

Preporuke za dijagnostiku i liječenje akutnog zatajivanja srca

Recommendation for the Diagnosis and Treatment of Acute Heart Failure

Ivan Brdar^{1*}, Ivana Ferri Certić¹, Vida Olujić¹, Helena Milas¹, Petra Jerković¹, Mijo Meter², Josip Anđelo Borovac², Duška Glavaš²

¹ KBC Split, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Split, Hrvatska

² KBC Split, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Split, Hrvatska

Sažetak. Zatajivanje srca klinički je sindrom koji obuhvaća simptome i znakove nastale uslijed porasta intrakardijalnih tlakova ili smanjenog minutnog volumena, što je uzrokovano strukturnim i/ili funkcionalnim abnormalnostima srca. Akutno zatajivanje srca (AZS) životno je ugrožavajuće stanje koje zahtijeva žurno zbrinjavanje u hitnoj medicinskoj službi, odnosno neplaniranu hospitalizaciju. Očituje se kroz četiri glavne kliničke prezentacije koje se često preklapaju, a to su akutno dekompenzirano srčano popuštanje, akutni plućni edem, kardiogeni šok i izolirano desnostrano srčano zatajenje. Dijagnoza AZS-a postavlja se prvenstveno na osnovi kliničkih znakova i simptoma te se potvrđuje odgovarajućim dijagnostičkim pretragama. Zbrinjavanje u okviru hitne medicinske službe sastoji se od istovremene kliničke procjene, nužne dijagnostičke obrade i primjene ciljane terapije. Ovisno o stanju bolesnika liječenje uključuje oksigenoterapiju te najčešće primjenu neinvazivnih ventilacijskih modaliteta, dok osnovna farmakološka terapija najčešće obuhvaća primjenu intravenskih diuretika i vazodilatatora, ovisno o vrijednostima arterijskog tlaka i stupnju kongestije. Rana intravenska primjena diuretika Henleove petlje temelj je liječenja AZS-a. Inotropi se primjenjuju za hemodinamsku stabilizaciju bolesnika s niskim minutnim volumenom srca te hipotenzijom. Napredno liječenje AZS-a u slučajevima AZS-a refrakternog na konzervativnu terapiju najčešće uključuje primjenu modaliteta mehaničke cirkulatorne potpore.

Ključne riječi: akutno zatajivanje srca; diuretici; kardiogeni šok; neinvazivna ventilacija; vazodilatatori

Abstract. Heart failure is a clinical syndrome encompassing symptoms and signs resulting from an increase in intracardiac pressures or depressed cardiac output caused by structural and/or functional abnormalities of the heart. Acute heart failure (AHF) is a life-threatening condition that requires urgent care by the emergency medical service or unplanned hospitalization. Four main clinical presentations often overlap; these are acute decompensated heart failure, acute pulmonary edema, cardiogenic shock, and isolated right ventricular failure. The diagnosis of AHF is primarily based on clinical signs and symptoms and is supported by appropriate diagnostic examinations. Emergency medical service management consists of simultaneous clinical evaluation, necessary diagnostic procedures, and the application of specific therapy. Depending on the patient's condition, treatment includes oxygen therapy and a wide range of non-invasive ventilation modalities, while essential pharmacological treatment usually includes intravenous diuretics and vasodilators, depending on the blood pressure values and the degree of congestion. Early intravenous administration of loop diuretics is the basis of AHF treatment. Inotropes are indicated for hemodynamic stabilization of patients with low cardiac output and hypotension. Advanced therapy of AHF in cases of AHF refractory to conservative treatment involves the application of mechanical circulatory support modalities.

Keywords: diuretics; heart failure; noninvasive ventilation; shock, cardiogenic; vasodilator agents

***Dopisni autor:**

Ivan Brdar, dr. med. spec.
KBC Split, Objedinjeni hitni bolnički prijam
Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska
E-mail: ivan_brdar@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Svrha je ovih smjernica da posluže kao vodič i okvir za zbrinjavanje odraslih bolesnika s akutnim zatajivanjem srca u hitnoj službi. Utemeljene su na novim preporukama, aktualnim spoznajama i rezultatima brojnih studija te namijenjene svim liječnicima koji su uključeni u liječenje. Osobito su usmjerene na akutno liječenje u hitnoj medicinskoj službi, ali i daljnje korake tijekom bolničkog liječenja, kao i praćenja ovih bolesnika nakon otpusta na kućno liječenje. Naime, rano postavljanje dijagnoze, početno liječenje i stabilizacija stanja imaju veliku važnost, a zadaća su upravo hitne medicinske službe. Ove smjernice izrađene su u suradnji Hrvatskog liječničkog zbora – Hrvatskog društva za hitnu medicinu (HLZ-HDHM) i Hrvatskog kardiološkog društva (HKD), a temelje se na smjernicama Europskog kardiološkog društva¹. Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*; ESC) redovito objavljuje smjernice za liječenje bolesnika sa srčanim zatajivanjem, koje se primjenjuju u kliničkom radu u Republici Hrvatskoj. Godine 2006. u Hrvatskoj su objavljene smjernice Europskog kardiološkog društva za dijagnozu i liječenje akutnog zatajivanja srca iz 2005. godine². Kasnije verzije smjernica nisu bile prevedene na hrvatski jezik, već su automatski usvajane kao nacionalne smjernice. Iako postoje radovi objavljeni na hrvatskom jeziku koji se bave ovom problematikom, postojala je velika potreba za izradom novih, sveobuhvatnih smjernica na hrvatskom jeziku, prilagođenih našim uvjetima i lokalnim mogućnostima liječenja. Ove se smjernice primarno zasnivaju na smjernicama ESC iz 2021. godine s nadopunom iz 2023. godine^{1,3}. Izrada ovih smjernica nije financijski potpomognuta.

Smjernice su nastale nakon analitičkog i multidisciplinarnog pregleda postojeće znanstvene literature, kao i relevantnih smjernica stručnih društava. Nakon analize znanstvene i stručne literature i postojećih smjernica, pripremljene su i objavljene ključne preporuke koje imaju suglasnost i odobrenje svih autora, članova HDHM-a i HKD-a, koji su navedeni u ovom dokumentu.

DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA, PROGNOZA

Zatajivanje srca (ZS) klinički je sindrom koji se sastoji od osnovnih simptoma (dispneja, oticanje

gležnjeva, umor) koji mogu biti praćeni znakovima zatajivanja srca u vidu povišenog jugularnog venskog tlaka (engl. *jugular venous pressure*; JVP), krepitacija nad plućima te perifernih edema. Nastaje zbog strukturne i/ili funkcionalne abnormalnosti srca koja uzrokuje povišenje tlakova unutar srca i/ili nezadovoljavajući minutni volumen srca u mirovanju i/ili tijekom napora¹. Najčešće je uzrokovano disfunkcijom miokarda u širem smislu, bilo oštećenjem sistoličke ili dijastoličke funkcije, ili najčešće obiju. Mogući uzroci pojave

Neinvazivnu ventilaciju pozitivnim tlakom potrebno je započeti što ranije u bolesnika s frekvencijom disanja > 25 udaha/min i SpO₂ < 90 %. NIV dokazano smanjuje potrebu za endotrahealnom intubacijom te smanjuje smrtnost, u usporedbi s tradicionalnom oksigenoterapijom. U ovoj skupini bolesnika najčešće je indiciran CPAP modalitet, ali Bilevel je prihvatljiva alternativa.

zatajenja srca uključuju patološke promjene na srčanim zaliscima, perikardu i endokardu, kao i električne poremećaje ritma i provođenja u srcu¹. Akutno zatajivanje srca (AZS) karakterizira naglo ili postupno pogoršanje simptoma i/ili znakova zatajenja srca, što zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju te neplanirani prijam u bolnicu ili zbrinjavanje u hitnom bolničkom prijamu^{1,4}. Radi se o ozbiljnom medicinskom stanju koje je često životno ugrožavajuće, stoga je nužno hitno zbrinjavanje, procjena stanja bolesnika i brzo ciljano liječenje⁵. AZS može biti prva manifestacija ZS-a (tzv. *de novo* ZS u oko 15 do 30 % slučajeva) ili znatno češće, može biti uzrokovano akutnom dekompenzacijom kroničnog ZS-a (oko 70 % bolesnika)^{1,4}. Oko 5 % zaprimljenih bolesnika čine oni s uznapredovanim ili terminalnim ZS-om.

Procjenjuje se da od ZS-a boluje 1-3 % svih odraslih, a prevalencija ovog stanja značajno se povećava sa starenjem⁶. Nakon postavljene dijagnoze, bolesnici sa ZS-om hospitaliziraju se prosječno jednom godišnje. Fibrilacija atriya, visok indeks tjelesne težine i visok HbA1c, kao i snižena procijenjena vrijednost glomerularne filtracije kao pokazatelja funkcije bubrega snažni su prediktori hospitalizacije bolesnika sa ZS-om¹. S obzirom na povećanje starijeg stanovništva i rastuću preva-

lenciju pridruženih bolesti, predviđa se da će apsolutni broj hospitalizacija zbog zatajavanja srca rasti u budućnosti, možda čak i za 50 % u idućih 25 godina¹. Bolesnici s AZS-om čine heterogenu populaciju s visokim postotkom i rizikom rehospitalizacija⁷. U skupini bolesnika starijih od 65 godina AZS je glavni razlog bolničkog liječenja i povezan je s visokom smrtnošću i potrebom za ponovnim hospitalizacijama. Mortalitet tijekom bolničkog liječenja iznosi 4-10 %⁸. Mortalitet godinu nakon otpusta s bolničkog liječenja iznosi 21-37 % (ovisno o kojoj se europskoj zemlji radi, u prosjeku mortalitet u AZS-u nakon jedne godine je 24 % na razini Europe), s više od 45 % bolesnika u skupini koja uključuje one sa smrtnim ishodom i/ili ponovnom hospitalizacijom zbog ZS-a^{1, 6, 9, 10}.

