

AKUTT HJERTESVIKT OG KARDIOGENT SJOKK

En oversikt med vekt på nye momenter knyttet til patofysiologi og behandling

Geir Øystein Andersen, Hjertemedisinsk intensiv og overvåkning, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Innledning og definisjon

Akutt hjertesvikt («acute heart failure», AHF) defineres som et klinisk syndrom med akutt innsettende, typiske symptomer og funn (se nedenfor under Klinikk og diagnostikk), forårsaket av strukturell eller funksjonell hjertesykdom (1). Sviktende funksjon kan være relatert til systolisk eller diastolisk dysfunksjon, rytmeforstyrrelser eller misforhold mellom hjertets fylning og pumpe-motstand (*preload/afterload mismatch*). Ofte er tilstanden karakterisert ved forverring av kroniske hjertesviktsymptomer som krever intensivt behandling og sykehusinnleggelse (2) eller tilstanden oppfattes som nyoppstått (*de novo*) hjertesvikt. En rekke tilstander kan utløse et relativt likt symptom-bilde bestående av varierende grad av hemodynamisk og respiratorisk påvirkning. I motsetning til behandling av kronisk hjertesvikt er AHF-behandling i liten grad basert på randomiserte, kontrollerte studier, men i stor grad på ekspert-konsensus og lav evidensgrad for gjeldende anbefalinger (1). I tråd med få gjennombrudd i behandling av AHF har prognosen i liten grad bedret seg de siste to tiår, og tilstanden er forbundet med høy dødelighet. Utredning og behandling innebærer derfor en stor utfordring for medisinsk personell på grunn av den ofte dramatiske klinikken, ukjent etiologi og manglende evidens for valg av behandling.

Klassifisering og patofysiologi

Forskjellige fenotyper av pasienter med akutt eller kronisk hjertesvikt er forsøkt kartlagt basert på en kombinasjon av patofysiologisk forståelse av utløsende årsak og klassifisering basert på demografi,

hjertesviktetiologi, hemodynamisk profil og komorbiditet (2). Definisjonen brukt i innledningen er en forenkling av kompleksiteten i tilgrunnleggende mekanismer, men er likevel en nyttig klinisk tilnærming til diagnostikk og behandling.

Klassifisering

Hjertesvikt klassifiseres vanligvis etter venstre ventrikkels ejectivesfraksjon (EF) selv om klassifiseringen er mindre nyttig hos pasienter med AHF. AHF kan opptre både ved bevart (HFpEF) og redusert EF (HFrEF). HFrEF defineres ut fra en EF < 40 %. Pasienter med «*de novo*» hjertesvikt som følge av store hjerteinfarkt vil kunne ha betydelig systolisk dysfunksjon, men fortsatt EF > 40 % i akutt fasen. Eksempel på dette fant vi i en studie på pasienter med store hjerteinfarkt som utviklet AHF i forløpet. Til tross for infarktstørrelse på hele 42 % av venstre ventrikkels masse var EF i akuttfasen på 41,5 % (58). En finner ofte betydelig redusert EF først etter uker med remodelering og dilatasjon.

Mange forslag til klassifisering av pasienter med AHF er foreslått (3). En vanlig inndeling har vært variasjoner over følgende kategorier: dekompensert kronisk hjertesvikt, lungeødem (med og uten hypertensjon), kardiogent sjokk og dominerende høyresidig hjertesvikt (3-5). Men slike inndelinger er ofte av liten nytte i klinisk praksis. I de europeiske retningslinjer fra 2016 brukes en enkel inndeling basert på klinisk profil med vurdering av grad av stuvning og grad av hypoperfusjon (figur 1) samt inndeling basert på etiologi/utløsende årsak (1).

De fleste pasientene har bevart (90-140 mm Hg) eller forhøyet (>140 mm

Hg) systolisk blodtrykk ved innkomst. Bare ca. 5-8 % har systolisk blodtrykk < 90 mm Hg som defineres som kardiogent sjokk (3, 6) selv om høyere forekomst har vært rapportert i enkelte registre (7). Den vanligste utløsende årsak for AHF er akutt koronarsyndrom, og koronarsykdom er til grunnleggende årsak hos ca. 60 %. Deretter følger hypertensiv krise, arytmier, mekaniske årsaker (vanligst er akutte klaffefeil) samt lungeembolisme (1). I tillegg til de nevnte årsaker kan en se AHF utløst av myokarditter.

Den typiske pasient med *de novo* hjertesvikt er en pasient med akutt hjerteinfarkt med påfølgende sviktende systolisk funksjon, økte fyllingstrykk og symptomer i form av lungestuvning og varierende grad av sirkulatorisk påvirkning. Andre, mindre hyppige eksempler er pasienter med myokarditt, takotsubokardiomyopati eller akutte klaffefeil. Hypertensivt lungeødem er eksempel på hjertesvikt forårsaket av diastolisk dysfunksjon.

Patofysiologi

I mindre grad enn tidligere sees innleggelser for dekompensert kronisk hjertesvikt som følge av væskeoverskudd og perifere ødemer, og den tradisjonelle forklaring med volumoverskudd med påfølgende stuvning og symptomer er i stor grad blitt utfordret (8). Disse pasientene er ikke nødvendigvis

volumbelastet selv om de har lungestuvning. I stedet foreligger ofte redistribusjon av væske, venøs stuvning og endotel-dysfunksjon (9, 10). Fokus har i de senere år blitt satt på følgende faktorer (2, 10):

Endotel-dysfunksjon med redusert NO-mediert vasodilatasjon, med påfølgende økning i karmotstand og *preload/afterload mismatch*.

Nevrohormonell aktivering og inflammasjon med høye nivåer i plasma av renin, aldosteron, noradrenalin, endotelin-1 og interleukin-6 er vist hos pasienter med AHF og er assosiert med forverret prognose (2, 8, 9, 11).

Venøs stuvning med dominerende høyresidig svikt med påfølgende økt venetrykk og skade av lever, tarm og nyrer i tillegg til de mer tradisjonelle kliniske funn med deklive ødemer, ascites og halsvenestuvning (12). Vasokonstriksjon i splanknikus som følge av økt sympatikusaktivering med påfølgende redistribusjon av væske inn i effektivt sirkulerende blodvolum kan blant annet trigges av hypoksi (2, 13). Fare for nysesvikt hos pasienter innlagt for AHF er assosiert med sentralt venetrykk (CVP) (14), og det er viktig å være klar over at organskade ved AHF som følge av stuvning er mer vanlig enn skade forårsaket av hypoperfusjon (12).

