

Levosimendan – příběh pokračuje

Jiří Kettner

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Hlavní indikací pro použití inotropních léků je dysfunkce myokardu s periferní hypoperfuzí, přestože chybí evidence dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti takové léčby. Levosimendan díky svým výjimečným mechanismům účinku při srovnání s tradičními inotropními léky nabízí nové možnosti v léčbě akutního srdečního selhání. Platí to zejména pro vybrané skupiny nemocných s anamnézou chronického srdečního selhání a chronickou léčbou betablokatory, což bylo prokázáno v kontrolovaných studiích. Další perspektivní možnosti jeho použití představují zejména nemocní s myokardiální dysfunkcí po kardiochirurgických výkonech či v důsledku toxického poškození během sepsy. Závěrem jsou shrnuta praktická doporučení pro optimalizaci účinnosti a bezpečnosti aplikace levosimendanu u nemocných s akutním dekompenzovaným srdečním selháním.

Klíčová slova: levosimendan, inotropní léky, srdeční selhání, kardiochirurgie, dysfunkce myokardu, septický šok.

Levosimendan – story continued

The contractile dysfunction with peripheral hypoperfusion is main indication for inotropic agents despite the lack of evidence for their efficacy and safety. A different and unique mechanism of action of levosimendan in comparison to other traditional inotropic drugs provide a new approach in the management of acute heart failure, particularly in patients with a history of chronic heart failure and/or chronically treated with beta-blockers. Advanced possibilities of levosimendan usage are several other clinical settings as myocardial dysfunction after cardiac surgery or toxic damage in septic shock. Finally, practical recommendations for optimal efficacy and safety during use of levosimendan are described.

Key words: levosimendan, inotropic agents, heart failure, cardiac surgery, myocardial dysfunction, septic shock.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(3): 141–145

Úvod

Akutní srdeční selhání (ASS) patří v celém světě mezi nejčastější důvody přijetí pacienta do nemocnice. V Evropě i Spojených státech amerických byly provedeny registry nemocných s ASS s hodnocením klinického profilu, výchozí patofyziologie, léčebných intervencí v rutinní praxi a krátkodobého a/nebo dlouhodobého osudu těchto nemocných. Mezi 5 největších registrů patří 2 americké – ADHERE a OPTIMIZE-HF – a 3 evropské – EuroHeart Failure Survey I a II, Italian Survey a EFFICA. Společným velkým projektem z Evropy, Brazílie, Mexika a Austrálie je registr ALARM-HF. Všechny tyto registry zahrnují poznatky od více jak 200 000 nemocných. Z nich vyplývá, že hlavními diagnostickými kategoriemi ASS je akutní dekompenzované srdeční selhání (ADSS – cca 65 %) a srdeční selhání de novo (cca 35 %). Nejčastější příčinou u de novo ASS je koronární nemoc. Zároveň mimo jiné ukazují stále častější výskyt různých komorbidit jako je renální selhání, diabetes, fibrilace síní, hypertenze a chronická plicní obstrukční nemoc. Současným problémem je tak především nemocný s ADSS a řadou komorbidit.

Akutně dekompenzované srdeční selhání

Jak vyplývá z velkých registrů, nejčastějšími používanými léky jsou diuretika (ca 90 %), vazo-

