

Kardiogent sjokk – nye behandlingsmuligheter

Sammendrag

Bakgrunn. Kardiogent sjokk har svært alvorlig prognose, og dokumentasjonen for valg av behandling er mangelfull. Ny kunnskap og nye behandlingsoptimaliteter har bedret prognosen. En ny type kalsiumsensitiviserende medikamenter er nå registrert i Norge for bruk ved dekomponert hjertesvikt, men har ikke vært prøvd ut ved kardiogent sjokk.

Materiale og metode. Vi bruker en sykehistorie til å illustrere nye aspekter ved behandling av akutt hjerteinfarkt komplisert med kardiogent sjokk. Med bakgrunn i litteraturen gir vi en oversikt over epidemiologi, patofysiologi og behandling av kardiogent sjokk med vekt på nye behandlingsprinsipper som er vist å bedre prognosen. Spesiell vekt blir lagt på bruken av inotrope medikamenter.

Resultater og fortolkning. Akutt revaskularisering er sentralt i moderne behandling av kardiogent sjokk, og pasienter bør vurderes overført til regionsenter. Bruk av aortaballongpumpe bør vurderes ved vellykket revaskularisering, da hjertets pumpeevne ofte er redusert i timer og dager etter gjenopprettet epikardial sirkulasjon. Medikamenter med β -adrenerg reseptorstimulerende effekt bør unngås på grunn av økt oksygenforbruk, uheldige høye kalsiumnivåer i hjertecellene samt økt dødelighet. Bruk av medikamenter som øker sensitiviteten for kalsium, har vist lovende resultater, men bør prøves ut i kontrollerte studier.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Geir Øystein Andersen
g.o.andersen@labmed.uio.no
Hjerte-lunge-senteret
og
Farmakologisk institutt
Universitetet i Oslo

Jan Eritsland
Reidar Bjørnerheim
Hjerte-lunge-senteret

Nils-Einar Kløw
Radiologisk divisjon
Avdeling for hjerte-karradiologi

Alf Jonassen
Anestesiavdelingen
Seksjon for hjerte-thorax-anestesi

Arild Mangschau
Hjerte-lunge-senteret
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Akutt reperfusjonsterapi har ført til betydelig reduksjon av sykkelighet og dødelighet ved akutt hjerteinfarkt de siste 15 årene (1). Forekomsten av kardiogent sjokk har likevel vært tilnærmet uendret og er fortsatt den viktigste dødsårsak i sykehus ved akutt hjerteinfarkt (2, 3). Pasienter med kardiogent sjokk blir vanligvis ekskludert fra kliniske studier og behandlingen er derfor i liten grad dokumentert (4). Behandlingen styres ofte ut fra det kliniske bildet. Blodtrykket tillegges gjerne stor vekt, og inotrope medikamenter brukes til dels ukritisk, til tross for manglende dokumentasjon i forhold til overlevelse. Bruk av slike medikamenter kan resultere i økt oksygenforbruk, forverring av iskemi, økt arytmitendens og økt dødelighet (5). Kardiogent sjokk er forholdsvis sjeldent selv ved store sykehus og har en rapportert dødelighet på 50–80% (2). Det er derfor viktig å systematisere monitorering og behandling av disse pasientene med tanke på å optimalisere behandlingen og bedre prognosen.

Metode

Ved hjelp av litteratursøk (MEDLINE), erfaringer fra egen avdeling og med en sykehistorie som illustrasjon, gir vi en oversikt over monitorering og behandling av kardiogent sjokk som komplikasjon til akutt hjerteinfarkt. Vi vil drøfte ulike terapeutiske muligheter og spesielt fokusere på behandling med inotrope medikamenter.

Pasienten. En tidligere frisk 46 år gammel mann med akutt fremreveggsinfarkt ankom

