

Insuficienta cardiaca acuta in terapia intensiva: noul ghid 2008 – o analiza critica

Serban Bubenek

99

Insuficienta cardiaca acuta (ICA) este principala cauza de spitalizare la pacientii peste 65 ani. Mortalitatea la 4 saptamani este de 40-60 % in socul cardiogen si de 15 % in celelalte forme de ICA. De asemenea, mortalitatea/reinternarea la 2 luni este de 30-60 % (1-4).

Pacientul cu insuficienta cardiaca acuta (ICA) reprezinta o urgenta diagnostica si terapeutica, acest sindrom clinic extrem de heterogen impunand o abordare multidisciplinara a pacientului. ICA nu mai este apanajul unei singure specialitati, ci in functie de cauza si de amploarea afectarii pompei cardiace, a unei echipe complexe formata din cardiolog, cardiolog interventivist, anestezist- reanimator, chirurg cardiovascular.

In acest sens, in anul 2005, Societatea Europeana de Cardiologie (ESC) precum si Societatea Europeana de Terapie Intensiva (ESICM) au adoptat prin consens un Ghid comun de diagnostic si tratament al ICA.

In anul 2008 ESC si ESICM au publicat un nou Ghid, atat pentru insuficienta cardiaca cronica, cat si pentru cea acuta.

1. Definitii. Clasificari. Date epidemiologice

Insuficienta cardiaca (IC) reprezinta din punct de vedere fiziopatologic, incapacitatea pompei cardiace de a asigura un flux de sange adecvat nevoilor tisulare si poate avea un impact major asupra mortalitatii pacientului critic.

Insuficienta cardiacă acuta (ICA) este definită ca aparitia sau modificarea rapidă a semnelor si simptomelor de IC, rezultand nevoia unui tratament urgent.

ICA reprezinta, deci aparitia rapida de simptome si semne datorate unei disfunctii de pompa cardiaca (sistolice, diastolice, a unei tulburari de ritm, a presarcinii sau postsarcinii).

Tabel 1. Cauze și factori precipitanți ai insuficienței cardiace acute

Boala cardiacă ischemică	Insuficiența circulatorie
<ul style="list-style-type: none"> • sindroame coronariene acute • complicații mecanice a IM acut • infarct de ventricul drept 	<ul style="list-style-type: none"> • sepsis / soc septic • tireotoxicoză • anemie • sunturi • tamponada • embolism pulmonar
Valvulare <ul style="list-style-type: none"> • stenoze/regurgitari valvulare • endocardite • disecție de aortă 	Decompensarea IC cronice preexistente <ul style="list-style-type: none"> • lipsa aderenței la terapie • supraîncărcarea de volum • infecții, atac cerebrovascular, chirurgie, disfuncție renală • astm bronșic, BPOC, abuz de droguri/alcool
Miopatii <ul style="list-style-type: none"> • cardiomiopatii postpartum • miocardite acute Hipertensiune/aritmie <ul style="list-style-type: none"> • hipertensiune • aritmie acută 	

Clasificarea clinică ICA

A. Clasificare Ghid ESC și ESICM 2008

În conformitate cu ghidul ESC și ESICM din 2008, pacientul cu ICA se poate prezenta într-una dintre următoarele condiții clinice distincte (2) (fig.1):

- **Agravarea sau decompensarea IC cronice** (edeme periferice/congestie) - există de obicei un istoric de agravare progresivă a IC cronice cunoscute sub tratament și evidentă de congestie sistemică și pulmonară. TA scăzută la internare este asociată cu prognostic prost.

- **IC hipertensivă:** semne și simptome de IC acompaniate de TA crescută și de obicei cu funcție sistolică VS relativ prezervată. Este o evidentă de tonus simpatic crescut cu tahicardie și vasoconstricție. Pacienții pot fi euvolemici sau doar ușor hipovolemici, și se prezintă frecvent cu semne de congestie pulmonară, fără semne de congestie sistemică.

- **Edem pulmonar:** pacienții se prezintă cu suferință respiratorie severă, tahipnee, și ortopnee, cu raluri de-a lungul câmpurilor pulmonare. Saturația arterială O₂ este de obicei < 90% (în aerul camerei), înaintea tratamentului cu oxigen.

- **Socul cardiogen** este definit ca evidentă de hipoperfuzie tisulara determinata de IC dupa corectarea adecvata a presarcinii si a aritmiilor majore. Nu exista parametrii hemodinamici diagnostici. Totusi, tipic, socul cardiogen este caracterizat de reducerea tensiunii arteriale sistolice (TAS <90 mmHg sau scaderea tensiunii arteriale medii cu >30 mmHg) si absenta sau scaderea debitului urinar (<0,5ml/kg/h). Tulburarile de ritm sunt obisnuite. Dovezile de hipoperfuzie de organ si congestia pulmonara se dezvoltă rapid.

- **IC dreapta izolata** se caracterizeaza prin sindrom de debit cardiac scazut, in absenta congestiei pulmonare, cu cresterea presiunii venoase jugulare, cu sau fara hepatomegalie si presiuni de umplere a VS scazute.

- **Sindrom coronarian acut (SCA) si IC:** multi pacienti cu ICA prezinta tablou clinic si dovezi de laborator pentru SCA (26). Aproximativ 15% din pacientii cu SCA au semne si simptome de IC. Episoadele de IC acuta sunt frecvent asociate cu/sau precipitate de aritmii (bradicardie, FiA, TV).

Observatii:

Prin comparatie cu ghidul ESC si ESICM din 2005 (1):

- s-a **introdus o noua clasa:** sindrom coronarian acut (SCA) si IC

- s-a **renuntat** la includerea in clasificarea clinica a ICA a :

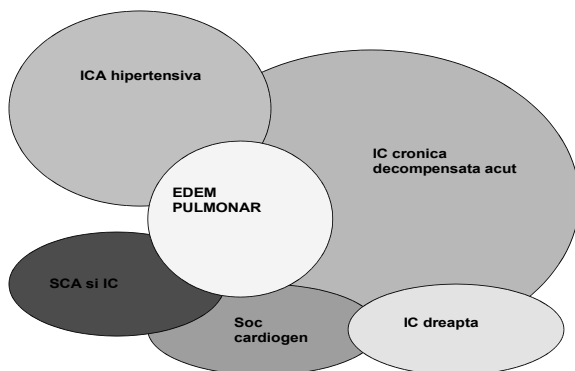
- termenului de *insuficienta cardiaca acuta decompensata (ICAD) "de novo"*

- clasei clinice: *insuficienta cu debit cardiac (DC) crescut*, situatii in care DC este crescut (prin anemie, tirotoxicoza, insuficienta hepatica, sunturi arterio-venoase, boala Paget, sepsis sever/soc septic) pacientul este cu periferie calda, in unele cazuri cu congestie pulmonara, si uneori cu TA scazuta ca in socul septic.

