare, responsabile della vasodilatazione periferica. Alcuni dati suggeriscono che il levosimendan possa avere anche un effetto di inibizione della fosfodiesterasi. Il levosimendan ha un potente metabolita acetilato che è anch'esso un sensibilizzante al Ca<sup>++</sup> delle proteine contrattili. La sua emivita è di circa 80 ore e ciò probabilmente spiega gli effetti emodinamici prolungati di un'infusione di 24 ore di levosimendan<sup>137,138</sup>.

Il levosimendan è indicato nei pazienti con SC sintomatico con bassa portata, secondario a disfunzione sistolica ventricolare sinistra senza importante ipotensione (Tab. XI).

**Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza B**

Il levosimendan viene generalmente somministrato come infusione e.v. continua alla dose di 0.05-0.1 µg/kg/min preceduta da un bolo di 12-24 µg/kg som-

ministrato in 10 min<sup>42,139-141</sup>. I suoi effetti emodinamici sono dose-dipendenti e la velocità di infusione può essere aumentata ad un massimo di 0.2 µg/kg/min. La maggior parte dei dati clinici derivano da studi in cui sono stati valutati gli effetti di infusioni di durata variabile dalle 6<sup>141</sup> alle 24 ore<sup>42,140</sup>. Gli effetti emodinamici, tuttavia, persistono per oltre 48 ore dopo la fine dell'infusione<sup>137,142</sup>.

L'infusione di levosimendan in pazienti con aggravamento acuto di SC a causa di disfunzione sistolica ventricolare sinistra è risultata associata ad un aumento dose-dipendente della portata cardiaca, con una diminuzione della PCP e delle resistenze vascolari sistemiche e polmonari con un lieve calo della pressione arteriosa ed un lieve aumento della frequenza cardiaca<sup>42,142</sup>. In studi randomizzati in cui il levosimendan è stato paragonato alla dobutamina, è stato osservato un maggiore miglioramento della dispnea e dell'astenia con anche una minore mortalità con levosimendan rispetto alla dobutamina<sup>42</sup>. Al contrario della dobutamina, la risposta emodinamica al levosimendan persiste o è addirittura ancora più marcata nei pazienti in terapia betabloccante<sup>42</sup>.

L'infusione di levosimendan ad alte dosi è stata associata a tachicardia e ipotensione<sup>42</sup> e questo farmaco non è consigliato nei pazienti con pressione arteriosa sistolica < 85 mmHg<sup>142</sup>. In studi comparativi con il placebo<sup>140,141</sup> o con la dobutamina<sup>42</sup> non è stata riportata un'aumentata frequenza di aritmie maligne con il levosimendan. Sono state descritte invece riduzioni, verosimilmente secondarie alla vasodilatazione e all'attivazione neuroormonale e apparentemente dose-dipendenti<sup>142</sup>, dell'ematocrito e dei livelli ematici di emoglobina e di potassio<sup>42,142</sup>.

**La terapia con agenti vasopressori nello shock cardiogeno.** La terapia con vasopressori può rendersi necessaria quando la somministrazione di agenti inotropi e, eventualmente, di un carico di fluidi non sia sufficiente per ripristinare, nonostante un miglioramento della portata cardiaca, un'adeguata pressione arteriosa e perfusione periferica. I vasopressori possono anche essere impiegati, in condizioni di emergenza, per permettere la sopravvivenza del paziente e mantenere una sufficiente perfusione periferica nonostante una severa ipotensione arteriosa. Dato che lo shock cardiogeno si associa ad un aumento delle resistenze vascolari periferiche, qualsiasi agente vasopressore va utilizzato con cautela e soltanto transitoriamente poiché può aumentare il postcarico di un cuore insufficiente con ulteriore calo del flusso ematico ai tessuti periferici.

**Adrenalina.** L'adrenalina è una catecolamina con elevata affinità per i recettori beta<sub>1</sub>, beta<sub>2</sub> e alfa. Viene generalmente somministrata per infusione alle dosi di 0.05-0.5 µg/kg/min in caso di refrattarietà alla dobutamina e di pressione arteriosa persistentemente bassa. È

raccomandato il monitoraggio diretto della pressione arteriosa e della risposta emodinamica per mezzo di un CAP (Tab. XI).

**Noradrenalina.** La noradrenalina è una catecolamina con elevata affinità per i recettori alfa. Viene generalmente impiegata per aumentare le resistenze vascolari sistemiche. La tachicardia causata dalla noradrenalina è generalmente di minore entità rispetto a quella osservata dopo adrenalina. Il dosaggio è simile a quello utilizzato per l'adrenalina. È preferibile utilizzare la noradrenalina (0.2-1 µg/kg/min) nei casi di ipotensione arteriosa conseguente a riduzione delle resistenze vascolari sistemiche, come avviene nello shock settico. La noradrenalina può essere somministrata in associazione alla dobutamina per migliorare ulteriormente l'emodinamica<sup>143</sup>. Può ridurre la perfusione degli organi periferici.

**Glicosidi cardiaci.** I glicosidi cardiaci inibiscono l'ATPasi Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, potenziando così i meccanismi di scambio Ca<sup>++</sup>/Na<sup>+</sup> e producendo un effetto inotropo positivo. In caso di SC l'effetto inotropo positivo conseguente alla stimolazione beta-adrenergica è attenuato e il rapporto forza/frequenza è compromesso. Diversamente che nel caso dei beta-agonisti, in corso di SC, l'effetto inotropo positivo dei glicosidi cardiaci rimane invariato<sup>143</sup> e il rapporto forza/frequenza viene migliorato<sup>144</sup>. Nei pazienti con SC cronico, i glicosidi cardiaci migliorano la sintomatologia e il quadro clinico diminuendo così l'incidenza di ospedalizzazioni per SC senza modificare la sopravvivenza<sup>145,146</sup>. Nei pazienti con SC acuto, i glicosidi cardiaci aumentano lievemente la portata cardiaca<sup>147</sup> e diminuiscono le pressioni di riempimento<sup>148</sup>. In pazienti con SC severo con episodi di aggravamento acuto, i glicosidi cardiaci si sono dimostrati efficaci nel ridurre nuovi episodi di aggravamento acuto<sup>149</sup>. I fattori predittivi per questi effetti benefici sono la presenza di un terzo tono cardiaco, una dilatazione ventricolare sinistra e la presenza di stasi giugulare durante l'episodio di SC acuto.

Purtroppo, nello studio AIRE la terapia digitalica ha avuto effetti sfavorevoli sulla prognosi dei pazienti con IMA associato a SC<sup>150</sup>. Inoltre, i livelli di creatinina post-IMA erano più elevati in pazienti in terapia con glicosidi cardiaci<sup>151</sup>. Inoltre, in pazienti con IMA e SC acuto, la terapia con digitale è risultata associata ad una maggiore incidenza di eventi pro-aritmici minacciosi per la vita<sup>152</sup>. Per tutti questi motivi, non possiamo attualmente raccomandare il supporto inotropo con glicosidi cardiaci in pazienti con SC acuto, specie se secondario ad IMA.

Una delle indicazioni per l'impiego di glicosidi cardiaci nello SC acuto potrebbe essere lo SC indotto da tachicardia, come ad esempio in corso di fibrillazione atriale con controllo inadeguato della frequenza cardiaca nonostante l'utilizzo di altri agenti come i betabloccanti. Un controllo rigoroso delle tachiaritmie durante

l'episodio di SC acuto può bastare per controllare i sintomi di SC<sup>153</sup>. Le controindicazioni all'impiego di glicosidi cardiaci includono la bradicardia, il blocco atrio-ventricolare di secondo e di terzo grado, la malattia del nodo del seno, la sindrome del seno carotideo, la sindrome di Wolff-Parkinson-White, la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, l'ipokaliemia e l'ipocalcemia.

### Cause e comorbidità dello scopenso cardiaco acuto

Vi sono numerose patologie acute che possono causare SC acuto *de novo* oppure favorire un peggioramento acuto dell'insufficienza in un paziente con SC cronico. Le patologie coronariche e le sindromi coronariche acute sono le cause più frequenti di SC acuto. Anche le comorbidità non cardiache possono complicare in modo rilevante la terapia dello SC acuto.

**Patologia coronarica.** In caso di sindromi coronariche acute (angina instabile o infarto miocardico) complicate da SC acuto, è indicata la coronarografia (Fig. 7). In caso di IMA, la riperfusione può migliorare o addirittura prevenire lo SC acuto<sup>29,30</sup>. L'angioplastica coronarica o, talvolta, la rivascolarizzazione chirurgica, dovrebbero essere prese in considerazione già nelle fasi precoci ed eseguite non appena se ne ravvisi l'indicazione. Qualora né l'angioplastica coronarica né la chirurgia coronarica siano disponibili o, comunque, non possano essere eseguite precocemente, è raccomandata la terapia fibrinolitica precoce<sup>29,30</sup>.

Tutti i pazienti con IMA e segni e sintomi di SC dovrebbero essere sottoposti ad ecocardiografia per poter valutare la funzionalità ventricolare sinistra regionale e globale, una possibile valvulopatia associata (principalmente insufficienza mitralica) e per escludere altre patologie (ad esempio perimicarditi, cardiomiopatia, embolia polmonare).

#### Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C

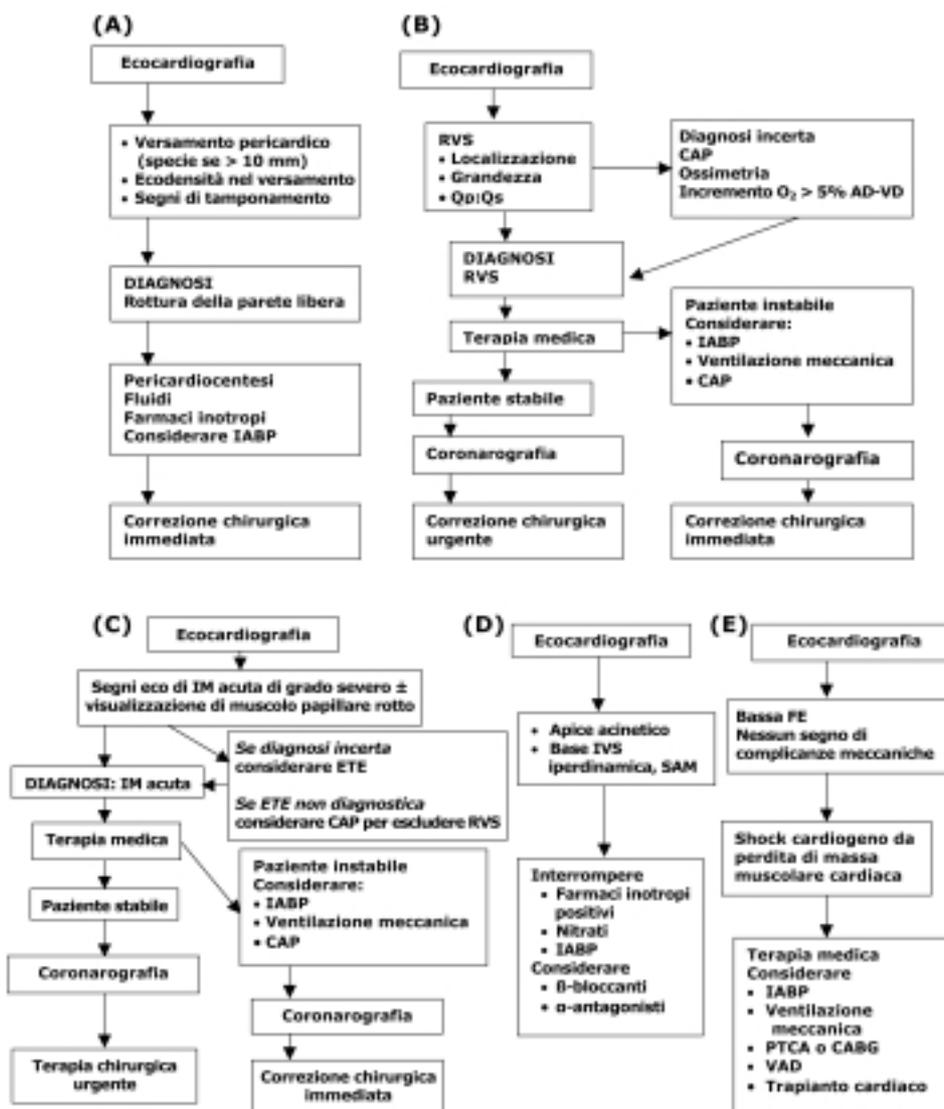
Talvolta sono necessarie indagini specifiche per poter valutare la presenza o assenza di ischemia miocardica reversibile.

In caso di shock cardiogeno secondario a sindrome coronarica acuta, la coronarografia e la rivascolarizzazione coronarica vanno eseguite il più precocemente possibile<sup>154</sup>.

#### Raccomandazione Classe I, livello di evidenza A

Una temporanea stabilizzazione del paziente è talvolta ottenibile mediante somministrazione adeguata di liquidi, contropulsazione intraortica, terapia medica con inotropi e nitrati e ventilazione assistita. I prelievi ematici vanno ripetuti spesso al fine di monitorare i livelli degli elettroliti, della glicemia, la funzionalità renale e l'emogasanalisi. Particolare attenzione va impiegata nei pazienti diabetici.

Fino a che non diventeranno disponibili i risultati di ampi studi multicentrici nell'IMA, la terapia metaboli-



**Figura 7.** Algoritmo: scompenso cardiaco acuto nell'infarto miocardico acuto. AD = atrio destro; CABG = bypass aortocoronarico; CAP = cateterismo arterioso polmonare con Swan-Ganz; ETE = ecocardiografia transesofagea; FE = frazione di eiezione; IABP = contropulsazione intraortica; IM = insufficienza mitralica; IVS = setto interventricolare; PTCA = angioplastica coronarica; Qp:Qs = rapporto tra flusso ematico polmonare e flusso ematico sistemico; RVS = rottura del setto interventricolare; SAM = movimento anteriore sistolico; VD = ventricolo destro; VAD = dispositivo di assistenza ventricolare.

ca con dosi elevate di glucosio, insulina e potassio resta controindicata nei pazienti con SC acuto, ad eccezione dei casi con concomitante diabete<sup>155</sup>.

**Raccomandazione Classe II, livello di evidenza A**

Se il quadro emodinamico rimane instabile per diverse ore, si può prendere in considerazione un cateterismo dell'arteria polmonare mediante Swan-Ganz. In questo caso, può essere utile monitorare la SvO<sub>2</sub> con prelievi ripetuti.

**Raccomandazione Classe II, livello di evidenza B**

Quando tutte queste misure si dimostrino inefficaci per stabilizzare le condizioni emodinamiche, può essere preso in considerazione un supporto meccanico con assistenza ventricolare sinistra, soprattutto se esiste la possibilità di sottoporre poi il paziente a trapianto cardiaco.

In caso di SC ventricolare sinistro e di edema polmonare, la strategia terapeutica nella fase acuta è simile a quella utilizzata per le altre cause di edema polmonare. La somministrazione di farmaci inotropi può essere inutile se non dannosa. Va invece considerata la contropulsazione intraortica<sup>154,156,157</sup>.

La strategia terapeutica a lungo termine dovrebbe includere, quando possibile, la rivascolarizzazione coronarica e, in caso di compromissione della funzionalità ventricolare sinistra, la somministrazione di ACE-inibitori e betabloccanti.

Lo SC ventricolare destro in corso di sindrome coronarica acuta è generalmente dovuto ad ischemia ventricolare destra acuta. L'infarto del ventricolo destro con quadro ECG ed ecocardiografico specifico è una causa frequente. È raccomandata la rivascolarizzazione precoce dell'arteria coronaria destra e dei suoi rami. La

terapia di supporto deve includere la somministrazione di liquidi e di farmaci inotropi.

**Patologia valvolare.** Lo SC acuto può essere dovuto a patologie valvolari non associate a sindrome coronarica acuta, quali l'insufficienza mitralica o aortica acuta, l'insufficienza valvolare conseguente ad endocardite, la stenosi mitralica o aortica, la trombosi di protesi valvolare oppure la dissezione aortica.

Nei pazienti con endocardite, il trattamento è inizialmente conservativo e include gli antibiotici e le altre terapie mediche per lo SC acuto. La disfunzione cardiaca può essere peggiorata da una concomitante miocardite. Comunque, l'insufficienza valvolare acuta è la più frequente causa di SC acuto nei pazienti con endocardite. Lo SC va trattato prontamente. Diagnosi e decisioni terapeutiche vanno spesso prese in collaborazione con altri esperti, cardiocirurghi, in particolare. L'intervento chirurgico va effettuato prontamente in caso di insufficienza aortica o mitralica acuta severa.

La chirurgia d'urgenza è indicata in caso di endocardite associata ad insufficienza aortica acuta severa<sup>158-162</sup>.

**Scompensamento cardiaco acuto dovuto a trombosi di protesi valvolare.** Lo SC acuto dovuto a trombosi di protesi valvolare è associato ad una mortalità elevata<sup>163-166</sup>. Tutti i pazienti con sintomi di SC e con sospetta trombosi di protesi valvolare dovrebbero essere sottoposti a fluoroscopia toracica e, soprattutto, ad ecocardiografia (transtoracica e/o transesofagea se la visualizzazione della protesi valvolare è insoddisfacente).

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza B**

L'approccio terapeutico è tuttora oggetto di controversia. La trombolisi è utilizzata per protesi valvolari destre e per pazienti ad alto rischio chirurgico. La chirurgia è invece preferita nei casi di trombosi di protesi valvolare mitralica o aortica.

**Raccomandazione Classe IIa, Livello di evidenza B**

La terapia trombolitica non è efficace se l'ostruzione è dovuta alla presenza di tessuto fibroso (panno) con minore trombosi secondaria.

In caso di trombi molto grandi e/o mobili, la terapia trombolitica è associata ad un aumentato rischio di embolia severa e ictus. In tutti questi pazienti la terapia chirurgica deve essere considerata come approccio alternativo. In ogni caso, prima di decidere quale approccio utilizzare, va valutata l'eventuale presenza di panno o di difetti strutturali della protesi valvolare mediante ecocardiografia transesofagea<sup>167</sup>.

L'ecografia è indicata in tutti i pazienti sottoposti a terapia trombolitica. Se la terapia trombolitica non risolve l'ostruzione, va presa in considerazione la chirurgia. È stata, tuttavia, prospettata come alternativa anche l'infusione ripetuta di agenti trombolitici<sup>165,168</sup>.

Gli agenti trombolitici che possono essere impiegati sono: l'attivatore tissutale del plasminogeno (bolo

e.v. di 10 mg seguito dall'infusione di 90 mg in 90 min) e la streptochinasi (250 000-500 000 UI in 20 min e poi 1-1.5 milioni di UI in 10 ore). Dopo la trombolisi, va somministrata, per infusione e.v., l'eparina non frazionata (tempo parziale della tromboplastina attivata 1.5-2.0 volte il valore di controllo). Si può anche somministrare l'urochinasi alla dose di 4400 UI/kg/ora senza eparina per 12 ore, e alla dose di 2000 UI/kg/ora con eparina per 24 ore.

