

Intravenózní léčba akutního srdečního selhání

J. Špinar¹, J. Vítovec²

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

Souhrn: Akutní srdeční selhání je onemocnění různé etiologie s obtížnou léčbou a špatnou prognózou. Pokud není možná léčba kauzální – revaskularizace, léčba hypertenzní krize, nastupuje léčba symptomatická, která je založena především na intravenózní léčbě diuretické, vazodilatační a/nebo pozitivně inotropní. Přes nesporný pokrok této léčby většina velkých randomizovaných klinických studií nikdy neprokázala prospěch z této léčby a nepotvrdila zlepšení prognózy. Proto většina doporučení se opírá pouze o klinickou zkušenost a náhradní cíle, jako je pokles BNP či zkrácení doby hospitalizace. Velká pozornost je upřena především k natriuretickým peptidům (nesiritide, ularitide) a k levosimendanu, což je kalciový senzitizer s vazodilatačním a pozitivně inotropním účinkem. Ani velké studie s těmito léky však dosud pokles mortality neprokázaly.

Klíčová slova: akutní srdeční selhání – diuretika – natriuretické peptidy – levosimendan

Intravenous treatment of acute heart failure

Summary: Acute heart failure is a disease with various etiologies that is difficult to treat and has a poor prognosis. If causal treatment – revascularization, treatment of a hypertensive crisis – is not possible, symptomatic treatment takes over, based primarily on intravenous treatment with diuretics, vasodilators and/or positive inotropes. Despite undoubted progress in this form of treatment, large, randomised clinical studies have never proved the success of this treatment or confirmed an improvement in prognosis. For this reason most recommendations are based only on clinical experience and surrogate targets such as a reduction in BNP or shortening of the hospitalisation period. Great attention is directed in particular to natriuretic peptides (nesiritide, ularitide) and to levosimendan, which is a calcium sensitizer with a vasodilatory and positive inotropic effect. Nevertheless, even this medicine has not yet been shown to reduce mortality in large studies.

Key words: acute heart failure – diuretics – natriuretic peptides – levosimendan

Úvod

Akutní srdeční selhání je život ohrožující stav, který může mít nejrůznější projevy, má obtížnou léčbu a špatnou prognózu (graf 1). Z klinického hlediska rozeznáváme 6 základních typů akutního srdečního selhání (tab) [25,30,35,36].

Při výběru léčby nám může být užitečná Forresterova klasifikace, která je založena na klinických projevech a hemodynamických parametrech (schéma) [25,33].

Praktickou modifikací je klasifikace podle do 4 skupin [27]:

- skupina 1: teplý a suchý – fyziologický nález
- skupina 2: teplý a mokrá – plicní edém
- skupina 3: studený a suchý – hypovolemický šok