dilatační léky (cca 40 %) a stále často i různé inotropní léky (cca 20–35 %). Nejčastějším inotropním lékem zůstává dobutamin a ve většině případů byl inotropním lékem první volby. A to přesto, že nebyla publikována jediná větší kontrolovaná prospektivní studie s použitím kontinuální infuze s dobutaminem u nemocných s ASS či ADSS – tedy indikace, která je dnes zcela běžná. Pouze několik malých studií demonstrovalo efekt kontinuální infuze s dobutaminem na zlepšení symptomů u nemocných se srdečním selháním. Retrospektivní analýza studie FIRST (Flolan International Randomized Survival Trial) tak byla do roku 2005 jediným větším zdrojem informací o kontinuálním použití dobutaminu u nemocných se srdečním selháním. V této randomizované studii byla hodnocena konvenční léčba s a bez intravenózní podávaného epoprostenolu u nemocných se srdečním selháním NYHA klasifikace III a IV. Výsledky studie ukázaly trend k vyšší mortalitě ve skupině s epoprostenolem (1). Data z této studie byla později analyzována s cílem srovnat osud skupin nemocných, kteří v době randomizace do studie byli léčeni kontinuální intravenózní infuzí s dobutaminem a kteří nikoliv. Obě skupiny byly podobné z hlediska věku a pohlaví nemocných a příčině srdečního selhání. Závěrem této studie bylo konstatování, že skupina s dobutaminem, který byl podáván v dávce 5–12 µg/kg/min

po dobu průměrně 14 dnů, vykazovala vyšší mortalitu než skupina bez dobutaminu (2). Pokud se týká dopaminu, neexistuje do současné doby žádná randomizovaná kontrolovaná studie, která by hodnotila kontinuální podávání dopaminu u nemocných se srdečním selháním. Naše vlastní klinické praktické zkušenosti však jsou příznivé při dávkování 2–5 µg/kg/min zejména u nemocných s ADSS, renální insuficiencí a nutností vysokých dávek diuretik. Přidání dopaminu v dávce ne vyšší jak 5 µg/kg/min vede k posílení diurézy s možností snížit dávku diuretika. Společným důsledkem je často zabránění progresu renální insuficience. Tyto malé dávky dopaminu jsou často nazývány jako „renální“ pro existující důkazy o stimulaci renálních dopaminergních receptorů, ale současně vedou u nemocných se srdečním selháním i ke zvýšení srdečního výdeje a to obojí může být vysvětlením pozorovaných příznivých klinických efektů. Problémem tohoto přístupu zůstávají nemocní s ADSS a fibrilací síní s rychlou komorovou odpovětí, kde podávání dopaminu dále zvyšuje komorovou frekvenci a tím myokardiální spotřebu kyslíku a vzniku či prohloubení ischemie nemocného myokardu i s nebezpečím výskytu komorových arytmií. Tato léčba musí být tedy přísně individualizována. Kontrolované studie podporující tyto příznivé klinické zkušenosti u vybraných nemocných se srdečním selháním

jako primární diagnózou však stále chybí. Rutinní aplikace dopaminu u nemocných v kritickém stavu s cílem zabránit renální insuficienci se ukázala jako neopodstatněná (3). Třetím nejčastěji používaným inotropním lékem resp. inodilatátorem je milrinon, který patří mezi inhibitory fosfodiesterázy III. Bylo publikováno několik menších randomizovaných studií u ASS, které hodnotily jeho akutní hemodynamický efekt. V té největší z nich, OPTIME-HF, bylo randomizováno 949 nemocných (průměrný věk 65 roků) s akutně dekompenzovaným chronickým systolickým srdečním selháním NYHA klasifikace III a IV a průměrnou ejekční frakcí levé komory (EFLK) 23 % ke kontinuální infuzi s milrinonem (0,5 µg/kg/min) či placebem v trvání 48–72 hodin bez bolusu. Nemocní s významnou hypotenzí (systolický krevní tlak < 80 mm Hg), závažnými arytmiemi či významnou renální insuficiencí nebyli zařazováni. Primárním konečným cílem byla hospitalizace z kardiovaskulárních příčin během 60 dnů od randomizace. Autoři nenašli rozdíly mezi oběma skupinami a to ani v hospitalizační či 60denní mortalitě (sekundární cíle). Ve skupině léčených milrinonem byl častější výskyt fibrilace síní i závažných komorových arytmií. Výsledky této studie tedy nepodporují indikaci krátkodobé infuze milrinonu u nemocných s ADSS bez hypotenze v důsledku nízkého srdečního výdeje. Autoři provedli retrospektivní analýzu výsledků dle příčiny ADSS – ischemická vs neischemická – s nálezem rozdílných výsledků u obou skupin. Nemocní s neischemickou etiologií ADSS, kteří byli léčení milrinonem, měli významně nižší hospitalizační mortalitu ($p = 0,04$) a významně nižší výskyt rehospitalizace nebo úmrtí (kombinovaný konečný cíl) v následujících 60 dnech oproti placebu ($p = 0,01$). Naproti tomu nemocní s ischemickou etiologií ADSS (infarkt myokardu, CABG či PCI v anamnéze) léčení milrinonem měli významně vyšší hospitalizační mortalitu oproti placebu ($p = 0,04$) a též významně vyšší výskyt rehospitalizace nebo úmrtí (kombinovaný konečný cíl) v následujících 60 dnech ($p = 0,01$) (5). Autoři v závěrech upozorňují na pečlivé uvážení indikací inotropní léčby u nemocných s ADSS a to zejména s ischemickou etiologií. Je nutné připomenout, že do studie OPTIME-HF nebyli zařazováni nemocní v kritickém stavu s běžnou indikací inotropní léčby. Několik menších studií srovnávalo milrinon s dobutaminem s cílem posoudit nahrazení dobutaminu u nemocných s ASS. Z těchto studií lze uzavřít, že milrinon více snižuje plicní tlak levé komory (PCWP), systémovou cévní rezistenci (SVR), plicní cévní rezistenci