**Dissezione aortica.** La dissezione aortica (in particolare quella di tipo 1) può manifestarsi con sintomi di SC con o senza dolore toracico<sup>169</sup>. Lo SC può diventare il sintomo principale dopo una fase di dolore toracico<sup>169</sup>. Lo SC acuto è solitamente dovuto a crisi ipertensiva (vedi sezione "Insufficienza renale") o a insufficienza aortica acuta. Sono obbligatorie diagnosi e consulenza chirurgica immediate. L'ecocardiografia transesofagea è la migliore metodica diagnostica per valutare la morfologia e la funzionalità valvolare<sup>169</sup>. La rapidità dell'intervento chirurgico è essenziale per salvare il paziente.

**Scompensamento cardiaco acuto e ipertensione.** Lo SC acuto è una complicanza nota delle emergenze ipertensive. I segni clinici di SC acuto associato a crisi ipertensiva consistono quasi esclusivamente nei segni di congestione polmonare che può essere lieve oppure molto severa con edema polmonare diffuso ad entrambi i polmoni. Viene chiamato "edema polmonare flash" a causa della sua rapida insorgenza. È obbligatorio il trattamento precoce con interventi specifici.

La funzione sistolica ventricolare sinistra è spesso conservata nei pazienti ospedalizzati per edema polmonare acuto associato ad ipertensione (oltre la metà dei pazienti ha una frazione di eiezione ventricolare sinistra > 45%). Sono invece generalmente presenti alterazioni della funzione diastolica con riduzione della compliance ventricolare sinistra<sup>170,171</sup>.

Gli obiettivi della terapia dell'edema polmonare acuto associato ad ipertensione sono la diminuzione del precarico e del postcarico ventricolare, la riduzione dell'ischemia miocardica e il mantenimento di un'adeguata ventilazione con risoluzione dell'edema. Il trattamento va iniziato immediatamente impiegando, nell'ordine, le seguenti misure: ossigenoterapia, CPAP oppure la ventilazione non invasiva e, se necessaria, la ventilazione meccanica invasiva, di solito per un periodo molto breve; inoltre, somministrazione e.v. di farmaci antipertensivi.

L'obiettivo della terapia antipertensiva dovrebbe, inizialmente, essere quello di ridurre molto rapidamente (entro 2 min) la pressione arteriosa sistolica e diastolica di circa 30 mmHg. In seguito, si dovrebbe diminuire progressivamente, anche nel giro di diverse ore, la pressione arteriosa ai valori precedenti la crisi ipertensiva. Non ci si dovrebbe curare, in questa fase, di ridurre la pressione arteriosa ai valori normali in quanto

ciò potrebbe compromettere la perfusione d'organo. L'iniziale rapido calo della pressione arteriosa potrebbe essere ottenuto utilizzando i seguenti farmaci, da soli, o in combinazione se l'ipertensione persiste: a) diuretici dell'ansa e.v., in particolare se il paziente ha un chiaro sovraccarico di fluidi con storia di SC cronico; b) nitroglicerina o nitroprussiato di sodio e.v. per diminuire il precarico venoso e il postcarico arterioso e aumentare la perfusione coronarica; c) si può prendere in considerazione anche un calcioantagonista (come la nifedipina) in quanto questi pazienti presentano generalmente anche disfunzione diastolica con aumentato postcarico.

I betabloccanti non sono raccomandati in caso di edema polmonare in atto. Ciononostante, in alcuni casi, e in particolare se la crisi ipertensiva è dovuta a feocromocitoma, il labetalolo, somministrato lentamente con un monitoraggio attento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa in bolo e.v. di 10 mg seguito da un'infusione di 50-200 mg/ora, può essere efficace.

**Insufficienza renale.** Lo SC e l'insufficienza renale spesso coesistono<sup>172-174</sup> e l'uno può essere causa dell'altro. Lo SC causa ipoperfusione renale sia direttamente che tramite l'attivazione di meccanismi neuroumorali<sup>175</sup>. Anche la terapia concomitante con diuretici, ACE-inibitori e farmaci antinfiammatori non steroidei può contribuire allo sviluppo di insufficienza renale.

L'analisi delle urine può dare risultati variabili a seconda della causa di insufficienza renale. Se l'insufficienza renale è dovuta ad ipoperfusione, il rapporto sodio/potassio urinario è caratteristicamente < 1. La necrosi tubulare acuta può essere diagnosticata sulla base di un aumento della natriuresi con riduzione dell'azoto urinario e tipiche alterazioni del sedimento urinario. In caso di insufficienza renale, va anche valutata la possibilità di una stenosi dell'arteria renale e di ostruzioni a livello postrenale.

Una disfunzione renale lieve-moderata è generalmente asintomatica e ben tollerata. Ciononostante, anche un lieve aumento della creatininemia e/o una riduzione della filtrazione glomerulare sono associati, in modo indipendente, ad un aggravamento della prognosi<sup>176,177</sup>.

La presenza di insufficienza renale acuta concomitante rende necessari la diagnosi e il trattamento delle patologie ad essa conseguenti: anemia, alterazioni elettrolitiche ed acidosi metabolica. Le anomalie elettrolitiche (ipo- ed iperkaliemia ed ipo- ed ipermagnesemia) così come l'acidosi metabolica vanno rapidamente corrette in quanto possono causare aritmie, ridurre la risposta ai farmaci e peggiorare la prognosi<sup>178</sup>.

L'insufficienza renale modifica anche la risposta e la tollerabilità ai farmaci impiegati per il trattamento dello SC: digossina, ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina e spironolattone. Nei pazienti con concomitante compromissione della funzione re-

nale, la terapia con ACE-inibitori è associata ad un'aumentata incidenza di insufficienza renale grave e di iperkaliemia. Un aumento della creatininemia > 25-30% e/o livelli > 3.5 mg/dl (> 266  $\mu\text{mol/l}$ ) sono controindicazioni relative al proseguimento della terapia con ACE-inibitori.

L'insufficienza renale moderata-grave (ad esempio creatininemia > 2.5-3 mg/dl [ $> 190-226 \mu\text{mol/l}$ ]) è anch'essa associata ad una diminuita risposta ai diuretici - fattore predittivo di aumentata mortalità nei pazienti con SC<sup>101</sup>. In tali pazienti può essere necessario aumentare progressivamente la dose di diuretici dell'ansa e/o aggiungere un diuretico con diverso meccanismo d'azione (ad esempio il metolazone). Purtroppo, ciò può essere associato ad ipokaliemia e ad un ulteriore calo della filtrazione glomerulare.

Nei pazienti con grave disfunzione renale e ritenzione idrosalina refrattaria alla terapia, può rendersi necessaria l'emofiltrazione continua veno-venosa. Associata a terapia con inotropi positivi, questa può aumentare il flusso ematico renale, migliorare la funzione renale e ripristinare una risposta alla terapia diuretica. Questo approccio è risultato associato ad un aumento della diuresi, una riduzione dei sintomi, delle pressioni di riempimento ventricolare e della stimolazione simpatica con un miglioramento della funzione polmonare, dell'iponatremia e degli esami di funzione renale e con un'aumentata risposta ai diuretici<sup>179</sup>. Il peggioramento della funzione renale potrebbe anche rendere necessaria la dialisi, specie in caso di iponatremia, acidosi e ritenzione idrica intrattabile. La scelta tra dialisi peritoneale, emodialisi oppure emofiltrazione dipende in genere dalla disponibilità e dai valori iniziali di pressione arteriosa<sup>180</sup>.

I pazienti con SC sono a maggior rischio di sviluppare danno renale dopo somministrazione di mezzi di contrasto. La misura preventiva impiegata più frequentemente, vale a dire l'idratazione pre- o postprocedurale, può non essere tollerata in quanto il sovraccarico osmotico e di liquidi potrebbe favorire un edema polmonare. Altre misure preventive che possono essere meglio tollerate sono l'utilizzo del volume minimo possibile di mezzi di contrasto iso-osmotici, la non somministrazione di farmaci nefrotossici (ad esempio gli agenti antinfiammatori non steroidei) e il pretrattamento con *N*-acetilcisteina<sup>181,182</sup>, e/o l'agonista selettivo dei recettori DA<sub>1</sub>, fenoldopam<sup>183</sup>. L'emodialisi preprocedurale è efficace nel prevenire la nefropatia nei pazienti con insufficienza renale grave<sup>184</sup>.

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza B**

**Patologie polmonari e broncocostrizione.** I broncodilatatori sono indicati nei pazienti con SC acuto e broncocostrizione. Ciò spesso avviene in pazienti con concomitante pneumopatia, ad esempio asma, bronchite cronica ostruttiva<sup>185</sup> e infezioni polmonari. I broncodilatatori possono migliorare la funzionalità cardiaca, ma non debbono essere utilizzati in sostituzione della tera-

pia specifica per lo SC acuto. Il trattamento iniziale di solito consiste in 2.5 mg di albuterolo (salbutamolo) (0.5 ml di soluzione allo 0.5% in 2.5 ml di soluzione fisiologica) somministrato con nebulizzatore. Tale dose può essere ripetuta ogni ora per le prime ore e poi in base al quadro clinico.

**Aritmie e scompenso cardiaco acuto.** Non vi sono ampi studi sulla prevalenza delle aritmie né come causa né come fattore complicante lo SC acuto. Nello studio osservazionale EuroHeart sullo SC, la fibrillazione atriale era presente al momento della prima ospedalizzazione nel 9% dei pazienti e 42% di questi avevano un'anamnesi positiva per fibrillazione atriale cronica o parossistica. Aritmie ventricolari pericolose per la vita erano invece presenti al momento della prima ospedalizzazione nel 2% dei pazienti e sono state osservate come problema acuto concomitante nell'8% della popolazione studiata<sup>5</sup>.