ETIOLOGIJA

U razvijenim zapadnim zemljama značajan je čimbenik etiologije zatajavanja srca starenje populacije. Povećanje preživljavanja nakon akutnog infarkta miokarda pridonijelo je porastu broja pa-

cijenata s kroničnim zatajavanjem srca ishemijskog podrijetla, te posljedično čestih rehospitalizacija pod kliničkom slikom AZS-a. Na akutizaciju kroničnog ZS-a pored osnovnog uzroka srčanog zatajavanja, utječu različiti precipitirajući čimbenici poput aritmija, nekontrolirane arterijske hipertenzije, infekcije, anemije, kao i loše suradljivosti bolesnika u pridržavanju terapijskih preporuka⁴. Etiologija srčanog popuštanja je raznovrsna, obuhvaća bolesti i stanja koja su usko vezana za kardiovaskularni sustav, kao i bolesti ili stanja koja nisu primarno vezana za kardiovaskularni sustav i/ili generalizirano utječu na čitav organizam ili više organskih sustava (Tablica 1). U razvijenim zemljama i zemljama zapadne polutke vodeći uzroci srčanog zatajavanja jesu koronarna bolest i arterijska hipertenzija¹¹. Za razliku od starije populacije, u mlađih osoba AZS je često uzrokovan dilatativnom kardiomiopatijom, aritmijama, prirođenim srčanim bolestima, bolestima srčanih zalisaka ili miokarditisima. AZS se prezentira kroz četiri klinička entiteta: akutno dekompenzirano srčano zatajavanje, akutni plućni edem, kardioge-

Tablica 1. Uzroci srčanog popuštanja i pridružene kliničke prezentacije

| Uzroci | Kliničke prezentacije |
|------------------------------------|---|
| Koronarna arterijska bolest | Akutni srčani udar, angina <i>pectoris</i> i njezini ekvivalenti (npr. dispneja), aritmije |
| Arterijska hipertenzija | Srčano popuštanje s očuvanom sistoličkom funkcijom, hipertenzivna emergencija/urgencija |
| Valvularne bolesti | Primarne i sekundarne bolesti valvula, kongenitalne bolesti srčanih valvula, akutni valvularni sindrom |
| Aritmije | Atrijske tahiaritmije, ventrikulske aritmije |
| Kardiomiopatije | Hipertrofijska, dilatativna i restriktivna kardiomiopatija, aritmogena kardiomiopatija, peripartalna kardiomiopatija, sindrom takotsubo, kardiomiopatije izazvane toksinima, alkoholom inducirana kardiomiopatija |
| Prirođene srčane bolesti | Korigirane kongenitalne transpozicije velikih arterija, septalni defekti, Fallotova tetralogija, Ebsteinova anomalija |
| Infekcije | Virusni miokarditis, HIV, Chagasova bolest, Lajmska bolest |
| Lijekovi | Antraciklini, trastuzumab, vaskularni endotelni faktor rasta, imunomodulatori, proteasomski inhibitori, RAF+MEK inhibitori, "pametni lijekovi" |
| Infiltrativne bolesti | Amiloidoza, sarkoidoza, neoplazme |
| Bolesti odlaganja | Hemokromatoze, Fabryeva bolest, bolesti nakupljanja glikogena |
| Bolesti miokarda | Postradijacijski mioperikarditisi, endomiokardna fibroza/eozinofilija, karcinoid |
| Bolesti perikarda | Kalcifikati, infiltracije |
| Poremećaji koagulacije | Plućna embolija |
| Plućne bolesti | Egzarcebracija kronične opstruktivne plućne bolesti, astma |
| Metaboličke bolesti | Endokrine, nutritivne i autoimune bolesti |
| Neuromuskularne bolesti | Friedreichova ataksija, mišićne distrofije, cerebrovaskularni insult |

HIV = virus stečene imunodeficijencije (engl. *Human Immunodeficiency Virus*); RAF inhibitori = inhibitori brzo rastućeg fibrosarkoma (engl. *Rapidly accelerated fibrosarcoma*); MEK = kinaza regulirana izvanstaničnim signalom aktivirana mitogenom (engl. *Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*)

ni šok i izolirano desnostrano srčano zatajenje. Kod bolesnika koji se prezentiraju kao *de novo* ZS najčešći su uzroci bolesti i stanja prvenstveno kardiovaskularnog sustava.

KLINIČKA SLIKA

Akutno zatajivanje srca može se manifestirati kroz četiri glavne kliničke prezentacije koje se često preklapaju, a temelje se na prisutnosti znakova kongestije i/ili periferne hipoperfuzije te zahtijevaju različit terapijski pristup i liječenje^{8, 10}.

Akutno dekompenzirano srčano zatajivanje

Akutno dekompenzirano zatajivanje srca (engl. *acute decompensated heart failure*; ADHF) najčešći je oblik akutnog srčanog zatajivanja te predstavlja 50 – 70 % svih kliničkih prezentacija^{9, 10}. Najčešće se javlja u bolesnika s prethodno dijagnosticiranim srčanim zatajivanjem u anamnezi i postojećom srčanom disfunkcijom te može obuhvaćati i zatajenje desne klijetke. Za razliku od akutnog plućnog edema, akutno dekompenzirano srčano zatajivanje ima postupniji početak, a glavni patofiziološki mehanizam je progresivno zadržavanje tekućine odgovorno za sistemsku kongestiju. Ponekad kongestija može biti praćena sistemskom hipoperfuzijom. Glavne hemodinamske značajke uključuju povišene krajnje dijastoličke tlakove punjenja lijeve klijetke te očuvan ili blago snižen minutni volumen srca. Ciljevi liječenja uključuju otkrivanje precipitirajućih čimbenika koji su doveli do akutnog srčanog zatajivanja, dekongestiju primjenom diuretika te u rijetkim slučajevima, u prisustvu znakova sistemske hipoperfuzije, primjenu inotropnih/vazoaktivnih lijekova, kao i kratkotrajne mehaničke cirkulacijske potpore (engl. *mechanical circulatory support*; MCS) ili bubrežne nadomjesne terapije (engl. *renal replacement therapy*; RRT)⁹.

Akutni plućni edem

Akutni plućni edem povezan je s kongestijom pluća. Klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze akutnog plućnog edema uključuju dispneju s ortopnejom, respiracijsko zatajenje (hipoksemija/hiperkapnija), tahipneju (> 25 udisaja/min) i pojačan rad disanja.

Ciljevi liječenja uključuju:

- 1) primjenu kisika neinvazivnom ventilacijom putem kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (engl. *continuous positive airway pressure*; CPAP) i/ili putem nosne kanile visokog protoka (engl. *high flow nasal cannula*; HFNC)
- 2) primjenu intravenskih diuretika
- 3) primjenu intravenskih vazodilatatora u slučaju povišenog sistoličkog arterijskog tlaka, u cilju smanjivanja naknadnog tlačnog opterećenja lijeve klijetke.

U slučajevima uznepredovanog srčanog zatajivanja, akutni plućni edem može biti povezan i s niskim minutnim volumenom srca te liječenje u tom slučaju uključuje i primjenu inotropnih/vazoaktivnih lijekova i/ili mehaničke cirkulacijske potpore kako bi se osigurala adekvatna perfuzija ciljnih tkiva i organa¹².

Izolirano desnostrano srčano zatajivanje

Zatajivanje desne klijetke povezano je s povišenim tlakovima u desnoj klijetki i pretklijetki te znakovima sistemske kongestije. Zatajivanje desne klijetke također može oslabiti punjenje lijeve klijetke te u konačnici smanjiti sistemski srčani minutni volumen putem ventrikularne međuovisnosti. Glavne hemodinamske promjene uključuju povišen tlak u desnoj klijetki na kraju dijastole (engl. *right ventricular end-diastolic pressure*; RVEDP), snižen srčani minutni volumen i sistolički arterijski tlak. Diuretici su najčešće prva terapijska opcija u prisustvu venske kongestije. Vazopresorni i/ili inotropni lijekovi indicirani su u slučajevima niskog srčanog minutnog volumena i hemodinamske nestabilnosti. Inotropni lijekovi poput levosimendana i inhibitora fosfodiesteraze tipa III, koji djeluju na smanjenje tlakova punjenja desne klijetke, mogu biti prioritetni u slučajevima gdje dominira desnostrano srčano zatajivanje. Budući da inotropni lijekovi mogu pogoršati sistemsku hipotenziju, često se kombiniraju s vazopresornim lijekovima¹³.

Kardiogeni šok

Kardiogeni šok je klinički sindrom uzrokovan primarnom srčanom disfunkcijom koji rezultira neodgovarajućim minutnim volumenom srca te dovodi

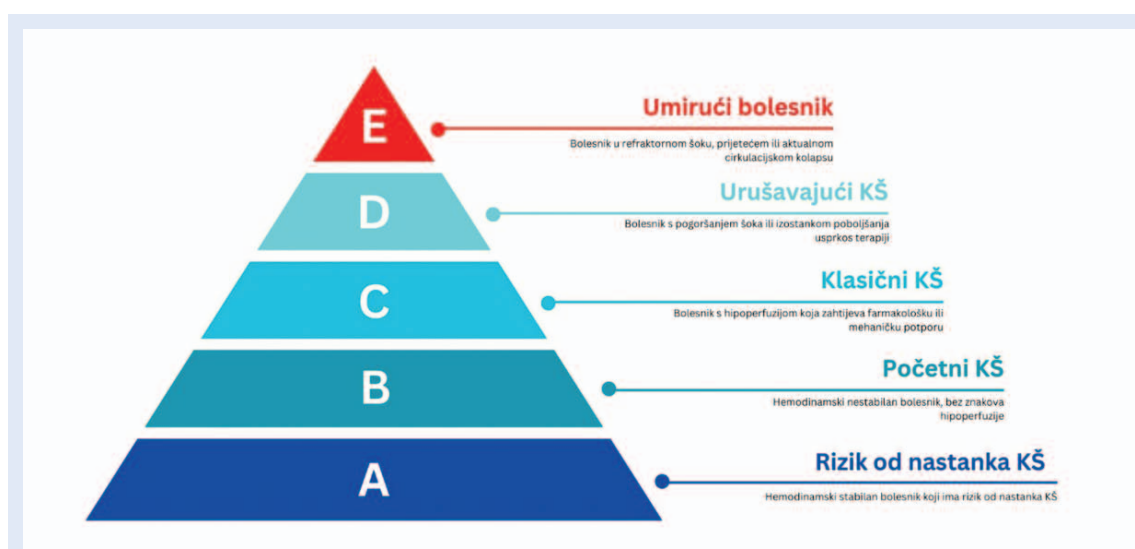
do hipoperfuzije ciljnih tkiva, što na kraju može rezultirati višestrukim zatajenjem organa te smrću. Oštećenje srčanog rada može nastati akutno kao rezultat akutnog gubitka srčanog tkiva (akutni srčani udar, miokarditis) ili progresivno kod bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem, posebno u situacijama kada dolazi do hemodinamskog pogoršanja bolesti ili napredovanja prema uznapredovanom stadiju srčanog zatajivanja. Dijagnoza kardiogenog šoka zahtijeva prisutnost kliničkih znakova hipoperfuzije (hladni ekstremiteti, oligurija, mentalna konfuzija, vrtoglavica, uski puls) te biokemijskih znakova hipoperfuzije (povišene vrijednosti serumskog kreatinina, metabolička acidoza, povišene vrijednosti serumskih laktata). Dijagnoza kardiogenog šoka je klinička i za njezino postavljanje nisu nužni dodatni hemodinamski pokazatelji kao što su smanjen srčani indeks (engl. *cardiac indeks*; CI) ($< 2,2 \text{ L/min/m}^2$) i povišen plućni zaglavljeni tlak (engl. *pulmonary capillary wedge pressure*; PCWP) ($> 15 \text{ mmHg}$)^{14, 15}. Međutim, ova definicija odražava samo 'ljevostrani' kardiogeni šok, ali postoje različiti hemodinamski fenotipovi kardiogenog šoka, određeni prisutnošću sindroma sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*; SIRS) i zahvaćenosti strane srca (lijevo naspram desno). Zajednička hemodinamska karakteristika kardiogenog šoka je nizak CI, ali PCWP, središnji venski tlak (engl. *central venous pressure*; CVP) i sistemski vaskularni otpor (engl. *systemic vascular resistance*; SVR) mogu va-