regionsykehus 1 time og 45 min etter debut av brystmerter med systolisk blodtrykk 85 mm Hg, hjertefrekvens 120 per minutt, kalde, klamme ekstremiteter, klinisk lungestuvning samt klinisk kardiogent sjokk. Selektiv koronar angiografi viste okkludert venstre hovedstamme, og det ble utført ballongdilatasjon i hovedstammen med stentimplantasjon. Han var fortsatt preget av lavt blodtrykk, hypoksemi og truende lungeødem og fikk behandling med aortaballongpumpe, CPAP og dopamininfusjon. Total kreatinkinase (CK) var 8860 U/l, CK_{MB} > 500 µg/l og troponin T > 25 µg/l. Minuttvolum, lungearteriestrykk, kiletrykk og sentralvenøs oksygenmetning ble målt med Swan-Ganz-kateter (fig 1). Blandet venøs oksygenmetning var 63%. Levosimendaninfusjon med 12 µg/kg over en time etterfulgt av 0,1 µg/kg/min i infusjon over 24 timer ble startet. Hjerteindeksen bedret seg raskt (fra ca. 1,7 til 2,5 l/min/m²) etter oppstart med levosimendan med påfølgende fall i kiletrykk (fig 1). Ekkokardiografi viste gode kontraksjoner svarende til høyre koronararteries forsyningsområde, for øvrig nærmest akinesi, og global ejectivesjonsfraksjon ble anslått til 20%. Veggbevegelsesindeks (normalt 1, høyere tall angir større patologi) var 2,3 før levosimendanbehandling og 1,9 etter ett døgn behandling. Levosimendan ble seponert etter ett døgn infusjon, og etter ytterligere ett døgn klarte pasienten seg uten inotrope medikamenter. Timediuresen var hele tiden over 50 ml. Aortaballongpumpen ble fjernet etter åtte dager. Etter fem ukers opphold ble han utskrevet til hjemmet. Ekkokardiografi tatt før utreise viste moderat til stort infarktsekvele i fremreveggen med global ejectivesjonsfraksjon anslått til 35–40% og veggbevegelsesindeks 1,6. Etter seks måneder var pasienten tilbake i arbeid.

! Hovedbudskap

- Kardiogent sjokk er en svært alvorlig tilstand, men moderne behandlingsprinsipper har bedret prognosen
- Overflytting til regionsykehus for akutt revaskularisering og behandling med aortaballongpumpe bør vurderes
- Tradisjonell inotropi kan ha ugunstige effekter, nye medikamenter som øker kalsiumsensitiviteten virker lovende

Kardiogent sjokk: Definisjon og epidemiologi

Kardiogent sjokk defineres som redusert hjerteminuttvolum og redusert vevsperfusjon (ramme 1). Akutt hjerteinfarkt er den dominerende årsaken (2). Insidensen av kardiogent sjokk er 2–3 % ved ikke-ST-elevasjonsinfarkt og 5–12 % ved ST-elevasjonsinfarkt, og har vært tilnærmet uendret de siste årene til tross for radikale endringer i behandlingen av akutt hjerteinfarkt (2, 6). SHOCK-registret bestod av 1 190 pasienter med kardiogent sjokk (3). Venstre ventrikkel-svikt var årsaken hos 78 % av pasientene, mens akutt mitralinsuffisiens (7 %), ventrikkelseptumruptur (4 %), isolert høyre ventrikkel-svikt (3 %) og hjertetamponade (1,4 %) var de vanligste årsakene for øvrig (3). Risiko for utvikling av kardiogent sjokk ved akutt hjerteinfarkt øker ved høy alder, forekomst av diabetes og fremreveggsinfarkt (7).

Patofysiologi

Hjerteinfarkt eller iskemi uten infarkt medfører redusert kontraktilitet både på grunn av tap av viabelt myokard og på grunn av dysfunksjon av kardiomyocytene med endret kalsiumomsetning og opphopning av intracellulært kalsium. Redusert myokardfunksjon gir nedsatt slagvolum og minuttvolum, som igjen reduserer myokardperfusjonen og forverrer myokardiskemien. Økt veggstress øker også oksygenforbruket. Redusert minuttvolum og systemisk perfusjon medfører vevshypoksi, laktatoppbygning og acidose. Det igjen reduserer hjertets kontraktilitet.

Kompensatoriske mekanismer medierte via sympatikusaktivering medfører takykardi og vasokonstriksjon som henholdsvis reduserer koronarperfusjon på grunn av redusert diastolevarighet og øker hjertets pumpearbeid. Sympatikusaktivering vil kortvarig øke hjertets kontraktilitet, men medfører økt oksygenforbruk og dermed ytterligere forverret iskemi. Denne utviklingen fører inn i en vond sirkel som må brytes, først og fremst ved å motvirke iskemien, dernest ved å avlaste hjertets arbeid og redusere oksygenforbruket. Selv om epikardial sirkulasjon er gjenopprettet etter revaskularisering, er det fortsatt forstyrrelser i mikrosirkulasjonen. Det er glidende overganger mellom områder av myokard med nekrose, områder med hypoperfusjon og områder med normal sirkulasjon men med redusert kontraktilitet i timer og dager etter reperfusjon («stunning») (8). Økt forståelse for tilstedeværelse av viabelt myokard med redusert funksjon etter en iskemisk episode er viktig for å forstå patofysiologien og tilrettelegge behandlingen. Myokard vil fortsatt ha potensial til å gjenvinne kontraktilitet.

