

Gli inotropi nello scompenso cardiaco avanzato e refrattario

Maurizio Mangiavacchi, Edoardo Gronda

U.O. di Cardiologia Clinica e Terapia dell'Insufficienza Cardiaca, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (1): 3-7)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 12 novembre 2002; nuova stesura il 9 gennaio 2003; accettato il 10 gennaio 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Mangiavacchi

*U.O. di Cardiologia
Clinica e Terapia
dell'Insufficienza Cardiaca
Istituto Clinico Humanitas
Via Manzoni, 56
20089 Rozzano (MI)
E-mail:
maurizio.mangiavacchi@
humanitas.it*

L'insufficienza cardiaca è una delle malattie cardiovascolari più diffuse e, paradossalmente, in aumento nel mondo occidentale per l'aumento dell'aspettativa media di vita e per la sempre maggiore capacità della medicina cardiovascolare di trattare con successo gli eventi cardiovascolari, soprattutto ischemici, acuti. Questa condizione porta con sé un elevato costo sociale, sia in termini di costi economici diretti per le cure, in particolare per i pazienti ospedalizzati, sia di costi indiretti legati alla ridotta capacità lavorativa dei pazienti.

Nonostante i progressi nel trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco cronico avvenuti nelle ultime due decadi, con la dimostrazione del favorevole effetto sulla sopravvivenza del trattamento con ACE-inibitori^{1,2}, betabloccanti^{3,4} e antialdosteronici⁵, le fasi avanzate della malattia sono comunque caratterizzate da frequenti fasi di instabilizzazione, con necessità di ricovero ospedaliero, e da una cattiva prognosi.

La maggior parte di tali episodi può in realtà essere trattata con un adeguamento della terapia orale ed un attento follow-up del paziente; in alcuni casi tuttavia vi è la necessità di ricovero ospedaliero e di trattamento con farmaci inotropi parenterali.

Il trattamento con farmaci inotropi viene talora impiegato efficacemente per sostenere questi pazienti nel corso di procedure diagnostiche impegnative o trattamenti chirurgici, allo scopo di prevenire instabilizzazioni dell'emodinamica; questo impiego dell'inotropo non è codificato, ma si può rivelare utile in pazienti particolarmente instabili. In pazienti selezionati, l'inotropo viene inoltre impiegato come "bridge" farmacologico in vista di interventi più definitivi (Tab. I).

Gli episodi di instabilizzazione del compenso che conducono all'ospedalizzazione

Tabella I. Indicazioni all'uso degli inotropi nell'insufficienza cardiaca avanzata.

Supporto a breve termine (ore-giorni) in pazienti con insufficienza cardiaca e deterioramento acuto del compenso, e già in terapia orale ottimizzata.

Supporto a breve termine (ore-giorni) in pazienti con insufficienza cardiaca in corso di procedure diagnostico-interventistiche o chirurgiche maggiori.

"Bridge" farmacologico in attesa di intervento cardiocirurgico (bypass aortocoronarico, riparazione-sostituzione valvolare, chirurgia di riduzione ventricolare, assistenza meccanica al circolo, trapianto cardiaco, ecc.).

zione sono generalmente accompagnati da deterioramento del quadro emodinamico e, nella maggior parte dei casi, da ritenzione idrosalina, che è normalmente la causa principale dei sintomi. Il trattamento raccomandato in queste situazioni è rappresentato dal diuretico e.v. e, in caso di inadeguata perfusione tissutale, dalla dobutamina o da un inibitore della fosfodiesterasi; tuttavia, in caso di impiego di un inibitore della fosfodiesterasi, viene raccomandato di essere certi della presenza di elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, perché il potente effetto di venodilatazione di questi farmaci può risultare in pressioni di riempimento ventricolare inaccettabilmente basse in pazienti che partano da pressioni di riempimento normali o basse⁶.

Il meccanismo fisiopatologico alla base di questo approccio è quello di spezzare il circolo vizioso ipoperfusione tissutale e renale-ritenzione idrica-ipossiemia e di riportare il paziente in una situazione emodinamica dove la terapia orale consenta uno stato di compenso stabile.

Benché questo schema di approccio terapeutico sia universalmente riconosciuto ed

impiegato, non è tuttavia sostenuto da studi clinici controllati e randomizzati.