rirati. Liječenje kardiogenog šoka treba započeti što je ranije moguće. Rano prepoznavanje i liječenje etiološkog uzroka, istodobno s hemodinamskom stabilizacijom i liječenjem disfunkcije ciljnih organa, ključne su komponente u pristupu liječenja kardiogenog šoka^{9, 10, 15}.

Klasifikacija kardiogenog šoka

Bolesnici s kardiogenim šokom (KŠ) heterogena su populacija te se njihova prognoza razlikuje ovisno o etiologiji, težini stanja i pridruženim bolestima. Američko društvo za kardiovaskularnu angiografiju i intervencije (engl. *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*; SCAI) razvilo je i objavilo klasifikaciju koja razlikuje pet stupnjeva kardiogenog šoka, od A do E (Slika 1). Kategorizacija bolesnika temelji se na kliničkom statusu te laboratorijskim i hemodinamskim pokazateljima. Klasifikacija je jednostavna za primjenu i korisna u različitim kliničkim okruženjima, od izvanbolničke hitne medicinske službe do jedinica intenzivne medicine. Srčani zastoj, neovisno o trajanju, ima veliku važnost i utjecaj na daljnji razvoj kliničkog stanja bolesnika. Stoga se označava kao modifikator A (engl. *arrest modifier*; A) te navodi uz stupanj šoka kao manje slovo (A) i ukazuje na dodatnu složenost općeg stanja bolesnika.

SCAI klasifikacija pruža prije svega standardizaciju procjene težine kardiogenog šoka, što olakšava kliničko komuniciranje i donošenje odluka^{16, 17}.

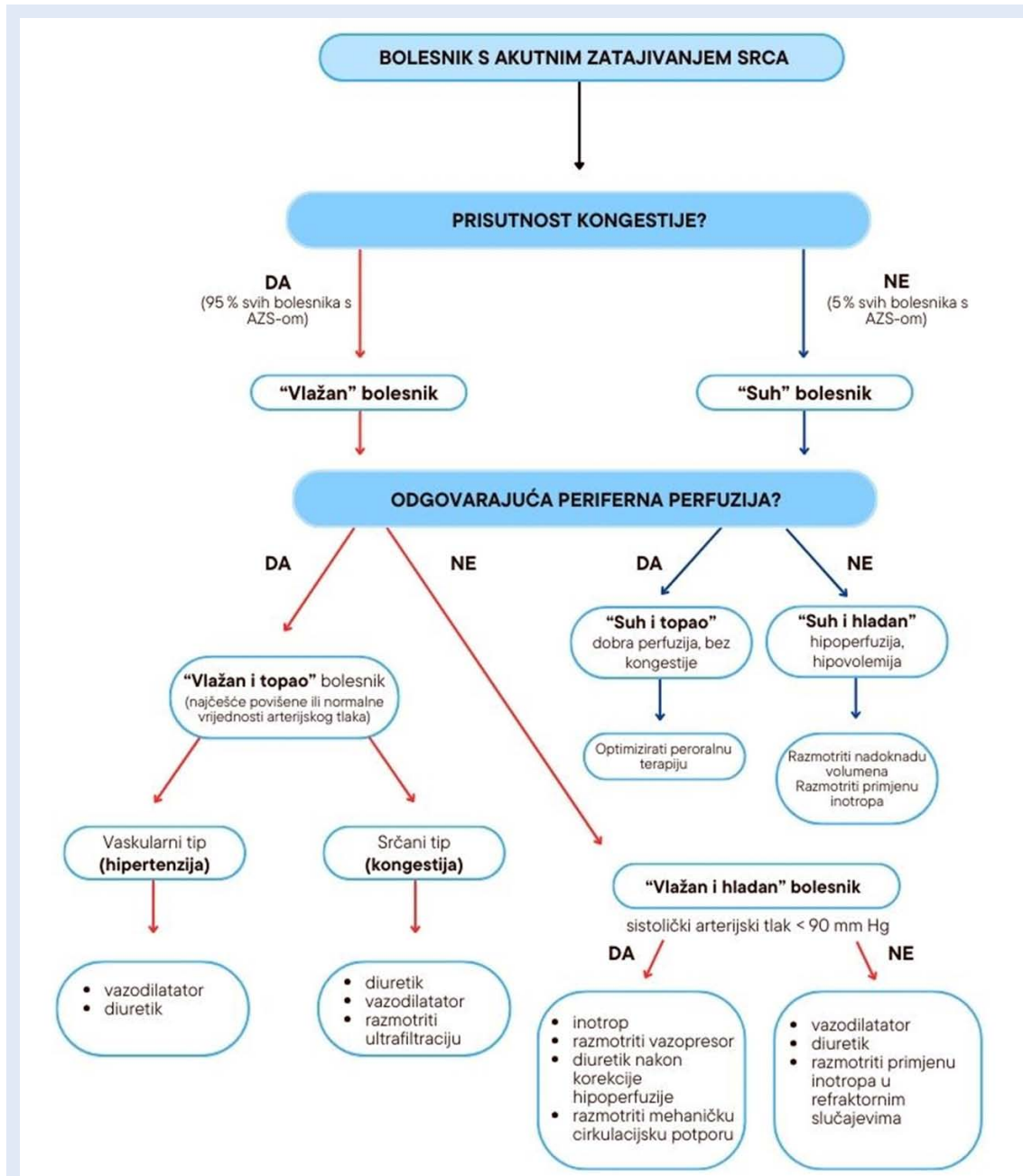


Slika 1. SCAI (engl. *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* – stupnjevi kardiogenog šoka)¹⁷

Fenotipska kategorizacija akutnog zatajivanja srca

Postoji i vrlo korisna klinička podjela bolesnika s AZS-om u četiri skupine. Kliničke prezentacije AZS-a mogu biti kategorizirane na osnovi procjene periferne perfuzije, toplo ili hladno (engl. *warm vs cold*) i prisutnosti/odsutnosti kongestije, suho ili vlažno (engl. *dry vs wet*)¹⁸. Klinički znaci i simptomi kongestije su plućni edem, periferni edemi, distenzija jugularnih vena, hepatomegali-

ja, ascites. Na hipoperfuziju upućuju hladna prenojena koža ekstremiteta, oligurija, konfuzno stanje svijesti, vrtoglavica, smanjen tlak pulsa. Hipoperfuzija nije sinonim za hipotenziju, ali hipoperfuziju često prati hipotenzija¹⁸. Kombinacije ovih četiriju mogućih kliničkih nalaza definiraju četiri skupine bolesnika. Ova podjela ima prognostičku ulogu i olakšava usmjeravanje k odgovarajućim specifičnim terapijskim opcijama, osobito u inicijalnoj fazi liječenja (Slika 2):



Slika 2. Zbrinjavanje bolesnika s akutnim zatajivnjem srca u ranoj fazi liječenja¹⁸

1. Topla i vlažna koža (engl. *warm and wet*), uređan nalaz perfuzije uz prisutnu kongestiju najčešći je klinički profil, prisutan u više od 70 % bolesnika s AZS-om⁴. Navedeni bolesnici najčešće imaju normalne ili povišene vrijednosti arterijskog tlaka. Oni s normalnim vrijednostima arterijskog tlaka prezentiraju se sa značajnom plućnom ili perifernom kongestijom (srčani tip). U njihovom inicijalnom zbrinjavanju primjenjujemo diuretik i vazodilatator, a možemo razmotriti ultrafiltraciju, za razliku

Studija ADVOR pokazala je da je dodatak acetazolamida diuretikuma petlje, kod pacijenata s akutnim pogoršanjem zatajivanja srca, povezan sa superiornom dekongestijom i smanjenjem dužine trajanja hospitalizacije u odnosu na zlatni standard intravenskog diuretika petlje, iako navedena dvojna strategija nije imala utjecaja na smanjenje smrtnosti ili rehospitalizacija.

od bolesnika s visokim vrijednostima arterijskog tlaka koji se prezentiraju s redistribucijom tekućine u plućima i minimalnim perifernim zastoynim promjenama (vaskularni tip). Inicijalna terapija za ovu je skupinu bolesnika primjena vazodilatatora i diuretika¹⁸.