Klinisk vurdering av hemodynamikk og respirasjon	Stuvning (-)	Stuvning (+) Lungestuvning, perifere ødemer, halsvenestuvning, ascites
Hypoperfusjon (-)	Varm og tørr	Varm og våt
Hypoperfusjon (+) Kalde ekstremiteter, somnolens, forvirring, oliguri, økende kreatinin og laktat.	Kald og tørr	Kald og våt

Figur 1. Klinisk vurdering av pasienter med akutt hjertesvikt basert på vurdering av stuvning og grad av organhypoperfusjon (adaptert fra ESC sine retningslinjer fra 2016 (1)).

Myokardskade og remodelering. Myokardskade er sentralt hos pasienter med ulik grad av AHF, og forhøyede troponinverdier sees hos de aller fleste AHF-pasienter, også uten påvisbar iskemi (2, 15). Myokardskaden skyldes sannsynligvis en kombinasjon av neurohormonell aktivering, inflammasjon, oksidativt stress, endret kalsiumhåndtering på cellulært nivå og *preload/afterload mismatch*. Hypotesen om betydningen av myokardskade på overlevelse ved hjertesvikt har ligget til grunn for nyere intervensjonsstudier, men med skuffende resultater (16, 17).

Prognose

Akutt hjertesvikt er i dag en mer alvorlig tilstand enn akutt hjerteinfarkt. Mortaliteten var på 13 % etter 3 måneder i et stort europeisk register (Euro Heart Failure Survey II) (3), og halvparten ble re-innlagt i løpet av 6 måneder. Etter ett år var mortaliteten på ca. 25 % (18). Tilsvarende fant en sykehusmortalitet på 12 % i ALARM-HF, en undersøkelse utført i 9 land på 4953 pasienter med AHF (7). Prognosen er svært forskjellig for de ulike tilstander og er særlig relatert til systolisk blodtrykk ved innkomst. Pasienter med hypertensiv hjertesvikt har best prognose (18), mens hypotensjon er forbundet med dårlig prognose, særlig når det samtidig foreligger organhypoperfusjon. Kardiogent sjokk har fortsatt en sykehus- og ett års mortalitet på hhv. 40 % og 50 % (6, 18). Prognosen for denne tilstanden har mao. vært tilnærmet uendret de siste 20 årene (19) til tross for en drastisk bedring i prognosen ved akutt hjerteinfarkt og til dels ved kronisk hjertesvikt.

Klinikk og diagnostikk

Kardiologer oppfordres til å engasjere seg i mottak av ustabile pasienter. Rask vurdering av erfaren kardiolog, med klinisk undersøkelse og orienterende ekkokardiografi eller ekkokardiografi med håndholdt apparat (Vscan) i akuttmottaket er avgjørende for triagering, valg av behandling og diagnostikk av underliggende årsak. Hjertesvikt er årsak til mer enn halvparten av innleggelser for dyspné, og hjertesvikt som årsak til kritisk syk pasient blir ofte oversett ved vanlig klinisk undersøkelse (20). Leger med

ekkokompetanse bør derfor være tilgjengelig hele døgnet i sykehus som mottar denne type pasienter. Ekkokardiografi gir mulighet for påvisning av tamponade, dilatert høyre ventrikel, svekket venstre ventrikelfunksjon, større klaffefeil, vegetasjoner, intrakardiale oppfyllinger og estimering av fylningstrykk (21). Samtidig vurdering av lungestuvning og pleuravæske ved bruk av ultralydproben anbefales. Bruk av ekko og lungeultralyd i vurdering av pasienter med AHF er meget utførlig beskrevet i et konsensdokument fra en AHF-arbeidsgruppe i European Society of Cardiology (ESC) (20).

Pasientene innkommer vanligvis med ulike grader av dyspné, hemodynamisk instabilitet og arytmier. Pasientene kan inndeles i 4 grupper ut fra en klinisk vurdering av grad av lungestuvning og sviktende vevsperfusjon (figur 1) (1, 22).

Stabile pasienter er godt sirkulert uten lungestuvning. Den største gruppen av pasienter har varierende grad av *lungestuvning/ødem*, med eller uten hypertensjon. Pasienter med *lavt minuttvolum og redusert organperfusjon* har ofte ubesværet respirasjon, er preget av hypotensjon, kalde ekstremiteter, oliguri, forstørret lever, ascites, uro, forvirring og økende blodverdier av kreatinin, kalium, leverenzymmer og laktat. Det kan være en glidende overgang mot kardiogent sjokk. Ofte er dette pasienter med dekompensert kronisk hjertesvikt eller pasienter med dominerende høyre ventrikelsvikt. Høyre ventrikelsvikt bidrar til at pasienten ikke utvikler lungestuvning.

Pasienter i *kardiogent sjokk* har en kombinasjon av lungestuvning og redusert organperfusjon. Kardiogent sjokk er definert som redusert hjertermittelvolum og funn forenlig med vevshypoksi til tross for adekvat intravaskulært volum. En klinisk definisjon er systolisk blodtrykk < 90 mm Hg i 1 time som ikke responderer på volumterapi og er sekundært til sviktende myokardfunksjon. Hvis invasive målinger er tilgjengelige, indikerer indeksert hjertermittelvolum < 1,8 l/min/m² uten inotrope medikamenter eller 2,0-2,2 l/min/m² med inotrope medikamenter og innkilt lungekapillærtrykk > 18 mm Hg kardiogent sjokk (23).

Vurdering av respirasjon/lungestuvning er som regel relativt enkelt ved hjelp av klinikk, røntgen thorax, oksygenmetning

og ev. lungeultralød, mens vurdering av sirkulasjon og hypoperfusjon av organer kan være vanskelig. Ofte oppfattes hypertensive lungeødempasienter som kritisk syke, mens pasienter med redusert organperfusjon, men tørre lunger, ofte oversees, til tross for langt mer alvorlig prognose og komplisert behandling.

Blodprøver inkluderer hemoglobin, elektrolytter, kreatinin, CRP, troponin, leverenzymene og BNP/pro-BNP. BNP/pro-BNP har høy sensitivitet og høy negativ prediktiv verdi, mens en moderat forhøyet verdi er relativt uspesifikk og skiller dårlig mellom ulike årsaker til respirasjonssvikt (1). Stigning i levertransaminaser (ALAT, ASAT) hos pasienter i kardiogent sjokk er vanligvis uttrykk for levercellenekrose som følge av hypoperfusjon, mens økning i gallestaseparametre (ALP) er assosiert med venestuvning og høyresidig hjertesvikt (24).