(PVR) a pokud je dáván bez většího bolusu, vede i k menšímu výskytu arytmií, než bylo pozorováno u dobutaminu. Několik studií též ukázalo, že na rozdíl od dopaminu či dobutaminu mají inhibitory fosfodiesterázy III zachovaný plný inotropní účinek při doporučené dávce i u nemocných s pokročilým srdečním selháním, kteří jsou léčeni betablokátory (6, 7). Ve světle kontrolovaných studií se indikace těchto inotropních léků zužuje pouze na skupinu nemocných se srdečním selháním, hypotenzí v důsledku sníženého srdečního výdeje a s vysokým PCWP, u nichž selhala dosavadní léčba. Vždy by se mělo jednat o nemocné s významnou systolickou dysfunkcí. V praxi jsou však používány častěji pro akutní ovlivnění příznaků a posílení diurézy, ale je nutné mít na paměti, že i jejich krátkodobé použití vedlo ve studiích ke zvýšené mortalitě po propuštění. Cílené dosažení zvýšené kontraktility přechodně zlepšuje výkon selhávajícího srdce, ale za cenu zvýšených energetických nároků a výsledkem je akcelerace poškození a zánik kardiomyocytů i s vyšším výskytem arytmií v pozdější fázi. Jejich nasazení by mělo být tedy vždy pečlivě zváženo a zůvodněno a to zejména u nemocných s ischemickou kardiomyopatií. Dopamin, dobutamin a milrinon řadíme mezi tzv. cAMP (cyklický adenosin monofosfát) dependentní inotropní léky, poněvadž společnou konečnou cestou je intracelulární zvýšení cAMP a kalciových iontů, odpovědných za posílení kontrakce kardiomyocytů. V případě dopaminu a dobutaminu se to děje stimulací betareceptorů a G proteinu, v případě milrinonu se to děje selektivní inhibicí enzymu fosfodiesterázy III. Naproti tomu levosimendan vede k posílení kontrakce kardiomyocytů bez absolutního zvýšení intracelulární koncentrace kalciových iontů. Mechanismem jeho inotropního účinku je zvýšení citlivosti (senzitivace) regulačních kontraktilních proteinů k vápníkovým iontům. Tím je eliminováno riziko přetížení kalciovými ionty s minimálním zvýšením energetických nároků. Zvýšení kontrakční síly po podání levosimendanu u nemocných s kardiomyopatií nebylo provázáno zhoršením relaxace srdečních komor – mluvíme o pozitivním lusitropním účinku (8). Další příznivou vlastností levosimendanu je aktivace draslíkových kanálů v hladkém svalstvu s výslednou cévní vazodilatací včetně koronárních tepen. Klinický efekt 24hodinové infuze přetrvává 7–10 dnů. Studie LIDO, RUSSLAN a CASINO shodně prokázaly, že krátkodobá (6–24 hod) infuze levosimendanu příznivě ovlivňuje hemodynamické parametry, zlepšuje příznaky akutního srdečního selhání a snižuje krát-