2. Hladna i vlažna koža (engl. *cold and wet*), izražena hipoperfuzija i kongestija, klinički je profil manje od 20 % bolesnika s AZS-om. Ovdje ubrajamo većinu bolesnika s kardiogenim šokom i sindromom niskog srčanog volumena (engl. *low output syndrome*)⁴. Bolesnici u ovoj skupini imaju povećan rizik od smrti i transplantacije srca u periodu od godine dana u usporedbi s bolesnicima sa ZS-om s reduciranom e젝cijskom frakcijom koji imaju toplu i vlažnu kožu⁴. Početno liječenje ove skupine bolesnika ovisno je o vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka. Ako je on < 90 mmHg, tada primjenjujemo inotropnu terapiju, vazopresor u slučaju refraktornosti na terapiju, diuretik nakon korekcije hipoperfuzije, a možemo razmotriti primjenu mehaničke cirkulacijske potpore u slučaju izostanka odgovora na lijekove. Ako je sistolički tlak > 90 mmHg, tada primjenjujemo vazodilatator, diuretik te možemo

razmotriti primjenu inotropa u refraktornim slučajevima¹⁸.

3. Manje od 10 % bolesnika s AZS-om možemo svrstati u preostale dvije skupine. Klinička prezentacija s toplom i suhom kožom, ukazuje na kompenziranog bolesnika, s dobrom perfuzijom bez kongestije. U ovih bolesnika možemo optimizirati peroralnu terapiju. Skupina s hladnom i suhom kožom ima hipoperfuziju bez kongestije, a čini je manje od 1 % bolesnika^{4,10}. U početnom liječenju ove skupine bolesnika potrebno je razmotriti nadoknadu volumena, a potom razmotriti primjenu inotropa ako perzistiraju znakovi hipoperfuzije¹⁸.

DIJAGNOSTIKA AKUTNOG ZATAJIVANJA SRCA

Početni pristup bolesniku s AZS-om zasniva se na kratkoj ciljanoj anamnezi i fizičkom statusu zbog procjene znakova i simptoma AZS-a, kao i mogućih uzroka i predisponirajućih čimbenika⁴. U uobičajene simptome i znakove ubrajaju se akutna dispneja, ortopneja, tahipneja, tahikardija i hipertenzija. Hipotenzija upućuje na teško stanje, mogući prijeteći arrest i hipoperfuziju. Često je vidljivo korištenje pomoćne respiracijske muskulature. **Auskultacijski na plućima čujne su krepitacije difuzno, a može biti čujno i zviždanje (engl. *wheezing*).** Treći srčani ton (S3) specifičan je znak, ali nije uvijek čujan. Čestim znakovima pripadaju i povišen jugularni venski tlak i/ili periferni edemi⁴. Dijagnostički pristup bolesniku s AZS-om treba se odvijati istovremeno s procjenom kardiopulmonalnog statusa te početnom stabilizacijom¹. Cilj početne procjene bolesnika s AZS-om je odrediti kardiopulmonalni status, uključujući težinu dispneje, hemodinamski status (dokaz hipoperfuzije, uključujući hipotenziju) te frekvenciju i ritam srca. AZS je heterogeno stanje, a uspješno liječenje često se oslanja na utvrđivanje uzroka dekompenzacije. Potraga za specifičnim uzrocima važan je korak u procjeni ovih bolesnika. Tu ubrajamo akutni koronarni sindrom (AKS), hipertenzivnu krizu, brze aritmije ili tešku bradikardiju / poremećaj provođenja, akutne mehaničke uzroke kao što su akutna regurgitacija zaliska ili akutna plućna embolija, zatim infekcije, uključujući miokarditis te tamponadu. Akronim CHAMPIT (AKS, hipertenzija, aritmija, mehanički uzroci, plućna embolija, infek-

cija i tamponada) predložen je od Europskog kardiološkog društva kao kratak i koristan podsjetnik na moguće uzroke AZS-a⁴. Dijagnoza AZS-a temelji se primarno na kliničkim znakovima i simptomima i podupire se odgovarajućim pretragama, kao što su 12-kanalna elektrokardiografija (EKG), radiografija prsnog koša, biološki pokazatelji (B-tip natriuretskog peptida [BNP] ili N-terminalni proBNP [NT-proBNP]) i transtorakalna ehokardiografija. S obzirom da je AZS prije svega klinička dijagnoza, vrlo jednostavan pristup postavljanju dijagnoze je svrstavanje bolesnika sa sumnjom na AZS u jednu od triju kategorija ovisno o stupnju vjerojatnosti da se zbija radi o AZS-u⁴.

1. Velika vjerojatnost – AZS se može dijagnosticirati s velikom vjerojatnošću u bolesnika s prethodnom anamnezom zatajivanja srca ili bez nje:

- bolesnici s prethodnom poviješću ZS-a – kada se bolesnik s prethodnom anamnezom ZS-a pojavi s dispnejom pri naporu i dokazima o zadržavanju tekućine (tj. povišenim jugularnim venskim tlakom i/ili dokazima o plućnom edemu i/ili perifernom edemu), velika je vjerojatnost AZS-a¹⁹
- bolesnici bez prethodne anamneze srčanog zastoja – kada se bolesnik bez prethodne anamneze ZS-a pojavi s novonastalom ortopnejom, povišenim JVP-om, tipičnim nalazima plućnog edema na radiografiji prsnog koša i bez vrućice, postoji velika vjerojatnost AZS-a¹⁹.

2. Srednja vjerojatnost – kod bolesnika sa simptomima dispneje koji u anamnezi nemaju ZS, ali imaju poznatu srčanu bolest, srčane čimbenike rizika (npr. poznata koronarna bolest, bolest zalisaka, šećerna bolest ili hipertenzija) ili imaju patološki EKG (fibrilacija atrijsa, dokazi hipertrofije LV ili ishemijske) te nemaju jasno povišenje JVP-a i nema dokaza plućnog edema, postoji srednja vjerojatnost AZS-a. U ovoj skupini bolesnika od pomoći može biti testiranje razine natriuretskog peptida u serumu (BNP ili NT-proBNP)¹, a u nekim slučajevima i ehokardiografija.

3. Mala vjerojatnost – mala je vjerojatnost AZS-a kod bolesnika koji imaju dispneju, a nemaju znakove srčane bolesti (i imaju normalan EKG) i kod kojih postoji drugo objašnjenje za dispne-

ju, kao što je kronična bolest pluća ili upala pluća. Općenito, vjerojatnost srčanog zatajivanja izazivo je niska kod bolesnika koji imaju uređan elektrokardiogram. Potrebno je procijeniti i liječiti druge uzroke dispneje. Ako postoji nesigurnost u pogledu moguće dijagnoze AZS-a, može biti indicirano daljnje testiranje (npr. određivanje razine natriuretskog peptida).

Početna dijagnostika

Dijagnostički testovi koriste se kao nadopuna procjeni kliničkih znakova i simptoma. Uključuju 12-kanalni EKG te, ako je moguće, transtorakalnu ehokardiografiju (ECHO). Dodatne pretrage, kao što su radiogram (RTG) prsnog koša i ultrazvuk (UZV) pluća mogu se koristiti za potvrdu dijagnoze AZS-a. Određivanje vrijednosti natriuretskog peptida (NP) korisno je, nužno je osobito ako dijagnoza nije jasna. Normalne vrijednosti NP-a znače da se vrlo vjerojatno ne radi o AZS-u zbog njihove izrazito visoke negativne prediktivne vrijednosti¹. Uobičajene laboratorijske pretrage navedene su u Tablici 2. Pulsna oksimetrija rutinski se koristi za početno utvrđivanje eventualnog postojanja hipoksije te daljnje monitoriranje¹.

Dvanaest-kanalni elektrokardiogram

Ni jedna promjena vidljiva u EKG-u nema visoku senzitivnost i specifičnost za postavljanje dijagnoze AZS-a²⁰. Međutim, izrazito je važno žurno napraviti 12-kanalni EKG kako bi se procijenilo postojanje znakova AKS-a i aritmija, dva česta čimbenika za nastanak AZS-a. Ishemija miokarda može uzrokovati simptome dispneje slične zatajivanju srca, a također može uzrokovati ili pogoršati ZS. EKG ujedno može identificirati druga predisponirajuća ili precipitirajuća stanja za ZS, kao što je hipertrofija lijeve klijetke ili disfunkciju lijevog atrijsa⁴. Tijekom epizode AZS-a, EKG može pokazivati nespecifične promjene ST segmenta i T-vala. Moguća je i pojava prolaznih velikih negativnih T-valova, globalne inverzije T-vala i izrazito produljenje QT intervala²¹. Ove promjene mogu odražavati subendokardijalnu ishemijsku (koja može biti uzrok ili posljedica plućnog edema), povećanje srčanog simpatičkog tonusa ili metaboličke promjene. Također, mogu biti prisutne i u bolesnika s nekardiogenim plućnim edemom, uzrokovanim npr. cerebrovaskularnim zbijanjem⁴.