Dobutamina e dopamina sono le due catecolamine più utilizzate nel trattamento dell'insufficienza cardiaca avanzata.

Dobutamina

A dosi tali da non aumentare la frequenza cardiaca, la dobutamina aumenta la contrattilità cardiaca, la gettata sistolica, la portata cardiaca e riduce le pressioni di riempimento del ventricolo destro e sinistro e le resistenze polmonari e sistemiche⁷. Il flusso coronarico e la perfusione miocardica vengono aumentati in proporzione o in eccesso rispetto all'aumento del consumo miocardico di ossigeno^{8,9}. La dobutamina riduce inoltre l'impedenza aortica e l'ampiezza delle onde riflesse, e sposta le onde riflesse lontano dalla sistole; questi effetti risultano in un miglioramento dell'accoppiamento ventricolo-vascolare e sono responsabili dell'aumento della performance del ventricolo sinistro e della riduzione del rigurgito mitralico nell'insufficienza cardiaca¹⁰. Queste proprietà rendono la dobutamina il farmaco ideale nel trattamento a breve termine degli episodi di scompenso cardiaco da disfunzione sistolica in bassa portata. Cautela va esercitata tuttavia nei pazienti con stenosi coronariche fisse di alto grado: in questi pazienti, in cui il flusso coronarico non può essere aumentato, il miglioramento delle condizioni emodinamiche, con riduzione delle pressioni di riempimento ventricolari e dello stress di parete con conseguente allungamento del tempo di perfusione diastolico, può essere sufficiente a controbilanciare l'aumento del consumo miocardico di ossigeno, purché il farmaco sia dosato con cautela e la frequenza cardiaca non aumenti. I pazienti in fibrillazione atriale possono andare incontro ad aumenti della frequenza cardiaca anche a basse dosi di dobutamina, ed i pazienti con aritmie ventricolari possono avere un peggioramento del quadro aritmico. Alcuni pazienti ricoverati per scompenso cardiaco sembrano sviluppare una dipendenza dalla dobutamina; uno svezzamento può essere ottenuto correggendo con attenzione una bassa pressione di riempimento ventricolare, con una riduzione lenta e graduale della dose, embricando contemporaneamente un vasodilatatore (ACE-inibitore, antagonista dell'angiotensina II o idralazina, purtroppo non più disponibile in Italia) a dosi progressivamente crescenti¹¹; nella maggioranza dei pazienti con sindrome da bassa portata e necessità di inotropi, infatti, i vasodilatatori sono mal tollerati e devono essere sospesi o ridotto il dosaggio, e devono poi essere ripresi con cautela a paziente ristabilizzato; in pochi casi, i pazienti non possono essere svezzati dal trattamento e richiedono un'infusione continua di dobutamina, che può essere realizzata nel paziente ambulatoriale con l'ausilio di pompe di infusione portatili.

Dopamina

Il profilo farmacologico della dopamina è caratterizzato dalla stimolazione dei recettori dopaminergici a basse dosi, dei beta-recettori a dosi medio-basse e dei recettori alfa-adrenergici a dosi alte¹². Questo rende la dopamina, impiegata a basse dosi (1-5 µg/kg/min) per sfruttare solo l'effetto dopaminergico, e preferibilmente in associazione con dobutamina, il farmaco di scelta nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, bassa portata e compromissione della funzione renale con oliguria. Con l'impiego della dopamina l'aumento del flusso renale è proporzionalmente maggiore all'aumento della portata cardiaca. L'associazione dopamina-dobutamina è preferibile all'impiego della sola dopamina a dosi medie, sia perché permette di variare in modo indipendente la stimolazione beta-recettoriale della dobutamina e quella dopaminergica, sia perché così si evita la possibile stimolazione alfa-recettoriale che si può già verificare con l'impiego della sola dopamina a dosi medie. Benché non siano disponibili studi controllati univoci sugli effetti clinici della dopamina (si tratta per lo più di studi datati) e sul suo impatto sulla sopravvivenza, il farmaco viene comunemente impiegato per stimolare la funzione renale e la diuresi nel paziente con scompenso cardiaco avanzato.

