

È CAMBIATO QUALCOSA NELLA TERAPIA DELL'EDEMA POLMONARE NELL'IPERTESO E NELL'IPOTESO?

A. Bellis, B. Trimarco

Dipartimento di Medicina Clinica,
Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche
Università degli Studi "Federico II" di Napoli.

Introduzione

Negli ultimi anni, lo scompenso cardiaco (SC) cronico è emerso come problema fondamentale per la salute pubblica ed è tra le più frequenti cause di morbilità e mortalità per l'età avanzata nei paesi occidentali. Lo SC acuto è tra le più comuni malattie trattate nei reparti di Cardiologia ¹ e di Medicina d'Urgenza ²; lo SC cronico, spesso complicato da episodi di peggioramento acuto del quadro clinico, ne rappresenta il substrato fisiopatologico più comune.

L'incidenza e la prevalenza dello SC acuto sono dipendenti dall'età ed esso rappresenta la diagnosi più frequente di ospedalizzazione per gli adulti al di sopra dei 65 anni. Questo dato può essere spiegato dal fatto che i miglioramenti terapeutici ottenuti nel trattamento dei pazienti ipertesi ed affetti da malattia coronarica, due delle principali determinanti di questa patologia, hanno, da un lato, prolungato la vita di questi soggetti, dall'altro aumentato l'incidenza di SC cronico che può, soprattutto nelle età più avanzate, degenerare nella forma acuta ³.

La manifestazione più severa e frequente di SC acuto è l'edema polmonare (EP), il quale si sviluppa quando l'incremento di volume dei liquidi polmonari supera la capacità di drenaggio del sistema linfatico polmonare e vi è un accumulo di questi nello spazio interstiziale, circostante i bronchioli ed i vasi polmonari. Se tali modifiche emodinamiche causano il passaggio della componente fluida dallo stroma allo spazio intra-alveolare e la rottura delle giunzioni alveolari, il trasudato riempie gli alveoli e conduce rapidamente all'EP.

Il quadro clinico di presentazione dei pazienti con EP che afferiscono al reparto di emergenza è molto variabile: in particolare, la maggior parte di essi ha valori di pressione arteriosa elevati o normali ⁴, mentre solo una piccola

quota evidenza ipotensione. I soggetti che si presentano con valori pressori alti, solitamente, hanno un rapido peggioramento della sintomatologia con congestione toracica, ridistribuzione dei fluidi, una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) sostanzialmente conservata ed incrementi acuti delle pressioni capillari polmonari ⁵. Viceversa, i pazienti che si presentano con valori pressori normali o bassi hanno un più graduale peggioramento dei sintomi (giorni), minore congestione toracica, ma maggior guadagno di peso ed edema, una bassa FEVS e valori cronicamente alti di pressioni capillari polmonari ⁵.

Per tali ragioni bisogna tenere ben presenti quelli che sono i meccanismi fisiopatologici che inducono all'instaurarsi dell'EP e le manifestazioni cliniche che li accompagnano per poter decidere la giusta strategia terapeutica.

Definizione ed epidemiologia

Le sindromi da SC acuto (SSCA) sono caratterizzate da una rapida o graduale comparsa dei segni (nicturia, rantoli polmonari) e sintomi (dispnea, affaticamento) di SC, esitanti in ospedalizzazioni non pianificate sia in elezione che in urgenza. Dal momento che le SSCA riconoscono differenti cause, i pazienti sono stati suddivisi in tre differenti gruppi: 1) soggetti con peggioramento dello SC sistolico o diastolico che sembra rispondere alla terapia; 2) pazienti con SC de novo secondario a fattori precipitanti, come un infarto miocardico (IM) esteso o un improvviso rialzo pressorio, che peggiora la funzione di un ventricolo sinistro non compliante; 3) pazienti con peggioramento di uno SC terminale (refrattario alla terapia), con una disfunzione sistolica associata ad una bassa gittata ³.

Secondo le linee-guida formulate dalla Task Force on Acute Heart Failure dell'ESC, la differenza tra lo SC di nuova insorgenza e la riacutizzazione di uno SC cronico risiede nel grado di risposta fisiologica, che è più evidente nei casi de novo e meno palpabile nei casi cronici a causa dell'attivazione di meccanismi adattativi di compenso ⁶.

I pazienti con nuova comparsa di SC acuto hanno una maggiore attivazione simpatica. La permeabilità microvascolare può essere aumentata, per cui i segni clinici sono acuti e manifesti. La pressione venosa giugulare può essere difficile da valutare in pazienti con SC de novo rispetto a quelli con SC cronico a causa della vasocostrizione venosa e della ridistribuzione dei liquidi. Al contrario, molti adattamenti compensatori sono presenti nei soggetti con SC cronico. Essi tollerano più alte pressioni polmonari. Modifiche croniche nella regolazione neuro-ormonale conducono ad una più forte attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), determinando un sovraccarico di volume. La congestione venosa è più evidente sia nella circolazione sistemica che in quella polmonare.

È stato stimato che tra i 4 ed i 5 milioni di persone negli Stati Uniti ⁷ e circa 10 milioni nei paesi che sono rappresentati dall'ESC hanno SC ⁸. Questa patologia è responsabile di un numero compreso tra i 12 ed i 15 milioni di visite mediche annuali e di 6.5 milioni di ricoveri ospedalieri. Nel 2005, il costo diretto ed indiretto dello SC congestizio negli USA è stato stimato intorno ai 27,9 miliardi di dollari. Numeri davvero impressionanti, soprattutto se si considera che questa malattia è particolarmente presente nelle fasce più anziane.

ne e che l'età media delle popolazioni occidentali è notevolmente aumentata negli ultimi decenni.

Lo studio dei Registri ha evidenziato che la maggior parte dei pazienti con SSCA (dal 65% all'87%) presenta una precedente storia di SC. In aggiunta, approssimativamente il 50% ha mostrato una FEVS superiore al 40%, mentre solo una piccola porzione di pazienti è andata incontro ad uno shock cardiogeno³.

Un dato ancor più interessante è quello che mette in evidenza la significativa proporzione di pazienti con SSCA che presentano comorbidità: per esempio, più del 50% hanno malattia aterosclerotica coronarica; inoltre, la maggior parte di essi ha una storia di ipertensione ed una percentuale compresa tra il 27% ed il 44% è diabetica³.

Target fisiopatologici

Alla luce della varietà dei quadri sintomatologici/obiettivi e delle comorbidità presenti nei pazienti con SSCA, sono stati indicati i possibili target fisiopatologici verso cui indirizzare la terapia. Questi includono il controllo della pressione arteriosa, la prevenzione del danno miocardico, la riduzione della congestione, il miglioramento della funzione renale ed il trattamento delle condizioni cliniche associate⁹.