kodobou úmrtnost oproti placebu a dobutaminu (9, 10, 11). Tyto velmi slibné a konzistentní výsledky vedly ke dvěma studiím, které byly naplánovány se záměrem potvrdit tyto závěry ve velkých prospektivních randomizovaných studiích – americká REVIVE (12) hodnotila levosimendan proti placebu, evropská SURVIVE (13) levosimendan proti dobutaminu, který je nejčastěji používaným inotropním lékem u těchto nemocných. Obě shodně prokázaly, že levosimendan příznivě ovlivňuje příznaky srdečního selhání a snižuje hladiny BNP (brain natriuretic peptide). Dlouhodobá (6 měsíců) mortalita, sledovaná ve studii SURVIVE však významně ovlivněna nebyla. Očekávat, že 24hodinová infuze levosimendanu v akutní fázi dekompenzace významně ovlivní mortalitu u všech nemocných v dalších 6 měsících, kdy léčba již nebyla kontrolována, bylo dle mého názoru nerealistické. Důležitým poznatkem ze studie SURVIVE byl fakt, že levosimendan na rozdíl od dobutaminu významně ovlivnil krátkodobou (31 dnů) mortalitu u nemocných se srdečním selháním v anamnéze a subanalýzou toto bylo prokázáno i u nemocných léčených betablokátory. Vzhledem ke skutečnosti, že jsou dnes betablokátory rutinní součástí léčby nemocných se srdečním selháním, mají tyto závěry o pozitivním synergistickém efektu významný vliv na strategii léčby v případě dekompenzace těchto nemocných. Další subanalýzou studie SURVIVE bylo prokázáno, že tzv. respondéři, definovaní jako nemocní s více jak 30% snížením hladiny BNP v prvních 5 dnech oproti hladině BNP před léčbou, mají celkovou mortalitu během 31 dnů i 6 měsíců významně nižší než nonrespondéři (14). Hodnocení akutní neurohormonální odpovědi během léčby ADSS levosimendaniem se tak jeví jako velmi užitečný prognostický marker krátkodobé i dlouhodobé mortality u těchto nemocných. V praxi to může přispět např. k hodnocení kandidátů transplantace srdce, u kterých zvažujeme implantaci levostranné mechanické podpory (LVAD).

Dysfunkce pravé komory a plicní hypertenze

Několik experimentálních a klinických prací konzistentně ukázalo, že levosimendan vedle ovlivnění levostranné hemodynamiky zlepšuje funkci selhávající pravé komory a příznivě ovlivňuje plicní hypertenzi (15, 16). Přímé srovnání s dobutaminem v menší randomizované studii vyznělo ve prospěch levosimendanu (17). Tyto poznatky přispívají k vysvětlení příznivého efektu levosimendanu právě u nemocných

s oboustrannou srdeční insuficiencí a dominujícím objemovým přetížením s plicní hypertenzí. Levosimendan je též používán na některých pracovištích k testování reverzibility plicní hypertenze u kandidátů ortotopické transplantace srdce (18). Tyto hemodynamické vlastnosti ho favorizují jako inotropní lék volby v indikacích pravostranného srdečního selhání po ortotopické transplantaci srdce či po implantaci levostranné mechanické podpory.