Inibitori della fosfodiesterasi

L'inibizione della fosfodiesterasi III porta ad un aumento dei livelli di AMP ciclico intracellulare (per riduzione del "breakdown"); questo ha come conseguenza un aumento della contrattilità dei cardiomiociti e del rilassamento delle cellule muscolari lisce, con aumento dell'inotropismo cardiaco e riduzione delle resistenze vascolari¹³. Negli episodi di scompenso cardiaco congestizio con bassa portata cardiaca, gli inibitori della fosfodiesterasi riducono le resistenze vascolari sistemiche e polmonari, riducono le pressioni di riempimento ventricolari, e aumentano la gettata sistolica e la portata cardiaca grazie all'effetto combinato di riduzione del postcarico e di aumento della contrattilità. Questi farmaci sono generalmente privi dell'effetto tachicardizzante diretto talora presente con l'impiego di dobutamina o dopamina. Tuttavia, dosi elevate possono indurre tachicardia ed un peggioramento delle aritmie ventricolari. Il consumo miocardico di ossigeno non sembra aumentare, verosimilmente per il prevalere dell'effetto di vasodilatazione sistemica sull'effetto inotropo. Per questo, gli inibitori della fosfodiesterasi possono rappresentare una ragionevole alternativa alla dobutamina in tutte le sue indicazioni, particolarmente nei pazienti con malattia coronarica rilevante; tuttavia, non rappresentano ancora il farmaco ideale nel paziente instabile, principalmente per la loro emivita non breve, che rende meno immediati gli

effetti delle variazioni di dosaggio – problema particolarmente sentito quando queste sono dettate dalla comparsa di effetti collaterali – rispetto alle catecolamine o ai nitroderivati.

Levosimendan

Il levosimendan è un farmaco recente con un doppio meccanismo d'azione. Sensibilizza la troponina C al calcio in modo concentrazione-dipendente, aumentando l'azione del calcio sui miofilamenti durante la sistole; a differenza degli inotropi ad azione adrenergica, il levosimendan non induce un sovraccarico diastolico di calcio, che può alterare i meccanismi della diastole ed aumentare i consumi energetici^{14,15}. Inoltre il farmaco induce vasodilatazione attraverso l'apertura dei canali del potassio sensibili all'ATP¹⁶. Come conseguenza, il levosimendan aumenta la portata cardiaca senza aumentare il consumo miocardico di ossigeno¹⁷. In un recente studio randomizzato contro dobutamina il levosimendan ha migliorato l'emodinamica dei pazienti (in termini di aumento della portata cardiaca e riduzione della pressione capillare polmonare) ed ha ridotto la mortalità sia acuta sia a 6 mesi in modo più efficace rispetto alla dobutamina¹⁸. Un vantaggio aggiuntivo degli inibitori della fosfodiesterasi e del levosimendan è che la loro efficacia non è influenzata dal trattamento con betabloccanti, è stato anzi proposto un trattamento combinato inibitore orale della fosfodiesterasi più betabloccante con il doppio scopo di svezzare il paziente dal trattamento inotropo e di favorire l'introduzione del betabloccante nei pazienti in classe funzionale NYHA IV che non tollerano i betabloccanti¹⁹; l'80% dei pazienti trattati con enoximone orale ha tollerato il betabloccante, ed il 48% dei pazienti è stato svezzato dal trattamento inotropo; si tratta tuttavia di uno studio preliminare su di un piccolo numero di pazienti, che attende conferme da studi di più ampio respiro prima che questa combinazione terapeutica possa essere raccomandata.

Efficacia a lungo termine del trattamento inotropo

Nonostante l'efficacia del trattamento inotropo acuto negli episodi di scompenso cardiaco con bassa portata, il tentativo di trasferire questi effetti favorevoli nel lungo termine non ha portato ai risultati sperati. Benché i dati degli studi sul trattamento infusionale ambulatoriale a lungo termine con dobutamina²⁰ (anche se a dosi elevate) e sullo xamoterolo²¹ abbiano mostrato un aumento della mortalità nei gruppi trattati, all'inizio degli anni '90 si riteneva ancora ottimisticamente che agenti inotropi positivi con un differente meccanismo d'azione potessero avere un effetto favorevole sulla sopravvivenza. Tuttavia, nello studio PROMISE²² il milrinone ha mostrato, in un follow-up di 6 mesi, di non miglio-

rare i sintomi e di portare ad un aumento della mortalità rispetto al gruppo placebo. Successivamente, nel 1993 erano stati pubblicati i risultati apparentemente favorevoli di uno studio sul vesnarinone: alla dose di 60 mg/die, la mortalità era risultata del 60% inferiore rispetto al placebo²³; tuttavia, il disegno originale dello studio prevedeva anche un braccio trattato con 120 mg/die, interrotto precocemente per un eccesso di mortalità rispetto al placebo. Uno studio successivo ha evidenziato un aumento dose-dipendente della mortalità nei pazienti trattati con vesnarinone, dovuto prevalentemente ad un aumento delle morti improvvise; tuttavia, i pazienti trattati andavano incontro ad un miglioramento della qualità di vita²⁴.