È oggi riconosciuto che i meccanismi regolatori della pressione arteriosa giocano un ruolo centrale nella genesi delle SSCA, sia in maniera "diretta" che per l'inevitabile influenza esercitata sulle altre determinanti di SC acuto. Da un lato, infatti, elevati livelli pressori sono responsabili del danno miocardico e della conseguente congestione dei circoli sistemico e polmonare. Le alterazioni neuro-ormonali, il sovraccarico emodinamico e la ischemia del muscolo cardiaco che ne consegue, sono modifiche normalmente presenti nei soggetti ipertesi: esse determinano un aumento dell'apoptosi e della necrosi miocitaria, ma anche una riduzione della funzione contrattile a causa dell'aumento della quota di miocardio vitale non contrattile⁹. Si assiste così ad un aumento del volume telediastolico con incremento dello stress parietale, nonché a modifiche della morfologia ventricolare e ad ischemia subendocardica con inevitabile congestione del circolo polmonare a monte⁹. In aggiunta, la riduzione della gittata cardiaca è responsabile della ridotta perfusione renale, la quale induce un'attivazione riflessa del SRAA locale con aumento del riassorbimento tubulare di sodio e maggiore ritenzione di acqua: le conseguenze sono un aumento netto del volume plasmatico in un organismo già sottoposto a sovraccarico idrico⁹. D'altro canto, la presenza di ipotensione, determinata da un danno primitivamente cardiaco (IM, cardiomiopatia dilatativa), può egualmente determinare una ipoperfusione splancnica con le stesse conseguenze osservate in precedenza.

Infine, anche le cosiddette comorbidità svolgono la propria funzione nella induzione e progressione dello SC acuto. Infatti, la presenza di malattia aterosclerotica riduce la risposta vascolare ai cambiamenti del flusso sanguigno e della pressione arteriosa, aumentando le resistenze periferiche e riducendo l'apporto di sostanze nutritive agli organi. Il cuore, che pure soffre di tale situazione, tende a difendersi aumentando la percentuale di tessuto miocardico

“stunned”; in questo modo il suo consumo energetico si riduce, ma contestualmente peggiora anche la funzione contrattile, perpetuando il circolo vizioso ⁹.

Oggi si tende a considerare lo SC come una entità coinvolgente sia il cuore che i vasi: la predominanza dell’una o dell’altra componente dipende dall’età dell’individuo considerato e condiziona sia le manifestazioni cliniche dello SC che, ovviamente, la sua terapia.

Fino al 50% dei ricoveri per SC acuto sono caratterizzati da pressione sistolica arteriosa elevata ^{4,10-12}. Questa, in genere, si sviluppa rapidamente ed è probabilmente correlata alle aumentate pressioni di riempimento ed all’elevato tono simpatico: essa risulta nella redistribuzione dei fluidi (dalla circolazione sistemica a quella polmonare) ed alla ulteriore attivazione neuro-ormonale. Questi pazienti sono spesso più anziani e più frequentemente di sesso femminile con una FEVS relativamente conservata. I sintomi in questi pazienti si sviluppano improvvisamente ed essi presentano con maggiore probabilità EP rispetto alla congestione sistemica (edema periferico). Questo tipo di SC viene definito “vascolare” ⁹ (Figura 1).

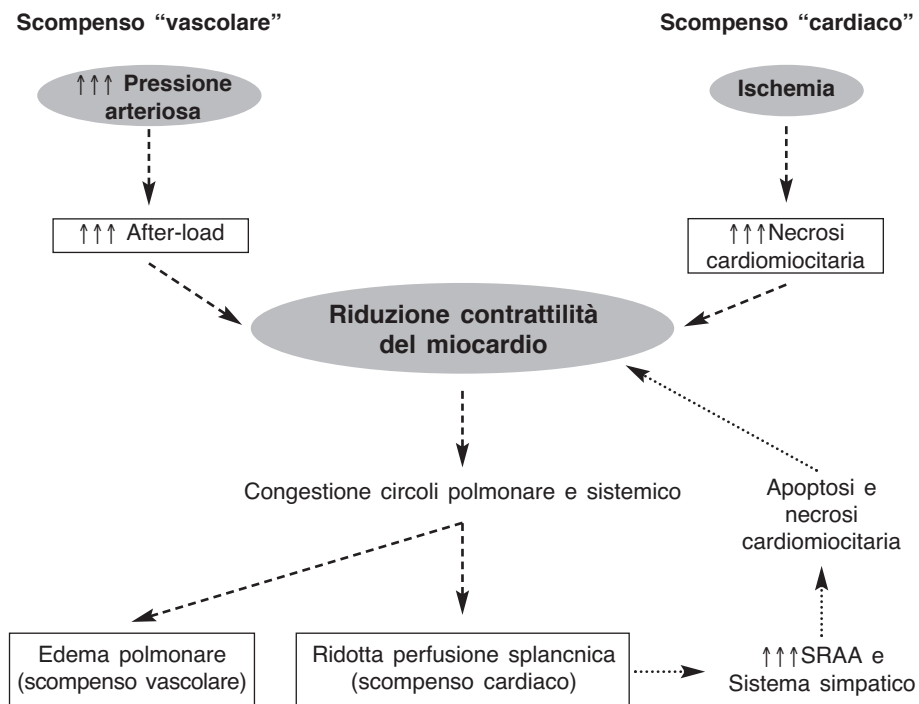


Figura 1. L’incremento dei valori pressori e la necrosi cardiaca, indotta dall’ischemia secondaria a malattia aterosclerotica coronarica, determinano una riduzione della forza contrattile del miocardio e congestione dei circoli polmonare/sistemico. L’edema polmonare e lo scompenso multi-organo ne sono la diretta conseguenza fisiopatologica. La ridotta perfusione renale, in particolare, induce l’attivazione cronica del SRAA e del sistema simpatico, i quali si rendono responsabili dell’apoptosi e della necrosi cardiomiocitaria, peggiorando ulteriormente la funzionalità del cuore e perpetuando tale circolo vizioso.

L'altro tipo comune di SC acuto rappresenta il 40-50% dei ricoveri per tale patologia ed è caratterizzato da una normale pressione arteriosa sistolica, solitamente con una storia di SC progressivo o cronico. Questi pazienti sono spesso più giovani, con segni e sintomi che si sviluppano gradualmente in giorni o settimane, e tipicamente hanno una significativa congestione sistemica ed una ridotta FEVS. Essi possono anche presentare una minima congestione polmonare (clinica e/o radiografica), a dispetto delle alte pressioni di riempimento ventricolare. Questo tipo di SC viene definito "cardiaco" ⁹ (Figura 1).