Tablica 2. Laboratorijske pretrage u bolesnika s AZS-om^{1,4}

| Pretraga | Indikacija | Dijagnostička važnost |
|---|---|---|
| KKS | Razmotriti | Anemija, upalno stanje |
| Natriuretski peptidi (NP) (BNP, NT-proBNP, MR-proANP) | Preporučeno | Koncentraciju BNP-a ili NT-proBNP-a u plazmi potrebno je odrediti ako dijagnoza AZS-a nije jasna. Normalne vrijednosti NP-a čine AZS malo vjerojatnim. Ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost Isključujuće vrijednosti za AZS jesu: BNP < 100 pg/ml, NT-proBNP < 300 pg/mL, MR-proANP < 120 pg/mL. Povišene vrijednosti NP-a mogu biti povezane s brojnim srčanim i nesrčanim stanjima. Snižene vrijednosti mogu biti izmjerene u nekih bolesnika s uznapredovanom dekompenzacijom terminalnog ZS-a, u pretilih, kod razvoja munjevitog (engl. <i>flash</i>) plućnog edema i desnostranog AZS-a. Više vrijednosti mogu biti izmjerene u bolesnika s konkomitantnom fibrilacijom atrija i/ili bubrežnim zatajenjem. Uključujuće vrijednosti NT-proBNP-a u plazmi za dijagnosticiranje AZS-a: < 55 godina: > 450 pg/mL 55 do 75 godina: > 900 pg/mL > 75 godina: 1800 pg/mL |
| Serumski troponin (T ili I) | Preporučeno | Isključenje AKS-a Važno je istaknuti da je troponin često umjereno povišen kod AZS-a kao rezultat ozljede miokarda, apoptoze miocita, aktivacije upalnih medijatora te povećane potrebe miokarda za kisikom. Iz tog razloga, povišene razine troponina u AZS-u ne ukazuju nužno na prisutnost akutnog koronarnog sindroma. |
| Urea, kreatinin, elektroliti (Na, K, Cl) | Preporučeno radi prognostičke procjene i liječenja | Procjena bubrežne funkcije, poremećaji vrijednosti elektrolita – oslabljena bubrežna funkcija često se nalazi u bolesnika s uznapredovanim ZS-om (kardiorenalni sindrom). Povećana urea i kreatinin u serumu također mogu odražavati osnovnu bubrežnu bolest i, u nekim slučajevima, bilateralnu stenozu bubrežne arterije. |
| TSH | Preporučeno kod sumnje na hipotireoidizam/ hipertireoidizam | |
| D-dimer | Preporučeno kod sumnje na plućnu emboliju | Isključenje sumnje na plućnu emboliju |
| Prokalcitonin | Razmotriti u slučaju sumnje na pneumoniju | |
| Laktati | Preporučeno kod sumnje na perifernu hipoperfuziju | Kardiogeni šok |
| Pulsna oksimetrija, plinovi u arterijskoj krvi | Preporučeno kod sumnje na respiratornu insuficijenciju | Respiracijska insuficijencija – vrijednost pH potrebno je odrediti kod bolesnika u kardiogenom šoku. Pulsna oksimetrija primenjuje se rutinski kod početne procjene bolesnika s AZS-om te kasnije kontinuirano u bolesnika na oksigenoterapiji. |

AZS = (akutno) zatajavanje srca; KKS = kompletna krvna slika; BNP = plazmatski natriuretski peptid tipa B; NT-proBNP = N-terminalni pro-B tip natriuretskog peptida (engl. *N terminal pro-B-type natriuretic-peptide*); MR-proANP = srednjoregionalni pro-A tip natriuretskog peptida (engl. *Mid-regional pro-atrial natriuretic-peptide*); TSH = tiroidni stimulirajući hormon; AKS = akutni koronarni sindrom

Radiografija prsnog koša

RTG prsnog koša koristan je početni dijagnostički test u procjeni dispnoičnih bolesnika jer nam pomaže u razlikovanju AZS-a od primarne plućne bolesti²². Radiografski nalazi u bolesnika s AZS-om mogu varirati od blage plućne vaskularne redistribucije

do izražene kardiomegalije i opsežnih bilateralnih intersticijskih promjena. Prisutnost bilateralnog perihilarnog alveolarnog edema može dati tipičan izgled "leptira". Unilateralni kardiogeni plućni edem je rijedak (u oko 2 % slučajeva kardiogenog plućnog edema) i uglavnom je

uzrokovan ekscentričnom mitralnom regurgitacijom²³. Pleuralni izljevi često izostaju u bolesnika s *de novo* AZS-om, ali su često prisutni u bolesnika s akutnom dekompenzacijom kroničnog ZS-a. Do 20 % bolesnika s AZS-om može imati normalan nalaz RTG-a prsnog koša^{4,24}. **Sustavni pregled korisnosti radiografije prsnog koša za dijagnosticiranje disfunkcije lijevog ventrikula (LV) pokazao je da su redistribucija krvotoka i kardiomegalija najbolji prediktori povećanog predopterećenja (engl. *preload*), odnosno smanjene ejeckijske frakcije²⁵. Međutim, niti jedan radiografski nalaz nije dovoljan da se postavi konačna dijagnoza ZS-a²⁵.**

Laboratorijske pretrage krvi

Preporučuje se napraviti laboratorijske pretrage što ranije, no općenito nisu nužne za postavljanje dijagnoze ili usmjeravanje početne terapije (Tablica 2). **Liječenje se ne smije odgoditi dok se čeka ju rezultati laboratorijskih pretraga⁴.** Druge specifične laboratorijske pretrage potrebno je učiniti sukladno stanju bolesnika, koristeći ih za diferencijalnu dijagnozu ili procjenu disfunkcije ciljnih organa.

Ultrazvuk pluća

Ultrazvuk pluća, još poznat i kao LUS (engl. *lung ultrasound*), dijagnostički je postupak koji može biti vrlo koristan u hitnoj medicinskoj službi pri procjeni dispnoičnih bolesnika sa sumnjom na AZS²⁶. Prisutnost većeg broja B-linija (općenito tri ili više) po interkostalnom prostoru znak je plućnog intersticijskog sindroma. Mogući uzroci sindroma uključuju plućni edem, kao i intersticijsku pneumoniju ili pneumonitis ili difuznu bolest parenhima pluća (plućna fibroza)²⁷. Kod kardiogenog plućnog edema B-linije se nalaze obostrano difuzno i relativno homogeno uz vidljivo klizanje pleuralne linije²⁸. **Iako prisutnost bilateralnih B-linija nije specifična za plućni edem, povezani ultrazvučni nalazi mogu nam pomoći u razlikovanju plućnog edema od drugih stanja.** Ultrazvučni nalazi koji upućuju na difuznu parenhimsku plućnu bolest poput plućne fibroze, uključuju nepravilnosti u pleuralnoj liniji (fragmentirana, nepravilna), prisutnost malih hipoehogenih područja ispod pleure te izraženu nehomogenu distribuciju B-linija. Kada su u pitanju nalazi koji sugeriraju

sindrom akutnog respiratornog distresa, obuhvaćaju prednje subpleuralne konsolidacije, smanjeno ili odsutno plućno klizanje, prisutnost pošteđenih područja normalnog parenhima, nepravilnosti u pleuralnoj liniji (nepravilna, fragmentirana) te nehomogenu distribuciju B-linija²⁷. Rezultati meta-analize upućuju da UZV pluća ima veću senzitivnost i sličnu specifičnost u usporedbi s RTG-om prsnog koša u dijagnosticiranju AZS-a²⁹. Također, UZV pluća ubrzava proces postavljanja dijagnoze u hitnoj medicinskoj službi³⁰.

Ultrazvučna pretraga se lako uči i brzo usvaja te omogućava serijsku procjenu plućne kongestije uz krevet bolesnika (engl. *point of care, POCUS*)^{31,32}. Ipak, potrebne su daljne analize da bi se u potpunosti definirala uloga ultrazvuka pluća u dijagnostici AZS-a.

Transtorakalna ehokardiografija

Hitnost ehokardiografije ovisi o ozbiljnosti kliničke slike. Primjenjuje se tijekom početne obrade pri prijemu bolesnika, kao i tijekom hospitalizacije te pred otpust. Ima veliku dijagnostičku važnost u AZS-u. Može nam prikazati znakove kongestije, srčanu disfunkciju te mehaničke uzroke nastanka AZS-a¹. Ehokardiografija (ECHO) se preporučuje kao dijagnostički postupak u bolesnika s novonastalim zatajivanjem srca i onih s prethodno poznatim zatajivanjem srca te sumnjom na pogoršanje srčane funkcije. U bolesnika koji su u kardiogenom šoku, ECHO je važna komponenta rane procjene njihova stanja i od velike je važnosti u procjeni bolesnika s valvularnim bolestima. U bolesnika s akutnim srčanim infarktom s elevacijom ST segmenta (STEMI od engl. *ST elevation myocardial infarction*) i plućnom kongestijom, nužna je žurna ehokardiografija radi utvrđivanja funkcije lijevog i desnog ventrikula te isključenja mehaničkih komplikacija⁴. Dopler-ehokardiografija pomaže u dijagnozi i klasifikaciji ZS-a, (npr. zatajivanje srca s očuvanom u odnosu na zatajivanje sa smanjenom ejeckijskom frakcijom)³³⁻³⁵.

POČETNO LIJEČENJE AZS-a

Početno zbrinjavanje provodi se po ABCDE algoritmu. Potrebno je posjesti bolesnika uspravno radi olakšanja simptoma.

- Neinvazivni monitoring – (pulsna oksimetrija, arterijski tlak, frekvencija rada srca i disanja, EKG monitoring) potrebno je postaviti unutar prvih nekoliko minuta nakon kontakta s bolesnikom uz kontinuirani monitoring.
- Oksigenoterapija – ovisi o kliničkoj prosudbi, osim ako je saturacija < 90 % – tada je primjena kisika obavezna¹.
- Neinvazivna ventilacija – u slučaju respiracijskog distresa (frekvencija disanja > 25 udaha/min, saturacija < 90 %)¹.
- Diuretik, vazodilatator – furosemid (individualizirano doziranje), nitroglicerina (gliceriltrinitrat: kontinuirana infuzija ili jedan potisak [0,4 mg] sublingvalno svakih 1-5 minuta, do poboljšanja stanja ili nastavljanja infuzije); potrebno je procijeniti odgovor na terapiju i nadzirati arterijski tlak i započeti liječenje ovisno o vrijednostima arterijskog tlaka i stupnju kongestije^{5, 36}.
- Morfij (2-4 mg intravenoski) – razmotriti davanje, **nije preporučena rutinska primjena**^{1, 36}.

OKSIGENOTERAPIJA I NEINVAZIVNA VENTILACIJA

Oksigenoterapija je povezana s vazokonstrikcijom i smanjenjem minutnog volumena srca, stoga je primjenjujemo samo u bolesnika sa $SpO_2 < 90\%$ ili $PaO_2 < 60$ mmHg, u cilju korekcije hipoksemije (ciljna saturacija > 94 %). U bolesnika koji uz AZS imaju i KOPB, nastoji se postići gornju vrijednost njihove ciljane saturacije od 88-92 %. Neinvazivnu ventilaciju pozitivnim tlakom (NIV) potrebno je započeti što je prije moguće u bolesnika s frekvencijom disanja > 25 udaha/min i $SpO_2 < 90\%$. NIV ostvaruje pozitivan učinak kod bolesnika s kardiogenim plućnim edemom zbog smanjenja volumskog opterećenja desnog srca (engl. *preload*), prevencije kolabiranja alveola na kraju ekspiriraja i smanjenja tlačnog opterećenja (engl. *afterload*) LV-a. Bolesnike s akutnom respiracijskom insuficijencijom (ARI) kod kojih nije došlo do poboljšanja stanja uz primjenu NIV-a (nakon 90-120 minuta) ili ga ne toleriraju ili imaju jasne kontraindikacije za NIV, potrebno je endotrahealno intubirati zbog uspostave invazivne strojne ventilacije. U bolesnika s akutnom respiracijskom insuficijencijom kod kojih je potrebna

hitna stabilizacija stanja, a koji ne toleriraju NIV ili je on kontraindiciran ovisno o stanju bolesnika i uvjetima, moguće su dvije opcije: primjena kisika putem HFNC-a i endotrahealna intubacija (ET). Ne postoje jasne snažne preporuke u vezi primjene HFNC-a u bolesnika s AZS-om, ali dokazano je da HFNC može ostvariti pozitivne učinke u heterogenoj skupini bolesnika s hipoksemičnim respiracijskim zatajenjem, uz rijetke negativne učinke. HFNC omogućuje primjenu visokih razina FiO_2 bolesnicima s teškom hipoksemijom bez hiperkapnije. Stoga, ako NIV nije dostupan, može se kao alternativa razmotriti pokušaj primjene HFNC-a prije odluke o endotrahealnoj intubaciji³⁷.