Motivatia renuntarii este faptul ca "in situatiile susmentionate, anomalia primara nu este boala de inima, starea este reversibila cu tratament si ar fi mai bine clasificate ca IC secundare debitului circulator crescut, si ar trebui excluse cand este diagnosticata IC".

Dincolo de uimirea noastra vis a vis de faptul ca in textul original în engleza a Ghidului 2008 (adoptat si de catre ESICM !) termenul folosit este unul vechi si scos din uz, anume "septicemie" loc de sepsis/soc septic exista introdusa o confuzie si mai serioasa. Anume, ca in prezenta unui pacient cu semne si simptome de IC situatiile de mai sus trebuie excluse, desi este cunoscut faptul ca de exemplu in socul septic disfunctia miocardica este prezenta la circa 30% din pacientii cu soc septic (5), iar prezenta ei este un factor de prognostic sever care creste mortalitatea, de la 20-25% in cazul pacientilor septici fara afectare miocardica la valori de 70-90% in cazul in care aceasta este prezenta(6).

Fig.1



B. Clasificarea Killip : (de la clasa I fara IC, pana la IV socul cardiogen) este bazata pe semne clinice si date radiologice si poate fi consultata in literatura (7).

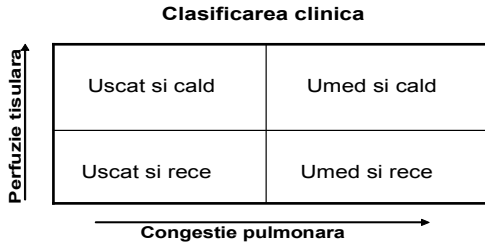
C. Clasificarea Forrester, de altfel una dintre cele mai reusite, se bazeaza pe semne clinice si hemodinamice (index cardiac si PCP) (Figura 2) (8).

Clasificarile Killip si Forrester au fost validate la pacienti cu ICA post infarct miocardic acut (IMA), si deci sunt optime de aplicat in formele de sindrom coronarian acut (SCA) si IC.

D. Clasificarea "severitate clinica" (este o clasificare Forrester modificata) (figura 3) si se bazeaza pe observatia semnelor clinice : circulatia periferica (perfuzie) si congestia pulmonara, si care se aplica cel mai bine pacientilor cronici (cu ICC) spitalizati sau nu.

Trebuie subliniat ca nici una dintre clasificarile de mai sus nu este exhaustiva, precum si faptul ca ele se intrepatrund si se suprapun in multe cazuri, si sunt chiar incomplete sau ezitante pe alocuri.

Fig.2



II. Diagnosticul ICA

Diagnosticul de ICA este:

- supozat de: simptome si semne clinice

- confirmat si precizat de:

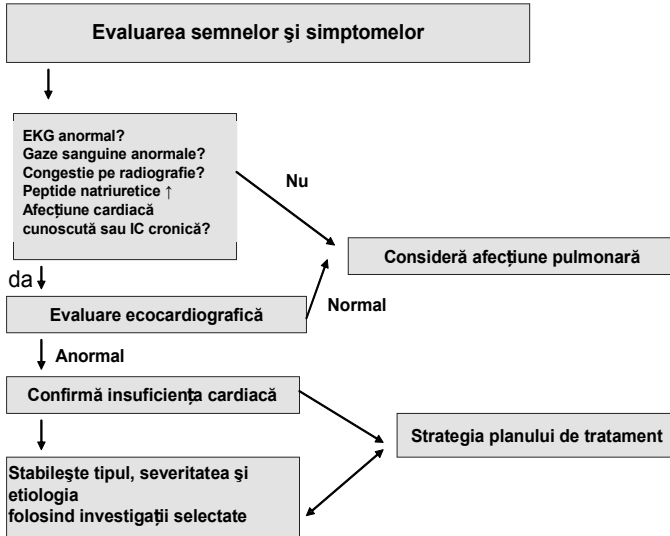
- istoric,
- examen fizic (perfuzia periferica, temperatura tegumentului, presiunea venoasa de umplere, auscultatia cordului si pulmonara)
- *EKG*
- radiografie toracica,
- ecocardiografie
- analiza gazele sanguine
- biomarkeri specifici
- alte teste: Na, uree/creat, troponina

Toti acesti parametrii urmariti in diagnosticarea ICA sunt apreciati a avea *clasa de recomandare I, nivel de evidenta C*.

In ICA, masurarea valorilor peptidelor natriuretice (BNP si NT-proBNP) are o valoare predictiva negativa buna pentru excluderea IC (BNP<100 pg/mL si NT-pro-BNP<400 pg/mL). Nu exista insa un consens in ceea ce priveste strict valorile peptidelor in ICA, dar valori de : BNP>400 - 600 pg/mL, sau NT pro-BNP>2000 - 3000 pg/mL sunt sugestive pentru stres parietal ventricular intens si probabilitatea de ICA(9,10)..

Algoritmul de diagnostic recomandat de ghidul ESC-ESICM 2008, ne-schimbat fata din cel din 2005, este cel din figura 3.

Fig.3



III. Monitorizarea pacientului cu ICA: trebuie instituita precoce in paralel cu dianosticul.

Monitorizarea non-invaziva trebuie instituita de rutina si se compune din: EKG, TA, SpO2, frecventa respiratorie, temperatura , debitul urinar.

Monitorizarea invaziva

- *linia arteriala*: este necesara in caz de instabilitate hemodinamica sau, daca sunt necesare determinarea de gaze sanguine frecvent.
 - *clasa de recomandare IIa, nivel de evidenta C* (mai buna decat in 2005, cand era doar *IIb*, nivel de evidenta C)
- *cateter venos central*: permite monitorizarea PVC si ScvO2
 - *clasa de recomandare IIa, nivel de evidenta C*
- *cateterul Swan-Ganz*: conform ghidului ESC/ESICM este necesar doar in situatii speciale, precum sunt pacientii cu afecțiune cardiaca si pulmonara concomitenta, la care masuratorile eco/doppler sunt dificil de obtinut, sau in cazuri de instabilitate hemodinamica care nu raspund la tratament.
 - *clasa de recomandare IIb, nivel de evidenta B* (mai buna decat in 2005, cand era doar *IIb*, nivel de evidenta C)

IV. Explorari invazive

Coronarografia este indicata in cazul ICA asociata fenomenelor de ischemie miocardica, iar revascularizatia (PCI/CABG) este o solutie perfect fezabila, deoarece reperfuzia coronariana amelioreaza prognosticul(11).

- *clasa de recomandare I, nivel de evidenta B*

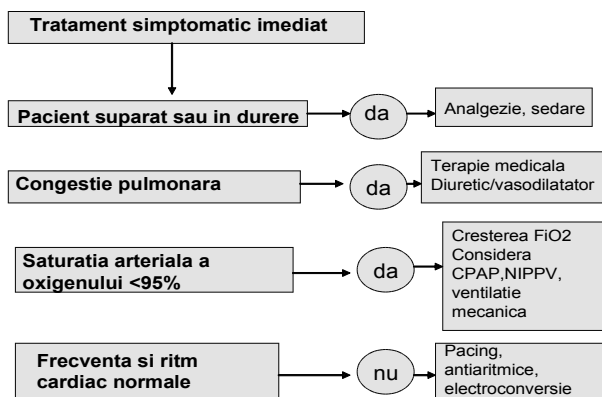
V. Tratamentul insuficientei cardiace acute

Obiectivele imediate sunt: ameliorarea simptomatologiei, stabilizarea hemodinamica si identificarea si tratarea cat mai rapida a cauzelor decalnsatoare.