Più basse percentuali di pazienti si presentano con bassa pressione arteriosa sistolica (5-10% dei pazienti), con una bassa gittata cardiaca e segni di ipoperfusione d'organo, edema polmonare clinico (3% dei pazienti) o shock cardiogeno (1%) ⁹.

Approccio diagnostico

La valutazione dei valori di pressione arteriosa, invasiva e non, risulta lo strumento più semplice ed utile per definire la causa della SSCA in atto e conseguentemente indirizzare la terapia, prestando un occhio particolare alle condizioni morbose concomitanti che possono perpetuare, quando addirittura non determinare, il quadro patologico di base.

L'approccio diagnostico, cui si fa riferimento nelle recenti linee-guida, prevede una diagnosi eziologica ("vascolare" ipertensiva o "cardiaca" ipotensiva) sulla base dell'esame clinico e, successivamente, strumentale/invasivo. Nello specifico, ci dedicheremo all'analisi della diagnosi e trattamento della forma più comune di SSCA: l'EP acuto.

La diagnosi di EP è inizialmente clinica, ma dovrebbe successivamente avvalersi di dati provenienti da indagini invasive, soprattutto per quanto riguarda il monitoraggio della terapia effettuata. La sintomatologia, infatti, rappresenta una spia importante dello scompenso iniziale, ma la maggior parte di essa non è indicativa della patogenesi dell'EP e si risolve rapidamente dopo il trattamento iniziale, risultando poco sensibile per indirizzare il trattamento successivo ¹³.

I sintomi di congestione sono correlati ad incrementate pressioni di riempimento ventricolare sinistro: la dispnea per sforzi minimi, la ortopnea e la dispnea parossistica notturna ne sono un esempio. In particolare, tra questi, l'ortopnea correla bene con le elevate pressioni capillari polmonari (sensibilità del 90%) ¹⁴.

Con gli attuali regimi di terapia diuretica, i sintomi migliorano sensibilmente nel 66% dei pazienti a 24 h e, addirittura, in più dell'80% dopo 3 giorni o alla dimissione. È, però, opportuno ricordare che i pazienti avvertono generalmente una condizione di benessere molto precocemente durante la terapia, nonostante le pressioni di riempimento ventricolare ottenute siano ben superiori a quelle che sarebbero richieste per mantenere una stabilità emodinamica accettabile ¹³. Per cui, anche dopo la risoluzione della sintomatologia, i segni fisici di elevate pressioni di riempimento dovrebbero portare ad una ulteriore terapia.

Come già detto, per il controllo della efficacia del trattamento, l'esame fisico del paziente non è esente da errori. L'auscultazione del torace, per quan-

to utile nella diagnosi di SC acuto dopo IM e di SC secondario a disfunzione diastolica, è meno predittivo di elevate pressioni di riempimento in pazienti con SC sistolico cronico¹³. Infatti, nonostante la presenza di congestione polmonare, i rantoli possono essere assenti anche nell'80% di questi pazienti, a causa di un aumentato drenaggio linfatico e del compenso perivascolare^{14,15}.

Il terzo tono cardiaco è utile per suggerire la presenza di disfunzione ventricolare sinistra, quando la diagnosi non sia stata posta precedentemente. L'aumentata intensità della componente polmonare del secondo tono suggerisce la presenza di elevate pressioni polmonari, la cui causa più comune è rappresentata da elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro¹³.

I segni ed i sintomi di depressa funzione cardiaca, poi, sono meno evidenti di quelli da congestione: i pazienti si lamentano spesso di un facile affaticamento, che possono anche correlare alla dispnea da sforzo, alterati ritmi del sonno, decondizionamento muscolare, anemia e depressione legata allo SC.

Il più sensibile indice clinico di alterato equilibrio emodinamico è la "pulse pressure" o "pressione differenziale" e proprio sulla valutazione di questa si fonda la classificazione dei pazienti che si presentano con peggioramento dei sintomi di SC acuto¹³.

Essi, sulla base della presenza di congestione ed adeguata perfusione, possono essere definiti come "dry and warm", "wet and warm", "wet and cold" o "dry and cold". Questi profili emodinamici hanno un valore prognostico di rischio di morte 2 volte più grande, ad 1 anno, nei pazienti "wet and warm" e 2,5 volte più alto in quelli "wet and cold" rispetto ai soggetti "dry and warm"¹⁶. Per cui i pazienti con segni di congestione circolatoria sono anche quelli maggiormente esposti al rischio morte ed andrebbero trattati con maggiore attenzione al recupero immediato della normalità dei parametri emodinamici.

Per quanto attiene gli esami invasivi, la cateterizzazione dell'arteria polmonare (CAP) si è mostrata un utile strumento diagnostico per distinguere la dispnea causata da SC da quella provocata da malattia polmonare intrinseca. Come indicatore degli effetti del trattamento medico in atto, la valutazione invasiva del raggiungimento di valori normali per le pressioni di riempimento destro e sinistro hanno migliorato notevolmente l'outcome del paziente: la gittata cardiaca e la saturazione del sangue venoso misto beneficiano dalla riduzione delle pressioni di riempimento¹³.

La CAP è un esame sicuro, non gravato da un aumento della mortalità intraospedaliera¹⁷. Inoltre, si è osservato un trend di miglioramento nella funzione renale e nella qualità di vita di quei pazienti la cui terapia della fase acuta di EP è stata controllata con tale metodica. In ogni caso, la CAP non viene consigliata come procedura di routine, ma principalmente come mezzo per aggiustare la terapia di quei pazienti che vanno incontro a multipli episodi di riacutizzazione dello SC¹³.

I dati clinici e le misurazioni invasive, infine, vanno integrate con analisi di laboratorio specifiche che consentano il dosaggio di specifici peptidi natriuretici prodotti a livello ventricolare, quando il cuore viene sottoposto ad elevato stress parietale. Tra questi markers il Brain Natriuretic Peptide (BNP) è certamente il più noto e quello più utilizzato.

Un valore cutoff di 29 pmol/l (100 pg/ml) ha un significato predittivo negativo del 96% per la diagnosi di SC [18]. Inoltre, valori del peptide N-termi-

nale del BNP, il NT-proBNP, inferiori a 14,75 pmol/l (125 pg/ml) per pazienti di età inferiore ai 75 anni ed inferiori a 53,1 pmol/l (450 pg/ml) per quelli di età superiore ai 75 anni, hanno un valore predittivo negativo del 100%¹⁹. Livelli di BNP compresi tra i 58 ed i 290 pmol/l (200 e 1000 pg/ml) caratterizzano la maggior parte dei pazienti con SC e disfunzione ventricolare sistolica, valori appena più bassi soggetti con SC e FEVS conservata; mentre livelli persistentemente superiori a 377 pmol/l (1300 pg/ml) predicono un rischio più elevato per i soggetti con insufficienza renale cronica¹³.