FARMAKOLOŠKA TERAPIJA AKUTNOG ZATAJIVANJA SRCA

Diuretici

Intravenoski diuretici osnovna su i prva linija farmakološkog liječenja akutnog zatajavanja srca. U kliničkoj praksi najčešće se koriste diuretici Henleove petlje (furosemid, torasemid, bumetanid), a oni su u zbrinjavanju akutnog zatajavanja srca indicirani zbog brzog dekongestivnog učinka te smanjenja simptoma zaduhe i edema. S hemodinamskog stajališta, redukcijom intravaskularnog volumena diuretici smanjuju CVP i PCWP, a za furosemid je dokazano da ima venodilatacijski učinak koji se javlja prije samog diuretskog učinka te se smatra da je navedeno posredovano pojačanim lučenjem prostaglandina³⁸. Trenutačno ne postoji dokazana statistički značajna razlika u simptomatskom olakšanju dispneje između visokih i nižih doza diuretika iako je u studiji DOSE (engl. *Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure*) pokazano da je postignut veći gubitak tjelesne težine, veća količina izmokrene tekućine te trend smanjenja dispnoičnih tegoba kada je korištena viša doza diuretika petlje u odnosu na nižu^{39, 40}. Međutim, više doze diuretika povezane su s većim rizikom nastanka elektrolitskog poremećaja. Dokazano je da se u 15 do 25 % bolesnika s AZS-om razvija jatrogena, diureticima izazvana hiponatremija⁴¹. Također, ne postoji značajna razlika u kliničkim ishodima prema tome je li diuretik petlje primjenjivan u bolusu ili u kontinuiranoj infuziji^{39, 42}. Ako se diuretik primjenjuje kontinuirano preporučuje se primi-

jeniti dozu zasićenja (engl. *loading dose*) u cilju bržeg postizanja odgovarajuće koncentracije u plazmi.

Prema kliničkim smjernicama diuretici petlje preporučeni su kao osnova u liječenju bolesnika s akutnim zatajivanjem koji pokazuju simptome ili kliničke znakove kongestije^{1, 43}.

Diuretici nemaju dokazano značajan učinak na smanjenje smrtnosti, ali su povezani s značajnim smanjenjem simptoma. Također, kod bolesnika koji pokazuju slab klinički odgovor na povećanje doze diuretika Henleove petlje trebalo bi razmo-

triti kombinaciju diuretika petlje s tijazidnim ili tijazidima sličnim (engl. *thiazide-like*) diuretikom. Ako je poznato da bolesnik nije na kroničnoj terapiji diuretikom petlje (engl. *loop diuretic naive*), preporučuje se intravenska primjena 20-40 mg furosemida ili 10-20 mg torasemida. Veće doze moguće je primijeniti u bolesnika s od ranije poremećenom bubrežnom funkcijom. Ukoliko je bolesnik na kroničnoj terapiji, tada se preporučuje primijeniti najmanje ekvivalent pacijentove ukupne dnevne oralne količine furosemida (Tablica 3). Također, prema kliničkoj procjeni stupnja kon-

Tablica 3. Doze i napomene o lijekovima koji se koriste u akutnom zatajivanju srca^{45, 54, 55}

| DIURETICI | | |
|--|---|---|
| Diuretici petlje | Doziranje | Napomene |
| Furosemid (maksimalna dnevna intravenska doza 400-600 mg) | <i>Bolesnici koji ne koriste furosemid u terapiji –</i> ≥ 20-40 mg furosemida ili ekvivalenta furosemida intravenski (10-20 mg torasemida, 0,5-1,0 mg bumetanida) <i>Bolesnici na kroničnoj terapiji furosemidom –</i> započeti s dozom koja je 1-2 x ukupne doze furosemida ili ekvivalentnom dozom drugog diuretika petlje koju bolesnik peroralno uzima tijekom 24 sata | Kod odgovarajućeg odgovora bolesnika (verificirana dobra natriureza/diureza) intravenski treba ponavljati datu dozu diuretika petlje svakih 12 sati. Kod neodgovarajućeg odgovora, treba udvostručiti dozu diuretika petlje od one koja je inicijalno data i pratiti klinički odgovor. U slučaju i dalje nedovoljnog odgovora, treba razmotriti kombinacijsku diuretsku terapiju uz redovitu provjeru elektrolita i serumskog kreatinina. |
| Rezistencija na diuretike petlje / kombinacijska terapija | Doziranje | Napomene |
| Hidroklorotiazid (HCTZ) | 25-50 mg, 2 x dnevno, <i>per os</i> | Kao dodatak intravenskom diuretikumu petlje |
| Metolazon | 2,5 do 10 mg, 1 x dnevno, <i>per os</i> | Kao dodatak intravenskom diuretikumu petlje |
| Spirolonakton | 25-50 mg, 1 x dnevno, <i>per os</i> | Kao dodatak intravenskom diuretikumu petlje |
| Acetazolamid | 500 mg, 1 x dnevno, intravenski | Prema studiji ADVOR ⁴³ , primjena konkomitantno s diureticima petlje |
| Empagliflozin | 10 mg, 1 x dnevno, <i>per os</i> | Prema studiji EMPULSE ⁵³ , nakon kliničke stabilizacije, medijan 3 dana od prijama, konkomitantno s diureticima petlje. Oprez kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji imaju povišen rizik dijabetičke ketoacidoze, posebno onih koji su liječeni inzulinom i koji imaju smanjen unos ugljikohidrata ili nedavno promijenjenu dozu inzulina. SGLT2 inhibitori nisu indicirani u bolesnika s dijabetesom tipa 1. |
| VAZODILATATORI | Doziranje | Glavne nuspojave |
| Nitroglicerina | Započeti s 10-20 µg/min, može se povećavati do maksimalno 200 µg/min | Hipotenzija, glavobolja |
| Izosorbid dinitrat | Započeti s 1 mg/h, može se povećavati do 10 mg/h | Hipotenzija, glavobolja |
| Natrijev nitroprusid | Započeti s 0,3 µg/kg/min i povećati maksimalno do 5 µg/kg/min | Hipotenzija, toksičnost izocijanata |
| OSTALI LIJEKOVI | Doziranje | Napomene |
| Digoksin | 0,25-0,5 mg u bolusima, intravenski 0,75 mg, intravenski, tijekom opservacije pri prijemu ⁵² | Akutno zatajivanje srca praćeno fibrilacijom atrijsa s brzim odgovorom klijetki (> 110/min) |

gestije i hemodinamskih pokazatelja, može se primijeniti dvostruko viša intravenska doza od ukupne dnevne oralne doze koju bolesnik kronično uzima. U oba slučaja važno je nakon davanja intravenskog diuretika objektivno procijeniti klinički odgovor na diuretsku terapiju, a to se može postići mjerenjem količine natrija u urinu dva ili šest sati nakon davanja terapije ili mjerenjem satne diureze. Primjerenim kliničkim odgovorom na intravensku primjenu diuretika u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca smatra se količina natrija u urinu koja iznosi $\geq 50-70$ mEq/L dva sata nakon primjene lijeka ili satna diureza od > 100 do 150 mL/h tijekom prvih šest sati. U slučaju odgovarajućeg kliničkog odgovora, primijenjenu dozu intravenskog diuretika potrebno je ponoviti svakih 12 sati. U slučaju neodgovarajućeg kliničkog odgovora, intravenska doza diuretika petlje može se udvostručiti u odnosu na ranije primijenjenu uz daljnje praćenje prethodno navedenih pokazatelja. Prilikom intravenske primjene maksimalna dnevna doza furosevida ne bi smjela prelaziti $400-600$ mg. Ako ni nakon udvostručenja doze diuretika nemamo dobar klinički odgovor i željeni stupanj dekongestije, može se razmisliti o primjeni diuretika koji djeluje na drugo ciljano mjesto unutar nefrona. Navedeni koncept kombiniranja diuretika s različitim mehanizmima i ciljnim mjestima djelovanja poznat je i kao "sekvencijalna blokada nefrona", a uključuje diuretike kao što su tijazidi, metolazon ili acetazolamid, a u novije vrijeme potencijalno i inhibitore SGLT²⁴⁴. Kod kombiniranja diuretika potrebno je pratiti elektrolitski status i bubrežne pokazatelje. Nedavno objavljena randomizirana klinička studija ADVOR pokazala je da dodatak acetazolamida od 500 mg intravenski jednom dnevno diuretik u bolesnika s akutnim pogoršanjem zatajivanja srca rezultira bržom dekongestijom i kraćim trajanjem hospitalizacije u odnosu na tradicionalnu intravensku primjenu diuretika petlje. Međutim, ova kombinirana strategija (acetazolamid + furosemid) nije imala utjecaja na smanjenje smrtnosti ili učestalost ponovne hospitalizacije⁴⁵. Intravensku dozu diuretika potrebno je smanjivati sukladno gubitku tekućine i smanjenju tjelesne težine, a u cilju izbjegavanja dehidracije i značajnog porasta serumskog kreatinina iako u međunarodnim smjernicama nije jasno definiran

algoritam niti univerzalan modalitet deeskalacije diuretske terapije. Porast kreatinina uobičajeno označava pogoršanje bubrežne funkcije, ali može biti fiziološki odgovor na povećanu diurezu, te su rezultati nekoliko studija pokazali povezanost porasta kreatinina s boljim dugoročnim ishodišima^{46,47}. Prijelaz s intravenske na oralnu diuretsku terapiju preporučuje se u bolesnika koji su klinički i hemodinamski stabilni te nemaju znakove preostale kongestije. U takvim situacijama preporučuje se propisivanje najmanje učinkovite doze diuretika koja održava postignuto stanje euvolemije. Na kraju, važno je spomenuti da je vrijeme proteklo od prijema pacijenta s AZS-om i administriranja intravenskog diuretika neobično važno jer postoje znanstveni podatci koji pokazuju da je rano davanje diuretika petlje povezano sa značajno nižim unutarbolničkim mortalitetom u akutnom zatajivanju srca^{48,49}.