Obiectivele pe termen mediu/lung sunt reprezentate de ameliorarea prognosticului prin scaderea mortalitatii cardiace si generale.

- *clasa de recomandare I, nivel de evidenta B*

Obiectivele imediate in tratamentul ICA, in conformitate cu Ghidul ESC/ESICM 2005 sunt prezentate in figura 4:



Aceste prime masuri trebuie urmate de un management riguros al terapiei ICA in concordanta cu datele clinice si paraclinice, si adaptat fiecarui pacient in parte.

Managementul terapeutic al ICA

In tratamentul ICA se utilizeaza numeroase mijloace farmacologice, dar si fizice (ventilatie mecanica, etc). Din pacate, desi multe droguri utilizate in marile trialuri de ICA amelioreaza hemodinamica, acestea nu reduc si mortalitatea. Din acesta cauza recomandarile reprezinta in principal doar

consensul experților și în consecință se aplică nivelul de evidență C dacă nu este recomandat altul.

V.1. Oxigenoterapia

- administrarea de oxigen (recomandată de ghid la pacienții hipoxemici) trebuie instituită rapid având ca țintă: $SpO_2 >95\%$ ($>90\%$ la pacienții cu BPCO, cu atenție la evitarea hipercapniei).

- *clasa de recomandare I, nivel de evidență C*

V.2. Ventilatia noninvaziva (VNI)

VNI cu PEEP (reduce postsarcina VS) : trebuie instituită precoce în caz de edem pulmonar acut cardiogen și ICA hipertensivă (reduce rata de IOT și mortalitatea pe termen scurt) (12-15). VNI se începe cu $FiO_2 \geq 0,40$ și PEEP de 5-7,5 cm H_2O , câte 30min/h (se ajunge titrat la maxim 10 cm H_2O).

VNI trebuie folosită cu prudență în socul cardiogen și insuficiența ventriculară dreaptă.

- *clasa de recomandare IIa, nivel de evidență B*

Complicațiile grave ale VNI trebuie cunoscute și evitate : agravarea insuficienței ventriculare drepte, hipercapnie, pneumotorax, aspirație traheobronșică, pneumotorax.

Contraindicațiile VNI : pacienți necooperanți sau stare de conștiență alterată, hipoxemie severă, obstrucție severă căii respiratorii.

IOT și VM este indicată la cei la care oxigenoterapia/VNI, nu ameliorează oxigenarea și la pacienții cu simptomatologie respiratorie severă și epuizare dovedită de hipercapnie.

V.3. Morfina și morfinomimeticele

Morfina 2,5-5mg bolus intravenos este folosită în terapia inițială a pacienților cu ICA severă care asociază: oboseală, dispnee, anxietate sau durere toracică, dar datele statistice în favoarea folosirii morfinei în ICA sunt limitate (16-17).

Morfina și morfinomimeticele vor fi administrate cu precauție la pacienții hipotensivi, hipercapnici, bradicardici sau cu bloc AV.

V.4. Diuretice de ansa

Diureticele de ansa administrate acut intravenos, aduc ameliorare simptomatică și sunt recomandate la pacienții cu ICA în prezența simptomelor de congestie și a supraîncărcării de volum (18-20).

- *clasa de recomandare I, nivel de evidență B*

a. **Precautii:** Pacientii cu hipotensiune (TAS < 90 mmHg), hiponatremie severa, sau acidoza nu vor raspunde la tratamentul diuretic, iar dozele mari de diuretice pot duce la hipovolemie si hiponatremie si pot creste probabilitatea hipotensiunii la initierea de IECA sau BRA.

Alternativa terapeutica care poate reduce dozele de diuretic necesare este reprezentata de vasodilatatoarele administrate intravenos.

b. Cat diuretic?

- initial un bolus de furosemid 20–40 mg iv (0,5–1mg de bumetanid; 10–20 mg de torasemid) la internare, apoi se urmareste raspunsul – debitul urinar.
- la pacientii cu evidenta supraincarcare de volum, mai ales daca au tratament cronic diuretic, in acord cu functia renala: doza de furosemid iv poate fi crescuta si se trece la administrare continua: <100mg in primele 6 ore si 240 mg / primele 24 ore.

c. **Efecte nedorite** ale diureticelor de ansa: hipokaliemia, hiponatremie, hiperuricemie, hipovolemie, activare neurohormonala, hipotensiunea ca urmare a initierii tratamentului cu IECA/BRA.

d. Tiazidele (hidroclorotiazida 25mg oral) si antagonistii de aldosteron (spironolactona, eplerenona 25–50mg oral) pot fi folosite in combinatie cu diureticele de ansa in cazurile de rezistenta la diuretice si supraincarcare de volum evidenta.

V.5. Antagonistii de vasopresina

Este vorba despre o clasa relativ noua de medicamente care actioneaza pe 2 tipuri de receptori de vasopresina : V1 (produc vasoconstrictie) si V2 renali (produc reabsorbtiia apei).

Tolvaptanul (antagonist de V2) desi a ameliorat simtomatologia in ICA (studiul EVEREST), acesta nu a redus mortalitatea pe termen lung (1 an).

V.6. Vasodilatatoarele

Vasodilatatoarele (nitratii intravenos si nitroprusiatul de sodiu si nesiritide) sunt recomandate precoce administrate i.v. continuu la pacientii cu:

- ICA fara hipotensiune (daca TAS < 90 mmHg, pot provoca hipoperfuzie coronariana, renala, cerebrala, splahica) (21–23).
- ICA fara afectiuni valvulare obstructive severe (atentie mai ales la stenoza aortica).

Vasodilatatoarele amelioreaza congestia pulmonara (reduc dispneea) si

desi scad si TA, nu scad volumul bataie si nu cresc MVO_2 .

Blocantii de calciu nu sunt recomandati in tratamentul ICA.

Nitratii (nitroglicerina, isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat) produc predominant venodilatatie (scad presarcina) si doar la doze mari si vasodilatatie arteriala (se poate incepe cu o doza orala tip "puff " sau comprimat sublingual, iar apoi in perfuzie cu doza initiala de 10-20microg/min, care poate fi crescuta cu 5-10microg/min la fiecare 3-5 min).

Nitroprusiatul se administreaza numai intravenos in doza initiala 0,3microg/kg/min, crestere treptata pana la 5 microg/kg/min (efect vasodilatator, atat arterial, cat si venos). Este foarte util in ICA hipertensiva.