- skupina 4: studený a mokrá – kardiogenní šok

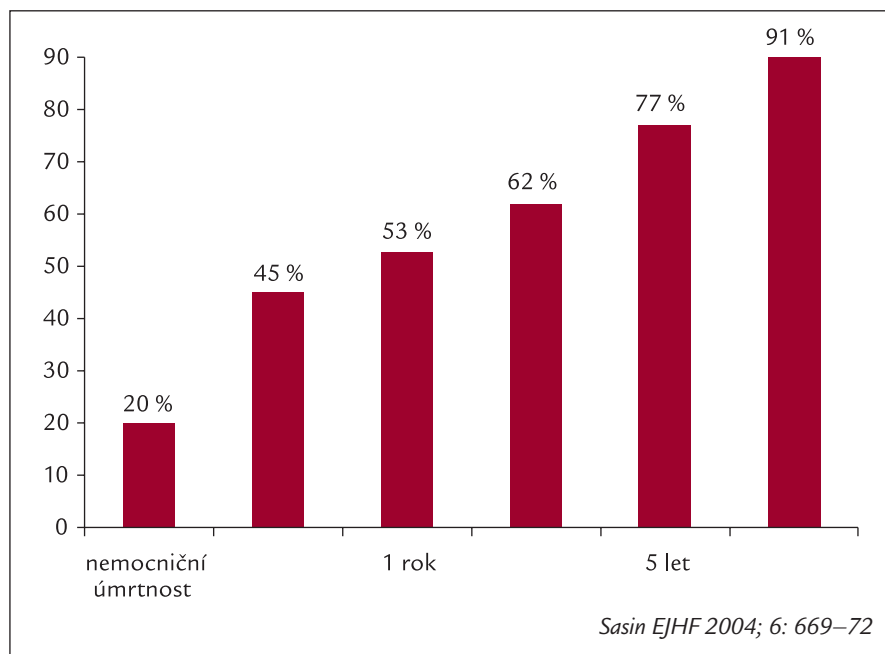
Je zcela pochopitelné, že jiný bude přístup k nemocnému v plicním edému než k nemocnému v hypovolemickém šoku, proto nejde udělat obecné zásady intravenózní léčby, ale musíme postupovat podle jednotlivých typů, příčin a projevů akutního srdečního selhání [33].

Diuretika

Diuretika jsou v léčbě akutního srdečního selhání používána zcela běžně, přestože nejsou k dispozici žádné větší randomizované studie o jejich vlivu na symptomatologii i prognózu. Podle klinických zkušeností však dochází u většiny případů po podání diuretik ke zmírnění obtíží a k ústupu známek městnání [28].

Diuretika jsou indikována u pacientů s akutním srdečním selháním, kteří mají známky retence tekutin, ať už ve formě městnání na plicích (levostranné srdeční selhání) nebo otoky ve velkém oběhu (pravostranné srdeční selhání) [2].

Objemové přetížení je u akutního srdečního selhání časté. Diuretika zvyšují exkreci vody i minerálů v renálních tubulech. Tím se zvyšuje objem moči a snižuje se objem plazmy a extracelulární tekutiny i celkové množství vody a sodíku v organizmu. Velmi důležité jsou však také hemodynamické účinky kličkových diuretik. Po podání furosemidu dochází k vazodilataci v žilním řečišti, klesají plnicí tlaky pravé i levé srdeční komory a snižuje se městnání v periférii i v malém oběhu. Dochází i ke snížení plicní cévní rezistence.



Graf 1. Prognóza nemocných s akutním srdečním selháním.

Tab. Klasifikace akutního srdečního selhání.

1. Akutní dekompenzace srdečního selhání (nově vzniklé, nebo nasedající na chronické srdeční selhání), nesplňující kritéria kardiogenního šoku, plicního edému či hypertenzní krize.
2. Hypertenzní krize se srdečním selháním – klinické projevy srdečního selhání jsou následkem hypertenzní reakce, systolická funkce srdeční může být normální, nebo jen mírně snížena, je klinický a RTG obraz plicního edému.
3. Plicní edém (potvrzený na RTG snímku srdce a plic) – těžká dušnost, chrůpky, saturace < 90 %.
4. Kardiogenní šok – projevuje se závažnou hypoperfuzí tkání z důvodů nízkého minutového výdeje a krevního tlaku. Systolický krevní tlak < 90 mm Hg, nebo pokles středního krevního tlaku o > 30 mm Hg u hypertoniků a snížená diuréza < 0,5 ml/kg/hod. Tepová frekvence > 60/min, většinou tachykardie > 100/min. Znamky poškození cílových orgánů.
5. Srdeční selhání s vysokým výdejem – speciální situace s teplou periferií, plicní kongescí a různým krevním tlakem. Doprovází tyreotoxikózu, anémie, Pagetovu nemoc, výjimečně sepsi.
6. Pravostranné srdeční selhání s nízkým minutovým výdejem, zvýšenou náplní krčních žil, městnáním v játrech a hypotenzí.