Perioperační aplikace v kardiochirurgii

V posledních letech je levosimendan stále častěji používán i v perioperační péči v kardiochirurgických výkonů. Hlavní indikace tvoří obtížné odpojování od mimotělního oběhu a nemocní s vysokým operačním rizikem a významnou systolickou dysfunkcí. Nejasná zůstává zatím optimální dávka, doba trvání léčby, výběr specifických podskupin nemocných, bezpečnost kombinace s dalšími vazoaktivními léky a dlouhodobý efekt (19). V letošním roce byla publikována metaanalýza zahrnující 440 nemocných z 10 randomizovaných studií s cílem zhodnotit, zda podání levosimendanu zlepšuje přežívání nemocných, kteří podstoupili kardiochirurgickou operaci. V osmi studiích byl levosimendan podán u nemocných operovaných v mimotělním oběhu a ve 2 studiích byl levosimendan podán u nemocných s koronární rekonstrukcí bez mimotělního oběhu (off pump). Kontrolní skupiny byly reprezentovány ve 4 studiích placebem, ve 3 studiích dobutaminem a ve 3 studiích milrinonem. Souhrnná analýza ukázala, že podání levosimendanu bylo spojeno s významným ovlivněním pooperační mortality. Podobně významný rozdíl byl pozorován i u výskytu pooperačního infarktu myokardu a akutního selhání ledvin (20). Vzhledem ke skutečnosti, že jde o metaanalýzu, nelze z ní vyvozovat jednoznačné doporučující závěry, nicméně popsané příznivé výsledky spolu s teoretickými výhodami levosimendanu u ischemického stunningu myokardu by si jistě zasloužily velkou kontrolovanou studii.

Septický šok

Další diskutovanou potenciální indikací je podání levosimendanu u septického šoku. Hlavní patofyziologickou podstatou dysfunkce myokardu u septického šoku je snížení citlivosti aktinových a myosinových myofilamentů myokardu. Ovlivnění tohoto typu toxického „omráčení“ myokardu levosimendanem s cílem hemodynamické optimalizace a zlepšení splanchnické perfuze se teoreticky jeví jako excelentní alternativou k tradičním inotropním lékům. Tyto úvahy byly podpořeny experimentálními studiemi na zvířatech se sepsí a endotoxinovým šokem, u nichž levosimendan ve srovnání s dobutaminem a milrinonem jako jediný zlepšil jak systolickou tak i diastolickou funkci srdce a zabránil snížení dodávky kyslíku do splanchnické oblasti redistribucí průtoku do této oblasti (21, 22). Ve zvířecím experimentu byl též prokázán protektivní efekt levosimendanu u endotoxemického akutního selhání ledvin (23). V malé, ale randomizované studii srovnání dobutaminu a levosimendanu u nemocných s myokardiální dysfunkcí a septickým šokem prokázalo významně lepší ovlivnění PCWP, srdečního indexu, EFLK, renálních funkcí i prokrvení splanchnické oblasti ve skupině s levosimendanem (24). Duální účinek levosimendanu se zvýšením citlivosti troponinu C ke kalciumu bez jeho zvýšení absolutní koncentrace v cytosolu kardiomyocytů a s vazodilatačním účinkem díky aktivaci draslíkových kanálů v hladkém svalstvu tak může být odpovědný za zabránění multiorgánového selhání při sepsi.