Bisiritidul (administrat in doza de 0,015-0,03microg/kg/min) este o forma recombinate de peptid natriuretic tip B, care prin inhibitia sistemului RAA si cresterea GMPc produce : in principal vasodilatatie arteriala si venoasa, si secundar diureza si natriureza moderata

- *Clasa de recomandare I, nivel de evidenta B*

La pacientii cu tendinta la hipotensiune vasodilatatoarele trebuie administrate sub monitorizarea invaziva a TA.

Hipotensiunea, cefaleea si tahifilaxia (pentru nitrati) sunt efectele adverse ale acestei clase de medicamente.

V.7. Inotropele

Care pacienti cu ICA ar trebui tratati cu inotrop pozitive ?

Pentru a raspunde la intrebarea de mai sus trebuie revenit mai intai la obiectivele imediate si cele pe termen lung ale terapiei in ICAD.

Obiectivele imediate sunt : ameliorarea simptomatologiei, stabilizarea hemodinamica si identificarea si tratarea cat mai rapida a cauzelor declansatoare.

Obiectivele pe termen mediu/lung sunt reprezentate de ameliorarea prognosticului prin scaderea mortalitatii cardiace si generale.

Combinatia celor doua obiective de mai sus ar putea fi reprezentata de sintagma "*feel better and live longer*" (24).

Din pacate insa, abordarile terapeutice nu sunt intotdeauna concordante cu dezideratele sus mentionate, iar ameliorarea clinica si hemodinamica initiala poate fi grevata de un exces de mortalitate pe termen mediu/lung.

In concordanta cu dezideratele mai sus mentionate, rezulta clar ca de terapia cu inotrop pozitive (TIP) ar beneficia toti pacientii cu ICA cu afectare severa a functiei (pompei cardiace) *tradusa prin scaderea TAS, hipoperfuzie periferica si disfunctie renala*. Deasemenea pacientii *cu soc cardiogen* sunt si ei candidati la TIP, cel putin pana la corectarea cauzei prin metode specifice (de exemplu PTCA in IMA).

Deci toti pacientii cu debit cardiac scazut de cauza cardiaca ($DC \downarrow$), adica aproximativ 15- 20 % din pacientii cu ICA, ar beneficia de TIP (1,2,7,8).

La aceasta categorie distincta de pacienti cu $DC \downarrow$, obiectivele terapeutice imediate au in plus o componenta speciala :

1. restaurarea TAS (atentie : $TA = DC \times RVS$)
2. ameliorarea perfuziei/oxigenarii tisulare = crestere DC !!!
3. protectia organelor vitale = crestere si distributie DC !!!
4. ameliorarea simptomelor
5. preventia repetarii unor noi episoade

3. Dilema inotropelor clasice

TIP ar trebui sa rezolve aceste dezideratele mentionate anterior, dar din pacate inotropetele clasice (β - agonistii adrenergici sau inhibitorii de fosfo-diesteraza-IFDE) nu sunt inotrope ideale.

Drogul inotrop ideal ar trebui sa cumuleze urmatoarele calitati:

- sa imbunatateasca functia sistolica si diastolica
- sa scada RVS si RVP
- sa nu creasca consumul de oxigen miocardic (MVO_2)
- sa nu afecteze negativ statusul metabolic miocardic
- efect favorabil sau neutru asupra mortalitatii (23).

Inotropetele clasice sunt departe de a fi inotrope ideale, deoarece ele cumuleaza atat efecte pozitive (beneficiu imediat = ameliorarea clinica si hemodinamica), cat si efecte negative (provoaca sau intretin mecanisme fiziopatologice cu efecte delezorii), care au drept consecinta leziunea miocardica si cresterea mortalitatii pe termen scurt, dar si lung (25-28)

Cu toate acestea ele sunt recomandate de Ghidul ESC/ESICM 2008.

- *Clasa de recomandare IIa, nivel de evidenta B (in 2005 IIa C)*

De exemplu pentru **dobutamina** (produce stimularea β_1 receptorilor si se administreaza in doza de 2-15 μ g/kg/min, iar la pacientii sub betablocante pana la 20 μ g/kg/min) a fost demonstrat ca aceasta creste MVO_2 , poate exacerba ischemia/leziunea miocardica, produce toleranta/tahifilaxie ,provoaca aritmii, creste mortalitatea (29-30).

- *Clasa de recomandare IIa, nivel de evidenta B (in 2005: IIa C)*

Dopamina in doze mici ($\leq 2-3$ microg/kg/min) stimuleaza receptorii dopaminergici, dar cu efect modest diuretic, iar in doze de pana la 10microg/kg/min stimuleaza receptorii β -adrenergici cu efect inotrop.

Dozele mai mari (15 microg/Kg/min) au efect predominant alfa stimulant,

cu efect vasoconstrictor, dar cu efecte adverse redutabile : tahicardie, aritmie si crestere marcata a MVO_2 .

- *Clasa de recomandare IIb, nivel de evidenta C (la fel ca in 2005)*

La pacientii cu ICA severa se pot asocia dozele mari de dobutamina cu doze mici de dopamina.

Inhibitorii de fosfodiesteraza (milrinona si enoximona) au atat efect inotrop cat si vasodilatator periferic (cresc volmul batatie si debitul cardiac, si produc scaderea PCP, RVS si RVP). Actionand la nivel celular distal de receptorii β , efectele sunt prezente si la pacientii betablocati. Pe de alta parte si IFDE (milrinona) provoaca efecte nedorite : hipotensiune arteriala, aritmii, agraveaza prognosticul bolii coronariene ischemice, impact negativ asupra mortalitatii, agraveaza prognosticul pe termen lung al ICA (31,32), si creste mortalitatea pe termen mediu la pacientii coronarieni (2).

- *Clasa de recomandare IIb, nivel de evidenta B (in 2005 IIb, C)*

Vasopresoarele

Noradrenalina este indicata doar la pacientii in soc cardiogen in scopul restabilirii $TAS > 90$ mmHg, daca inotropele si optimizarea volemica esueaza in acest scop.

Ghidul 2008 precizeaza si ca: "pacientii cu sepsis, complicand ICA pot necesita un vasopresor".

Adrenalina nu este recomandată de ghiduri in nici cu scop inotrop, si nici vasopresor in socul cardiogen, desi este un drog utilizat frecvent ca inotrop pozitiv in diverse protocoale post chirurgie cardiaca.

- *Clasa de recomandare IIb, nivel de evidenta C*

Glicozide cardiace

Glicozidele cardiace produc doar o crestere modesta a DC la pacientii cu ICA, dar poate fi mai utila in reducerea AV la pacientii cu FA rapida.

- *Clasa de recomandare IIb, nivel de evidenta C*

In plus, in cazul inotropelor clasice, raspunsul miofilamentelor la Ca^{2+} poate fi atenuat ("desensitizare") in situatii fiziopatologice care sunt destul de frecvente precum: acidoza, hipotermie, ischemie-reperfuzie si stunning miocardic, sepsis, stimulare beta-adrenergica prelungita, ICC cu raspuns amplu neuro-hormonal (33-37).