U většiny nemocných vede diuretická léčba k rychlé symptomatické úlevě, k ústupu dušnosti a otoků. Diuretika jsou méně vhodná u pacientů, kteří jsou dehydratováni, mají symptomatickou hypotenzi, nebo jsou dokonce v kardiogenním šoku. Vysoké dávky diuretik u chronického srdečního selhání mohou negativně ovlivňovat prognózu navozením přílišné neurohumorální aktivity a zvýšením rizika

hypokalemie a arytmií. Zlepšení hemodynamických parametrů po podání diuretik u akutního srdečního selhání může naopak vést ke snížení nadměrné neurohumorální reakce. Při aplikaci vysokých dávek diuretik však dochází ke zvýšení rizika reflexní vazokonstrikce [2,24].

Pro rychlý a silný klinický účinek je v léčbě akutního srdečního selhání preferováno intravenózní podání furose-

midu. Léčbu je možno zahajovat již v přednemocniční fázi. Účinná dávka furosemidu je individuálně variabilní, ale u pacienta, který neužívá dlouhodobě diuretika a má normální renální funkce, stačí na úvod 20–40 mg. Nemocní s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání vyžadují díky aktivaci renálních kompenzačních mechanismů obvykle značně vyšší dávky furosemidu.

Kontinuální infuze furosemidu v dávce 5–20 mg/hod může mít větší efekt než bolusové podání. Kombinace nižších dávek různých diuretik je často účinnější a přitom bezpečnější než vysoké dávky jednoho léku. Výhodná je zejména kombinace furosemidu s thiazidovými diuretiky nebo se spironolaktone. Vyšší diuretický efekt s menším výskytem nežádoucích účinků je možno dosáhnout při kombinaci diuretické léčby s nitráty či dopaminem nebo dobutaminem [5].

Vazodilatační léčba

Vazodilatační léčba je u většiny nemocných s akutním srdečním selháním indikována jako léčba první volby. Nejčastěji se užívají nitráty, u hypertenzní krize nitroprusid a ve stadiu klinických studií jsou natriuretické peptidy.

Nitráty

Nitráty ovlivňují příznivě projevy plicního městnání. Charakteristickým hemodynamickým účinkem je pokles tlaku v malém oběhu bez změny srdečního výdeje. Spotřeba kyslíku v myokardu ani riziko poruch rytmu se nezvyšuje. V nízkých dávkách převládá dilatace žilní, se zvyšující se dávkou nitrátu dochází k rozšíření tepen včetně tepen koronárních. U akutního plicního edému se nitráty (isosorbide dinitrate) ukázaly účinnější než furosemid [5]. Nejčastějším vedlejším účinkem je bolest hlavy a hypotenze, při kontinuálním podávání je nutné počítat s rozvojem tolerance, zvláště u vyšších dávek. Po 16–24 hod je již efekt léčby výrazně oslaben.

Nitráty je možné podávat perorálně nebo inhalačně, u plicního edému je však neúčinnější aplikace intravenózní. Doporučená dávka nitroglycerinu je 20–200 µg/kg/min, izosorbit dinitrátu 1–10 mg/hod. Titrace dávky za kontrol krevního tlaku je nezbytná.

Nitroprusid sodný

Podání nitroprusidu sodného (NP) je indikované především u levostranného selhání při hypertenzi. Aplikuje se formou kontinuální infuze, dávka se titruje od 0,3 µg/kg/min do 5 µg/kg/min. U akutních ischemických syndromů je NP nevhodný pro riziko steal fenoménu, v této indikaci je nutno dát přednost podávání nitrátů.

Natriuretické peptidy

Do klinického zkoušení fáze III se dostal nesiritide a ularitide. Nesiritide je lidský B-natriuretický peptid vytvořený rekombinantní technikou. Ularitide byl syntetizován z moči. Kromě vazodilatace zvyšují vylučování sodíku přímým účinkem v ledvinách a také přispívá k bloádě sympatického a RAAS systému [3].