Variazioni nel BNP tendono a correlare con cambi nelle pressioni di riempimento e possono continuare a diminuire anche quando la pressione arteriosa polmonare si è stabilizzata²⁰. Sebbene i valori di BNP al ricovero posseggano un importante valore prognostico¹⁸, i livelli di BNP alla dimissione hanno un maggior potere predittivo sull'outcome a lungo termine²⁰⁻²². Elevati livelli di BNP o NT-proBNP possono aiutare ad identificare i pazienti che possono beneficiare di interventi più invasivi.

Terapia

L'obiettivo principale della terapia è rappresentato dal miglioramento dei sintomi e dei parametri emodinamici, preservando la funzione renale e salvaguardando il miocardio.

In particolare, un risultato molto importante da perseguire per ottenere un reale miglioramento della prognosi a lungo termine, dovrebbe essere quello di prevenire il substrato dello SC acuto, curando le comorbilità presenti che fungono da fattori precipitanti²³.

Una volta che il danno si è instaurato e l'evento acuto (EP) manifestato, gli interventi terapeutici dovrebbero tendere a rallentare la storia naturale della malattia, piuttosto che a ridurre la sintomatologia. Infatti, se non si adottano delle adeguate misure per controbattere il danno che deriva al cuore, dall'aumento delle pressioni di riempimento ventricolari, ed al rene, dalla conseguente bassa gittata cardiaca, si può avere un netto peggioramento della prognosi pur in pazienti apparentemente compensati.

Le opzioni terapeutiche di cui disponiamo sono mediche (farmacologiche) o alternative (ultrafiltrazione, contropulsazione aortica, ventilazione non invasiva) e vanno scelte in base al tipo di SC cui ci si trova di fronte ("vascolare" ipertensivo o "cardiaco" ipotensivo).

Farmaci

Le caratteristiche ideali di un farmaco da utilizzare nella terapia per l'EP dovrebbero essere: aumento della contrattilità miocardica senza modifiche del consumo di ossigeno, riduzione di pre- ed after-load con benefiche conseguenze sul lavoro cardiaco, miglioramento della funzionalità renale e neuro-ormonale, attivazione dei meccanismi protettivi cellulari contro apoptosi e necrosi, scarsa tossicità ed assenza di effetto aritmogenico o ipotensivo marcato²⁴.

Ovviamente, al momento attuale, non esiste una molecola disponibile che abbia tutte queste proprietà, sebbene il levosimendan^{25,26} possa definirsi abbastanza completo, per cui la terapia si incentra sulla somministrazione combinata di più agenti in grado di agire singolarmente a vari livelli.

Diuretici, nitrati, nesiritide, digossina, ACE-inibitori

I *diuretici* dell'ansa rappresentano spesso il farmaco di prima linea per trattare i pazienti con EP acuto. Studi sull'outcome a lungo termine ottenuto con l'utilizzo di questi farmaci non sono stati condotti e l'indicazione al loro utilizzo rimane limitata all'ottenimento di una regressione dei segni e sintomi di congestione in pazienti con funzione renale conservata e pressione arteriosa normale o lievemente bassa ²³. La dose dovrebbe essere ridotta per i soggetti ipotesi con aumentati livelli di azotemia e di creatinina sierica o ridotto sodio urinario. Anche i pazienti ipertesi possono trarre giovamento dai diuretici dell'ansa e possono generalmente assumere dosi più basse di tali farmaci.

I *vasodilatatori* vanno utilizzati in pazienti con segni e sintomo di congestione, elevata pressione arteriosa sistolica (>120 mmHg), elevate pressioni di riempimento ed elevate resistenze vascolari ⁶. Questi agenti andrebbero evitati nei pazienti con ischemia in atto o sindrome coronarica acuta, bassa gittata cardiaca ed insufficienza renale.

La *nesiritide* è una forma ricombinante del BNP umano. È stata approvata negli USA per l'utilizzo clinico in pazienti con SC acuto e dispnea a riposo o per sforzi minimi ²³, mentre non è al momento ancora stata commercializzata in Italia. La nesiritide riduce le pressioni polmonari e la dispnea. Essa è stata confrontata con la nitroglicerina endovenosa nello studio Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure (VMAC) ²⁷. La nesiritide ha mostrato una maggiore efficacia nel ridurre la pressione wedge (-5.8 mmHg vs -3.8 mmHg), nonché la dispnea.

La *digossina* andrebbe utilizzata in pazienti con ridotta FEVS che non hanno evidenza di ischemia. Il suo dosaggio deve essere aggiustato sulla base della funzionalità renale, in particolare nell'anziano, e sul peso del paziente, soprattutto se obeso ²³.

Gli *ACE-inibitori* per via endovenosa non sono consigliati come trattamento di routine o indicati nella iniziale stabilizzazione dei pazienti con SSCA ⁶. Gli studi che hanno valutato la somministrazione di questi farmaci in fase acuta hanno focalizzato l'attenzione su pazienti con IM acuto. Nel Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) ²⁸, non c'è stato alcun beneficio in risposta alla precoce somministrazione di enalapril in pazienti con IM acuto. Sebbene alcuni piccoli studi abbiano dimostrato miglioramenti emodinamici con tale terapia, gli effetti degli ACE-inibitori per via endovenosa non sono stati testati nella popolazione con SSCA.

Dopamina, dobutamina e milrinone

Le attuali linee-guida americane (ACC/AHA) sullo SC accettano l'utilizzo della terapia continua endovenosa con farmaci inotropi per i pazienti in stadio D di malattia (refrattaria alla terapia) come trattamento palliativo o come "bridge" per il trapianto cardiaco, soltanto dopo che tutti i tentativi di ottenere una stabilità emodinamica con altri farmaci hanno fallito ²⁹. Viceversa, non è mai stata approvata la somministrazione continua o intermittente di questi farmaci in pazienti in stadio C o in stadio D, che possono essere svezzati con successo da tale terapia. Al contrario, la Società Europea di Cardiologia (ESC) suggerisce di utilizzare la terapia con inotropi in presenza di ipoperfusione periferica, indipendentemente dal fatto che l'edema polmonare sia o meno refrattario al trattamento con inotropi e diuretici ⁶.