Monitorering

Alle pasienter med AHF må ha overvåkning av hjerterytme og tegn til iskemi ved hjelp av kontinuerlig EKG samt pulsoksymeter til vurdering av oksygenmetning. *Pasienter i kardiogent sjokk* bør ha arteriekran for måling av arteriell blodgass og invasivt blodtrykk og en bør vurdere å legge CVK eller et lungearteriekateter for måling av sentralvenøs oksygenmetning (ScvO₂ og SvO₂) (22). Sentralvenøs oksygenmetning reflekterer grad av ekstraksjon i vevet og kroppens totale oksygenreserve (25). Forutsatt normalt arterielt oksygeninnhold og hemoglobin reflekterer dette organperfusjon og dermed indirekte hjertets minuttvolum. En blandet sentralvenøs oksygenmetning < 60-65 % fra lungearteriekateter eller < 65-70 % fra CVK er vanligvis uttrykk for lavt minuttvolum og vevshypoperfusjon. Ved behov, og ut fra lokal kompetanse, vurderes invasiv (lungearteriekateter/Swan-Ganz) eller semi-invasiv monitorering. Bruk av lungearteriekateter er stadig diskutert. Ved regelmessig bruk av erfarent personell kan dette gi nyttig informasjon, men det har ikke vært mulig å vise at slik monitorering bedrer prognosen (26, 27). Behovet for lungearteriekateter er særlig tilstede når en ønsker vurdering av lungekarmotstand eller der en mistenker shunter.

Mini- eller semi-invasiv monitorering består av pulsølgeanalyse og (vanligvis) kalibrering ved hjelp av transpulmonal termodilusjonsteknikk. Pulsølgeanalyse baserer seg på at pulsølgen er proporsjonal med slagvolumet. Eksempler på slik analyse er bruk av PICCO-kateter som legges i femoralisarterien. Transpulmonal termodilusjonsteknikk er mer robust enn dynamisk måling av minuttvolum med pulsølgeanalyse. Pulsølgeanalyse kan ikke brukes hos pasienter med mekanisk sirkulasjonsstøtte eller større aortaklaffefeil. Alle teknikker brukt til å estimere hjertets minuttvolum (inkl. ekko, Swan-Ganz-kateter, PICCO og FLoTrac) har feilkilder som begrenser bruk ved ulike tilstander. Det bemerkes at det ikke foreligger dokumentasjon for at ulike former for monitorering av hemodynamiske parametre bedrer overlevelsen. Det gjelder både lungearteriekateter, måling av CVP og ScvO₂ samt pulsølgeanalyse.

Behandling

Initial stabilisering av respirasjon og sirkulasjon

Ved alvorlig hjertesvikt påbegynnes behandlingen i akuttmottaket med umiddelbar evaluering og stabilisering av respirasjon og sirkulasjon. Med støtte i de siste europeiske retningslinjene anbefales at en tar i mot pasienter med AHF på samme måten som STEMI-pasienter, med etablerte, erfarne team i mottak. Etter initial stabilisering av sirkulasjon og respirasjon vurderes behov for umiddelbar koronar angiografi (EKG med mistanke om STEMI) eller overføring til sykehus med dette tilgjengelig samt behov for overflytting til hjerteovervåking/intensivavdeling.

Dersom det foreligger et kardiogent sjokk som følge av et akutt koronarsyndrom, skal pasienten umiddelbart vurderes for overflytting til et invasivt senter dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner (se avsnitt om kardiogent sjokk). Overflytting til invasivt senter for vurdering av mekanisk sirkulasjonsstøtte, f. eks. ved mekaniske komplikasjoner eller myokarditt hos unge pasienter, gjøres individuelt etter konferering. Etter stabilisering følger diagnostikk og behandling av utløsende årsak. Følgende kriterier for overflytting til intensivavdeling

er listet opp i ESC sine retningslinjer (1): Respirasjonssvikt med bruk av aksessorisk muskulatur og respirasjonsfrekvens $> 25/\text{min}$, oksygenmetning $\leq 90\%$ til tross for O_2 -tilførsel eller behov for intubasjon, hjerdefrekvens ≤ 40 eller > 130 , tegn på hypoperfusjon eller hypotensjon med systolisk blodtrykk ≤ 90 mm Hg.

Pasienter med respirasjonssvikt:

Stabiliseres med oksygen ved hypoksemi ($\text{SaO}_2 \leq 90\%$) og non-invasiv positiv overtrykksventilering (CPAP eller BiPAP) ved behov. Det er ikke vist at bruk av CPAP eller BiPAP bedrer overlevelsen i forhold til vanlig oksygentilførsel, men en har påvist raskere symptomlindring og bedring av blodgasser i randomiserte studier (28). Tidlig intubasjon vurderes ved respirasjonssvikt ($\text{PaO}_2 < 8,0$ kPa, $\text{PaCO}_2 > 6,65$ kPa, $\text{pH} < 7,35$) og manglende effekt av non-invasiv ventilering (1).

Pasienter med sviktende

sirkulasjon: Generelt er vasodilatasjon regnet for å være gunstig, en bør vurdere volumstatus og unngå store doser diuretika (se avsnitt under). Forsøk alltid væsketøt før en ev. starter med vasopressor/inotropi. Unngå iatrogen sjokk! En opplever ikke sjeldent at pasienter forverres av behandlingen. Typisk eksempel er pasient med raskt atrieflimmer som vippes over i et kardiogent sjokk fordi en ikke har vært klar over at pasienten har utviklet kardiomyopati med lavt slagvolum, og brått frekvensfall medfører betydelig fall i hjertets minuttvolum som har vært avhengig av frekvensen. Bruk av betablokker og særlig verapamil intravenøst må unngås dersom en er usikker på venstre ventrikkelfunksjonen. Frekvenskontroll må oppnås over tid med amiodaron, ev. i kombinasjon med digoksin, ved lavt blodtrykk og sviktende venstre ventrikkelfunksjon.

Behandling av utløsende årsak

Etter initial stabilisering endres fokus mot behandling av utløsende årsak: *Revaskularisering* der det foreligger iskemisk årsak. *Konvertering* av takyarytmier, ev. forsiktig frekvenskontroll med amiodaron ved atrieflimmer. *Blodtrykksenkning* med nitroglyserin/nitroprussid ved hypertensivt lungeødem. *Temporær pacing* / β -stimulering/ekstern pacing ved bradykardi/blokk. *Akutt kirurgi* ved mekaniske komplikasjoner som papillemuskulruptur, mitralprolaps, ventrik-

kelseptumruptur, myksom eller aortadissekasjon. Behandle *andre utløsende årsaker* som sepsis, anemi, lungeembolisme, tyrotoksikose, intoksikasjoner etc.