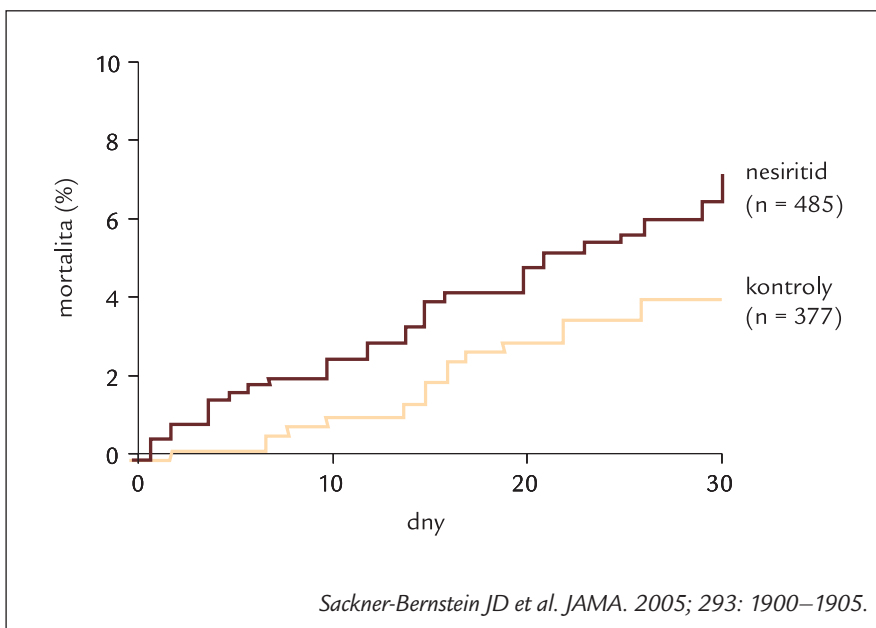
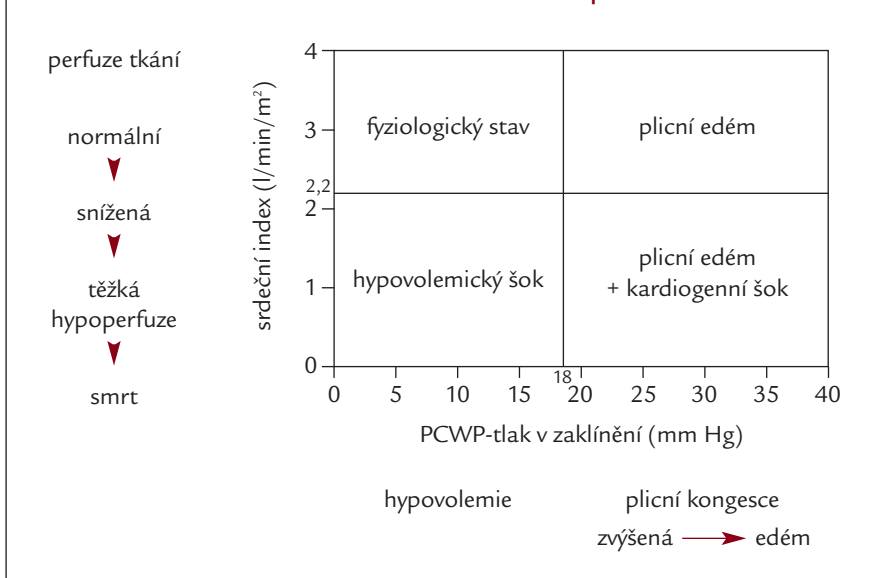
Nesiritide se podává v kontinuální infuzi v dávce 0,01 µg/kg/min, někdy se zahajuje bolusovým podáním 2 µg/kg. Při nedostatečném efektu je možné rychlost infuze zvyšovat na 0,03 µg/kg/min. Pokles krevního tlaku trvá 2–3 hod po ukončení infuze.