Queste contrastanti opinioni riguardano la somministrazione a breve termine degli inotropi e derivano dall'ambiguità dei risultati degli studi clinici condotti. Infatti, mentre l'utilizzo della dobutamina^{30,31} e della dopamina si è mostrato meno efficace nel migliorare l'outcome dei pazienti scompensati rispetto al levosimendan, qualche effetto positivo si è ottenuto con la somministrazione di milrinone ai soli soggetti affetti da uno SC su base non-ischemica³². La spiegazione di questa evidenza risiede nel fatto che nel cuore ischemico esiste sempre una quota di miocardio che rimane ibernata come conseguenza di un meccanismo adattativo, tendente ad un minor consumo energetico da parte di un cuore in cui la perfusione non è ottimale³³. Quando su tale substrato si va ad intervenire con un farmaco inotropo, si aumenta drammaticamente il consumo di ossigeno, con la probabilità molto alta di stressare i cardiomiociti ibernati al punto da determinarne la morte per necrosi o apoptosi con conseguente ulteriore peggioramento della funzione contrattile³⁴. Questo effetto, invece, non si riscontra in un cuore scompensato per ragioni non ischemiche, il quale, anzi, si giova del supporto di un farmaco che migliora la contrattilità, aumentando la performance delle fibrocellule muscolari.

Levosimendan

Il levosimendan²⁵ ha un duplice meccanismo d'azione: 1) aumenta la sensibilità dei miofilamenti al calcio, legando la troponina C e favorendo la formazione di ponti acto-miosinici; 2) apre i canali del potassio ATP-dipendenti nei cardiomiociti e nelle cellule muscolari lisce, agendo come vasodilatatore con effetti anti-ischemici ed anti-ibernazione.

Dal momento che la formazione dei ponti acto-miosinici indotta da levosimendan è dipendente dal calcio, non esiste un'alterazione del rilasciamento miocardio durante la diastole³⁵. Anzi, studi preclinici mostrano che tale farmaco è in grado di migliorare la funzione diastolica del cuore³⁶⁻⁴¹.

Alle dosi raccomandate, levosimendan non incrementa i livelli intracellulari di adenosina monofosfato ciclico o di calcio^{37,42-45}. Inoltre, non aumenta il consumo di ossigeno⁴⁶⁻⁴⁹, come osservato per gli inotropi.

Il levosimendan ha anche la possibilità di aprire i canali del potassio ATP-dipendenti, con conseguente vasodilatazione e cardioprotezione⁵⁰⁻⁵²: questa diminuzione di pre- ed after-load aumenta il flusso di perfusione degli organi (tra cui il cuore)⁵⁰⁻⁵⁸ e attiva pathways intracellulari anti-apoptotici, che proteggono i cardiomiociti dallo stunning e li rendono più resistenti al danno indotto da ischemia⁵⁹⁻⁶¹.

In studi clinici randomizzati, levosimendan ha migliorato la gittata cardiaca, ridotto le resistenze vascolari e protetto il cuore dal danno ischemico, senza aumentare il consumo di ossigeno^{30,31,41}, con un rilevante effetto migliorativo sulla sopravvivenza a lungo termine²⁶: il prezzo da pagare è stato quello di una possibile ipotensione, talvolta marcata, che ha condotto alla interruzione della somministrazione.

Terapie alternative

Le cosiddette terapie alternative dell'EP devono essere utilizzate in caso di scarsa o assente risposta ai farmaci, oppure per accelerare il recupero di pazienti particolarmente defedati.

Ventilazione non invasiva

La ventilazione non-invasiva (NIV) è una metodica di supporto ventilatorio, privo di intubazione endotracheale e sedazione, che ha dimostrato di essere utile in molte forme di insufficienza respiratoria. È stato dimostrato che essa è in grado di ridurre la mortalità nei pazienti con severa riacutizzazione di malattia polmonare cronica ostruttiva^{62,63}. Nell'EP acuto, la NIV ha ridotto l'incidenza di intubazione in molti trial randomizzati, sia utilizzando la pressione positiva continua nelle vie respiratorie (CPAP)⁶⁴ che il supporto di ventilazione non invasiva con pressione bilivello (NIPSV)⁶⁵. La tecnica della CPAP è semplice e può essere ottenuta con una sorgente di ossigeno connessa ad una maschera o ad un elmetto, con una valvola espiratoria per mantenere costante la pressione positiva intratoracica. Al contrario, la NIPSV è più complessa, richiede un ventilatore che produca due livelli di pressione: uno per assistere il paziente con una pressione positiva nelle vie aeree (IPAP) e l'altro, come la CPAP, per mantenere la pressione positiva espiratoria (EPAP)⁶⁶.

L'EP è attualmente la seconda indicazione più comune per la NIV nella pratica clinica⁶⁷: essa, infatti, riduce il tasso di intubazione (60%) e di mortalità (47%) in pazienti con EP acuto⁶⁶. Parallelamente a questi risultati, la NIPSV ha dimostrato una simile riduzione nella necessità di intubazione (52%) ed un trend verso una riduzione della mortalità rispetto alla terapia convenzionale⁶⁶.

A confronto con la NIV, la NIPSV ha il vantaggio di assistere i muscoli durante la inspirazione, il che potrebbe essere utile per alleviare la dispnea e la fatica respiratoria⁶⁸. Tuttavia, questi benefici teorici non si traducono in un vantaggio pratico, almeno nelle più recenti meta-analisi pubblicate sull'argomento. Anche nei pazienti con EP ed ipercapnia, una condizione solitamente associata a fatica respiratoria, un recente studio non ha mostrato un beneficio maggiore di una delle due tecniche⁶⁹.

Entrambe le metodiche, dunque, sono egualmente utili alla risoluzione del quadro di EP acuto. È, però, opportuno ricordare che l'applicazione della NIPSV, soprattutto nei pazienti più delicati, può, almeno da un punto di vista teorico, garantire qualche vantaggio in più rispetto alla NIV, fermo restando che quest'ultima presenta il vantaggio di essere una tecnica di più facile applicazione e richiede minore tempo per essere appresa.

Contropulsazione aortica

Kantrowitz ha descritto per la prima volta la metodica della contropulsazione aortica (IABP) nel 1953, ma essa è stata utilizzata a scopi clinici solo nel 1969, in un paziente con shock cardiogeno. Sin dagli anni '80, la IABP è stata applicata sempre più frequentemente in varie situazioni cliniche come intervento salva-vita per ottenere stabilizzazione dei parametri emodinamici prima di definire la terapia medica.

La IABP riduce il post-carico durante la sistole e migliora il flusso coronarico durante la diastole⁷⁰. Il pallone per la contropulsazione aortica viene inserito per via percutanea attraverso l'arteria femorale, secondo la tecnica di Seldinger. La porzione più distale viene posta appena sotto l'insorgenza dell'arteria succlavia sinistra, mentre l'estremità prossimale subito sopra l'emergenza delle arterie renali⁷¹.