**Bradiparitmie.** La bradicardia si osserva soprattutto nei soggetti con IMA, specie in quelli con occlusione dell'arteria coronaria destra.

Il trattamento iniziale delle bradiaritmie consiste generalmente nella somministrazione di atropina (0.25-0.5 mg e.v.) ripetibile, in caso di necessità. L'isoproterenolo può essere infuso alla dose di 2-20 µg/min in caso di dissociazione atrioventricolare con risposta ventricolare insoddisfacente, ma è da evitare in caso di ischemia. Un ritmo ventricolare lento associato a fibril-

lazione atriale può essere trattato con la teofillina (0.2-0.4 mg/kg/ora), somministrata inizialmente in bolo e poi in infusione. Se la terapia medica non dà risultati soddisfacenti, è indicato il posizionamento di un pacemaker temporaneo<sup>186</sup>. L'ischemia va trattata il prima possibile, prima o dopo l'inserimento del pacemaker secondo il caso<sup>187-189</sup> (Tab. XII).

**Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza C**

**Tachicardia sopraventricolare.** Le tachiaritmie sopraventricolari possono causare, o essere complicanza, di SC acuto<sup>190</sup>. Le tachicardie atriali persistenti possono causare aggravamento di SC e rendere, quindi, necessaria l'ospedalizzazione. Nello stesso modo, la fibrillazione atriale con risposta ventricolare rapida può causare cardiomiopatia dilatativa e SC acuto.

**Raccomandazioni per il trattamento delle tachiaritmie sopraventricolari nello scompenso cardiaco acuto.** Il controllo della frequenza ventricolare è importante nei pazienti con fibrillazione atriale e SC acuto, in particolare quando è presente disfunzione diastolica<sup>31</sup>.

**Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza A**

I pazienti con riempimento di tipo restrittivo o segni di tamponamento possono, comunque, improvvisamente peggiorare in seguito ad una rapida riduzione della frequenza cardiaca. Sono obbligatori il rapido controllo della frequenza o la cardioversione immediata (Tab. XII). La terapia della fibrillazione atriale varia in base alla sua durata<sup>31</sup>.

**Tabella XII.** Trattamento delle aritmie nello scompenso cardiaco acuto.

Fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare in assenza di polsi periferici	Defibrillare con 200-300-360 J (preferibilmente con defibrillazione bifasica somministrando un massimo di 200 J). In caso di inefficacia degli shock iniziali, iniettare adrenalina 1 mg, o vasopressina 40 UI e/o amiodarone 150-300 mg
Tachicardia ventricolare	Cardioversione se il paziente è instabile; se il paziente è stabile, la cardioversione può essere tentata utilizzando amiodarone o lidocaina
Tachicardia sinusale o Tachicardia sopraventricolare	Utilizzare i betabloccanti, se tollerati dal punto di vista clinico ed emodinamico: Metoprololo, 5 mg e.v. in bolo lento (può essere ripetuto se tollerato) L'adenosina può essere impiegata per rallentare la conduzione atrioventricolare o per la cardioversione di una tachicardia da rientro In rari casi si possono utilizzare: Esmololo, 0.5-1.0 mg/kg in 1 min, seguito da un'infusione di 50-50-300 µg/kg/min, o Labetololo, bolo di 1-2 mg, seguito da infusione di 1-2 mg/min (fino ad un totale di 50-200 mg). Il labetololo è indicato anche in caso di scompenso cardiaco acuto associato ad una crisi ipertensiva o feocromocitoma con boli di 10 mg fino ad una dose totale di 300 mg
Fibrillazione o flutter atriale	Cardioversione non appena possibile. Per rallentare la conduzione atrioventricolare si possono somministrare digossina, 0.125-0.25 mg e.v., oppure un betabloccante e.v., oppure l'amiodarone. L'amiodarone può indurre una cardioversione farmacologica senza compromettere la funzione ventricolare sinistra. Il paziente va trattato con eparina
Bradiparitmia	Atropina, 0.25-0.5 mg e.v. fino ad una dose totale di 1-2 mg Come misura temporanea, isoproterenolo 1 mg in 100 ml di NaCl infuso fino a una velocità massima di 75 ml/ora (2-12 µg/min) Se la bradicardia è resistente all'atropina, va impiegata la stimolazione elettrica ventricolare per via transcutanea o transvenosa. La teofillina può essere impiegata nei pazienti con infarto miocardico acuto e bradicardia atropina-resistente con un bolo di 0.25-0.5 mg/kg seguito da un'infusione di 0.2-0.4 mg/kg/ora

I pazienti con fibrillazione atriale e SC acuto devono essere scoagulati. In caso di fibrillazione atriale parossistica, la cardioversione medica o elettrica va presa in considerazione dopo la diagnostica iniziale e la stabilizzazione del paziente. Se la durata della fibrillazione atriale è > 48 ore, il paziente va scoagulato e la frequenza cardiaca controllata in modo ottimale per 3 settimane prima della cardioversione. In caso di instabilità emodinamica, è indicata la cardioversione urgente, escludendo comunque la presenza di un trombo atriale mediante ecocardiografia transesofagea prima della cardioversione<sup>31</sup>.

In caso di fibrillazione atriale acuta, il verapamil e il diltiazem sono da evitare poiché possono peggiorare lo SC e causare blocco atrioventricolare di terzo grado. L'amiodarone ed i betabloccanti sono stati impiegati con successo sia per il controllo della frequenza cardiaca che per la prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale<sup>3,191</sup>.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza A**

Il verapamil può essere preso in considerazione per il trattamento della fibrillazione atriale o della tachicardia parossistica sopraventricolare con QRS stretto nei pazienti con solo lieve disfunzione sistolica ventricolare sinistra.

Gli agenti antiaritmici di classe I devono essere evitati nei pazienti con bassa frazione di eiezione, specie se anche con complessi QRS larghi. La dofetilide è un nuovo farmaco che ha dato risultati promettenti per quanto riguarda la cardioversione e la prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale, ma sono necessari ulteriori studi per valutarne la tossicità e l'efficacia nello SC acuto<sup>192</sup>.

I betabloccanti, se tollerati, possono anche essere impiegati nel trattamento delle tachiaritmie sopraventricolari<sup>193,194</sup>. In caso di tachicardia con complessi QRS larghi si può tentare con la somministrazione di adenosina. Invece, in caso di tachiaritmia con SC acuto ed ipotensione, va presa in considerazione la combinazione con la cardioversione elettrica previa sedazione. I pazienti con IMA e SC, e quelli con SC diastolico, non tollerano le aritmie sopraventricolari rapide.

I livelli plasmatici di potassio e magnesio vanno normalizzati, in particolare nei pazienti con aritmie ventricolari<sup>178,195</sup>.

**Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza B**

*Trattamento delle aritmie minacciose per la vita.* La fibrillazione e le tachiaritmie ventricolari sono un'indicazione per la cardioversione elettrica immediata associata, se necessaria, all'assistenza ventilatoria e, se il paziente è conscio, alla sedazione (Tab. XII).

L'amiodarone e gli agenti betabloccanti possono prevenire le recidive di queste aritmie<sup>3,191</sup>.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza A**

In caso di aritmie ventricolari ricorrenti e di instabilità emodinamica, sono indicati l'angiografia e lo studio elettrofisiologico immediati. In caso di substrato

aritmico focale, l'ablazione con radiofrequenza può eliminare la tendenza all'aritmia ma gli effetti a lungo termine non sono ancora certi<sup>3,196</sup> (Tab. XII).

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza C**

**Scompenso cardiaco acuto perioperatorio.** Nel periodo perioperatorio, lo SC acuto è solitamente associato ad ischemia miocardica, che è generalmente silente, cioè, non associata a dolore toracico.

**Trattamento chirurgico dello scompenso cardiaco acuto**

Lo SC acuto è una complicanza grave di numerose patologie cardiache. Se eseguita urgentemente o immediatamente, la terapia chirurgica può migliorare la prognosi di alcune di esse (Tab. XIII). Le opzioni chirurgiche includono la rivascolarizzazione coronarica, la correzione di lesioni anatomiche, la sostituzione o ricostruzione valvolare e il supporto circolatorio temporaneo con l'assistenza meccanica. L'ecocardiografia è la metodica più importante nell'iter diagnostico (Fig. 3).