Monitorering og behandling

Kardiogent sjokk stiller store krav til diagnostikk, monitorering og behandling. Erfarert personell bør kontaktes og overflytting til regionsykehus vurderes. Pasientene er

preget av redusert hjerteminuttvolum, hypotensjon til tross for væsketilførsel og funn forenlig med vevshypoksi (ramme 1). Systematisert behandling med vekt på revaskularisering har bedret prognosen de siste ti årene (6) (ramme 2).

Monitorering

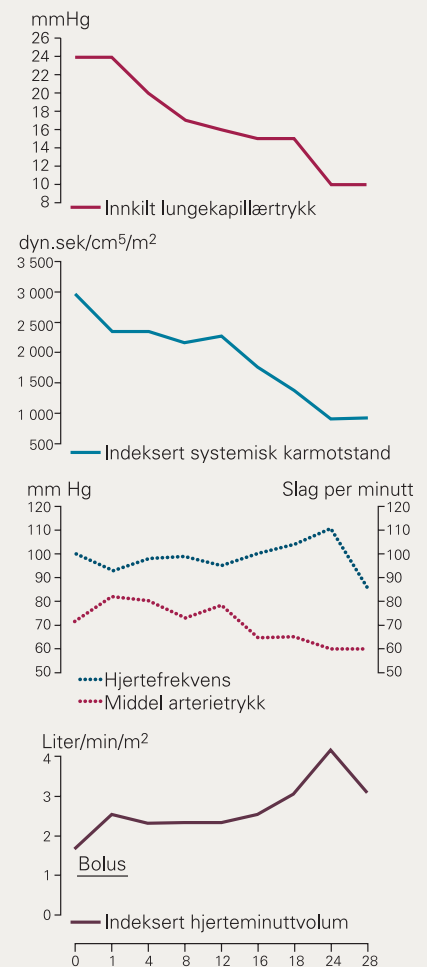
Alle pasienter skal ha arteriekanyler og sentralt venekateter. Blodgass med bestemmelse av laktat skal tas fra både arteriekran og sentralt venekateter. Ekkokardiografi brukes til bedømming av venstre ventrikkelfunksjon samt til påvisning av eventuell hjertetamponade, ventrikkelseptumruptur eller stor mitralklafflekkasje. Lungearteriekateter (Swan-Ganz-kateter) vurderes med tanke på bestemmelse av hemodynamiske indikatorer som hjerteminuttvolum, kiletrykk, systemisk karmotstand og blandet venøs oksygenmetning. Typiske målinger hos en pasient i kardiogent sjokk er vist i figur 1. Blandet venøs oksygenmetning < 60 % målt fra distale løp på lungearteriekateter indikerer dårlig organperfusjon (9).

Man må ikke nødvendigvis ha innlagt lungearteriekateter, men bør i alle tilfeller bruke andre indikatorer enn bare blodtrykket som mål på graden av hjertesvikt og effekten av tiltak. Klinisk vurdering, timediurese samt sentralvenøs oksygenmetning er viktigere indikatorer på hypoperfusjon. Sentralvenøs oksygenmetning fra vanlig sentralvenøst kateter er et alternativ hvis lungearteriekateter ikke er tilgjengelig. Oksygenmetning > 70 % målt i blod fra et sentralvenøst kateter taler mot hypoperfusjon (9).

Revaskularisering

SHOCK-studien var en randomisert undersøkelse der man sammenliknet tidlig revaskularisering (angioplastikk eller koronarkirurgi) med medisinsk behandling, og fant økt overlevelse etter seks måneder i gruppen som ble revaskularisert tidlig (10). Effekten var betydelig i gruppen under 75 år, mens for eldre personer var det ingen effekt av slik behandling. I gruppen under 75 år vil tidlig revaskularisering kunne redusere dødeligheten ved kardiogent sjokk ned mot 40 % (10). I en prospektiv observasjonsstudie av pasienter med akutt hjerteinfarkt og kardiogent sjokk var angioplastikk med stentimplantasjon den kraftigste uavhengige prediktor for overlevelse (11). SHOCK-studien har ført til at nåværende retningslinjer anbefaler overflytting av alle pasienter i kardiogent sjokk under 75 år og med under 36 timers sykehistorie til regionsenter med beredskap for akutt angioplastikk (12). Vår pasient hadde okkludert venstre hovedstamme som årsak til akutt ST-elevasjonsinfarkt og kardiogent sjokk. Ved okklusjon med pågående utvikling av hjerteinfarkt vil det være indikasjon for akutt perkutan intervensjon (PCI) på vital indikasjon, selv om vellykket åpning av hovedstammeokklusjon kun er rapportert anekdotisk (13).