La scelta di un tempo appropriato di contropulsazione è necessaria per ot-

tenere il massimo supporto emodinamico. Il tempo di insufflazione e deflazione del pallone vengono calcolati al meglio quando si applica una frequenza di 1:2. L'insufflazione del pallone dovrebbe avvenire nella diastole precoce, subito dopo la chiusura della valvola aortica, e corrispondere all'incisura dicrota dell'onda sfigmica dell'aorta. La deflazione del pallone, invece, dovrebbe verificarsi nella sistole precoce, immediatamente prima dell'apertura della valvola aortica ⁷¹.

L'aumento della pressione diastolica migliora la perfusione del circolo coronarico e delle carotidi; la riduzione della pressione telediastolica migliora il post-carico ed aumenta la sistole. La IABP è così in grado di ridurre del 15-25% lo stress parietale cardiaco, migliorando lo svuotamento del ventricolo sinistro ⁷² ed il consumo di ossigeno del miocardio ⁷³.

L'incremento della pressione diastolica migliora la perfusione miocardica ed il flusso coronarico: tali effetti esitano generalmente in un guadagno del 10-20% di flusso nei territori ischemici. La IABP riduce, inoltre, le pressioni di riempimento ventricolare sinistro del 20-25% e migliora l'output cardiaco del 20% in pazienti con shock cardiogeno.

Dunque, la IABP migliora sensibilmente la ossigenazione del miocardio, da un lato aumentando il flusso coronarico e, dall'altro, riducendo le resistenze contro cui il muscolo cardiaco lavora.

La IABP è, ovviamente, un supporto temporaneo per i pazienti con manifestazioni di shock cardiogeno (EP), nell'attesa di mettere in atto terapie definitive, quali l'angioplastica percutanea, il by-pass aorto-coronarico o il trapianto cardiaco. In aggiunta, tale metodica si è dimostrata efficace nel trattamento di pazienti con angina instabile refrattaria alla terapia medica prima della procedura di rivascolarizzazione ed in quelli con insufficienza mitralica acuta secondaria a rottura di muscolo papillare ⁷¹.

L'utilizzo della IABP è anche giustificato nelle fasi immediatamente successive ad un intervento di rivascolarizzazione (farmacologico, percutaneo o chirurgico): l'analisi di ampi registri ha, infatti, evidenziato la netta riduzione della mortalità dei pazienti con depressa funzione contrattile che venivano sottoposti a contropulsazione immediatamente dopo il ripristino del normale flusso coronarico nel distretto responsabile dell'IM ⁷¹.

Le controindicazioni principali sono rappresentate da aneurisma dissecato dell'aorta, severo rigurgito aortico, ampio shunt artero-venoso e severa coagulopatia ⁷¹.

Controindicazioni relative sono rappresentate da una grave malattia arteriosa periferica, recente terapia trombolitica, diatesi emorragica e presenza di graft vascolari aortici e/o periferici ⁷¹.

Tra le complicanze provocate dalla IABP ⁷⁴, va tenuta in conto la piastrinopenia (<100 x 10⁹/L), ma anche quelle che possono verificarsi durante la cannulazione dell'arteria femorale. Queste includono la perforazione, la lacerazione o la dissezione dell'arteria (1-6%). È anche possibile una trombosi dell'asse ileo-femorale o l'embolizzazione distale (1-7%): l'ischemia dell'arto inferiore è riportata in un'alta percentuale di pazienti (fino al 40%). Essa è reversibile rimuovendo il pallone, a meno che non si sviluppino trombositi che necessitano di una embolectomia per la rimozione del trombo.

Alte complicanze meno frequenti sono il sanguinamento localizzato (3-5%), l'infezione (2-4%), la trombocitopenia (<1%) e l'ischemia intestinale (<1%).

Ultrafiltrazione

L'impiego dell'ultrafiltrazione extracorporea nello scompenso cardiaco congestizio trova consolidato consenso, in associazione con la terapia farmacologica, come procedura d'emergenza in caso di grave insufficienza cardiaca acuta.

Il concetto ispiratore all'utilizzo della metodica ultrafiltrativa dovrebbe essere quello della rimozione di "liquido in eccesso nello spazio extravascolare", indipendentemente dalla presenza di refrattarietà alla terapia diuretica. Il fondamento di questo concetto è rappresentato dal fatto che risultati clinici favorevoli sono comuni anche a condizioni caratterizzate da minor ritenzione idrica (Classe II o III NYHA) e non sono completamente paragonabili a quelli ottenuti con il trattamento diuretico.

La proposta d'impiego dell'ultrafiltrazione anche per il trattamento di forme meno avanzate di scompenso cardiaco, risale all'inizio degli anni Novanta. Si tratta di forme ancora sensibili alla terapia farmacologica, in cui la idroritenzione è modesta e confinata, prevalentemente, all'interstizio polmonare⁷⁵, limitando, così, la capacità d'esercizio. In quest'ambito, pur in presenza di "optimal therapy", l'ultrafiltrazione ha migliorato il quadro ventilatorio e neuro-ormonale⁷⁵⁻⁷⁷.

A tale proposito, in uno studio controllato⁷⁵ è stato osservato che, sottoponendo i pazienti con scompenso cardiaco congestizio avanzato, ma ancora rispondente alla terapia diuretica, ad una singola seduta di ultrafiltrazione, il miglioramento clinico e funzionale può durare oltre sei mesi. Solo nei pazienti trattati con ultrafiltrazione, la funzione renale migliora e lo score radiologico relativo al contenuto idrico polmonare si riduce, aumentando in tal modo la resistenza all'esercizio e la capacità funzionale valutata con l'analisi dei gas respiratori. Il miglioramento è ancora evidente dopo sei mesi ed è attribuibile ad una persistente riduzione dell'acqua interstiziale polmonare. Tutto ciò evidenzia l'importanza fisiopatologica della riduzione dei fluidi interstiziali polmonari, apparentemente ininfluenza sotto il profilo clinico.

Il razionale sembra essere la riduzione della rigidità polmonare⁷⁵⁻⁷⁷. Questa si traduce in un miglioramento della meccanica respiratoria, che è evidenziabile con la spirometria standard (miglioramento dei valori del volume alveolare, del VEMS, della capacità vitale, dell'indice di Tiffenau, etc.) e con lo studio della compliance dinamica polmonare sotto esercizio. La diminuita rigidità del polmone è benefica non solo in termini respiratori, ma anche in termini cardiaci indiretti, considerato che, venendo diminuita la pressione esercitata dalla fossa cardiaca sul cuore⁷⁸⁻⁷⁹, anche il lavoro cardiaco risulta più contenuto: la pressione trasmurale rimane, infatti, inalterata.