Nesiritide zatím není v EU registrován a i ve USA je jeho schválení FDA kritizováno, neboť první klinické studie jasný důkaz o prospěchu nesiritidu nepřinesly (graf 2) [13,21,37].

Inotropní léky

Jako pozitivně inotropní léky označujeme látky, které zvyšují srdeční výdej zvětšením tepového objemu v důsledku posílení kontrakce myokardu. Mechanismem účinku nejčastěji používaných léků – dopamin, dobutamin a milrinon – je zvýšení koncentrace nitrobních kalciových iontů v důsledku zvýšení hladin cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) buď zvýšením jeho

Schéma. Klasifikace akutního srdečního selhání podle Forrestera.



Graf 2. Výsledky studií NSGET, VMAC a PROACTION s nesiritidem.

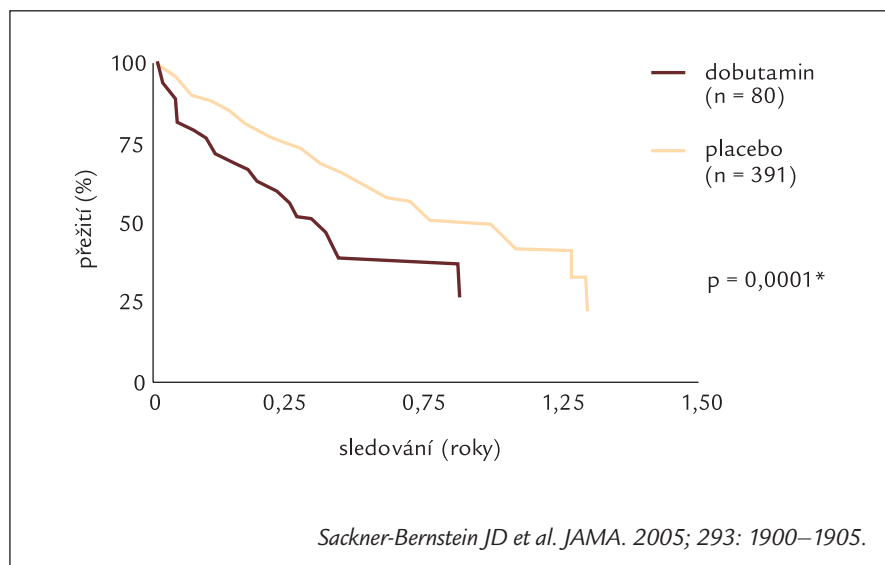
produkce (agonisté β-receptorů – dopamin, dobutamin), nebo inhibicí jeho degradace (inhibitory fosfodiesterázy III – milrinon). Výsledkem zvýšené nabídky kalciových iontů troponinu C je posílená kontrakce srdečního svalu [14,23].

Indikací pozitivně inotropních látek je přítomnost periferní hypoperfúze (systémová hypotenze, snížené renální funkce) s nebo bez projevů městnání nebo plicního edému a nedosta-