Principalele limite ale inotropelor clasice sunt prezentate in tabelul 2 (38,39).

Tabel 2

<i>Efecte negative</i>	Dobutamina	Milrinona	Dopamina
↑ MVO ₂	DA	DA / ?	DA
efect pro-aritmogen	DA	DA	DA
creaza toleranta	DA	?	DA
↑ mortalitatea	DA	DA	DA

Analizand si factorii care pot determina prognosticul ICA (Tabelul 3) vom vedea ca inotropele clasice pot interfera si cu acestia pe multiple cai, iar faptul ca prognosticul poate fi agravat de utilizarea inotropelor clasice devine mai usor de inteles.

Tabel 3

- Afectare miocardica – apoptoza/moarte celulara
- Ischemie miocardica
- Aritmii
- Disfunctie renala
- Hipotensiune arteriala / hipoperfuzie tisulara
- Caracteristicile medicatiei
- Interactiuni intre medicatia i.v. si terapia de fond a IC

4. Noi inotrope

Desigur ca in fata evidentei ca inotropele clasice nu sunt solutia ideala pentru cresterea contractilitatii miocardice, nici in general, si nici la pacientul cu ICAD in mod special, comunitatea stiintifica a incercat sa identifice alte substante cu proprietati inotrope care sa se apropie cat mai mult de "profilul ideal".

Cheia intelegerii posibilitatii de a ameliora forta contractiei cardiace rezida in cunoasterea fiziologiei miocardului care statueaza ca in conditii bazale calciul nu satureaza microfilamentele, si in consecinta se atinge doar 25% din activarea maximala.

Rezervele de contractilitate miocardica pot fi activate: fie crescand concentratia de Ca²⁺ intracelular (ca in cazul tuturor inotropelor clasice precum digoxina, β- agonistii adrenergici sau inhibitorii de fosfodiesteraza), fie crescand sensibilitatea miofilamentelor la Ca²⁺ (fara a creste si concentratia de Ca²⁺ intracelular) ca in cazul unei noi clase de inotrope denumite "sensibilizatori de calciu " (SCa²⁺).

Dintre "sensibilizatorii de calciu" cunoscuti (levosimendan, pimobendan, senazodan EMD-53998* si enantiomerul ED-57033), doar levosimendanul se afla in uz clinic curent in Europa si reprezinta o alternativa posibila la inotropicele clasice.

Levosimendanul (LSMD) – actioneaza printr- un mecanism unic, dual:

- a. sensibilizator de calciu prin legarea de TnC, responsabil de efectul inotrop pozitiv
- b. deschiderea canalelor de potasiu ATP- dependente la nivelul miocitelor si muschiului neted vascular, responsabil de urmatoarele efecte: vasodilatator arterial si venos, coronardilatator, anti-ischemic, antistunning (40-45) .

In plus LSMD are si efecte de inhibitie a fosfodiesterazei, dar efectul acesta apare doar la doze supra-terapeutice, dar si in acest caz nu produce cresterea MVO_2 (40-45).

Efectul sensibilizator de calciu presupune *sensibilizarea miocardului la Ca^{2+}* (dependenta de doza) prin : cresterea afinitatii Troponinei C pentru Ca^{2+} si stabilizarea conformatiei Ca^{2+} - induse a Troponinei C.

Consecinta este prelungirea duratei de interactiune a filamentelor de actina cu cele de miozina, si prin urmare a fortei de contractie miocardice (fara a creste rata de cuplare a filamentelor si fara a creste concentratia de Ca^{2+} intracelular, asa cum actioneaza inotropicele clasice).

Beneficiile efectului sensibilizator de calciu, dovedite de numeroase studii, sunt deci:

- cresterea contractilitatii miocardice
- imbunatatirea functiei diastolice
- efect "antistunning"
- lipsa efectului pro-aritmic
- lipsa cresterii MVO_2
- lipsa cresterii mortalitatatii la pacientii cu insuficienta cardiaca (46-50).

Beneficiile deschiderii canalelor K^+ -ATP- dependente sunt : vasodilatatia venoasa, arteriala si coronariana, reducerea pre- si postsarcinii, cresterea fluxului sangvin coronarian si efect anti-ischemic (50-52).

Efectele hemodinamice ale levosimendanului:

In dozele recomandate (6-24 μ g/kg bolus in 10 minute urmat de p.e.v. continua de 0.05-0.2 μ g/kg/min pentru 24 de ore), la pacientii cu fractie de ejectie a VS normala sau scazuta, nu creste frecventa cardiaca cu mai mult de 10 %, iar la pacientii cu ICA severa chiar mai putin. Deasemenea, creste

performanta cardiaca *in vitro, in vivo*, si in studiile clinice, efect dependent de doza, crescand volumul bataie si indexul/debitul cardiac. In plus, imbunatatate si functia diastolica (53-56).

Vasodilatatia pulmonara indusa de LSMD produce scaderea presiunilor de umplere a cordului drept si in consecinta creste FE a ventriculului drept.

Vasodilatatia sistemica contribuie la imbunatatirea performantei cardiace, dar si la cresterea fluxului sanguin miocardic, gastric, intestinal, hepatic, renal (57-60).

Efectele anti-ischemic, antistuning si in final cardioprotectiv al LSMD sunt realitati dovedite de studii care au aratat ca :

- spre deosebire de dobutamina, acest drog previne aparitia aritmiilor de ischemie- reperfuzie
- este eficace in prevenirea si tratarea fenomenului de stunning miocardic
- scade marimea zonei de infarct miocardic producand concomitent cresterea contractilitatii.

Aceste efecte sunt mediate cel mai probabil de canalele de K⁺-ATP dependente, dar se datoreaza si lipsei efectului tahicardizant si de crestere a MVO₂ (50,52, 58-64).

O caracteristica speciala a levosimendanului este faptul ca, desi este metabolizat complet in intestin (T_{1/2} = 1 ora), unul dintre metabolitii sai, anume OR-1896, este hemodinamic activ, cu proprietati similare substantei native inca 7- 10 zile dupa terminarea perfuziei de 24 de ore, deci are un efect prelungit si stabil, extrem de avantajos pentru prezervarea beneficiului clinic si hemodinamic (7,50).

In tabelul 4 sunt prezentate 2 inotrope clasice prin comparatie cu LSMD.

Tabel 4

	Levosimendan	Dobutamina	Milrinona
Cresterea [AMPC]	Nu	Da	Da
Creste consumul energetic miocardic?	Nu	Da	Da
Se poate administra cu β-blocantele?	Da	Nu	+/-
Favorizeaza aritmiile?	Nu	Da	Da
Metabolit activ	Da	Nu	Nu

Efectele nedorite ale LSMD sunt datorate in principal efectului vasodilatator, mai ales la administrarea bolusului (motiv pentru care tot mai multi autori recomanda renuntarea la doza de incarcare), care poate produce hipotensiune severa urmata de aritmii fatale (6,5 %) si cefalee (8,7 %) (42,43).