Tabulka 1. Praktická doporučení pro optimalizaci účinku a bezpečnosti léčby s levosimendanem u nemocných s ADSS
Výběr nemocných – ideálně ADSS s hypervolémií, se systolickým tlakem > 90 mm Hg a plicní hypertenzí, který byl léčen betablokátory
Nepodávat bolus u hemodynamicky nestabilních nemocných a nemocných se systolickým krevním tlakem < 90 mm Hg (efekt bolusu = vazodilatace!)
Počáteční dávka levosimendanu v kontinuální infúzi 0,05–0,1 µg/kg/min
Pečlivé hodnocení hemodynamického stavu zejména v prvních 2–4 hodinách
Pružná reakce změny dávkování (zvýšení/snížení) dle aktuálního stavu nemocného
Vyloučení hypovolémie a současné aplikace dalších léků s vazodilatačním účinkem (cave kombinace s milrinonem)
V případě hypotenze během infuze opatrná aplikace objemu za kontroly ČŽT nebo PCWP a/nebo malá dávka noradrenalinu
Pečlivá monitorace krevního tlaku
Kontrola a korekce sérových hladin draslíku a hořčíku (eliminace arytmií)
Kontrola diurézy a snížení, někdy i vysazení diuretik při dostatečné diuréze (>1 ml/kg/hod; zabránění zhoršení renální dysfunkce)
Vyloučení acidózy (snížení účinku levosimendanu)
Není nutná rutinní monitorace pomocí katetru v plicnici, ale znalost ČŽT je vhodná zejména u nemocných s dysfunkcí pravé komory a/nebo renální insuficiencí
Vysvětlivky: ČŽT – centrální žilní tlak; ostatní v textu

Existuje málo dat o perorálním použití levosimendanu. Finská dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie PERSIST randomizovala 307 nemocných s chronickým srdečním selháním, EFLK ≤ 30 % a klasifikací dle NYHA III–IV stupně na standardní léčbě k podání perorálního levosimendanu v dávce 1 nebo 2 mg nebo placebo po dobu 6 měsíců. Konečný sledovaný cíl byl kompozitní – opakované hodnocení symptomů, zhoršení příznaků srdečního selhání a dvouměsíční mortalita (tzv. Patient Journey). Ačkoliv levosimendan zlepšil významně kvalitu života těchto nemocných se závažným srdečním selháním a vedl i k dlouhodobému snížení hladin NT-proBNP, kompozitní konečný cíl významně neovlivnil (25). Nadále tak zůstává nad perorální léčbou inotropními léky řada otázníků a v současné době ji nelze doporučit.

Závěr

Výsledek studie SURVIVE poněkud ochladil zájem kardiologů o levosimendan především u nemocných s akutním srdečním selháním. Přesto zůstává, a právem, v Evropských doporučených postupech pro léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2008 (tedy po publikování studie SURVIVE) jako lék s indikací inotropní léčby s úrovní doporučení třídy IIa (většina důkazů/názorů je pro tuto léčbu) a evidence B (existují data z jedné velké randomizované studie nebo větších nerandomizovaných studií). Pro srovnání pro dobutamin platí v těchto doporučeních stejná úroveň doporučení, pro dopamin IIb, B a pro milrinon IIb, C. V současné době ji nelze doporučit.

Perorální léčba

V posledních letech bylo publikováno několik větších studií, které hodnotily dlouhodobou perorální léčbu s inotropními resp. inodilatačními léky u nemocných se srdečním selháním a všechny shodně konstatovaly zvýšenou mortalitu při použití těchto léků. Studovanými léky byly milrinon, pimobendan, ibopamin a vesnarinon (25, 26, 27, 28).