Medikamentell behandling

Oppsummert er det ingen medikamentell behandling av AHF og kardiogent sjokk som har vist effekt på overlevelse. Kun tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin har klasse 1A-anbefaling (1). Nye behandlingsprinsipper har ofte vist effekt på overlevelse i mindre studier med symptomer eller hemodynamiske parametere som primært endepunkt. Eksempler på dette er natriuretiske peptider (nesiritid og ularitid), levosimendan og serelaxin (29-31). Så gjenstas studiene med adekvat størrelsesberegning og med mortalitet som primært endepunkt, uten at en finner effekt (ASCEND-HF, TRUE-HF, SURVIVE, RELAX-AHF-2, se tabell 1) (32-34). Dette har medført at en har stilt spørsmål ved selve hypotesen, at medikamenter som har hemodynamisk gunstige effekter i form av reduserte fylningstrykk, økning i minuttvolum og redusert perifer motstand vil bedre pasientens prognose (32). Et studiedesign hvor en tenker seg at 24-48 timers intervensjon på noe som i stor grad er en akutt hendelse i forløpet av en kronisk lidelse skulle kunne medføre effekter på overlevelse et halvt år senere, er kanskje i utgangspunktet feil (35).

Diuretika, volumterapi og ultrafiltrasjon

Initial stratifisering (figur 1) er viktig for valg av terapi. Volumtilførsel er første tiltak hos pasienter med hypotensjon og organ-hypoperfusjon. Tilførsel av 200 ml natriumklorid eller Ringer skal alltid forsøkes før kardiogent sjokk-diagnosen stilles. Pasienter med svekket venstre ventrikel og lungestuvning vil neppe respondere på volum, men *pre-load*-senking med diuretika. Pasienter med dominerende høyre ventrikkelsvikt uten stuvning vil kunne respondere på forsiktig tilførsel av væske. Diuretika er fortsatt en sentral del av behandling av pasienter med venøs stuvning. Høye doser diuretika hos pasienter med AHF er forbundet med ugunstig nevrohormonell aktivering. Registerdata har antydnet at høye doser er forbundet med økt dødelighet, forlenget sykehusopphold og forverring av nyresvikt (45, 46). Dette

Tabell 1. Oversikt over sentrale randomiserte, medikamentstudier på pasienter med akutt hjertesvikt.

Akronym/år	Virkestoff	Virkningsprinsipp	Funn	Antall	Ref.
VA-study 1982	Nitroprussid	NO-frigjøring	Ingen forskjell i dødelighet	812	(36)
OPTIME-CHF 2002	Milrinon	Fosfodiesterase (PDE)-hemmer	Ingen effekt på re-hospitalisering eller 60-dagers mortalitet	951	(37)
SURVIVE 2007	Levosimendan	Kalsiumsensitizer/PDE-hemmer	Ingen effekt på 180-dagers mortalitet	1327	(33)
VERITAS 2007	Tezosentan	Endotelinreseptor-antagonist	Ingen effekt på død eller forverring av HF etter 7 dager	1435	(38)
TRIUMPH 2007	Tilarginin	NO-syntase (NOS)-hemmer	Ingen effekt på 30-dagers mortalitet	398	(39)
PROTECT 2010 (pasienter i kardiogent sjokk)	Rolofyllin	Adenosin A ₁ -reseptorantagonist	Ingen effekt på symptomer dag 7, død eller rehospitalisering for hjerte- eller nyresvikt etter 60 dager	2033	(40)
DOSE 2011	Furosemid	Slyngediuretika	Ingen effekt på symptomer eller kreatinin etter 72 timer eller død/ rehospitalisering etter 60 dager	616	(41)
ASCEND-HF 2011	Nesiritid	Natriuretisk peptid	Ingen effekt på 20-dagers mortalitet eller rehospitalisering	7141	(42)
TRUE-AHF 2017	Ularitid	Urodilatin - natriuretisk peptid	Ingen effekt på symptombedring eller mortalitet etter 15 mnd.	2157	(43)
RELAX-AHF-2017	Serelaxin	Humant relaxin-2 (vasoaktivt peptid)	Ingen effekt på kardiovaskulær død etter 180 dager eller forverret hjertesvikt på dag 5	6600	(32)
BLAST-AHF 2017	TRV027	Angiotensin II type 1-reseptorblokker	Ingen effekt på symptomer, død eller rehospitalisering etter 30 dager	621	(44)

har ikke blitt verifisert i kontrollerte studier. Pasienter med AHF ble i DOSE-studien randomisert til 4 grupper hvor en sammenlignet intermitterende bolusdose med furosemid mot kontinuerlig infusjon, og høy dose mot lav dose furosemid (41). Det var ca. 150 pasienter i hver gruppe, og det var ingen signifikante forskjeller verken i symptombedring eller endring av kreatinin etter 72 timer, heller ikke i død/rehospitalisering etter 60 dager. Førstevalg i behandlingen av pasienter med stuvning er furosemid eller bumetanid gitt intravenøst. Slyngediuretika gir endotelavhengig (NO-mediert) venedilatasjon uten effekt på arterioler (47). Bolusdoser gir rask reduksjon av *preload* via venedilatasjon, den diuretiske effekten kommer senere. Det er derfor fornuftig praksis å kombinere lave doser diuretika med vasodilatasjon. Ved resistente ødemer vil en kombinasjon med slyngediuretika og lav-dosert tiazid, ev. en aldosteronantagonist, kunne være effektivt.

Ultrafiltrasjon som alternativ strategi til diuretika i behandling av volumoverskudd hos pasienter med AHF og nedsatt nyrefunksjon, ble senest utprøvd i CARESS-studien. Ultrafiltrasjon kom dårligere ut enn opptrapping av diuretika mhp. bivariat endepunkt bestående av endring i kreatinin og kroppsvekt etter 96 timer (48). Det var også flere uønskede hendelser i gruppen som ble randomisert til ultrafiltrasjon, og ESC sine retningslinjer anbefaler kun ultrafiltrasjon til AHF-pasienter som ikke responderer på diuretikabasert behandling (1).

Vasodilaterende medikamenter

Vasodilatasjon står sentralt i behandling av AHF og i særlig grad hypertensivt lungeødem. I en mye sitert studie av pasienter med lungeødem og oksygenmetning < 90% ble pasienter randomisert til lavdosert diuretika i kombinasjon med høye doser nitrater eller høydosert diuretika og lave doser nitrater (49). Studien viste raskere bedring

i oksygenmetning og mindre behov for intubasjon i gruppen behandlet med høye doser nitrater. Det har vært gjennomført en rekke studier med ulike vasodilaterende prinsipper med mål om å redusere dødelighet, uten at en har lyktes (50). Eksemplene er mange, og et utvalg er presentert i tabell 1. Til tross for manglende effekt på overlevelse er fortsatt vasodilatasjon første valg i behandling av AHF med normalt eller høyt blodtrykk, vanligvis i kombinasjon med diuretika (1, 50). Særlig vil hypertensivt lungeødem respondere godt på nitrater, og en vil i større grad unngå hypovolemi som ofte følger bruk av høye doser diuretika. Vasodilatasjon med varierende effekt på *preload* og *afterload* (se neste avsnitt) vil gi rask symptombedring og er vanligvis trygge å bruke så lenge en unngår hypotensive episoder som er forbundet med økt dødelighet.