Un alt efect secundar nedorit este hipokaliemia care apare in 5 % din cazuri (42,43).

Pana in prezent 5 trialuri mari randomizate la pacientii cu ICAA, sugereaza ca LSMD

- produce pe termen scurt o ameliorare importanta simptomatologica si hemodinamica la pacientii decompensati
- nu produce un impact asupra mortalitatii mai bun decat placebo, si are aceeasi mortalitate ca dobutamina.

Astfel, la o privire superficiala, beneficiile terapiei cu LSMD in ICAD ar parea discutabile, dar in cele 5 mari trialuri: populatia studiata este eterogena, mortalitatea uneori mare s-ar putea datora utilizarii "bolusurilor "mari", iar in plus in unele studii (mai ales in REVIVE 2) s-au administrat concomitent si alte vasodilatatoare, milrinona si nesiritide (30).

5. Rolul inotropelor in tratamentul ICA

In lumina evidentelor clinice si statistice actuale, pacientii cu ICA care au indicatie de terapie cu inotrope sunt :

- pacientii normovolemici cu *debit cardiac scazut si/sau hipotensivi (TAS scazuta), in prezenta semnelor de hipoperfuzie (tegumente reci si umede, constienta alterata, acidotici, oligurici - afectare renala, disfunctie hepatica) sau congestie* si care nu au raspuns optim la diuretice si vasodilatatoare (1,2, 65-71).

- *clasa de recomandare IIa, nivel de evidenta B*

Inotropele trebuie administrate cat mai repede dupa identificarea acestor pacienti si oprite cat de repede se poate ; cele mai bune rezultate se obtin la pacientii cu ventriculi dilatati, hipokineticii.

Figura 5 descrie algoritmul de tratament ICA recomandat de Ghidul ESA/ESICM 2008 bazat pe valorile de TAS.

Observatii :

- acest algoritmul difera de cel din 2005 prin introducerea Levosimendanelui in tratamentul ICA cu TAS > 100mmHg.
- surprinde recomandarea de a folosi un cateter Swan-Ganz, doar "in ultima instanta" desi in 2008 acesta are un nivel de evidenta mai bun ca in 2005 (IIb, nivel de evidenta B, fata de IIb, nivel de evidenta C).

Fig. 5

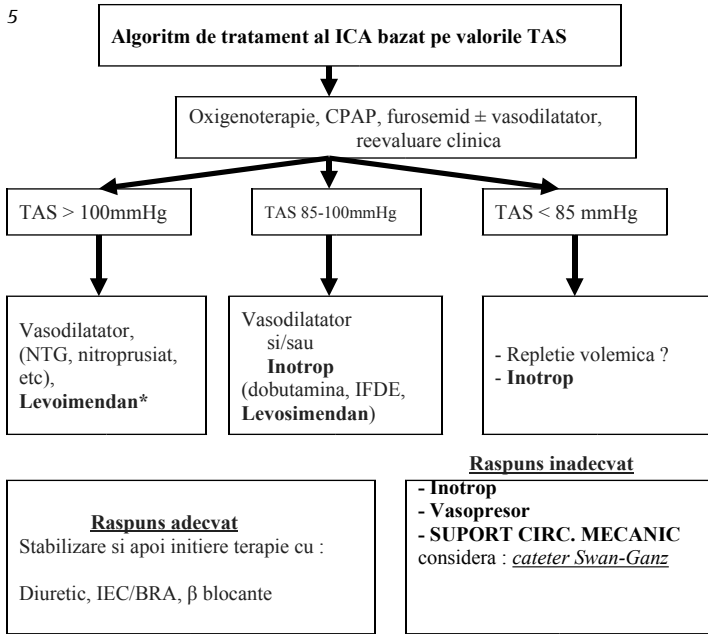
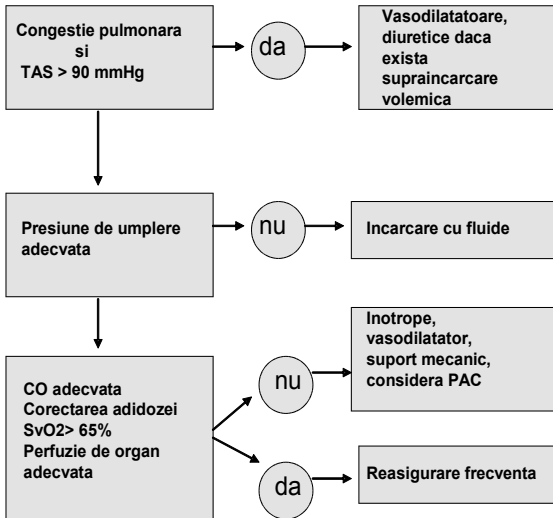


Figura 6 descrie algoritmul de tratament ICA recomandat de Ghidul ESA/ESICM 2008 bazat pe evaluarea clinica a presiunii de umplere si perfuzie a pacientilor:



Observatii:

- este surprinzatoare recomandarea de tinti o valoare a $SvO_2 > 65\%$, in conditiile in care doar daca acesta valoare este mai mica de 65% se recomanda insertia unui cateter Swan-Ganz (ca "ultima resursa" de monitorizare).

Pana in prezent nu se cunoaste o alta metoda clinica de a masura SvO_2 decat cu ajutorul unui cateter Swan-Ganz.

- poate ca ar fi fost mai corect sa se refere la o valoare a $ScvO_2$ (sub un anume prag) la care se impune masurarea nu a "surogatului" ($ScvO_2$), ci direct a parametrului (SvO_2), care reflecta echilibrul global dintre transportul de oxigen (DO_2) si consumul de oxigen (VO_2). Aceste consideratii sunt sustinute de cateva evidente :

- la voluntarii sanatosi $ScvO_2$ este discret mai mic decat SvO_2 ($ScvO_2 < SvO_2$), dar acest raport se alteraza si se schimba in conditii de instabilitate cardiovasculara (72,73).
- astfel, la pacientii critici dar stabili valorile $ScvO_2$ au fost gasite a fi similare cu cele ale SvO_2 ($ScvO_2 = SvO_2$) (54,7% vs.56,9%) pe cand la pacientii cu insuficienta cardiaca $ScvO_2$ este discret mai mare decat SvO_2 ($ScvO_2 > SvO_2$) (61,8% vs. 58,2 %) (74).
- inversarea relatiei $ScvO_2 - SvO_2$ in raport de cea fiziologica este si mai pronuntata la pacientii in stare de soc : $ScvO_2$ este mult mai mare decat SvO_2 ($ScvO_2 \gg SvO_2$) (58,0% vs 47,5%) (74,75).

Prezentam mai jos si clasele de recomandare si nivelele de evidenta pentru diverse inotrope din respectivele ghiduri ESC/ESICM comparativ 2005 vs. 2008.