době tak levosimendan patří mezi inotropní intravenózní léky s nejlepší evidencí u nemocných s akutně dekompenzovaným chronickým srdečním selháním a jako jediný u nich významně ovlivňuje krátkodobou mortalitu, zejména pokud byli léčeni betablokátory, což je v současné době většina nemocných. Výsledky řady studií s levosimendanem i naše vlastní zkušenosti s jeho podáváním (více jak 150 nemocných) mi dovolují shrnout základní praktická doporučení, která značně zvyšují bezpečnost a účinnost jeho aplikace u nemocných s ADSS. Především je to výběr nemocných, vyloučení úvodního bolusu u drtivé většiny nemocných a u hypotenze absolutně (efekt bolusu je převážně vazodilatace!), úvodní dávka 0,05–0,1 µg/kg/min, pečlivá kontrola kalia a magnézia během léčby, snížení dávky diuretik až jejich vysazení i na přechodnou dobu s cílem zabránění progresu renální dysfunkce a mnoho dalších, jak ukazuje tabulka 1. Ovlivnění plicní hypertenze a funkce pravé komory u nemocných s ADSS je též významné, neboť přítomnost obou faktorů zhoršuje mortalitu těchto nemocných. Levosimendan se nám velmi osvědčil u kandidátů transplantace srdce s akutním zhoršením a to i z ekonomických důvodů, protože často eliminuje jinak nutné dlouhodobé kontinuální podávání jiných inotropních léků a dovoluje výrazně snížit dávku diuretika. Díky jeho alternativním mechanismům účinku ve srovnání s tradičními inotropními léky přibývá dokladů o jeho prospěšném použití u řady jiných stavů – velký potenciál má levosimendan u ischemického stunningu a možná i u reperfuzečního poškození v perioperační péči nemocných po kardiokirurgickém výkonu a u nemocných se sepsí s průvodní toxickou dysfunkcí myokardu a splanchnickou hypoperfuzí. Je otázkou, zda se vůbec někdy dočkáme ideálního a univerzálního inotropního léku. Levosimendan to také není, ale nabízí jistě vhodnou a v řadě případů jedinečnou alternativu k tradičním inotropním lékům a ukázal, že směr dalšího vývoje inotropních léků bude směřovat k přímému ovlivnění kontraktilních proteinů kardiomyocytů.

Literatura

1. Califf RM, Adams KF Jr, McKenna WJ, Gheorghiade M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Hanberg-Thurmond E, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44–54.

2. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghiade M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78–86.

3. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526–1531.

4. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghiade M. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541–1547.

5. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997–1003.

6. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001; 81: 141–149.

7. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1248–1258.

8. Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, Colucci WS. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation* 2007; 115: 1218–1224.

9. 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 randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196–202.

10. Moiseyev VS, Polder P, Andrejews N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomised, placebo-controlled, double blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 132–142.

11. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis F, et al. Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamine or placebo in chronic low output decompensated heart failure. *Calcium Sensitizer or Inotrope or None in low output heart failure (CASINO) study*. *Eur J Heart Fail* 2004; 3(suppl 1): 66.

12. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure [abstract]. *Circulation* 2005; 112: 3363.

13. 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: 1883–1891.

14. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, et al. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2343–2348.

15. 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: 2814–2819.

16. Missant C, Rex S, Segers P, Wouters PF. Levosimendan improves right ventriculovascular coupling in a porcine model of right ventricular dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 707–715.

17. Yilmaz MB, Yontar C, Erdem A, et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular func-

tion in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels* 2009; 24: 16–21.

18. Zimpfer D, Zrunek P, Sandner S, et al. Post-transplant survival after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 698–702.

19. Raja SG, Rayen BS. Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1536–1546.

20. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 51–57.

21. Barraud D, Faivre V, Damy T, et al. Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: comparison with dobutamine and milrinone. *Crit Care Med* 2007; 35: 1376–1382.

22. Dubin A, Murias G, Sottile JP, et al. Effects of levosimendan and dobutamine experimental acute endotoxemia: a preliminary controlled study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 485–494.

23. Zager RA, Johnson AC, Lund S, et al. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F1453–F1462.

24. Morelli A, DeCastro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005; 31: 638–644.

25. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. for the PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468–1475.

26. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223–231.

27. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al, for the Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971–977.

28. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. for the Vesnarinone Trial Investigators. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810–1816.

29. Nieminen MS, Cleland JGF, Eha J, et al. Oral levosimendan in patients with severe chronic heart failure – The PERSIST study. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 1246–1254.

30. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, 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: 2388–2442.

Článek přijat redakcí: 11. 4. 2010
Článek přijat k publikaci: 19. 4. 2010

MUDr. Jiří Kettner, CSc., FESC
Klinika kardiologie IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
jiri.kettner@ikem.cz