Vazodilatacijski lijekovi

Intravenski vazodilatacijski lijekovi, u prvom redu nitrati ili natrijev nitroprusid, u akutnom zatajivanju srca dovode do venodilatacije i dilatacije arterija, smanjuju venski priljev u desno srce (engl. *preload*), smanjuju tlačno opterećenje (engl. *afterload*) te dovode do smanjenja kongestije i poboljšanja simptoma bolesnika. Nitrati djeluju prvenstveno na periferni venski sustav, dok natrijev nitroprusid izaziva ujednačenu dilataciju venskog i arterijskog vaskularnog bazena. Bolesnici s visokim vrijednostima arterijskog krvnog tlaka, znacima koronarne ishemije ili značajnom mitralnom regurgitacijom koja je verificirana ehokardiografski, imaju indikaciju za primjenu intravenskih pripravaka vazodilatatora.

Prema smjernicama, u bolesnika s AZS-om i sistoličkim arterijskim tlakom iznad 110 mmHg potrebno je razmotriti terapiju intravenskim vazodilatorima kao početnu metodu i/ili kao dodatak uz diuretike, s ciljem smanjenja kongestije i postizanja simptomatskog poboljšanja kliničkog statusa^{1, 43}.

Nitrati se mogu dati intravenski u obliku početnog bolusa nakon kojeg slijedi kontinuirana infuzija. Nitroglicerina je učinkovit intravenski dilatator u bolesnika koji se prezentiraju s akutnim hipertenzivnim plućnim edemom te se može primijeniti u bolusima od 1 do 2 mg. Nitroglicerina se može

primijeniti u kontinuiranoj infuziji u dozi od 20 do 200 µg/min. Izosorbid-dinitrat može se titrirati po shemi od 1 mg/h u početku terapije s povišenjem doze do maksimalno 10 mg/h. Najčešći neželjeni učinci nitrata su hipotenzija i glavobolja. Potreban je oprez pri primjeni nitrata u bolesnika ovisnih o venskom priljevu, kao što su bolesnici s izraženom hipertrofijom lijeve klijetke i/ili teškim stupnjem stenoze aortnog zaliska. Također, oprez je potreban kod bolesnika kod kojih je mogući uzrok kardiogenog šoka infarkt desnog ventrikula. Primjena nitrata kontraindicirana je kod bolesnika koji koriste istodobno inhibitore PDE-5 kao što je sildenafil. Natrijev nitroprusid može biti koristan u bolesnika s teškom kongestijom, hipertenzijom ili značajnom mitralnom regurgitacijom kompliciranom disfunkcijom LV. Liječenje natrijevim nitroprusidom može se započeti u dozi od 0,3 do 5 µg/kg/min. Kod korištenja natrijevog nitroprusida važno je kontinuirano praćenje krvnog tlaka zbog hipotenzije koja može uzrokovati refleksnu tahikardiju, a postoji i potencijalna toksičnost zbog nakupljanja metabolita kao što su cijanid ili znatno rjeđe – tiocijanat. Važno je napomenuti da za sada nema kliničkih podataka da intravenski vazodilatatori poboljšavaju preživljavanje u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca iako je dokazan njihov učinak na simptomatsko poboljšanje i smanjenje dispnoičnih tegoba^{50,51}. Britanske smjernice NICE (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*) ne podržavaju rutinsku uporabu nitrata u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca.

Profilaksa venskog tromboembolizma (antikoagulacijska terapija)

Zbog povišenog rizika venskog tromboembolizma u bolesnika s akutnim pogoršanjem zatajivanja srca ili bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem koji su hospitalizirani zbog drugih uzroka, preporučuje se primjena farmakološke profilakse za prevenciju venskog tromboembolizma^{1,43}.

Europske smjernice za zatajivanje srca ističu važnost unutarbolničke tromboembolijske profilakse, preporučujući upotrebu heparina (niskomolekularnog) ili drugih antikoagulacijskih lijekova. Navedena terapija preporučuje se ako bolesnik nema kontraindikacije ili je terapija nepotrebna zbog već postojećeg liječenja oralnim antikoagulansima.

Američke smjernice daju jednaku preporuku za niskomolekularni heparin, nefrakcionirani heparin, fondaparinuks ili direktni oralni antikoagulans u smislu preventivskih doza za duboku vensku trombozu i plućnu emboliju u bolesnika s AZS-om. Također, američke smjernice preporučuju u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca i klirensom kreatinina > 30 mL/min terapiju supkutanim enoksaparinom u dozi od 40 mg jednom dnevno, nefrakcioniranim heparinom u dozi od 5000 internacionalnih jedinica svakih 8 do 12 sati ili rivaroksabanom u dozi od 10 mg jednom dnevno. Kod pretelih bolesnika preporučuje se viša doza enoksaparina u iznosu od 60 mg jednom dnevno supkutano.

Primjena opioida (morfija)

Opioidi smanjuju dispnoične tegobe i anksioznosti u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca. Njihova primjena može biti korisna u bolesnika na NIV-u tijekom početne faze prilagodbe, kao i kod psihomotorno nemirnih i agitirnih bolesnika. U akutnom plućnom edemu morfij ima venodilatacijski učinak, smanjuje predopterećenje i reducira PCWP čime pomaže u smanjenju plućne kongestije. Međutim, neželjeni učinci opioida, poput mučnine, hipotenzije, bradikardije i depresije disanja, mogu rezultirati neželjenim posljedicama, uključujući potrebu za strojnom ventilacijom, dužom hospitalizacijom te većom smrtnošću⁵²⁻⁵⁵. Prema navedenim istraživanjima, opioidi se čine učinkovitima u ublažavanju simptoma AZS-a, no istodobno ne pokazuju povoljan utjecaj na kliničke ishode, što ukazuje na moguće nepoželjne posljedice.

Slijedom navedenog, **rutinska upotreba opioida u akutnom zatajivanju srca nije preporučena sukladno europskim smjernicama za akutno zatajivanje srca, iako se njihova upotreba može razmotriti u bolesnika koji se prezentiraju s teškom i refrakternom prsnom boli ili izrazitom anksioznošću.**

Američke smjernice (AHA/ACC/HFSA) ne preporučuju uporabu opioida u zbrinjavanju bolesnika s AZS-om. S druge strane, britanske smjernice (NICE) usklađene su s europskim preporukama, također ističući da rutinsko korištenje opioida nije preporučljivo u bolesnika s akutnim zatajivanjem srca.

Tablica 4. Doze inotropa/vazopresora koji se koriste u akutnom zatajivanju srca¹

| Lijekovi | Doza |
|--------------|---|
| Dobutamin | 2-20 µg/kg/min |
| Dopamin | 3-5 µg/kg/min; inotropni učinak > 5 µg/kg/min; inotropni i vazopresorni učinak |
| Milrinon | 0,375-0,75 µg/kg/min |
| Enoksimon | 5-20 µg/kg/min |
| Levosimendan | 0,1-0,2 µg/kg/min |
| Noradrenalin | 0,2-1,0 µg/kg/min |
| Adrenalin | 0,05-0,5 µg/kg/min |

Digoksin

Primjena digoksina preporučuje se u bolesnika s AZS-om i fibrilacijom atrijske koji imaju brz odgovor ventrikula (frekvencija > 110/min), a koji nisu postigli odgovarajuću kontrolu frekvencije unatoč prethodno primijenjenim beta-blokatorima⁵⁶. Digoksin se primjenjuje intravenski u dozi od 0,25 do 0,5 mg. Dozu održavanja treba prilagoditi individualnim karakteristikama bolesnika kao što su pridružene bolesti (kronična bubrežna bolest) i drugim lijekovima koji mogu utjecati na metabolizam digoksina te kod starijih i bolesnika fragilne tjelesne konstitucije. Kod navedenih bolesnika preporučuje se utvrditi i pratiti koncentracije digoksina u krvi. Trenutne smjernice Europskog društva za kardiologiju ne preporučuju primjenu digoksina u liječenju akutnog zatajivanja srca.

Inotropna terapija

Inotropni lijekovi najčešća su početna terapija potrebna za hemodinamsku stabilizaciju bolesnika s niskim minutnim volumenom srca te hipotenzijom. Dobutamin je lijek izbora koji se preporučuje kod bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, niskim srčanim minutnim volumenom i niskim sistoličkim krvnim tlakom (npr. < 90 mmHg), koji rezultiraju hipoperfuzijom vitalnih organa. Inotropni lijekovi, osobito oni s adrenergičkim mehanizmom djelovanja, mogu također uzrokovati sinusnu tahikardiju, povećanje ventrikularne frekvencije u bolesnika s fibrilacijom atrijske, ishemiju miokarda, aritmije te povećanje mortaliteta. Levosimendan ili inhibitori fosfodiesteraze tipa III mogu imati prednost nad dobutaminom za bolesnike koji uzimaju kroničnu terapiju beta-blokatorima jer djeluju preko

mehanizama neovisnih o beta-receptorima. Periferna vazodilatacija i hipotenzija mogu biti glavno ograničenje kod primjene inhibitora fosfodiesteraze tipa III ili levosimendana, osobito kada se primjenjuju u visokim dozama i/ili kod započinjanja liječenja uz bolusnu dozu^{57, 58}.