Hos pasienter i kardiogent sjokk har en testet ut hypotesen om at systemisk inflammasjon medfører uønsket vasodilatasjon som følge av NO-frigjøring, som igjen kan hemmes med en NO-syntasehemmer (tilarginin). Heller ikke i denne studien fant en effekt av intervensjonen (tabell 1) (39).

Nitroglyserin og nitroprussid

Førstevalg ved ønske om vasodilatasjon er fortsatt de tradisjonelle nitraterne (51). I Norge foretrekkes nitroglyserin og nitroprussid til intravenøst bruk. Studier på nitroglyserin og andre nitrater ved AHF er få og av lav kvalitet. Disse ble oppsummert i en Cochrane-gjennomgang uten at en fant sikre holdepunkter for effekt, verken på symptomer eller overlevelse (52). Nitroglyserin gir primært venedilatasjon i lave doser og arterioledilatasjon i høyere doser. Nitroprussid gir en mer balansert arteriole- og venedilatasjon med kraftigere reduksjon i *afterload*. Arterioledilatasjon kan teoretisk føre til «coronary stealing», og en har tradisjonelt vært tilbakeholden med bruk under pågående iskemi. Små sammenlignende studier viste at nitroprussid i motsetning til nitroglyserin forverret iskemi (53). I en placebokontrollert studie fra 1982 på 812 pasienter med akutt hjerteinfarkt og høye fylningstrykk fant en ingen forskjell i mortalitet, men det var en trend mot økt mortalitet hos pasienter der behandlingen ble startet tidlig, < 9 timer etter smerte-

debut, motsatt ved senere oppstart (36). Det er begrenset informasjon fra en slik studie utført fra tiden før revaskularisering ble innført. Egen erfaring med nitroprussid i behandlingen av pasienter med AHF er gode; mange pasienter har kontraktile reserve og bedrer sitt slagvolum når *afterload* senkes. Dette ble vist i en studie på pasienter med høygradig aortastenose og betydelig svekket venstre ventrikkel, hvor nitroprussid økte indeksert minuttvolum betydelig uten bivirkninger (54). Nitroprussid kan føre til opphopning av cyanid og thiocyanatmetabolitter. Fare for cyanidtoksicitet er doseavhengig, mens opphopning av thiocyanatmetabolitter er relatert til langvarig bruk og redusert nyrefunksjon. Ved moderate doser og korttidsbruk er dette sjelden noe problem. Cyanidintoksikasjon kan vise seg som venøs hyperoksemi (følg SvO₂) og laktacidose (arteriell blodgass). Thiocyanat kan monitoreres ved behov hos pasienter på langvarig infusjon med redusert nyrefunksjon.

Vasopressor/inotrope medikamenter

Ingen medikamenter i denne gruppen er vist å bedre overlevelse ved AHF. Volumterapi og forsøk på vasodilatasjon bør vurderes før oppstart med inotrope medikamenter.

Katekolaminer (dobutamin, dopamin, adrenalin, noradrenalin) medierer inotrope effekter via β -adrenerg reseptor (AR)-stimulering med økning i cAMP og intracellulært kalsium. Dette øker oksygenforbruket og risiko for arytmier og er særlig ugunstig under pågående iskemi. I sviktende hjerter er det også et betydelig bidrag til den inotrope responsen via α_1 -AR-stimulering (55). Den største forskjellen mellom adrenalin og noradrenalin er ulik potens for β_2 -reseptoren. Direkte β_1 -effekter i hjertet av noradrenalinstimulering motvirkes dels av økt vagusaktivitet og dels av den kraftige vasokonstriksjonen som følge av α_1 -AR-stimulering i karveggen. Dobutamin virker hovedsakelig via β -AR-stimulering og gir enten økning i blodtrykk via økning i minuttvolum eller fall i blodtrykk via β_2 -stimulering i kar. Dopamin i lave doser gir en inotrop effekt via β_1 -stimulering, mens høyere doser gir blodtrykksøkning via α_1 -stimulering. Adrenalin er en balansert α_1 - og β -AR-agonist. Levosimendan

medierer inotrop effekt dels via økt kalsium sensitivering (56), men cAMP-økning via fosfodiesterase-III (PDE-III)-hemming ser ut til å være viktigere enn tidligere antatt (57). Vasodilasjon skyldes åpning av ATP-avhengige kaliumkanaler i glatt muskulatur (56). Katekolaminer har svært kort halveringstid, og effekten er raskt reverserbar, mens levosimendan har aktive metabolitter med svært lang halveringstid. Vi viste i en placebokontrollert studie på pasienter med STEMI komplisert med symptomatisk hjertesvikt at levosimendan bedret venstre ventrikkels veggbevegelse (*wall motion-skår indeks*) bedømt med ekkokardiografi og at medikamentet, gitt etter studieprotokoll, var trygt å bruke også hos pasienter i kardiogent sjokk (58, 59).

Retningslinjer og egen erfaring tilsier at en bør velge dobutamin eller levosimendan ved behov for inotropi og noradrenalin som vasopressor (1, 23, 60).

Medikamenter med inotrop effekt og dominerende vasodilasjon

Det er viktig at pasientene er godt fylt før oppstart for å unngå hypotensjon. Aktuelle medikamenter i Norge er dobutamin og levosimendan. Dobutamin doseres i lavest mulig dose (2,5-10 µg/kg/min), følg hjertefrekvens. Levosimendan skal gis uten bolusdose, og standard infusjon er 0,1 µg/kg/min. Ved f.eks. nyresvikt eller hypotensjon kan en ev. starte med 0,05 µg/kg/min for deretter å øke dosen. Det er ikke vist sikker forskjell i mortalitet i sammenlignende studier mellom dobutamin og levosimendan (1, 22, 23, 33). Levosimendan medførte økt overlevelse sammenlignet med PDE-III-hemmeren enoximone i en liten studie på pasienter i kardiogent sjokk (59, 61). Levosimendan anbefales i europeiske retningslinjer til pasienter som er β-blokkert som vil ha redusert effekt av dobutamin (1).