Nel frattempo, il progredire delle conoscenze ha portato ad individuare l'insufficienza cardiaca come una malattia legata al rimodellamento ventricolare, ed a dimostrare che i farmaci che agiscono nel senso di un "contro-rimodellamento" risultano quelli più efficaci nel trattamento cronico per rallentare la progressione della malattia e migliorare la sopravvivenza: gli ACE-inibitori sono raccomandati in tutti i pazienti con insufficienza cardiaca ed i betabloccanti sono attualmente raccomandati in tutti i pazienti con insufficienza cardiaca anche avanzata purché stabili.

Oggi, non si ritiene che ci possa essere un ruolo per i farmaci inotropi nei pazienti per i quali ci si possa aspettare un rallentamento della progressione della malattia ed una riduzione della mortalità. Purtroppo, malgrado i favorevoli effetti degli ACE-inibitori e dei betabloccanti, l'insufficienza cardiaca rimane una malattia progressiva, e molti pazienti raggiungono uno stadio in cui sono sintomatici a riposo nonostante una terapia ottimizzata; questi pazienti hanno un'aspettativa di vita breve e non modificabile con la terapia farmacologica; in queste situazioni diviene logico pensare a trattamenti il cui scopo principale o unico sia il miglioramento della qualità di vita ed una riduzione degli episodi di instabilizzazione del compenso. Parecchi di questi pazienti sarebbero probabilmente disposti ad accettare un miglioramento della qualità di vita, al prezzo di una possibile riduzione dell'aspettativa di vita²⁵. Inoltre, in un periodo come l'attuale in cui i costi della Sanità sono in continua ascesa, e viene stimato che il 5% o più dei letti delle divisioni mediche siano occupati da pazienti con insufficienza cardiaca (più di 50 000 giorni di ospedalizzazione per milione di persone per anno), l'importanza di un trattamento capace di ridurre le instabilizzazioni ed i ricoveri per scompenso deve essere tenuta in debita considerazione^{26,27}.

Allo stato attuale non sono disponibili per uso clinico agenti inotropi orali (l'ibopamina è stata ritirata dal commercio in seguito agli sfavorevoli risultati sulla sopravvivenza²⁸); l'utilizzo della dobutamina in infusione ambulatoriale intermittente o continua con l'impiego di pompe per infusione è stato a lungo guardato con sospetto per il rischio di aumento della mortalità, soprat-

tutto improvvisa, principalmente per i dati emersi dallo studio di Dies et al.²⁰; tuttavia in questo studio, che ha mostrato un miglioramento della qualità di vita e della capacità funzionale, a fronte di un aumento delle morti improvvise nel gruppo trattato, la dose media di dobutamina era eccessivamente elevata (8.1 µg/kg/min) e la potassiemia basale ai limiti inferiori di norma, senza controlli nel corso del trattamento; studi più recenti, con l'impiego di dosi più basse del farmaco, hanno mostrato una riduzione delle ospedalizzazioni nel gruppo trattato, senza significativi aumenti della mortalità, che è risultata per la maggior parte dei casi secondaria ad insufficienza di pompa^{29,30}. D'altra parte, i dati del gruppo placebo del recente studio REMATCH³¹, che ha reclutato pazienti con insufficienza cardiaca terminale, confermano il fatto, del resto già noto, che la causa maggiore di morte nello scompenso avanzato e refrattario non è la morte improvvisa, ma l'insufficienza di pompa; questo pone un'importante limitazione all'indicazione ad impianto di defibrillatore in questo tipo di pazienti.