Agent inotrop	Bolus i.v	Rata PEV	2005	2008
Inotropele in ICA			Ila C	Ila B ↑
Dobutamina		2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Ila C	Ila B ↑
Dopamina		$\leq 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ efect renal 2-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ inotrop $> 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vaso-constrictor	Ilb C	Ilb C
Milrinona	2,5-7,5 mg/kg	0,375-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Ilb C	Ilb B ↑
Enoximona	0,25-0,75 mg/kg	1,25-7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Ilb C	Ilb B ↑
Levosimendan	6-12 mg/kg	0,05-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Ila B	Ila B

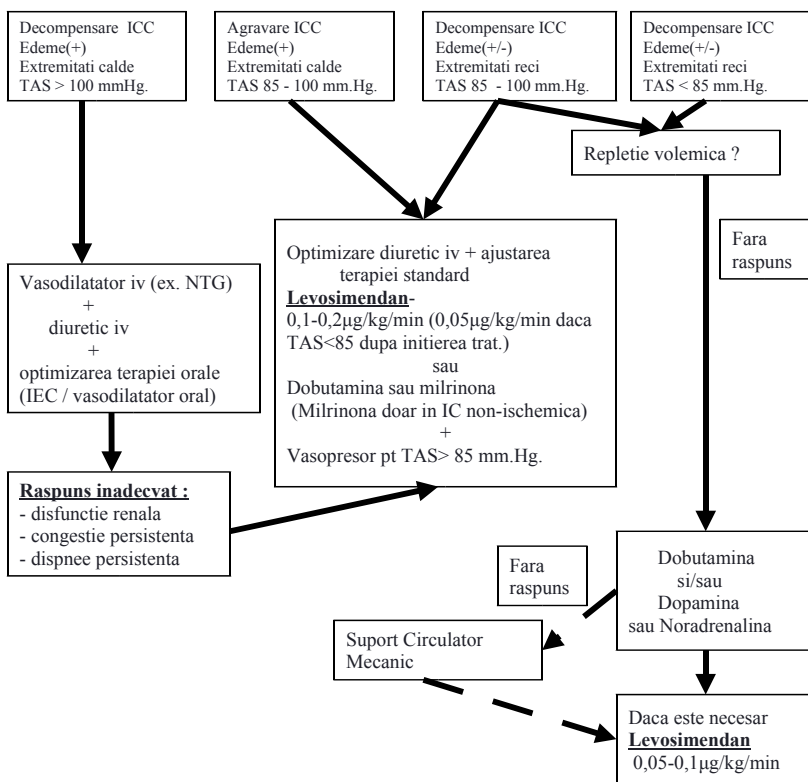
Se observa faptul ca, intre 2005 si 2008 inotropele au castigat un plus de nivel de evidenta in terapia ICA Ila B fata de Ila C in 2005).

Tot in nivel de evidenta au casitigat si IFDE, dar ei raman o optiune terapeutica inferioara (IIb B) dobutaminei sau levosimendanului.

O crestere a nivelului de evidenta s-a inregistrat in perioada respectiva si pentru dobutamina, care este situata de ghidul din 2008 pe aceeaasi pozitie cu levosimendanul (IIa B).

Desi intre 2005 si 2008 marile trialuri nu au dat un raspuns trasant in favoarea LSMD, chiar presedintele Grupului de Lucru pentru ICA, si unul dintre autorii Ghidurilor ESC/ESICM 2005, a propus in 2007, un ghid modificat de terapie al ICA, in care la pacientii cu indicatie de terapie cu inotrop pozitiva, LSMD devine drogul de prima intentie, detronand atat dobutamina cat si milrinona (25) (Figura 8).

Fig. 8



In concluzie:

1. ICA beneficiaza din anul 2005 de ghiduri la nivel european (ultimul in anul 2008) care trebuie cunoscute si aplicate.
 2. In diagnosticul corect si complet al ICA, atat dozarea peptidelor natriuretice, cat si explorarea echocardiografica reprezinta rutina si nu exceptia.
 3. Monitorizarea hemodinamica invaziva castiga teren la pacientul cu ICA severa, desi exista inca suficiente neclaritati sau „scapari” in algoritmiile de tratament ale ICA, care pot produce confuzie.
 4. Coronarografia este indicata in cazul ICA asociata fenomenelor de ischemie miocardica, iar revascularizatia (PCI/CABG) este o solutie perfect fezabila, deoarece reperfuzia coronariana amelioreaza prognosticul.
 5. Nu toti pacientii cu ICA au indicatie de terapie inotrop pozitiva.
 6. In IC cronica decompensata, terapia de electie este reprezentata de vasodilatatoare si diuretice de ansa, iar inotropenele sunt rezervate pacientilor cu hipotensiune si/sau de debit cardiac scazut cu hipoperfuzie.
 7. In edemul pulmonar: anxietatea si durerea se combat cu morfina, hipertensivii si normotensivii beneficiaza cel mai mult de vasodilatatoare, iar diureticele sunt cele mai utile la cei cu semne evidente de hipervolemie si/sau retentie lichidiana.
- Inotropenele sunt rezervate pacientilor cu hipotensiune si /sau de debit cardiac scazut cu hipoperfuzie, IOT + ventilatia mecanica sunt uneori indispensabile.
8. IC hipertensiva: vasodilatatoare si diuretice titrate atent.
 9. Socul cardiogen: terapia definitiva a acestuia este cea etiologica (de exemplu in IMA: PTCA cu stent sau by-pass chirurgical). Inicial pacientul poate beneficia de o tentativa de optimizare volemica (250ml/10min), dar necesita inotrop daca TAS ramane < 90mmHg, si ulterior: norepinefrina, IOT+ VM, contrapulsatie intra-aortica, daca hipotensiunea persista.
 10. IC dreapta: inotropenele sunt indicate pacientilor cu hipotensiune si/sau de debit cardiac scazut cu hipoperfuzie. Trebuie redusa deasemenea HTP.
 11. ICA si SCA: este dovedit ca reperfuzia precoce amelioreaza prognosticul, iar in lipsa posibilitatii PTCA sau chirurgiei, toti pacientii cu STEMI trebuie trombolizati cat mai repede. In socul cardiogen din SCA, cu sau fara complicatii mecanice, contrapulsatia trebuie instituita cat mai rapid.

Concluziile 6-11 reprezinta: Clasa de recomandare I, nivel de evidenta C

12. Pacientii cu ICA insotita de hipoperfuzie (hTA , disfunctie renala), cu sau fara congestie/edem pulmonar, si care nu au raspuns optim la diuretice si vasodilatatoare, au indicatie de inotrop.
13. Terapia cu inotrop pozitive amelioraza simptomatologia si hemodinamica fara a ameliora mortalitatea pe termen lung.
14. Levosimendanul este o alternativa inotropa cu mecanism unic de actiune si cu beneficii clinice si hemodinamice net superioare inotropelor clasice, dar mai avem nevoie de trialuri pentru a trage concluzii definitive asupra ameliorarii prognosticului pe termen lung.
15. Levosimendanul pare a fi avantajos mai ales la pacientul cu ischemie miocardica, stunning, acidoza sau sub tratament cu beta-blocante.
16. Exista studii care atesta eficacitatea noului inotrop si in terapia disfunctiilor cardiace de tip: soc septic si perioperator in chirurgia cardiaca.
17. Levosimendanul este singurul inotrop cunoscut, capabil, fara a creste Ca^{2+} intracelular, sa imbine urmatoarele efecte clinice:
 - scade presarcina, postsarcina, congestia pulmonara, frecventa cardiaca, MVO_2 , amelioreaza ischemia miocardica
 - creste fluxul coronarian, debitul cardiac, diureza

In acest fel levosimendanul mimeaza actiunea balonului de contrapulsatie intra-aortica (BCIA) si ar putea sa reprezinte un veritabil „contrapulsator farmacologic”.