**Scompenso cardiaco acuto associato a complicanze dell'infarto miocardico acuto.** *Rottura della parete libera.* La rottura della parete libera è diagnosticata nello 0.8-6.2% dei pazienti con IMA<sup>197</sup>. Di solito il paziente muore improvvisamente a causa di tamponamento cardiaco o dissociazione elettromeccanica. Raramente la diagnosi viene formulata prima della morte del paziente. Ciononostante, in alcuni casi la rottura della parete si manifesta con un quadro clinico subacuto (un trombo oppure aderenze che tamponano la rottura) con possibilità di intervento una volta che la condi-

**Tabella XIII.** Cause di scompenso cardiaco acuto che necessitano di trattamento chirurgico.

---

Shock cardiogeno dopo IMA in pazienti con coronaropatia multivasale
Difetto del setto interventricolare post-IMA
Rottura della parete libera
Scompenso acuto di valvulopatia preesistente
Insufficienza o trombosi di protesi valvolare
Rottura di aneurisma aortico o di dissezione aortica nel sacco pericardico
Insufficienza mitralica acuta dovuta a:
- rottura ischemica di muscolo papillare
- disfunzione ischemica di muscolo papillare
- rottura mixomatosa delle corde tendinee
- endocardite
- trauma
Insufficienza aortica acuta dovuta a:
- endocardite
- dissezione aortica
- trauma toracico chiuso
Rottura di aneurisma del seno di Valsala
Aggravamento acuto di cardiomiopatia cronica che necessita di supporto meccanico

---

IMA = infarto miocardico acuto.

zione sia stata diagnosticata. La maggior parte di questi pazienti presenta segni di shock cardiogeno, ipotensione improvvisa e/o perdita di coscienza. In alcuni pazienti, la rottura è preceduta da dolore toracico, nausea, vomito, nuovo sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni delle zone infartuate oppure alterazioni dell'onda T<sup>198</sup>. Tali pazienti dovrebbero essere sottoposti immediatamente ad ecocardiografia (Fig. 7). Il quadro clinico, con versamento pericardico > 1 cm e aree di aumentata ecodensità nell'ambito del versamento, consente di confermare la diagnosi<sup>199</sup>. Si può ottenere una temporanea stabilizzazione emodinamica con la pericardiocentesi e la somministrazione di fluidi e di agenti inotropi positivi. Il paziente va trasferito immediatamente in sala operatoria senza ulteriori indagini diagnostiche. Sono stati anche descritti rari casi di rottura di parete manifestatisi come complicanza dell'ecodopamina post-IMA<sup>200</sup>.

**Rottura postinfartuale del setto interventricolare.** La rottura del setto interventricolare si osserva nell'1-2% dei pazienti con IMA. Dati recenti suggeriscono, per l'era trombolitica, un'incidenza più bassa ed un'insorgenza più precoce<sup>172,173,201</sup>. Di solito, la rottura del setto interventricolare si verifica 1-5 giorni dopo IMA. Il primo segno è un soffio olosistolico, in genere in sede parasternale inferiore sinistra in pazienti con rapido deterioramento clinico e segni di SC acuto/shock cardiogeno dopo IMA (Fig. 7A).

L'ecocardiografia consente di confermare la diagnosi e valutare la funzione ventricolare, la localizzazione della rottura del setto interventricolare, l'entità dello shunt sinistro-destro e la coesistenza di insufficienza mitralica (Fig. 7B).

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C**

Lo studio delle tensioni di ossigeno su prelievi ottenuti mediante CAP con valutazione dell'aumento di ossigeno tra atrio e ventricolo destro permette la stima del rapporto tra flusso ematico polmonare e sistemico (generalmente  $\geq 2$ ).

**Raccomandazione Classe III, livello di evidenza C per CAP diagnostico quando l'ecocardiografia permette la diagnosi**

**Raccomandazione Classe II, livello di evidenza C per CAP impiegato per il monitoraggio**

I pazienti emodinamicamente instabili devono essere sottoposti a contropulsazione intraortica, a terapia con vasodilatatori ed agenti inotropi e (se necessario) anche a ventilazione assistita. In generale, i pazienti vengono sottoposti anche ad angiografia coronarica. Questo in base ad alcuni piccoli studi retrospettivi che dimostrano come la concomitante rivascolarizzazione possa migliorare lo stato funzionale tardivo e la sopravvivenza<sup>172,174</sup>.

Pressoché tutti i pazienti sottoposti a terapia medica muoiono. La maggior parte dei pazienti viene sottoposta a chirurgia il più precocemente possibile dopo la

diagnosi. La mortalità ospedaliera per i pazienti sottoposti a chirurgia è del 20-60%. Dopo i miglioramenti della tecnica chirurgica e della protezione cardiaca, studi recenti hanno riportato un esito migliore<sup>172,201</sup>.

Negli ultimi anni ci si sta muovendo verso un consenso generale a favore di un ricorso precoce alla chirurgia, da effettuarsi non appena posta la diagnosi. Infatti, la rottura si può espandere improvvisamente con conseguente shock cardiogeno – il fattore predittivo negativo più importante di esito sfavorevole<sup>173,202</sup>. I pazienti con rottura del setto interventricolare vanno operati urgentemente se sono emodinamicamente stabili e immediatamente se sono in shock cardiogeno.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C**

Recentemente, è stata descritta la possibilità che l'ipercinesia compensatoria dei segmenti cardiaci basali determini un'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro in pazienti con IMA anteriore apicale, nuovo soffio sistolico e shock cardiogeno. Questo quadro può regredire una volta che la terapia appropriata causi la regressione dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro<sup>203</sup>.

**Insufficienza mitralica acuta.** Un'insufficienza mitralica acuta severa si osserva in circa il 10% dei pazienti che sviluppano shock cardiogeno post-IMA<sup>204</sup>. Questa complicanza si manifesta 1-14 giorni (solitamente 2-7) dopo l'infarto. In caso di insufficienza mitralica acuta dovuta a rottura completa dei muscoli papillari, la maggior parte dei pazienti non operati muore nelle prime 24 ore.

La rottura parziale di uno o più muscoli papillari è più frequente della rottura totale ed è associata ad una migliore sopravvivenza. Nella maggior parte dei pazienti l'insufficienza mitralica è secondaria a disfunzione piuttosto che a rottura dei muscoli papillari. Anche l'endocardite può causare insufficienza mitralica severa con indicazione a chirurgia riparativa.

L'insufficienza mitralica acuta severa si manifesta con edema polmonare e/o shock cardiogeno. A causa dell'improvviso e grave aumento della pressione atriale sinistra, il soffio sistolico apicale può mancare. L'Rx-torace mostra segni di congestione polmonare (che può essere unilaterale). L'ecocardiografia confermerà la presenza e la severità dell'insufficienza mitralica e permetterà anche di valutare la funzione ventricolare sinistra. L'atrio sinistro è solitamente piccolo o appena ingrandito. Per alcuni pazienti può essere necessaria l'ecocardiografia transesofagea per stabilire la diagnosi.

Si può utilizzare il CAP per escludere la rottura del setto interventricolare; la curva della PCP può mostrare ampie onde V da rigurgito. Le pressioni di riempimento ventricolare possono essere utilizzate per guidare la terapia (Fig. 7C).

**Raccomandazione Classe IIb, livello di evidenza C**

La maggior parte dei pazienti va stabilizzata con contropulsazione intraortica prima del cateterismo cardiaco e della coronarografia. Se il paziente presenta in-

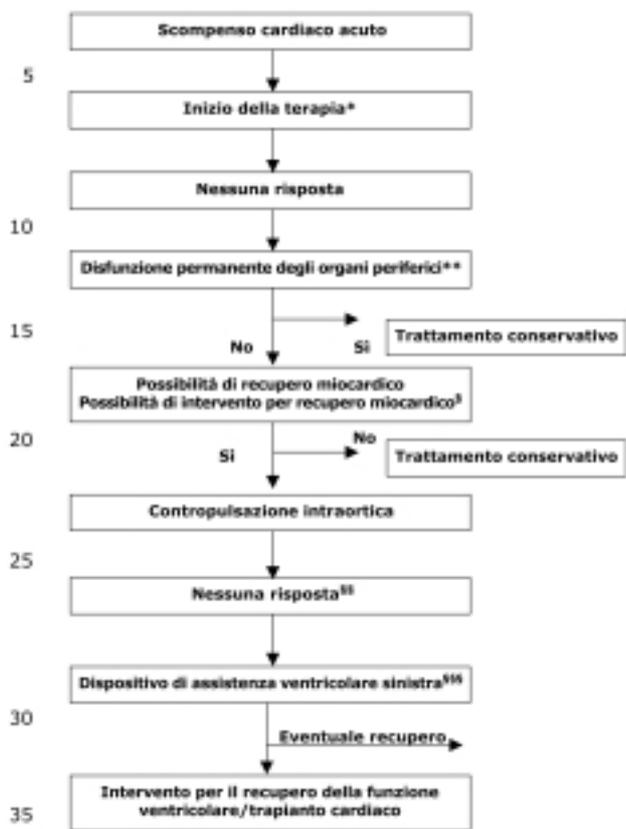
sufficienza mitralica acuta, va sottoposto ad intervento chirurgico il prima possibile. Infatti, molti pazienti possono aggravarsi improvvisamente o andare incontro ad altre gravi complicanze<sup>205</sup>. In caso di insufficienza mitralica severa ed edema polmonare o shock cardiogeno, il paziente va sottoposto ad intervento chirurgico di emergenza.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza C**

### Assistenza meccanica e trapianto cardiaco

**Indicazioni.** L'assistenza circolatoria meccanica temporanea può essere indicata in pazienti con SC acuto che non rispondono alla terapia convenzionale quando vi sia la possibilità di un recupero del miocardio, oppure come ponte al trapianto cardiaco o ad altri interventi che potrebbero comportare un recupero significativo della funzionalità cardiaca (Fig. 8).

**Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza B**



**Figura 8.** Selezione dei candidati per l'utilizzo di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra. \* nessuna risposta alla terapia convenzionale dello scompenso cardiaco acuto, incluso l'uso appropriato di diuretici e fluidi, agenti inotropi e.v. e vasodilatatori; \*\* disfunzione degli organi periferici, incluse patologie sistemiche gravi, insufficienza renale grave, patologia polmonare o disfunzione epatica, danno permanente del sistema nervoso centrale; § recupero potenziale della funzione miocardica, ad esempio ischemia miocardica acuta, shock postcardiotomia, miocardite acuta, patologia valvolare acuta oppure candidati al trapianto cardiaco; §§ nessun miglioramento clinico dopo contropulsazione intraortica e ventilazione meccanica; §§§ l'indicazione finale potrebbe dipendere dalla disponibilità dei dispositivi di assistenza e dall'esperienza dell'équipe dedita all'impiego dei mezzi di assistenza cardiovascolare.