Inoltre, al di là del puro miglioramento della qualità di vita, i buoni risultati attuali ottenuti con il trapianto cardiaco³² e con l'assistenza meccanica al circolo³¹ indicano un altro impiego del trattamento inotropo: quello di ponte verso una terapia radicale di sostituzione cardiaca, con lo scopo di stabilizzare le condizioni emodinamiche dei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata e di normalizzarne le alterate condizioni metaboliche secondarie alla bassa portata e all'ipoperfusione degli organi bersaglio, perché possano affrontare l'intervento nelle migliori condizioni e con la massima riduzione del rischio operatorio.

Conclusioni

Malgrado le speranze riposte nella terapia inotropica in tempi relativamente recenti, non vi sono attualmente indicazioni che gli inotropi migliorino la sopravvivenza nell'insufficienza cardiaca; al contrario, gli studi disponibili indicano che il trattamento a lungo termine con inotropi porta ad una riduzione dell'aspettativa di vita (non sono disponibili ancora studi a lungo termine con levosimendan). Tuttavia, gli inotropi migliorano la qualità di vita e riducono i ricoveri per scompenso nell'insufficienza cardiaca avanzata; questo rende l'inotropo un farmaco potenzialmente utile in quei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata sintomatica nei quali non ci si possa aspettare un miglioramento dell'aspettativa di vita con la terapia farmacologica, nei quali può essere lecito puntare ad un miglioramento della qualità di vita, anche a scapito della quantità. Questi farmaci hanno inoltre un ruolo come trattamento ponte, per portare i pazienti ad interventi di sostituzione del cuore nelle migliori condizioni emodinamiche e metaboliche possibili.

Bibliografia

1. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
2. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
3. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
4. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
6. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 648.
7. Leier CV. Acute inotropic support. In: Leier CV, ed. Cardiotonic drugs. 2nd edition. New York, NY: Marcel Dekker, 1991: 63-105.
8. Bendersky R, Chatterjee K, Parmley WW, Brundage BH, Ports TA. Dobutamine in chronic ischemic heart failure: alterations in left ventricular function and coronary hemodynamics. *Am J Cardiol* 1981; 14: 554-8.
9. Magorien RD, Unverferth DV, Brown GP, Leier CV. Dobutamine and hydralazine: comparative influences of positive inotropy and vasodilation on coronary blood flow and myocardial energetics in nonischemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1 (Part 1): 499-505.
10. Binkley PF, Van Fossen DB, Nunziata E, Unverferth DV, Leier CV. Influence of positive inotropic therapy on pulsatile hydraulic load and ventricular-vascular coupling in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1127-35.
11. Binkley PF, Starling RC, Hammer DF, Leier CV. Usefulness of hydralazine to withdraw from dobutamine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1103-6.
12. Beregovich J, Bianchi C, Rubler S, Lomnitz E, Cagin N, Levitt B. Dose-related hemodynamic and renal effects of dopamine in congestive heart failure. *Am Heart J* 1974; 87: 550-7.
13. Jaski BE, Fifer MA, Wright RF, Braunwald E, Colucci WS. Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe congestive heart failure. Dose-dependent relationships and comparison to nitroprusside. *J Clin Invest* 1985; 75: 643-9.
14. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141-7.
15. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Lindén IB. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 794-801.
16. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 333: 249-59.
17. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 522-31.

18. Follath F, Cleland JGF, 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.
19. Shakar SF, Abraham WT, Gilbert EM, et al. Combined oral positive inotropic and beta-blocker therapy for treatment of refractory class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1336-40.
20. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. (abstr) *Circulation* 1986; 74 (Suppl 2): 39.
21. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336: 1-6.
22. Packer M, Carver JR, Rodenheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
23. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, et al. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 149-55.
24. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-6.
25. Rector TS, Tschumperlin LK, Kubo SH, et al. Use of the Living With Heart Failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death. *J Card Fail* 1995; 1: 201-6.
26. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998; 19: 1063-9.
27. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229-41.
28. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet* 1997; 349: 971-7.
29. Oliva F, Latini R, Politi A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *Am Heart J* 1999; 138 (Part 1): 247-53.
30. Oliva F, Gronda E, Frigerio M, et al. Outpatient intermittent dobutamine therapy in congestive heart failure. *Z Kardiol* 1999; 88 (Suppl 3): III28-III32.
31. 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.
32. Hosenpund JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth official report - 2001. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 805-15.