Figur 1



Hemodynamiske målinger fra pulmonalarteriekateter før og etter bolusdose med levosimendan (12 µg/kg gitt over 1 time) med påfølgende vedlikeholdsinfusjon (0,1 µg/kg/min) de neste 24 timer. Abscisse viser tid i timer etter oppstart med bolus (1 time) og vedlikeholdsinfusjon med levosimendan

Ramme 1

Kardiogent sjokk – definisjon

- Reduksjon av hjertets minuttvolum
- Redusert vevsperfusjon
 - Kalde, klamme ekstremiteter
 - Sviktende diurese
 - Redusert bevissthet
- Hemodynamiske kriterier
 - Systolisk blodtrykk < 90 mm Hg i minst 30 minutter til tross for adekvat volumterapi og tegn til redusert vevsperfusjon
 - eller hjerteindeks (hjerteminuttvolum relatert til kroppsoverflate) < 2,2 l/min/m², innkilt lungekapillærtrykk > 15 mm Hg og tegn til redusert vevsperfusjon

Ramme 2

Kardiogent sjokk – behandling

- Tidlig revaskularisering
- Overflytting til regionsenter ved alder < 75 år og sykehistorie < 36 timer
- Økt bruk av aortaballongpumpe
- Monitorer vevsperfusjon, ikke bare blodtrykk
- Inotrope medikamenter
 - Lavest mulig dose, forsøk å seponere
 - Katekolaminer kan forverre iskemi/øke celledød/øke infarktstørrelse og gi økt arytmi-tendens
 - Ved systolisk blodtrykk > 80 mm Hg:
 - Levosimendan 0,1 µg/kg/min i 24 timer
 - Ev. dobutamin 2,5–15 µg/kg/min
 - Ved systolisk blodtrykk < 80 mm Hg:
 - Dopamin 2,5–10–20 µg/kg/min
 - Eventuelt kombinere dobutamin og dopamin
 - Vurder levosimendan i kombinasjon med vasokonstringerende inotrope medikamenter
 - Refraktær hypotensjon/akuttsituasjon: adrenalin 0,03 µg/kg/min
 - Ved abnorm vasodilatasjon: noradrenalin 0,03 µg/kg/min

Pumpefunksjonen – aortaballongpumpe

Behandling med aortaballongpumpe reduserer hjertets arbeid i systolen (reduisert pumpe-motstand) og øker koronarperfusjonen i diastolen. Bruk av aortaballongpumpe ved kardiogent sjokk er forbundet med økt overlevelse (14) og ble brukt hos 86% av pasientene i SHOCK-studien (10). Aortaballongpumpe

har sannsynligvis også en effekt via redusert behov for inotrope medikamenter. Aortaballongpumpe bør vurderes rutinemessig på alle pasienter som er hemodynamisk ustabile etter vellykket angioplastikk. Alternativt kan man stabilisere pasienten ved å legge pumpe umiddelbart før man starter angioplastikk.

Inotropi

Bruk av medikamenter med positiv inotrop og/eller vasokonstringerende effekt er vanlig ved kardiogent sjokk, til tross for manglende dokumentasjon for økt overlevelse (5). Medikamentene brukes for å motvirke hypotensjon og redusert vevsperfusjon ved kardiogent sjokk. Mangel på gode indikatorer for hypoperfusjon av viktige organer fører ofte til overbehandling med inotrope medikamenter.