I progressi del disegno e della funzionalità dei dispositivi si tradurrà in un aumento del numero dei potenziali candidati al loro utilizzo nel breve e lungo termine.

**Contropulsazione intraortica con palloncino.** La contropulsazione intraortica è diventata una componente standard della terapia dei pazienti con shock cardiogeno o SC acuto ventricolare sinistro severo quando si verificano anche almeno una delle seguenti condizioni: a) mancata rapida risposta alla somministrazione di fluidi, alla terapia con farmaci vasodilatatori e al supporto inotropo; b) insufficienza mitralica significativa oppure rottura del setto interventricolare, al fine di ottenere la stabilizzazione emodinamica in modo tale da effettuare studi diagnostici o strategie terapeutiche; o c) ischemia miocardica severa associata, come preparazione alla coronarografia e alla rivascolarizzazione.

La contropulsazione intraortica viene eseguita gonfiando e sgonfiando un palloncino di 30-50 ml posizionato per via transfemorale nell'aorta toracica. Il gonfiaggio del palloncino in fase diastolica determina un aumento della pressione diastolica aortica e del flusso coronarico, mentre lo sgonfiaggio del palloncino in fase sistolica diminuisce il postcarico e facilita lo svuotamento del ventricolo sinistro. La contropulsazione intraortica può significativamente migliorare il quadro emodinamico, ma il suo impiego va ristretto a quei pazienti la cui sottostante patologia può effettivamente essere migliorata (ad esempio con rivascolarizzazione coronarica, sostituzione valvolare o trapianto cardiaco) oppure può migliorare spontaneamente (ad esempio lo stordimento miocardico nella fase iniziale post-IMA o interventi chirurgici a cuore aperto, miocardite)<sup>206</sup>. La contropulsazione intraortica è controindicata in pazienti con dissezione aortica o insufficienza aortica significativa. Non va utilizzata in pazienti con vasculopatia periferica grave, cause non correggibili di SC oppure con insufficienza multiorgano.

**Raccomandazione Classe I, livello di evidenza B**

**Dispositivi di assistenza ventricolare.** I dispositivi di assistenza ventricolare sono pompe meccaniche che svolgono parzialmente il lavoro meccanico del ventricolo (Tab. XIV). Questi dispositivi riducono il carico ventricolare, diminuendo così il lavoro miocardico, e pompano il sangue nel circolo arterioso aumentando così il flusso d'organo e periferico<sup>207-209</sup>. Alcuni dispositivi sono dotati di un sistema per l'ossigenazione extracorporea<sup>210</sup>. Nuovi dispositivi per il trattamento dello SC cronico (piuttosto che acuto) rallentano la progressione della dilatazione ventricolare. Recentemente, sono stati sviluppati nuovi dispositivi per il supporto circolatorio acuto, a breve termine, dei pazienti con SC acuto o con aggravamento acuto. Alcuni dispositivi necessitano di una sternotomia mediana e di un intervento chirurgico complesso, altri semplicemente estraggono il sangue dal sistema arterioso, per poi ripomparlo nei sistemi ar-

**Tabella XIV.** Dispositivi di assistenza meccanica.

Apparecchio	Sistema	Indicazione principale	Commenti
<i>Extracorporei</i> Pompe a flusso continuo Pompe centrifughe	Numerosi Numerosi	Supporto nel breve-termine	I più facili da utilizzare. I meno costosi Ampia esperienza Possono includere anche gli ossigenatori extracorporei a membrana Necessità di monitoraggio continuo Paziente allettato
Pulsatili	Thoratec Abiomed	Supporto a breve termine Post-cardiotomia Disfunzione ventricolare sinistra e destra Ponte al trapianto cardiaco	Facili da usare. Non molto costosi Necessità di monitoraggio continuo Paziente allettato
<i>Intracorporei</i> Impiantabili, pulsatili	HeartMate Novacor	Possibile utilizzo a lungo termine Ponte al trapianto Ponte al recupero	Costosi Il paziente può muoversi e riabilitarsi
Cuore totalmente artificiale		Nessun recupero atteso Non candidato al trapianto In alternativa al trapianto	Sperimentali Esperienza limitata

terioso e venoso. In alcuni pazienti, il miglioramento emodinamico e clinico può essere spettacolare.

Se il recupero dallo SC acuto oppure il trapianto cardiaco non sono possibili, l'impiego di dispositivi di assistenza ventricolare non è accettabile. In uno studio clinico randomizzato è stato riportato che il trattamento con dispositivi di assistenza ventricolare era associato ad una prognosi migliore di quella dopo terapia convenzionale, ma era anche molto costoso ed associato ad infezioni frequenti e complicanze trombotiche<sup>211</sup>. È necessaria una certa esperienza per l'impianto e il funzionamento di questi dispositivi che, per tale motivo, vanno utilizzati soltanto nel contesto di programmi istituzionalizzati. Nella tabella XIV sono elencati i sistemi più frequentemente utilizzati e le principali indicazioni.

#### **Raccomandazione Classe IIa, livello di evidenza B**

La tromboembolia, l'emorragia e le infezioni sono le complicanze più frequentemente associate all'utilizzo di dispositivi di assistenza ventricolare<sup>207-211</sup>. Altre complicanze frequenti sono l'emolisi e il malfunzionamento del dispositivo.

**Trapianto cardiaco.** Il trapianto può essere preso in considerazione come possibilità terapeutica in caso di SC acuto grave con prognosi severa. È questo il caso della miocardite acuta grave, della cardiomiopatia post-puerperale oppure di pazienti con IMA esteso con esito insoddisfacente dopo rivascolarizzazione. In ogni caso, il paziente non può essere sottoposto a trapianto prima che le sue condizioni si siano stabilizzate con l'aiuto di dispositivi e di pompe artificiali.

#### **Commenti riassuntivi**

La sindrome clinica dello SC acuto si può manifestare come SC acuto *de novo* oppure come aggrava-

mento acuto di SC cronico con quadro clinico principalmente anterogrado oppure retrogrado, sinistro o destro.

Il paziente con SC acuto necessita di una valutazione diagnostica e di cure immediate così come del frequente ricorso a manovre di rianimazione al fine di migliorare i sintomi e la sopravvivenza.

L'iter diagnostico iniziale deve includere l'esame clinico supportato dall'anamnesi, ECG, Rx-torace, dosaggio del BNP o dell'NT-proBNP plasmatico ed altre analisi di laboratorio. L'ecocardiografia va eseguita non appena possibile (a meno che non sia stata eseguita recentemente con risultato disponibile).

La valutazione clinica iniziale deve includere la determinazione del precarico, del postcarico e della presenza di insufficienza mitralica e di altre patologie sottostanti (incluse le patologie valvolari, le aritmie e le patologie concomitanti come infezione, diabete mellito e patologie respiratorie o renali). Le sindromi coronariche acute sono una causa frequente di SC acuto e spesso è necessaria la coronarografia.

Dopo la valutazione iniziale, va inserito un catetere e.v. e vanno monitorati i segni fisici, l'ECG e la SaO<sub>2</sub>. Se necessario, va inserito anche un catetere arterioso.

Il trattamento iniziale dello SC acuto include:

- la somministrazione di ossigeno con maschera facciale o con CPAP (al fine di ottenere una SaO<sub>2</sub> 94-96%);
- la vasodilatazione con nitrati o nitroprussiato;
- la terapia diuretica con furosemide o altri diuretici dell'ansa (inizialmente bolo e.v. seguito da infusione continua se necessaria);
- la morfina per il sollievo dallo stress fisico e psicologico e per migliorare il quadro emodinamico;
- i fluidi e.v. se la condizione clinica dipende dal precarico e se vi sono segni di una bassa pressione di riempimento. Ciò potrebbe necessitare la valutazione della risposta all'iniziale somministrazione di fluidi;

- un trattamento specifico per altre condizioni sottostanti di tipo metabolico ed organo-specifiche;
- i pazienti con sindrome coronarica acuta o altre patologie cardiache complicate devono essere sottoposti a cateterismo cardiaco ed a coronarografia in considerazione di un possibile intervento invasivo, inclusa la chirurgia;
- la terapia medica appropriata con farmaci betabloccanti ed altri agenti va iniziata come qui descritto.

Altre terapie specifiche (Figg. 5-7, Tab. XIV) vanno effettuate in base alle caratteristiche cliniche ed emodinamiche del paziente nel caso che questi non risponda alla terapia iniziale. Ciò potrebbe includere l'impiego di agenti inotropi o di farmaci sensibilizzanti al calcio in caso di aggravamento di SC, oppure agenti inotropi in caso di shock cardiogeno.

Lo scopo della terapia dello SC acuto è di correggere l'ipossia ed aumentare la portata cardiaca, la perfusione renale, l'escrezione di sodio e la diuresi. Potrebbero essere necessarie altre terapie – ad esempio l'amminofillina e.v. oppure un beta<sub>2</sub>-agonista per la broncodilatazione. In caso di SC refrattario, può essere prescritta l'ultrafiltrazione oppure la dialisi.

Va preso in considerazione, se indicato, l'impiego di ulteriori supporti per i pazienti con SC acuto refrattario oppure con SC terminale (Figg. 7 e 8). Questo potrebbe includere: la contropulsazione intraortica, la ventilazione meccanica, oppure i dispositivi di assistenza ventricolare come misure temporanee o come ponte al trapianto cardiaco.