BIBLIOGRAFIE

1. Guidelines on the diagnosis & treatment of acute heart failure : Eur.Heart.Journ. 2005 26:390-415.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and cronic heart failure 2008: Eur.Heart Journal 2008 (29) 2388-2442.
3. Zannard F Et al: EFICA study. Eur J Heart Fail 2006.
4. Fonarow GC, Corday E: ADHERE study in Heart fail Rev. 2004 9(3) 179-185.
5. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113:227-242.
6. Peter Andrews, Elie Azoulay, Massimo Antonelli, Year in review in intensive care medicine. 2005. *Intensive Care Med* (2006) 32:207-216.
7. Killip T III Et al : Am J Cardiol 1967 : 20 457-464.
8. Forrester JS Et al : Am J Cardiol. 1977 : 39 137-145.
9. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
10. Chen AA, Wood MJ, Krauser DG, Baggish AL, Tung R, Anwaruddin S, Picard MH, Januzzi JL. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006;27:839-845.
11. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation

- acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
12. Cleland JG, Abdellah AT, Khaleva O, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1070–1073.
 13. Masip J. Non-invasive ventilation. *Heart Fail Rev* 2007;12:119–124.
 14. Masip J, Roque M, Sanchez B, Fernandez R, Subirana M, Exposito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema.
 15. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with *acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis*. *Lancet* 2006;367.
 16. Hoffman JR, Reynolds S. Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed pre-hospital pulmonary edema. *Chest* 1987;92: 586–593.
 17. Lee G, DeMaria AN, Amsterdam EA, Realyvasquez F, Angel J, Morrison S, Mason DT. Comparative effects of morphine, meperidine and pentazocine on cardiocirculatory dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 1976;60:949–955.
 18. Cotter G, Metzko E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus highdose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;351:389–393. 225–226.
 19. Jhund PS, McMurray JJ, Davie AP. The acute vascular effects of frusemide in heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:9–13.
 20. Pivac N, Rumboldt Z, Sardelic S, Bagatin J, Polic S, Ljutic D, Naranca M, Capkun V. Diuretic effects of furosemide infusion versus bolus injection in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18:121–128.
 21. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319–1331.
 22. Elkayam U, Bitar F, Akhter MW, Khan S, Patrus S, Derakhshani M. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:227–241.
 23. Moazemi K, Chana JS, Willard AM, Kocheril AG. Intravenous vasodilator therapy in congestive heart failure. *Drugs Aging* 2003;20:485–508. Grimm W : *Herz* 2006 no.3 771–779.
 24. Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M. *Heart Fail Rev*. 2007;12: 149–156.
 25. Thackray S et al.: *Eur J Heart Fail* 2002, 4:515–529.
 26. Packer M: *N Engl J Med*: 1993, 329:201–202.
 27. Opasich C: *Eur J Heart Failure*. 2000;2:7–11.
 28. Stevenson LW.: *Fam Pract Recert*. 2000;22(12):51–58.
 29. David A. Kass and R. John Solaro: *Circulation* 2006 ; 113.
 30. O'Connor CM et al.: *Am.Heart J FIRST study* 1999 138.
 31. Follath F et al: *Lancet* , LIDO study 2002 : 360.
 32. Cuffe MS et al: (OPTIME-CHF) *JAMA* 2002 : 287.
 33. Packer M et al : The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1999.
 34. Than N.; *Cardiovasc Res* 1994; 28:1209–17.
 35. Stowe DF.; *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;27.
 36. Nakae Y, :*Anesth Analg* 2001; 93:846–52.
 37. Hajjar RJ.;*Circulation* : 2000; 101:1679–85.
 38. Tavernier B: *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:362.
 39. Leier CV, Binkley PF. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;41(3):207–224.
 40. McEvoy GK, editor. *AHFS Drug Inf*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1999.55 98–107.
 41. Perrone S, Kaplinsk: *Int J Cardiol* 2005 ,103.
 42. Figgitt DP et al: *Drugs* 2001,61.
 43. Haikala H: *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:1859–66.
 44. Sorsa T: *Eur J Pharmacol* 2004; 486:1–8.
 45. Gheorghiade M: *Am. J.Cardiol* 2005;96.
 46. Haikala H.; *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25:794–801.
 47. Sato S. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30:1115–28.
 48. McGough.: *Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:49–53.
 49. Lilleberg J. : *Eur Heart J* 1998; 19:660–8.
 50. Toller W: *Anesthesiology* 2006, 104.

51. Lilleberg J.; *Scand Cardiovasc J* 2004; 38:80–4.
52. Kopustinskiene DM.; *Eur J Pharmacol* 2001; 428:311–4.
53. Hasenfuss; *Circulation* 1998; 98:2141–7.
54. Pagel PS.; *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29:563–73.
55. Follath F.; (theLIDO study); *Lancet* 2002; 360:196–202.
56. Slawsky MT.; *Circulation* 2000; 102:2222–7.
57. Leather HA.; *Crit Care Med* 2003; 31:2339–43.
58. Ukkonen H.; *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 522–31.
59. Schwarte LA.; *Crit Care Med* 2005; 33:135–42.
60. Morelli A.; *Intensive Care Med* 2005; 31:638–44.
61. Sonntag S.; *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2177–82.
62. Kersten JR.; *Anesth Analg* 2000; 90:5–11.
63. Jamali IN. ; *AnesthAnalg* 1997; 85:23–9.
64. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:47G–58G.
65. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghide M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997–1003.
66. Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000;356:2112–2113.
67. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001;81:141–149.
68. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P, Kivikko M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883–1891.
69. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L. 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;40:1248–1258.
70. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006;8:105–110.
71. Barratt-Boyes BG, Wood EH (1957) The oxygen saturation of blood in the venae cavae, right-heart chambers, and pulmonary vessels of healthy subjects. *I Lab Clin Med* 50:93-106.
72. Madsen P, Iversen H, Secher NH (1993) Central venous oxygen saturation during hypovolemic shock in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 53:67-72.
73. Suter PM, Lindauer 1M, Fairley HB, Schlobohm RM (1975) Errors in data derived from pulmonary artery blood gas values. *Crit Care Med* 3:175-181 1.
74. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N, Gotthgen IH, Larsen VH (1995) Oxygen status of arterial and mixed venous blood. *Crit Care Med* 23:1284-1293.