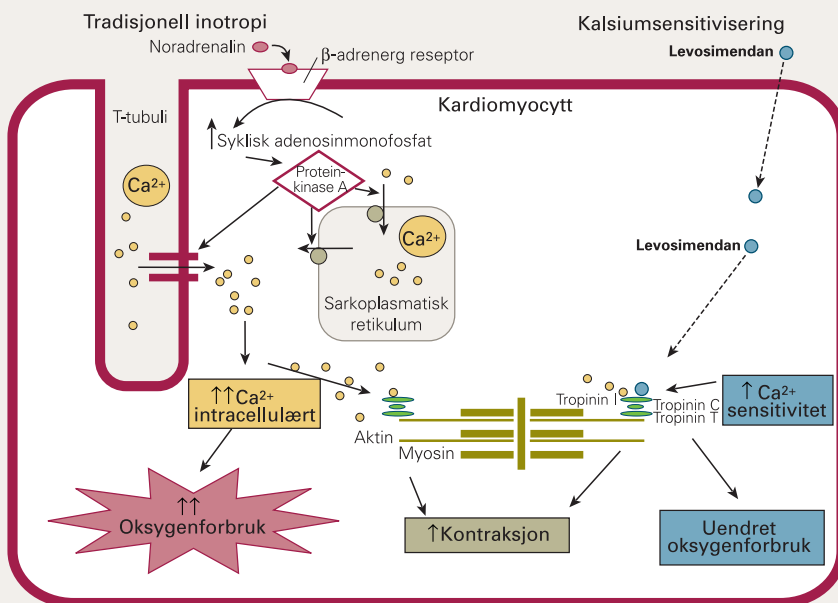
Tradisjonelle inotrope medikamenter – katekolaminer

Katekolaminer som dobutamin, dopamin, adrenalin og noradrenalin har alle varierende grad av effekter på myokard og blodkar via stimulering av β- og α₁-adrenerge reseptorer og til en viss grad dopaminerge reseptorer (dopamin). Stimulering av β-adrenerge reseptorer medfører ikke bare en positiv inotrop effekt via økt syklisk adenosinmonofosfat (AMP) og påfølgende økt kalsiuminnstrømming, men også en positiv kronotrop effekt og en positiv lusitrop effekt via økt optak i intracellulære kalsiumlagre (15). Dette fører til økt oksygenforbruk i cellene, noe som er særlig ugunstig under og etter iskemi (fig 2) (4). Økning i hjertets pumpe-motstand via stimulering av α₁-adrenerge reseptorer i blodkar vil øke hjertets arbeid. I tillegg til økt oksygenforbruk blir cellene overbelastet med kalsium. Dette fører til økt tendens til arytmier, celledød og redusert overlevelse (5, 16). Tidligere forsøk på å stimulere sviktende hjerter via β-adrenerge reseptorer med f.eks. dobutamin eller økning av syklisk AMP direkte ved hjelp av fosfodiesterasehemmere har ført til økt dødelighet hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (17–19), mens blokkering av reseptorene med β-blokkere øker overlevelsen (20).

Kalsiumsensitivisering

Medikamenter som øker myofilamentenes sensitivitet for kalsium, er en ny gruppe positivt inotrope medikamenter. I Norge er foreløpig kun levosimendan tilgjengelig. Levosimendan binder seg kalsiumavhengig til troponin C, stabiliserer den kalsiumbundne formen av troponin C og øker kontraksjonen uten økning i intracellulært kalsium (fig 2) (21). I tillegg har medikamentet en vasodilaterende effekt via åpning av ATP-avhengige kaliumkanaler (21). Positiv inotrop effekt av levosimendan ble bekreftet i eksperimentelle studier på muskelbiter fra sviktende eksplantathjerter fra pasienter med terminal hjertesvikt, men studiene viste også at levosimendan i høyere konsentrasjoner har en fosfodiesterasehemmende komponent som øker kontraksjonen ved å øke intracellulært kalsium (22). Hemodynamiske effekter er økt slagvolum og minuttvolum (inotrop effekt), deretter redusert kiletrykk og lungearterietrykk samt fall i perifer motstand (23). Dette gir en gunstig kombinasjon av økt inotropi og reduksjon i hjertets arbeid

Figur 2



Kalsiums betydning for kontraksjon i hjerteceller. Via β-adrenerge reseptorer øker katekolaminer kalsiumopptaket og kalsiumomsetningen i cellen. Økning av intracellulært kalsium øker oksygenforbruket og er energikrevende. Levosimendan øker sensitiviteten for kalsium (Ca²⁺) ved å binde seg kalsiumavhengig til troponin C. Dette medfører en stabilisering av den kalsiumbundne formen av troponin C og økt kontraksjon uten økning i intracellulært kalsium eller oksygenforbruk

(fig 1). Blodtrykket endrer seg lite eller faller noe som følge av fall i perifer motstand. Levosimendan metaboliseres raskt til en aktiv metabolitt som har halveringstid på 70–80 timer (24). Effekten av levosimendan varer derfor i dager utover anbefalt infusjonstid på ett døgn.