I pazienti con SC acuto possono recuperare in modo molto soddisfacente. Ciò dipende dall'eziologia e dalla fisiopatologia sottostanti. A questo scopo, è necessario un trattamento spesso prolungato ed altamente specialistico. Questo trattamento può spesso essere fornito, con maggiore facilità, da parte di un'équipe specializzata per il trattamento dello SC che possa rapidamente iniziare il necessario iter diagnostico e terapeutico nonché fornire le informazioni necessarie ai pazienti e ai suoi familiari.

## BIBLIOGRAFIA

1. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
2. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. <http://www.escardio.org>
3. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Lancet* 1997; 350: 1417-24.
4. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 60-9.
5. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care

- among patients with heart failure in Europe. Part 1. Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-63.
6. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 228-36.
7. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, et al. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 749-53.
8. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 283-91.
9. The treatment of heart failure. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-53.
10. Adams KF Jr, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998; 135 (Part 2): S204-S215.
11. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23 (Suppl): III6-III10.
12. Stevenson R, Ranjadayan K, Wilkinson P, Roberts R, Timmis AD. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. *BMJ* 1993; 307: 349-53.
13. Roguin A, Behar D, Ben Ami H, et al. Long-term prognosis of acute pulmonary oedema - an ominous outcome. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 137-44.
14. Krumholz MH, et al. The treatment target in acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 (Suppl 2): S7-S12.
15. Krumholz HM, Chen J, Murillo JE, et al. Admission to hospitals with on-site cardiac catheterization facilities: impact on long-term costs and outcomes. *Circulation* 1998; 98: 2010-6.
16. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
17. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, et al. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 378-84.
18. Krumholz HM, Vaccarino V, Ellerbeck EF, et al. Determinants of appropriate use of angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction in persons  $\geq$  65 years of age. *Am J Cardiol* 1997; 79: 581-6.
19. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 1190-5.
20. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-804.
21. Grady KL, Dracup K, Kennedy G, et al. Team management of patients with heart failure: a statement for healthcare professionals from The Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2443-56.
22. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628-40.
23. Killip T III, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-64.
24. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39: 137-45.
25. Arnold JM, Braunwald E, Sandor T, et al. Inotropic stimulation of reperfused myocardium with dopamine: effects on infarct size and myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1026-34.
26. Bolli R. Basic and clinical aspects of myocardial stunning. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 477-516.

27. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 1998; 339: 173-81.
28. Marban E. Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 1991; 83: 681-8.
29. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
30. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
31. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-923.
32. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
33. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.
34. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003; 24: 1710-8.
35. Capomolla S, Pozzoli M, Opasich C, et al. Dobutamine and nitroprusside infusion in patients with severe congestive heart failure: hemodynamic improvement by discordant effects on mitral regurgitation, left atrial function, and ventricular function. *Am Heart J* 1997; 134: 1089-98.
36. Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD. The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 2000; 90: 351-5.
37. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1256-62.
38. Nishimura RA, Tajik AJ. Determination of left-sided pressure gradients by utilizing Doppler aortic and mitral regurgitant signals: validation by simultaneous dual catheter and Doppler studies. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 317-21.
39. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74.
40. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 246-53.
41. Torre-Amione G, Young JB, Durand J, et al. Hemodynamic effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients with class III to IV congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 973-80.
42. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
43. Steimle AE, Stevenson LW, Chelimsky-Fallick C, et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation* 1997; 96: 1165-72.
44. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002; 105: 1348-53.
45. Shah MR, Stinnett SS, McNulty SE, et al. Hemodynamics as surrogate end points for survival in advanced heart failure: an analysis from FIRSAT. *Am Heart J* 2001; 141: 908-14.
46. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993; 270: 2699-707.
47. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al, for the Canadian Critical Care Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5-14.
48. Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 256-64.
49. Mueller HS, Chatterjee K, Davis KB, et al. ACC expert consensus document. Present use of bedside right heart catheterization in patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 840-64.
50. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
51. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *BMJ* 1976; 1: 1121-3.
52. Packer PM. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 2001; 7: 176-82.
53. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2417-23.
54. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al, for the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-7.
55. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, et al. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 798-803.
56. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 725-32.
57. Marik PE. Pulmonary artery catheterization and esophageal Doppler monitoring in the ICU. *Chest* 1999; 116: 1085-91.
58. Jardin F, Valtier B, Beauchet A, et al. Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20: 550-4.
59. Gore JM, Goldberg RJ, Spodick DH, et al. A community-wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. *Chest* 1987; 92: 721-7.
60. Zion MM, Balkin J, Rosenmann D, et al. Use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. Analysis of experience in 5841 patients in the SPRINT Registry. SPRINT Study Group. *Chest* 1990; 98: 1331-5.

61. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996; 276: 889-97.
62. Ivanov R, Allen J, Calvin JE. The incidence of major morbidity in critically ill patients managed with pulmonary artery catheters: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2000; 28: 615-9.
63. Wilson J, Woods I, Fawcett J, et al. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ* 1999; 318: 1099-103.
64. Rasanen J, Heikkila J, Downs J, et al. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985; 55: 296-300.
65. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325: 1825-30.
66. Lin M, Yang YF, Chiang HT, et al. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest* 1995; 107: 1379-86.
67. Takeda S, Nejima J, Takano T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1998; 62: 553-8.
68. Kelly CA, Newby DE, McDonagh TA, et al. Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema; effects on plasma brain natriuretic peptide concentrations. *Eur Heart J* 2002; 23: 1379-86.
69. Pang D, Keenan SP, Cook DJ, et al. The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998; 114: 1185-92.
70. Masip J, Betbese AJ, Paez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2126-32.
71. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 832-7.
72. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997; 25: 620-8.
73. Lee G, DeMaria AN, Amsterdam EA, et al. Comparative effects of morphine, meperidine and pentazocine on cardio-circulatory dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 1976; 60: 949-55.
74. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
75. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389-93.
76. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy of cardiac failure (second of two parts). *N Engl J Med* 1977; 297: 254-8.
77. Jain P, Massie BM, Gattis WA, et al. Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization. *Am Heart J* 2003; 145: S3-S17.
78. Reves JG, Erdmann W, Mardis M, et al. Evidence for existence of intramyocardial steal. *Adv Exp Med Biol* 1977; 94: 755-60.
79. Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001; 7: 92-100.
80. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
81. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
82. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96 712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1801-7.
83. Follath F. Do diuretics differ in terms of clinical outcome in congestive heart failure? *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl P): P5-P8.
84. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387-95.
85. Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB, et al. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med* 1981; 70: 234-9.
86. Johnson W, Omland T, Hall C, et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1623-9.
87. Brater DC. Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it. *Drugs* 1985; 30: 427-43.
88. Gardtman M, Waagstein L, Karlsson T, Herlitz J. Has an intensified treatment in the ambulance of patients with acute severe left heart failure improved the outcome? *Eur J Emerg Med* 2000; 7: 15-24.
89. Sacchetti A, Ramoska E, Moakes ME, et al. Effect of ED management on ICU use in acute pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 571-4.
90. Kramer WG, Smith WB, Ferguson J, et al. Pharmacodynamics of torsemide administered as an intravenous injection and as a continuous infusion to patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 265-70.
91. Lahav M, Regev A, Ra'anani P, Theodor E. Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest* 1992; 102: 725-31.
92. Pivac N, Rumboldt Z, Sardelic S, et al. Diuretic effects of furosemide infusion versus bolus injection in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18: 121-8.
93. van Meyel JJ, Smits P, Dormans T, et al. Continuous infusion of furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure and diuretic resistance. *J Intern Med* 1994; 235: 329-34.
94. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146-50.
95. Dormans TP, Gerlag PG, Russel FG, et al. Combination diuretic therapy in severe congestive heart failure. *Drugs* 1998; 55: 165-72.
96. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 132-43.
97. Kiyangi A, Field MJ, Pawsey CC, et al. Metolazone in treat-