Vazoaktivna terapija

Cilj primjene vazoaktivnih lijekova je povećanje prokrvljenosti vitalnih organa putem povećanja srednjeg arterijskog tlaka (Tablica 4). Međutim, navedeno dovodi do povećanja tlačnog opterećenja lijeve klijetke. Stoga se kombinacija vazoaktivnih i inotropnih lijekova preporučuje u bolesnika s uznapredovanim srčanim zatajivanjem i kardiogenim šokom. Među lijekovima s istaknutim perifernim arterijskim vazokonstriktorskim djelovanjem, noradrenalin može biti terapijska opcija u bolesnika s teškom hipotenzijom. Neke studije, iako s ograničenjima, podupiru upotrebu noradrenalina kao vazopresora prvog izbora u kardiogenom šoku u usporedbi s dopaminom ili adrenalinom^{59, 60}.

NADZOR BOLESNIKA

Nadzor bolesnika s AZS-om treba započeti odmah, a vrsta i razina monitoringa za pojedinog bolesnika razlikuju se ovisno o ozbiljnosti dekompenzacije srca i početnog odgovora na terapiju. Općenito, u svih bolesnika preporučuje se praćenje sljedećih pokazatelja: razine svijesti, krvnog tlaka, tjelesne temperature, frekvencije disanja i srca te količine urina. Određene laboratorijske testove preporučuje se opetovano određivati (elektrolite, kreatinin, glukozu). Preporučuje se određivanje jetrenih funkcija i razina laktata kada

postoje dokazi o hipoperfuziji. Rutinsko provođenje plinske analize arterijske krvi nije uobičajeno, ali je indicirano u bolesnika s hipoksijom i/ili respiracijskim zatajenjem. Također, važno je učiniti početne dijagnostičke postupke kako bi se utvrdila primarna etiologija. Praćenje EKG-a (aritmija i ST segmenta) neophodno je tijekom faze akutne dekompenzacije, posebno ako je za to odgovorna ishemija ili aritmija. Uz već navedene laboratorijske testove, nalazi se mogu proširiti biljezima akutne infekcije. Pulsna oksimetrija preporučuje se kod svakog bolesnika na oksigenoterapiji. Neinvazivno automatsko mjerenje krvnog tlaka dovoljno je pouzdano ako bolesnik nije jako tahikardan i nije izražena značajna periferna vazokonstrikcija. Srčani minutni volumen može se neinvazivno izmjeriti putem ehokardiografije koristeći dopler. U invazivne metode praćenja ubrajaju se arterijski pristup za monitoriranje srednjeg arterijskog tlaka, mjerenje CVP-a i mjerenje plućnog arterijskog tlaka i/ili plućnog okluzivnog tlaka².

Praćenje bioloških pokazatelja

Trenutne smjernice ne preporučuju rutinsko mjerenje BNP-a ili NT-proBNP-a za primjenu terapije¹.

OTPUST IZ HITNOG BOLNIČKOG PRIJAMA

Kod dijela bolesnika može se nakon stabilizacije i nastupa poboljšanja stanja razmotriti otpust kući već nakon liječenja u hitnom bolničkom prijemu. U donošenju odluke o otpustu/hospitalizaciji bolesnika korisna je primjena alata za procjenu rizika. Smjernice ESC¹ navode dvije bodovne ljestvice – ljestvicu procjene rizika smrtnosti bolesnika s AZS-om (engl. *Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade*; EHMRG) i ljestvicu višestruke procjene rizika u bolesnika s AZS-om (engl. *Multiple Estimation of risk based on the Emergency department Spanish Score In patients with AHF*; MEE-SSI), koje imaju potvrđenu predikciju 30-dnevne smrtnosti, s 0 % smrtnosti u skupinama niskog rizika. Donošenje ispravne odluke o sigurnom otpustu na kućno liječenje izravno iz hitnog prijama olakšavaju ljestvice za procjenu rizika te kontrolne liste (značajno subjektivno poboljšanje stanja, hemodinamska stabilnost i respiracijska dostatnost, normalna bubrežna funkcija, isključen AKS,

nizak rizik u odgovarajućoj bodovnoj ljestvici, dogovoreno daljnje praćenje), ali ključna je prije svega pravilna klinička procjena.

ZAKLJUČAK

U zaključku, bolesnici koji se prezentiraju kliničkom slikom akutnog zatajivanja srca predstavljaju izazov koji zahtijeva brzu i preciznu intervenciju. Aktualna znanja i smjernice nude temelj za pravilno dijagnosticiranje i učinkovito liječenje kako bi se poboljšao ishod liječenja ovih bolesnika. Nastavak praćenja i primjena individualiziranog pristupa ključni su elementi u skrbi za navedene bolesnike.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726.
2. Milicic D PS, Glavas D. Smjernice Europskog kardiološkog društva za dijagnostiku i liječenje akutnog zatajivanja srca. Zagreb: Radna skupina za zatajivanje srca Hrvatskog kardiološkog društva, 2006;14-5.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-39.
4. Meyer TE. Approach to diagnosis and evaluation of acute decompensated heart failure in adults. *In: UpToDate*, Dardas TF ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [cited 2023 Oct 5]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-and-evaluation-of-acute-decompensated-heart-failure-in-adults>.
5. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine – short version. *Eur Heart J* 2015;36:1958-66.
6. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023;118:3272-87.
7. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev* 2007;12:91-5.
8. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP 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.
9. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C et al. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1338-52.
 10. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1242-54.
 11. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-858.
 12. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:17-25.
 13. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O 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.
 14. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1315-41.
 15. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 2000;108:374-80.
 16. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94:29-37.
 17. Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, Hollenberg SM, van Diepen S, Basir MB et al. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:933-946.
 18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS 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.
 19. Baggish AL, Siebert U, Lainchbury JG, Cameron R, Anwaruddin S, Chen A et al. A validated clinical and biochemical score for the diagnosis of acute heart failure: the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Acute Heart Failure Score. *Am Heart J* 2006;151:48-54.
 20. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC et al. Diagnosing Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2016;23:223-42.
 21. Littmann L. Large T wave inversion and QT prolongation associated with pulmonary edema: a report of nine cases. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1106-10.
 22. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997;314:936-40.
 23. Attias D, Mansencal N, Auvert B, Vieillard-Baron A, Delos A, Lacombe P et al. Prevalence, characteristics, and outcomes of patients presenting with cardiogenic unilateral pulmonary edema. *Circulation* 2010;122:1109-15.
 24. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;294:1944-56.
 25. Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM, Ramirez G. How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction? *J Gen Intern Med* 1996;11:625-34.
 26. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J* 2016;37:2097-104.
 27. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577-91.
 28. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest* 2008;134:117-25.
 29. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:190703.
 30. Platz E, Jhund PS, Giredd N, Pivetta E, McMurray JJV, Peacock WF et al. Expert consensus document: Reporting checklist for quantification of pulmonary congestion by lung ultrasound in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:844-51.
 31. Masip J, Frank Peacock W, Arrigo M, Rossello X, Platz E, Cullen L et al. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: a scientific statement from the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022;11:173-85.
 32. Platz E, Campbell RT, Claggett B, Lewis EF, Groarke JD, Docherty KF et al. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure: Prevalence of Pulmonary Congestion and Short- and Long-Term Outcomes. *JACC Heart Fail* 2019;7:849-58.
 33. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010;16:1-194.

34. Members ATF, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 †: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29: 2388-442.
35. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119:391-479.
36. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 8th Edition. New York: McGraw-Hill Education, 2016.
37. Doshi P, Whittle JS, Bublewicz M, Kearney J, Ashe T, Graham R et al. High-Velocity Nasal Insufflation in the Treatment of Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med* 2018;72:73-83.
38. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, Chatterjee K, Prakash R, Swan HJ. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1973;288:1087-90.
39. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364:797-805.
40. Ng KT, Yap JLL. Continuous infusion vs. intermittent bolus injection of furosemide in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2018;73: 238-47.
41. Konishi M, Haraguchi G, Ohigashi H, Sasaoka T, Yoshikawa S, Inagaki H et al. Progression of hyponatremia is associated with increased cardiac mortality in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2012;18:620-5.
42. Fudim M, Spates T, Sun JL, Kittipibul V, Testani JM, Starling RC et al. Early diuretic strategies and the association with In-hospital and Post-discharge outcomes in acute heart failure. *Am Heart J* 2021;239:110-9.
43. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:263-421.
44. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137-55.
45. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022 Sep 29;387:1185-95.
46. Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WH. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:516-24.
47. Emmens JE, Ter Maaten JM, Matsue Y, Figarska SM, Sama IE, Cotter G et al. Worsening renal function in acute heart failure in the context of diuretic response. *Eur J Heart Fail* 2022;24:365-74.
48. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3042-51.
49. Marques P, Brito MT, Vasques-Nóvoa F, Ferreira JP, Jardim AL, Gouveia R et al. Door-to-furosemide time and clinical outcomes in acute heart failure. *Eur J Emerg Med* 2023;30:85-90.
50. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:2292-302.
51. Peacock WF, Chandra A, Char D, Collins S, Der Sahakian G, Ding L et al. Clevidipine in acute heart failure: Results of the A Study of Blood Pressure Control in Acute Heart Failure-A Pilot Study (PRONTO). *Am Heart J* 2014; 167:529-36.
52. Dominguez-Rodríguez A, Abreu-Gonzalez P. A critical appraisal of the morphine in the acute pulmonary edema: real or real uncertain? *J Thorac Dis* 2017;9: 1802-5.
53. Miró Ò, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Herrero-Puente P, Jacob J, Mebazaa A et al. Morphine Use in the ED and Outcomes of Patients With Acute Heart Failure: A Propensity Score-Matching Analysis Based on the EAHFE Registry. *Chest* 2017;152:821-32.
54. Zhang D, Lai W, Liu X, Shen Y, Hong K. The safety of morphine in patients with acute heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2021; 44:1216-24.
55. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008;25:205-9.
56. Shrestha S, Lopez-Ayala P, Schaefer I, Nardiello SS, Papachristou A, Aliyeva F et al. Efficacy and safety of digoxin in acute heart failure triggered by tachyarrhythmia. *J Intern Med* 2022;292:969-72.
57. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzel FR, Lyon AR, Manstein DJ et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J* 2019;40:3626-44.
58. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psotka M et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1064-78.
59. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Bauchant T, Leone M, Frederique G et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:173-82.
60. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmäki T et al. Correction to: Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med* 2018;44:2022-3.