Medikamenter med inotrop effekt og dominerende vasokonstriksjon

CardShock-studien inkluderte prospektivt 219 pasienter med kardiogent sjokk og viste at bruk av adrenalin, også etter justering for mulige forskjeller, var assosiert med økt 90 dagers mortalitet og grad av organskade (62). Adrenalin er vist å være assosiert med arytmier, redusert splanknikus-flow

og forhøyet laktat. Selv om CardShock-studien ikke var randomisert, er det samme vist i flere studier, og adrenalin anbefales ikke brukt ved kardiogent sjokk (23, 62). Noradrenalin ble sammenlignet med dopamin i behandling av sjokk generelt i SOAP II-studien (63). Det var ingen forskjeller i mortalitet i studien, men dopamin ga økt frekvens av arytmier, og i en subgruppeanalyse på pasienter i kardiogent sjokk var det økt overlevelse i noradrenalingruppen. Selv om det er stilt metodologiske spørsmål ved denne analysen, anbefaler en i dag i de europeiske retningslinjer at noradrenalin brukes fremfor dopamin (1, 60), mens de amerikanske retningslinjene er mindre tydelige, men fremholder noradrenalin som førstevalg (22). Det bemerkes at startdosen av noradrenalin angitt i ESC retningslinjer av uforståelige grunner er 10 ganger høyere enn hva vi bruker i klinisk praksis. Vi starter med 0,02 µg/kg/min, mens ESC anbefaler 0,2 µg/kg/min (1). De amerikanske (AHA) retningslinjer anbefaler en startdose på 0,05 µg/kg/min (22). Faren for uønsket vasokonstriksjon av mikrosirkulasjonen, inkludert koronarsirkulasjonen, er klart til stede ved bruk av høye doser noradrenalin.

Kardiale effekter av anestesimedikamenter/sedativa

Ved behov for sedasjon hos pasienter med AHF er det viktig å være klar over effekter på hjerte og sirkulasjon. Ved lungeødem er morfin regnet som et godt valg pga. sedasjonseffekten samt venedilatasjon med redusert *preload* som fører til reduserte fylningstrykk i ventriklene. Registerstudier har imidlertid antydnet at morfin er assosiert med forverret prognose ved dekompenst AHF, men dette er omdiskutert og ikke bekreftet i randomiserte studier. Hos pasienter som er avhengig av *preload*, vil morfin kunne ha uheldige effekter på lik linje med nitrater.

Ved behov for dyp anestesi hos mekanisk ventilerte pasienter velges vanligvis fentanyl i kombinasjon med propofol eller midazolam. Propofol virker mer vasodilaterende enn midazolam og kan ha kardiodepressive effekter med påfølgende hypotensjon slik at midazolam foretrekkes hos hypotensive pasienter og pasienter i kardiogent sjokk (1). Fordelen med propo-

fol er mye kortere halveringstid. Vær også oppmerksom på den økende bruken av deksmedetomidin (Dexdor®) i intensivavdelinger. Medikamentet brukes til sedasjon av pasienter hvor en vil unngå for dyp sedasjon med respirasjonsdepresjon eller ved avvenning av respiratorpasienter. Det er også holddepunkter for at medikamentet er effektivt i behandling av intensivdelir. Medikamentet har imidlertid sentralt virkende sympatolytiske egenskaper (α_2 -reseptoragonist, lignende effekter som klonidin) og medfører bradykardi og blodtrykkssenkning. Deksmetomidin må derfor brukes med varsomhet hos pasienter med svekket venstre ventrikel, hypotensjon, tegn til AV-blokk eller hos pasienter som ikke tolererer senkning i hjertefrekvens.

Revaskularisering

Revaskularisering ved iskemisk årsak er eneste behandling som har dokumentert effekt på overlevelse ved kardiogent sjokk (1, 22, 64). Den opprinnelige SHOCK-studien publisert i 1999 (19) hvor en randomiserte pasienter i kardiogent sjokk til tidlig revaskularisering (PCI eller kirurgi) eller medisinsk behandling, var riktignok negativ på primært endepunkt (mortalitet etter 30 dager), men det var en klar gevinst av tidlig revaskularisering på overlevelse etter 6 måneder. Effekten holdt seg også etter langtids oppfølging (65). Studien viste at gevinsten av revaskularisering kun var til stede hos pasienter < 75 år. Dette er senere til en viss grad revurdert da det er mulig at forskjeller i ejectionsfraksjon før studiestart var forklaring på manglende gevinst hos de eldre (66). Behandling av kardiogent sjokk hos pasienter > 75 år må åpenbart individualiseres med vekt på komorbiditet, tid fra symptomdebut, skrøpeligheit etc., og ikke alder alene.

Full revaskularisering bør tilstrebes ved STEMI og kardiogent sjokk i følge ferske STEMI-retningslinjer (67). Denne anbefalingen ble utfordret i Culprit-Shock-studien fra 2017 som sammenlignet PCI av infarktrelatert arterie med full revaskularisering ved kardiogent sjokk som følge av akutt hjerteinfarkt (68). Studien viste at pasienter som bare fikk utført PCI av infarktrelatert arterie, hadde lavere forekomst av alvorlig nyresvikt

og totaldød målt etter 30 dager. Designet i studien kan diskuteres da en i full revaskulariseringsarmen ikke bare utførte PCI av *flow*-begrensende stenoser, men alle stenoser > 70 %, inkludert rekanalisering av kroniske totale okklusjoner. Studien tyder likevel på at en i utgangspunktet bør begrense PCI i akuttfasen hos pasienter i kardiogent sjokk til aktuelle, høygradige stenoser eller ferske okklusjoner.

Mekanisk sirkulasjonsstøtte

Generelt bør mekanisk sirkulasjonsstøtte bare vurderes der det foreligger en reverserbar årsak.

Intraaortaballongpumpe (IABP)

IABP legges inn fra lysken ved hjelp av perkutan teknikk og plasseres i aorta distalt for avgangen av arteria subclavia og proksimalt for avgangen av nyrearteriene. Den blåses opp i diastolen, slik at det diastoliske trykket øker og koronarperfusjonen bedres. Når systolen starter, deflateres ballongen. Dette medfører redusert *afterload* og dermed reduksjon i hjertets arbeid. Bruken av IABP er synkende da IABP-SHOCK II-studien fra 2012 ikke viste effekt på overlevelse, og rutinebruk er derfor ikke lenger anbefalt (1, 69, 70). IABP-SHOCK-studien inkluderte kun pasienter i kardiogent sjokk utløst av akutt hjerteinfarkt og ekskluderte pasienter med mekaniske komplikasjoner. En kan også kritisere studien for å inkludere en stor andel pasienter med hjertestans som jo ofte fyller kriterier for kardiogent sjokk som følge av lavt blodtrykk relatert til anestesimidler. Disse pasientene vil jo også ha høy mortalitet relatert til anoksisk hjerneskode som oppsto før randomisering. IABP har fortsatt en plass ved stor mitralinsuffisiens pga. papillemuskel-/chordaruptur, ventrikelseptumruptur, alvorlige myokarditter og utvalgte pasienter med kardiomyopati. Kontraindikasjoner er alvorlig aortainsuffisiens, aortaaneurisme og betydelig perifer karsykdom med kalknedslag i lyskearteriene, som medfører problemer ved innleggelse av pumpen.