- ment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet* 1990; 335: 29-31.
98. van Vliet AA, Donker AJ, Nauta JJ, et al. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993; 71: 21A-28A.
  99. Cotter G, Weissgarten J, Metzko E, et al. Increased toxicity of high-dose furosemide versus low-dose dopamine in the treatment of refractory congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 187-93.
  100. Kramer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999; 106: 90-6.
  101. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002; 144: 31-8.
  102. Wakelkamp M, Alvan G, Gabriëlsson J, et al. Pharmacodynamic modeling of furosemide tolerance after multiple intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 75-88.
  103. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 376-82.
  104. Maxwell AP, Ong HY, Nicholls DP. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 125-30.
  105. Marik PE, Kussman BD, Lipman J, Kraus P. Acetazolamide in the treatment of metabolic alkalosis in critically ill patients. *Heart Lung* 1991; 20: 455-9.
  106. Sharpe N. Beta-blockers in heart failure. Future directions. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl B): 39-42.
  107. Furberg CD. Overview of completed sudden death trials: US experience. *Cardiology* 1987; 74 (Suppl 2): 24-31.
  108. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
  109. Herlitz J, Waagstein F, Lindqvist J, Swedberg K, Hjalmarson A. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol* 1997; 80: 40J-44J.
  110. Herlitz J, Elmfeldt D, Hjalmarson A, et al. Effect of metoprolol on indirect signs of the size and severity of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1282-8.
  111. Witchitz S, Cohen-Solal A, Dartois N, Weisslinger N, Juste K, Darmon JY. Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta-blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties. The CELICARD Group. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1467-71.
  112. Held PH, Corbeij HM, Dunselman P, Hjalmarson A, Murray D, Swedberg K. Hemodynamic effects of metoprolol in acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled multicenter study. *Am J Cardiol* 1985; 56: 47G-54G.
  113. Katz AM. Potential deleterious effects of inotropic agents in the therapy of chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73 (Part 2): III184-III190.
  114. Packer M. The development of positive inotropic agents for chronic heart failure: how have we gone astray? *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 119A-126A.
  115. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78-86.
  116. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure - a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 515-29.
  117. Goldberg LI, McDonald RH Jr, Zimmerman AM. Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1963; 269: 1060-4.
  118. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 1. *N Engl J Med* 1986; 314: 290-9.
  119. Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, et al. Comparative systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril in patients with heart failure. *Circulation* 1985; 72: 846-52.
  120. Metra M, Missale C, Spano PF, Dei Cas L. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine, and dihydroergotoxine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 732-40.
  121. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 207-24.
  122. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, et al. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290-302.
  123. Feldman MD, Copelas L, Gwathmey JK, et al. Deficient production of cyclic AMP: pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure. *Circulation* 1987; 75: 331-9.
  124. Colucci WS, Denniss AR, Leatherman GF, et al. Intracoronary infusion of dobutamine to patients with and without severe congestive heart failure. Dose-response relationships, correlation with circulating catecholamines, and effect of phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest* 1988; 81: 1103-10.
  125. Colucci WS, Wright RF, Jaski BE, Fifer MA, Braunwald E. Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. *Circulation* 1986; 73 (Part 2): III175-III183.
  126. Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000; 356: 2112-3.
  127. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, et al. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001; 81: 141-9.
  128. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1248-58.
  129. Gilbert EM, Hershberger RE, Wiechmann RJ, et al. Pharmacologic and hemodynamic effects of combined beta-agonist stimulation and phosphodiesterase inhibition in the failing human heart. *Chest* 1995; 108: 1524-32.
  130. Levine TB, Levine AB, Elliott WG, et al. Dobutamine as bridge to angiotensin-converting enzyme inhibitor-nitrate therapy in end-stage heart failure. *Clin Cardiol* 2001; 24: 231-6.
  131. Caldico LD, Hawley K, Heppell R. Intravenous enoximone or dobutamine for severe heart failure after acute myocardial infarction: a randomized double-blind trial. *Eur Heart J* 1993; 14: 696-700.
  132. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, et al, for the Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Natrecor Therapy Study Investigators. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ven-

- tricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002; 144: 1102-8.
133. Schulz R, Rose J, Martin C, et al. Development of short-term myocardial hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation* 1993; 88: 684-95.
  134. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 2. *N Engl J Med* 1986; 314: 349-58.
  135. Bohm M, Deutsch HJ, Hartmann D, et al. Improvement of postreceptor events by metoprolol treatment in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 992-6.
  136. Loh E, Elkayam U, Cody R, Bristow M, Jaski B, Colucci WS. A randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous milrinone and intravenous nitroglycerin in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2001; 7: 114-21.
  137. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81-6.
  138. Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003; 63: 2651-71.
  139. Nieminen MS, Lilleberg J, Leikola-Pelho T, et al. Dose related responses of a new calcium-sensitizer, simendan, in man. (abstr) *Eur Heart J* 1992; 13: P1440.
  140. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neuro-humoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903-12.
  141. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102: 2222-7.
  142. Cleland JG, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 257-65.
  143. Bohm M, Beuckelmann D, Brown L, et al. Reduction of beta-adrenoceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated, diseased human myocardium. *Eur Heart J* 1988; 9: 844-52.
  144. Bohm M, La Rosee K, Schmidt U, Schulz C, Schwinger RH, Erdmann E. Force-frequency relationship and inotropic stimulation in the nonfailing and failing human myocardium: implications for the medical treatment of heart failure. *Clin Investig* 1992; 70: 421-5.
  145. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
  146. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002901.
  147. Ratshin RA, Rackley CE, Russell RO Jr. Hemodynamic evaluation of left ventricular function in shock complicating myocardial infarction. *Circulation* 1972; 45: 127-39.
  148. Lee DC, Johnson RA, Bingham JB, et al. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med* 1982; 306: 699-705.
  149. Rahimtoola SH, Sinno MZ, Chuquimia R, et al. Effects of ouabain on impaired left ventricular function in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1972; 287: 527-31.
  150. Spargias KS, Hall AS, Ball SG. Safety concerns about digoxin after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354: 391-2.
  151. Varonkov Y, Shell WE, Smirnov V, et al. Augmentation of serum CPK activity by digitalis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1977; 55: 719-27.
  152. McClements BM, Adgey AA. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1419-27.
  153. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 614-32.
  154. Wong SC, Sanborn T, Sleeper LA, et al. Angiographic findings and clinical correlates in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1077-83.
  155. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626-32.
  156. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction - etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1063-70.
  157. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000; 108: 374-80.
  158. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21: 273-82.
  159. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21: 235-51.
  160. Houplikian P, Raoult D. Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21: 207-17.
  161. Towns ML, Reller LB. Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for isolation of bacteria and fungi in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21: 197-205.
  162. Conti CR. Endocarditis prophylaxis yes: endocarditis prophylaxis no. *Clin Cardiol* 2003; 26: 255-6.
  163. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1521-6.
  164. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease). *J Heart Valve Dis* 1998; 7: 672-707.
  165. Alpert JS. The thrombosed prosthetic valve: current recommendations based on evidence from the literature. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 659-60.
  166. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: a study using serial transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1881-9.
  167. Hering D, Piper C, Horstkotte D. Management of prosthet-

- ic valve thrombosis. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3 (Suppl Q): Q22-Q26.
168. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 653-8.
  169. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J* 2001; 22: 1642-81.
  170. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 659-63.
  171. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 2003; 107: 656-8.
  172. Dalrymple-Hay MJ, Monro JL, Livesey SA, Lamb SK. Postinfarction ventricular septal rupture: the Wessex experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 10: 111-6.
  173. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, et al. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. *Circulation* 2000; 101: 27-32.
  174. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery. Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001; 285: 1865-73.
  175. Anand IS, Chugh SS. Mechanisms and management of renal dysfunction in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 251-8.
  176. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 285-90.
  177. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-10.
  178. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994; 128: 564-74.
  179. Agostoni PG, Marenzi GC, Sganzerla P, et al. Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity after body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 793-8.
  180. Sharma A, Hermann DD, Mehta RL. Clinical benefit and approach of ultrafiltration in acute heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 144-54.
  181. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
  182. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298-303.
  183. Chu VL, Cheng JW. Fenoldopam in the prevention of contrast media-induced acute renal failure. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1278-82.
  184. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-40.
  185. Kindman LA, Vagelos RH, Willson K, et al. Abnormalities of pulmonary function in patients with congestive heart failure, and reversal with ipratropium bromide. *Am J Cardiol* 1994; 73: 258-62.
  186. Kitchen JB III, Kastor JA. Pacing in acute myocardial infarction - indications, methods, hazards, and results. *Cardiovasc Clin* 1975; 7: 219-43.
  187. Piori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. *Europace* 2002; 4: 3-18.
  188. Monsieurs KG, Handley AJ, Bossaert LL, and the European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for automated external defibrillation. A statement from the Basic Life Support and Automated External Defibrillation Working Group and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 2001; 48: 207-9.
  189. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 3: Adult basic life support. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102 (Suppl): I22-I59.
  190. Mathew J, Hunsberger S, Fleg J, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. *Chest* 2000; 118: 914-22.
  191. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
  192. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigation of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation* 2001; 104: 292-6.
  193. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1493-531.
  194. Hebbar AK, Hueston WJ. Management of common arrhythmias: Part I. Supraventricular arrhythmias. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2479-86.
  195. The pre-hospital management of acute heart attacks. Recommendations of a Task Force of the European Society of Cardiology and the European Resuscitation Council. *Eur Heart J* 1998; 19: 1140-64.
  196. Ellison KE, Stevenson WG, Sweeney MO, et al. Catheter ablation for hemodynamically unstable monomorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 41-4.
  197. Pohjola-Sintonen S, Muller JE, Stone PH, et al. Ventricular septal and free wall rupture complicating acute myocardial infarction: experience in the Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size. *Am Heart J* 1989; 117: 809-18.
  198. London RE, London SB. The electrocardiographic signs of acute hemopericardium. *Circulation* 1962; 25: 780-6.
  199. Lopez-Sendon J, Gonzalez A, Lopez de Sa E, et al. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and echocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1145-53.
  200. Zamorano J, Moreno R, Almeria C, et al. Left ventricular free wall rupture during dobutamine stress echocardiography. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 312-4.
  201. Deja MA, Szostek J, Widenka K, et al. Post infarction ventricular septal defect - can we do better? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 194-201.
  202. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardi-

- ology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016-30.
203. Haley JH, Sinak LJ, Tajik AJ, et al. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in acute coronary syndromes: an important cause of new systolic murmur and cardiogenic shock. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 901-6.
204. Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries in Cardiogenic Shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1104-9.
205. Tavakoli R, Weber A, Brunner-La Rocca H, et al. Results of surgery for irreversible moderate to severe mitral valve regurgitation secondary to myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 818-24.
206. Waksman R, Weiss AT, Gotsman MS, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation improves survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 71-4.
207. Stevenson LW, Kormos RL. Mechanical cardiac support 2000: current applications and future trial design. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 418-24.
208. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 1998; 339: 1522-33.
209. Delgado DH, Rao V, Ross HJ, et al. Mechanical circulatory assistance: state of art. *Circulation* 2002; 106: 2046-50.
210. Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, Younger JG, Hirschl RB. Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. *JAMA* 2000; 283: 904-8.
211. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al, for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.