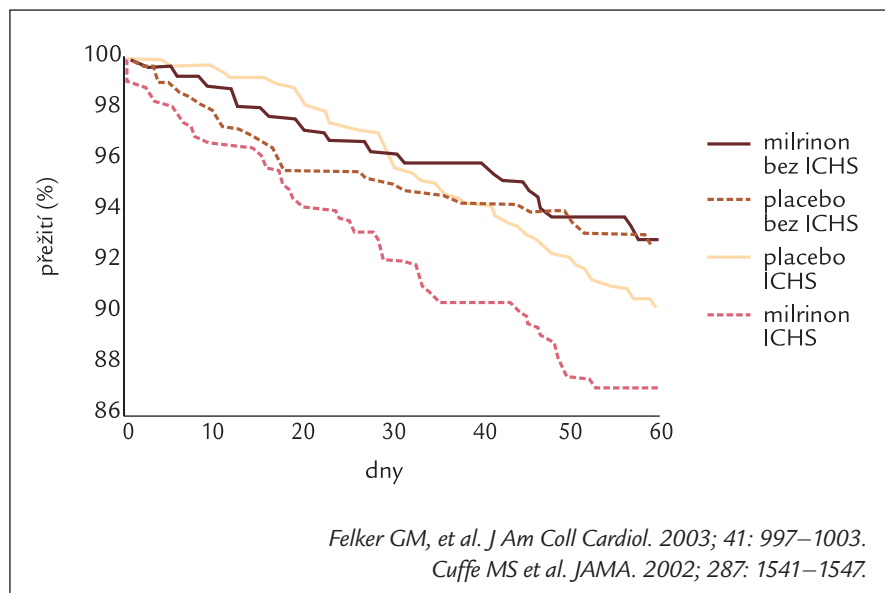
tečná odpověď na vazodilatační a diuretickou léčbu. Jejich aplikace by měla být vždy pečlivě zvážena a použita pouze k překlenutí kritického období.

Dopamin

Dopamin působí v nízkých dávkách (< 2 µg/kg/min) pouze na periferní dopaminergní receptory a k takto navozené vazodilataci dochází především ve splachnické a renální oblasti. V těchto dávkách se používá nejčastěji právě



Graf 3. Výsledky studie FIRST s dobutaminem.



Graf 4. Výsledky studie OPTIME s milrinonem.

ke zlepšení průtoku krve ledvinami s cílem zvýšit glomerulární filtraci, diurézu a vylučování sodíku u nemocných s počínající renální dysfunkcí. U nemocných v kritickém stavu bez srdečního selhání se však toto v randomizované studii nepotvrdilo [1].

Ve středních dávkách (2–5 µg/kg/min) dopamin stimuluje přímo i nepřímo β-adrenergní receptory s následným zvýšením kontraktility myokardu a srdečního výdeje.

Ve vyšších dávkách (> 5 µg/kg/min) působí dopamin na α-adrenergní re-

ceptory, což vede ke zvýšení periferního cévního odporu a indikací těchto dávek je pouze systémová hypotenze, neřešitelná jiným postupem, neboť zároveň dochází i ke zvýšení plicního cévního odporu a afterloadu levé komory.

Dobutamin

Dobutamin je látka s pozitivně inotropním a chronotropním účinkem s následným reflexním poklesem sympatického tonusu, a tím cévního odporu. Efekt je zprostředkován stimulací β₁- a β₂-receptorů a je na dávce zá-

vislý. V nižších dávkách převažuje efekt mírné arteriální vazodilatace a zvýšení tepového objemu snížením afterloadu, ve vyšších dávkách působí vazokonstrikci a zvýšení srdeční frekvence. Toto je problém zejména u nemocných s fibrilací síní, kdy i menší dávky významně urychlují komorovou odpověď. Zvýšení diurézy je výsledkem zvýšeného průtoku v ledvinách jako následek zvýšeného srdečního výdeje [11,19].

Dobutamin je v současné době indikován při známkách nízkého srdečního výdeje s periferní hypoperfuzí a při normálních nebo zvýšených plicních tlacích srdečních komor [20]. Počáteční dávka kontinuální infuze je obvykle 2–3 µg/kg/min bez úvodního bolusu. Rychlost infuze je nutné rychle modifikovat dle reakce na léčbu, zejména ovlivnění symptomů, diuretickou a hemodynamickou odpověď. Dávky vyšší než 15–20 µg/kg/min jsou obvykle spojeny s tachykardií, a tím zvýšenou spotřebou kyslíku myokardem a doporučují se pouze u nemocných léčených do té doby betablokátory. U nemocných léčených karvedilolem mohou být vyšší dávky dobutaminu (5–20 µg/kg/min) spojeny se vzestupem plicní cévní rezistence. Trvání infuze s dobutaminem nad 48 hod je spojeno s tolerancí a částečnou ztrátou hemodynamického efektu. Aplikace dobutaminu je spojena se zvýšeným výskytem jak síňových, tak komorových arytmií a pečlivá kontrola normálních hladin kalia je nezbytná. Velké opatrnosti je nutné zejména u nemocných s koronární nemocí, kde tachykardie je nežádoucí a může vést k ischemii myokardu a až apoptóze kardiomyocytů.