To randomiserte studier har vist redusert dødelighet med levosimendanbehandling ved henholdsvis venstre ventrikkelsvikt i forløpet av et akutt infarkt (RUSSLAN-studien) (25) og ved langtkommen hjertesvikt av ulik årsak (LIDO-studien) (26). I den første studien ble levosimendan sammenliknet med dobutamin, i den andre med placebo. Begge studiene kan kritiseres, RUSSLAN-studien fordi pasientene ikke fikk moderne behandling av hjerteinfarkt. Angioplastikk var f.eks. et eksklusjonskriterium. LIDO-studien er blitt kritisert for å mangle en placebogruppe. Effekten av levosimendan kan da skyldes økt dødelighet i dobutamingruppen. Helt nylig er resultater fra CASINO-studien rapportert som kongressinnlegg (27). Her inkluderte man en placeboarm i tillegg til levosimendan og dobutamin på pasienter med alvorlig hjertesvikt og fant en klar reduksjon i dødelighet i levosimendan-gruppen, mens bruk av dobutamin var assosiert med økt dødelighet. Resultatene er imidlertid ennå ikke publisert i sin helhet. Samlet indikerer likevel undersøkelsene at kalsiumsensitiserende medikamenter er trygge å bruke og at denne måten å stimulere hjertet på forener gunstige hemodynamiske effekter med økt overlevelse, i motsetning til tradisjonelle inotrope medikamenter (5).

Konklusjon

Akutt hjerteinfarkt komplisert med kardiogent sjokk preges av svært høy dødelighet, ressurskrevende behandling og delvis manglende dokumentasjon for valg av behandling. Ny kunnskap og nye behandlingsoptimaliteter har bedret prognosen. Tidlig identifisering av disse pasientene og rask transport til sykehus med muligheter for akutt revascularisering, aortaballongpumpe og avansert monitorering er viktig. Man bør ha et kritisk forhold til bruk av inotrop virkende katekolaminer samt vurdere kalsiumsensitiserende medikamenter som et alternativ eller supplement. Det er et klart behov for systematisering av behandlingen av pasienter i kardiogent sjokk samt for flere randomiserte studier.

Oppgitte interessekonflikter: Geir Øystein Andersen og Arild Mangschau har begge mottatt foredragshonorar fra Orion Pharma, som markedsfører levosimendan. Øvrige forfattere: Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Weaver WD, Simes RJ, Betriu A et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093–8.
- Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999; 131: 47–59.
- Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1063–70.
- Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003; 108: 367–72.
- Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N et al. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 515–29.
- Hasdai D, Topol EJ, Califf RM et al. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. *Lancet* 2000; 356: 749–56.
- Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 1993; 94: 265–73.
- Bolli R. Why myocardial stunning is clinically important. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 169–72.
- Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 204–11.
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625–34.
- Dauerman HL, Goldberg RJ, White K et al. Revascularization, stenting, and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2002; 90: 838–42.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: E1–E211.
- Itoh T, Fukami K, Oriso S et al. Survival following cardiogenic shock caused by acute left main coronary artery total occlusion. A case report and review of the literature. *Angiology* 1997; 48: 163–71.
- Sanborn TA, Sleeper LA, Bates ER et al. Impact of thrombolysis, intra-aortic balloon pump counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1123–9.
- Skomedal T, Borthne K, Aass H et al. Comparison between alpha-1 adrenoceptor-mediated and beta adrenoceptor-mediated inotropic components elicited by norepinephrine in failing human ventricular muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 721–9.
- Endoh M. The therapeutic potential of novel cardiotonic agents. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 735–50.
- O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF et al. 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.
- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468–75.
- Felker GM, Benza RL, Chandler AB et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997–1003.
- Borrello F, Beahan M, Klein L. Reappraisal of beta-blocker therapy in the acute and chronic post-myocardial infarction period. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (suppl 3): S13–24.
- Rosevear PR, Finley N. Molecular mechanism of levosimendan action: an update. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 1011–5.
- Hasenfuss G, Pieske B, Castell M et al. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141–7.
- Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2222–7.
- Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81–6.
- Moiseyev VS, Poder 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. *Eur Heart J* 2002; 23: 1422–32.
- Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196–202.
- Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 501–8.