Sul piano clinico, gli effetti indiretti dell'ultrafiltrazione sul cuore si traducono in riduzione delle dimensioni del cuore e dei segni eco-Doppler di restrittività diastolica, nonché in miglioramento della dinamica circolatoria sotto sforzo.

Nei pazienti con scompenso cardiaco stabile e conservata risposta alla terapia diuretica, randomizzati all'infusione di furosemide a dosi tali da indurre un'equivalente rimozione di volume di liquido, non è osservabile un beneficio analogo a quello ottenuto nei pazienti randomizzati a ultrafiltrazione⁸⁰. Nei casi trattati con furosemide le concentrazioni plasmatiche di noradrenalina, aldosterone e l'attività reninica plasmatica aumentano e si mantengono elevate oltre il valore di controllo durante un lungo periodo di osservazione (3 mesi).

In quelli trattati con ultrafiltrazione, invece, i livelli plasmatici di questi neuro-ormoni subiscono una stabile riduzione^{81,82}.

Queste osservazioni inducono a pensare che le differenze rilevate tra il trattamento farmacologico e quello ultrafiltrativo siano legate alla diversa "qualità" del liquido sottratto: isotonico nel caso dell'ultrafiltrazione, ipotonico nel caso del diuretico. Va ricordato che l'ultrafiltrazione è capace di rimuovere la maggior quantità di sodio per unità di volume d'acqua: approssimativamente 150 mmol di sodio/litro di ultrafiltrato. Nel soggetto con scompenso cardiaco avanzato, invece, approssimativamente 50 mmol di sodio vengono escrete per litro di urina e la quantità può essere incrementata soltanto fino a circa 100 mmol con la somministrazione di furosemide. È ipotizzabile che la diversa quantità di sodio escreto, più del volume di acqua rimossa, sia responsabile delle modifiche più stabili apportate dalla ultrafiltrazione rispetto al trattamento farmacologico.

È interessante notare come anche un trattamento farmacologico adeguato migliori la performance del trattamento ultrafiltrativo. L'utilizzo degli ACE-inibitori, per esempio, inibendo la conversione di angiotensinogeno ad angiotensina, riduce la produzione di aldosterone, fisiologicamente stimolata dalla rimozione di fluidi dall'organismo tramite ultrafiltrazione, impedendo il riassorbimento tubulare distale del sodio⁸³⁻⁸⁵.

Conclusioni

I risultati provenienti da molti trial clinici hanno indicato che le terapie a breve termine per le SSCA possono avere un impatto significativo sulla mortalità post-dimissione. Una probabile spiegazione è che queste possono causare danno miocardico o, viceversa, proteggere da questo.

Nelle SSCA, le aumentate pressioni di riempimento ventricolari sinistro (determinanti ischemia subendocardica), l'attivazione neuro-ormonale, la presenza di malattia coronarica, (disfunzione endoteliale, aterosclerosi, stunning miocardico) e l'aumentata contrattilità cardiaca iatrogena (stimolazione del miocardio ibernato senza il ripristino del flusso con la dobutamina e la dopamina) sono tutte condizioni che possono determinare un substrato perfetto per il danno cardiaco.

Di fronte a manifestazioni acute di SC, come l'EP, il medico deve tener conto della eziologia e della patogenesi di queste, valutando i segni clinic-guida di presentazione (ipertensione o ipotensione) e le possibili comorbilità per effettuare la scelta terapeutica più adeguata.

Il riscontro di elevati livelli pressori è indice di una spiccata disfunzione endoteliale-vascolare, che va trattata con l'utilizzo di farmaci vasodilatatori ed attivi sulla riduzione del post-carico; viceversa, la presenza di ipotensione è segno evidente di uno scompenso primitivamente "cardiaco", che necessita di un'adeguata terapia di sostegno farmacologico e, talvolta meccanico (IABP, ultrafiltrazione), per la risoluzione.

In entrambe le evenienze è, comunque, ormai accettata la necessità di porre particolare attenzione alla salvaguardia del cuore e degli organi vitali che dalla sua funzione dipendono (rene e cervello), piuttosto che alla regressione della sintomatologia. L'utilizzo combinato di molecole in grado di esercitare una funzione protettiva contro necrosi ed apoptosi nel cuore (levosi-

mendan) e di dispositivi meccanici che riducono il lavoro cardiaco (NIV, IABP, ultrafiltrazione), potranno dare un grosso apporto in tal senso nel prossimo futuro.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Di Lenarda A, et al.* Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds--the TEMISTOCLE study. *Am Heart J*, 2003; 146(4):E12
- 2) *Cotter G, et al.* Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(3):227-34
- 3) *Nieminen MS, Harjola VP.* Definition and epidemiology of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(6A):5G-10G
- 4) *Adams KF Jr., et al.* Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149(2):209-16
- 5) *Gheorghiade M, Mebazaa A.* Introduction to acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(6A):1G-4G
- 6) *Nieminen MS, et al.* [Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(4):389-429
- 7) *O'Connell JB, Bristow MR.* Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13(4):S107-12
- 8) *Remme WJ, Swedberg K.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22(17):1527-60
- 9) *Gheorghiade M, et al.* Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(6A):11G-17G
- 10) *Fonarow GC, et al.* Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J* 2004; 148(1):43-51
- 11) *Fonarow GC.* The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 7:S21-30
- 12) *Cleland JG, 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(5):442-63
- 13) *Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW.* Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(6A):32G-40G
- 14) *Stevenson LW, Perloff JK.* The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *Jama* 1989; 261(6):884-8
- 15) *Butman SM, et al.* Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(4):968-74
- 16) *Nohria A, et al.* Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10):1797-804
- 17) *Shah MR, et al.* Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): design and rationale. *Am Heart J* 2001; 141(4):528-35
- 18) *Maisel AS, et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(3):161-7