Perkutan mekanisk sirkulasjonsstøtte

Perkutan mekanisk sirkulasjonsstøtte gir betydelig større økning i hjerteminuttvolum enn IABP. Impella® er en aksialpumpe som plasseres med perkutan teknikk i venstre ventrikkel. Opptil 3,5 liter blod per minutt suges fra venstre ventrikkel og leveres i aorta ascendens. Dette forutsetter brukbar høyre ventrikkelfunksjon. Kontraindikasjoner er blant annet venstre ventrikkeltrombe, mekanisk aortaventil og alvorlig aortaklaffefeil. I tillegg til betydelig økning i minuttvolum avlastes venstre ventrikkel, og en får redusert ende-diastolisk trykk, veggstress og redusert lungestuvning (23). Det er så langt ingen holdepunkter for mortalitetsgevinst i de få studiene som har sammenlignet IABP med Impella® eller annen form for mekanisk sirkulasjonsstøtte (Tandem-Heart®) (71, 72). Behandlingen er assosiert med økt risiko for blødning samt iskemi i underekstremiteter. Svært få pasienter er inkludert i utførte studier, og datagrunnlaget er altfor mangelfullt til å trekke sikre konklusjoner. Haukeland universitetssykehus deltok i IMPRESS-studien som inkluderte totalt 48 pasienter med kardiogent sjokk som følge av hjerteinfarkt (73). Det var ingen forskjeller i 30-dagers mortalitet mellom IABP- og Impella®-gruppene. Det bemerkes at nesten alle pasientene i denne studien hadde hatt hjertestans før inklusjon. Amerikanske registertall (USpella-registeret) antyder bedret overlevelse hos pasienter i kardiogent sjokk behandlet med Impella® og PCI (22, 74). Retningslinjer fra ESC foreslår at mekanisk sirkulasjonsstøtte kan vurderes ved refraktært sjokk, men med svakest mulig anbefaling (IIb) og ingen evidens (C) (1, 74).

Ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO) er et alternativ i behandling av refraktært kardiogent sjokk, men ingen randomiserte studier foreligger. Fra ELSO-registeret for ECMO-behandling ble det rapportert 41% overlevelse ut av sykehus når EMCO ble brukt pga. kardial årsak (75).

Kort om høyre ventrikkelsvikt

Optimal behandling av høyre ventrikkelsvikt er krevende, men innebærer reversering av ev. iskemi ved høyreventrikkel infarkt,

trombolyse ved sentral lungeemboli med hypotensjon og hemodynamisk påvirkning, reduisering av høyre ventrikkels *afterload* og inotrop støtte til en sviktende høyre ventrikkel (76, 77). Optimalisering av *pre-load* med adekvat volumtilførsel bør styres etter klinikk og sentralt venetrykk (CVP) (23). Overdreven volumtilførsel distenderer og skader høyre ventrikkel og må unngås. Overhydrering fører til dilatasjon og forskyvning av septum mot venstre med påfølgende redusert fylning av venstre ventrikkel (76, 77). En tommelfingerregel er at en kan forsøke et væskestøt hos pasienter med lavt minuttvolum i fravær av forhøyet CVP (CVP < 12-15 mm Hg) (78, 79). Et anbefalt målt for CVP er 8-12 mm Hg. Diuretika brukes ved overhydrering og er førstevalg hos pasienter med pulmonal hypertensjon. Ofte vil en aldosteronantagonist (f.eks. spironolaktin) inngå i diuretikabehandlingen. Nitrater bør unngås hos pasienter med dominerende høyre ventrikkelsvikt fordi disse pasientene er avhengig av å opprettholde *preload* til høyre ventrikkel.

Vær oppmerksom på bruk av positiv endeekspiratorisk trykk (PEEP) på pasienter som er overtrykksventilert. Høy PEEP reduserer *preload* betydelig og vil i tillegg kunne øke høyre ventrikkels *afterload* (avhengig av applisert PEEP i forhold til CVP) og dermed forverre sirkulasjonssvikten. Blodtrykk opprettholdes ved bruk av noradrenalin (viktig for å opprettholde organ- og koronarsirkulasjon), mens levosimendan eller dobutamin er førstevalg ved behov for å styrke høyre ventrikkels kontraktilitet og senke fylningstrykk (76). Levosimendan er vist å gi en gunstig kombinasjon av inotropi og pulmonal vasodilatasjon (80, 81). Noradrenalin er i eksperimentelle studier vist å bedre koronarperfusjon (sannsynligvis via økt sentralt arterielt middeltrykk (MAP)) uten større endringer i lungekantomotstand (76). I enkelte tilfeller vil mekanisk sirkulasjonsstøtte være aktuelt. IABP og vanlig Impella® vil ikke kunne benyttes alene ved dominerende høyre ventrikkelsvikt. ECMO er brukt med hell i vår avdeling hos pasienter i kardiogent sjokk som følge av høyre ventrikkelsvikt pga. sentral lungeemboli. Høyresidig Impella® er tilgjengelig, men dokumentasjonen mangler og erfaringen i Norge er så langt sparsom.

Oppsummering

Akutt hjertesvikt er et klinisk syndrom som inkluderer en heterogen pasientpopulasjon med høy mortalitet og risiko for reinnleggelse. Prognosen ved den alvorligste formen, kardiogent sjokk, har vært tilnærmet uendret de siste 20 år. Tidlig stabilisering, triagering og diagnostikk er helt nødvendig i mottak av pasienter med akutt hjertesvikt, og egne team som inkluderer leger med ekkokompetanse, bør etableres. Behandlingen er krevende da evidens for valg av behandling mangler. Kun tidlig revaskularisering av pasienter i kardiogent sjokk har vist å øke overlevelsen, mens ingen medikamentelle intervensjonsstudier har vist sikre effekter på harde endepunkter. Behandlings-tilbudet er utvidet med mulighet for per-kutan mekanisk sirkulasjonsstøtte, men så langt mangler også her evidens for effekt på overlevelse. Behovet for nye randomiserte studier på pasienter med akutt hjertesvikt er betydelig. Nye strategier rundt valg av studiedesign og endepunkter vil antagelig være avgjørende for om en vil oppnå gjen-nombrudd i behandlingen.