- 19) *Silver MA, et al.* BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004; 10(5 Suppl 3):1-30
- 20) *Kazanegra R, et al.* A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7(1):21-9
- 21) *Bettencourt P, et al.* N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110(15):2168-74
- 22) *O'Brien RJ, et al.* Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(4):499-506
- 23) *Stough WG, O'Connor CM, Gheorghiade M.* Overview of current noninodilator therapies for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(6A):41G-6G
- 24) *Gheorghiade M, Mebazaa A.* The challenge of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(6A):86G-9G
- 25) *Gheorghiade M, Teerlink JR, Mebazaa A.* Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(6A):68G-73G
- 26) *Mebazaa A, Barraud D, Welschbillig S.* Randomized clinical trials with levosimendan. *Am J Cardiol* 2005; 96(6A):74G-9G
- 27) Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *Jama* 2002; 287(12):1531-40
- 28) *Swedberg K, et al.* Effects of the 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(10):678-84
- 29) *Hunt SA, et al.* ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104(24):2996-3007
- 30) *Follath F, 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(9328):196-202
- 31) *Coletta AP, et al.* Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2 VAS, COLA II, FOSIDIAL, BÉTACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(5):673-6
- 32) *Felker GM, et al.* Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6):997-1003
- 33) *Katz AM.* A new inotropic drug: its promise and a caution. *N Engl J Med* 1978; 299(25):1409-10
- 34) *Packer M, Medina N, Yushak M.* Hemodynamic and clinical limitations of long-term inotropic therapy with amrinone in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1984; 70(6):1038-47
- 35) *Haikala H, Linden IB.* Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 Suppl 1:S10-9
- 36) *Edes I, et al.* Effects of Levosimendan, a cardiotoxic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca₂⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995; 77(1):107-13
- 37) *Hasenfuss G, et al.* Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98(20):2141-7

- 38) *Janssen PM, et al.* Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000; 404(1-2):191-9
- 39) *Pagel PS, et al.* Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29(5):563-73
- 40) *Tachibana H, et al.* Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(2):H914-22
- 41) *Sonntag S, et al.* The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12):2177-82
- 42) *Lancaster MK, Cook SJ.* The effects of levosimendan on $[Ca_2^+]_i$ in guinea-pig isolated ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 339(1):97-100
- 43) *Brixius K, Reicke S, Schwinger RH.* Beneficial effects of the Ca_2^+ sensitizer levosimendan in human myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282(1):H131-7
- 44) *Kristof E, et al.* Cardiac responses to calcium sensitizers and isoproterenol in intact guinea pig hearts. Effects on cyclic AMP levels, protein phosphorylation, myoplasmic calcium concentration, and left ventricular function. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 853:316-9
- 45) *Sato S, et al.* Effects of levosimendan on myocardial contractility and Ca_2^+ transients in aequorin-loaded right-ventricular papillary muscles and indo-1-loaded single ventricular cardiomyocytes of the rabbit. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30(6):1115-28
- 46) *Hasenfuss G, et al.* Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 Suppl 1:S45-51
- 47) *Ukkonen H, et al.* Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(5):522-31
- 48) *Lilleberg J, et al.* Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998; 19(4):660-8
- 49) *Ukkonen H, et al.* Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: a noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61(5):596-607
- 50) *Pataricza J, et al.* Comparison of the vasorelaxing effect of cromakalim and the new inodilator, levosimendan, in human isolated portal vein. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52(2):213-7
- 51) *Yokoshiki H, et al.* Levosimendan, a novel Ca_2^+ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K^+ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 333(2-3):249-59
- 52) *Kaheinen P, et al.* Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37(4):367-74
- 53) *Pagel PS, et al.* Levosimendan (OR-1259), a myofilament calcium sensitizer, enhances myocardial contractility but does not alter isovolumic relaxation in conscious and anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1994; 81(4):974-87
- 54) *Harkin CP, et al.* Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effects of levosimendan in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(2):179-88
- 55) *Gruhn N, et al.* Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31(5):741-9
- 56) *De Witt BJ, et al.* An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg* 2002; 94(6):1427-33, table of contents
- 57) *Pataricza J, et al.* Functional role of potassium channels in the vasodilating me-

- chanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(2):115-21
- 58) *Michaels AD, et al.* Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005; 111(12):1504-9
 - 59) *Du Toit EF, et al.* Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290(2):505-14
 - 60) *Kersten JR, et al.* Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90(1):5-11
 - 61) *Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE.* Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2004; 68(5):807-12
 - 62) *Brochard L, et al.* [Non-invasive ventilation in acute respiratory insufficiency in chronic obstructive bronchopneumopathy]. *Rev Mal Respir* 1995; 12(2):111-7
 - 63) *Ram FS, et al.* Non-invasive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD004104
 - 64) *Bersten AD, et al.* Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325(26):1825-30
 - 65) *Masip J, et al.* Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(9248):2126-32
 - 66) *Masip J, et al.* Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *Jama* 2005; 294(24):3124-30
 - 67) *Antonelli M, et al.* Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27(11):1718-28
 - 68) *Wysocki M.* Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: better than continuous positive airway pressure? *Intensive Care Med* 1999; 25(1):1-2
 - 69) *Bellone A, et al.* Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2005; 31(6):807-11
 - 70) *Kern MJ, et al.* Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87(2):500-11
 - 71) *Santa-Cruz RA, Cohen MG, Ohman EM.* Aortic counterpulsation: a review of the hemodynamic effects and indications for use. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67(1):68-77
 - 72) *Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ.* Beat-to-beat augmentation of left ventricular function by intraaortic counterpulsation. *Anesthesiology* 1996; 84(3):545-54
 - 73) *Simon MA, et al.* Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Circulation* 2005; 112(9 Suppl):I32-6
 - 74) *Arceo A, et al.* In-hospital complications of percutaneous intraaortic balloon counterpulsation. *Angiology* 2003; 54(5):577-85
 - 75) *Agostoni PG, et al.* Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(2):424-31
 - 76) *Pepi M, et al.* Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates. *Br Heart J* 1993; 70(2):135-40
 - 77) *Agostoni PG, 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(11):793-8
 - 78) *Butler J.* The heart is in good hands. *Circulation* 1983; 67(6):1163-8

- 79) *Butler J.* The heart is not always in good hands. *Chest* 1990; 97(2):453-60
- 80) *Agostoni P, et al.* Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 1994; 96(3):191-9
- 81) *Marenzi G, et al.* Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(4):963-8
- 82) *Marenzi G, et al.* Interrelation of humoral factors, hemodynamics, and fluid and salt metabolism in congestive heart failure: effects of extracorporeal ultrafiltration. *Am J Med* 1993; 94(1):49-56
- 83) *Agostoni P, et al.* Influence of ACE Inhibition on Fluid Metabolism in Chronic Heart Failure and Its Pathophysiologic Relevance. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996; 1(4):279-286
- 84) *Marenzi G, et al.* [The influence of ACE inhibitors on urinary electrolyte secretion and the response to transitory hypovolemia in chronic heart failure]. *Cardiologia* 1997; 42(12):1277-83
- 85) *Cody RJ, Laragh JH.* Use of captopril to estimate renin-angiotensin-aldosterone activity in the pathophysiology of chronic heart failure. *Am Heart J* 1982; 104(5 Pt 2):1184-9