Referanser

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
2. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 28-35.
3. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725-36.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
5. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016; 42: 147-63.
6. Nguyen HL, Yarzelski J, Lessard D et al. Ten-year (2001-2011) trends in the incidence rates and short-term outcomes of early versus late onset cardiogenic shock after hospitalization for acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2017; 6.
7. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 2011; 37: 619-26.
8. Cotter G, Felker GM, Adams KF et al. The pathophysiology of acute heart failure-is it all about fluid accumulation? *Am Heart J* 2008; 155: 9-18.
9. Felker GM, Cotter G. Unraveling the pathophysiology of acute heart failure: an inflammatory proposal. *Am Heart J* 2006; 151: 765-7.
10. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O et al. Fluid overload in acute heart failure-re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 165-9.
11. Aronson D, Burger AJ. Neurohormonal prediction of mortality following admission for decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 91: 245-8.
12. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 821-36.
13. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 669-75.
14. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589-96.
15. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2117-26.
16. O'Connor CM, Fiuzat M, Lombardi C et al. Impact of serial troponin release on outcomes in patients with acute heart failure: analysis from the PROTECT pilot study. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 724-32.
17. Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P et al. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 800-9.

18. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 239-48.
19. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
20. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G et al. Expert consensus document: Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 427-40.
21. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1321-60.
22. van Diepen S, Katz JN, Albert NM et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: e232-e68.
23. Van Herck JL, Claeys MJ, De Paep R et al. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; 4: 278-97.
24. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34: 742-9.
25. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 514-20.
26. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003408.
27. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al. Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study. *Crit Care* 2006; 10: R174.
28. Gray A, Goodacre S, Newby DE et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008; 359: 142-51.
29. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
30. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531-40.
31. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA et al. Sere-laxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 29-39.
32. Cotter G, Cohen-Solal A, Davison BA. RELAX-AHF, BLAST-AHF, TRUE-AHF, and other important truths in acute heart failure research. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1355-7.
33. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883-91.
34. Packer M, O'Connor C, McMurray JVV et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med* 2017; 376: 1956-64.
35. McCullough PA. How trialists and pharmaceutical sponsors have failed us by thinking that acute heart failure is a 48-hour illness. *Am J Cardiol* 2017; 120: 505-8.
36. Cohn JN, Franciosa JA, Francis GS et al. Effect of short-term infusion of sodium nitroprus-side on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1129-35.
37. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr. et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-7.
38. McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G et al. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 298: 2009-19.
39. TRIUMPH Investigators T, Alexander JH, Reynolds HR et al. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1657-66.
40. Voors AA, Dittrich HC, Massie BM et al. Effects of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline on renal function in patients with acute heart failure and renal dysfunction: results from PROTECT (Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective Adenosine A1 Receptor Antagonist Rolo-fylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1899-907.
41. Felker GM, Lee KL, Bull DA et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797-805.
42. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF et al. Effect of nesiritide in patients with acute

- decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365: 32-43.
43. Packer M, Holcomb R, Abraham WT et al. Rationale for and design of the TRUE-AHF trial: the effects of ularitide on the short-term clinical course and long-term mortality of patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 673-81.
 44. Pang PS, Butler J, Collins SP et al. Biased ligand of the angiotensin II type 1 receptor in patients with acute heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIB, dose ranging trial (BLAST-AHF). *Eur Heart J* 2017; 38: 2364-73.
 45. Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology* 2009; 113: 12-9.
 46. Andersen GØ. Treatment of acute decompensated heart failure: harmful effects of high doses of loop diuretics? *Cardiology*. 2009; 113: 9-11.
 47. de Berrazueta JR, Gonzalez JP, de Mier I et al. Vasodilatory action of loop diuretics: a plethysmography study of endothelial function in forearm arteries and dorsal hand veins in hypertensive patients and controls. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 90-5.
 48. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2296-304.
 49. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389-93.
 50. Alexander P, Alkhwam L, Curry J et al. Lack of evidence for intravenous vasodilators in ED patients with acute heart failure: a systematic review. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 133-41.
 51. Singh A, Laribi S, Teerlink JR et al. Agents with vasodilator properties in acute heart failure. *Eur Heart J* 2017; 38: 317-25.
 52. Wakai A, McCabe A, Kidney R et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD005151.
 53. Chiariello M, Gold HK, Leinbach RC et al. Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction. *Circulation* 1976; 54: 766-73.
 54. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1756-63.
 55. Skomedal T, Borthne K, Aass H et al. Comparison between alpha-1 adrenoceptor-mediated and beta adrenoceptor-mediated inotropic components elicited by norepinephrine in failing human ventricular muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 721-9.
 56. Papp Z, Edes I, Fruhwald S et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012; 159: 82-7.
 57. Orstavik O, Ata SH, Riise J et al. Inhibition of phosphodiesterase-3 by levosimendan is sufficient to account for its inotropic effect in failing human heart. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 5169-81.
 58. Husebye T, Eritsland J, Muller C et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 565-72.
 59. Unverzagt S, Wachsmuth L, Hirsch K et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD009669.
 60. Werdan K, Russ M, Buerke M et al. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment: a German-Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 343-51.
 61. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008; 36: 2257-66.
 62. Tarvasmaki T, Lassus J, Varpula M et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care* 2016; 20: 208.
 63. De Backer D, Biston P, Devriendt J et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-89.
 64. Andersen GØ. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 583.
 65. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295: 2511-5.
 66. Dzavik V, Sleeper LA, Picard MH et al. Outcome of patients aged ≥ 75 years in the SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock (SHOCK) trial: Do elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock respond differently to emergent revascularization? *Am Heart J* 2005; 149: 1128-34.

67. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39: 119-77.
68. Thiele H, Akin I, Sandri M et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017; 377: 2419-32.
69. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 382: 1638-45.
70. Unverzagt S, Buerke M, de Waha A et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD007398.
71. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM et al. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2017; 38: 3523-31.
72. Ouweneel DM, Eriksen E, Seyfarth M et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump for treatment of cardiogenic shock: meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 358-360.
73. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 278-287.
74. O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH et al. The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol* 2014; 27: 1-11.
75. <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx> [15.02.18].
76. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 226-41.
77. Reyentovich A, Barghash MH, Hochman JS. Management of refractory cardiogenic shock. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 481-92.
78. Goldstein JA. Acute right ventricular infarction: insights for the interventional era. *Curr Probl Cardiol* 2012; 37: 533-557.
79. Haddad F, Murphy DJ et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008; 117: 1717-31.
80. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2006; 34: 2814-9.
81. Morelli A, Teboul J-L, Maggiore S et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34: 2287-2293.