Retrospektivní metaanalýza studií s použitím dobutaminu u nemocných s akutním srdečním selháním (ASS) ukázala, že i akutní hemodynamické zlepšení nepřináší dlouhodobé ovlivnění mortality a tato léčba nemusí být bezpečná (graf 3). Tyto výsledky potvrdily i analýzy studií z poslední doby [14,32].

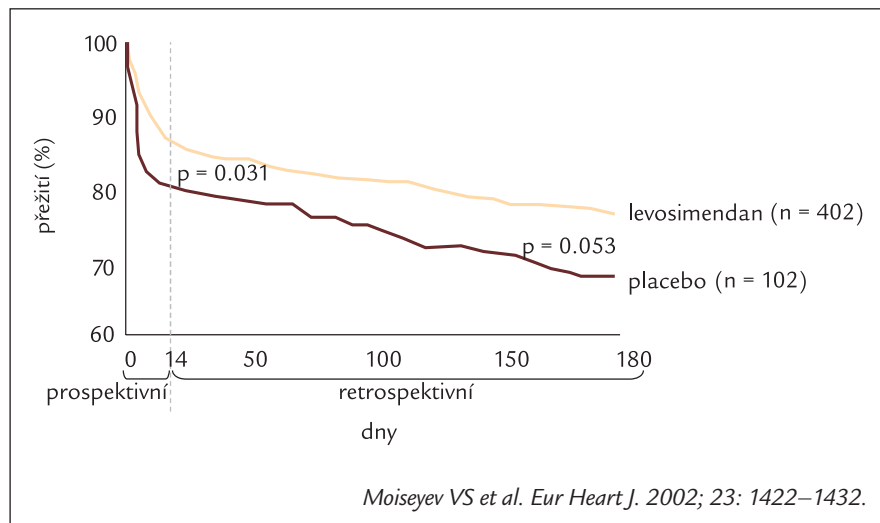
Inhibitory fosfodiesterázy

Mechanismem účinku této skupiny léků je inhibice fosfodiesterázy III, a tím zabránění odbourávání cAMP s následným zvýšením jeho hladiny. V klinické praxi jsou používány dva představitelé těchto inhibitorů fosfodiesterázy III (PDEI-III) – milrinon a enoximon. Oba mají významný inotropní, luzitropní a periferní vazodilatační efekt, vedoucí ke zvýšení tepového objemu a srdečního výdeje a současně ke snížení plicních tlaků, tlaků v plicním i systémovém řečišti [6].

Standardní dávkování milrinonu je podání bolusu 25 µg/kg během 10 až 25 min s následnou kontinuální infuzí 0,375–0,75 µg/kg/min. V případě hraničního systémového tlaku úvodní bolus nepodáváme a vždy před podáním PDEI-III vyloučíme hypovolemii. Jak u milrinonu, tak i enoximonu je výskyt trombocytopenie relativně vzácný (0,4 %). Nasazení PDEI-III musí být pečlivě zváženo, neboť studie, hodnotící rutinní nasazení milrinonu u nemocných s dekompenzovaným srdečním selháním a systolickou dysfunkcí, neprokázala prospěch tohoto přístupu a to zejména pro ischemický původ systolické dysfunkce (graf 4) [7]. Nicméně v situaci kritické hypoperfuze se známky orgánové dysfunkce je jejich aplikace často nezbytná k překlenutí tohoto kritického stavu.

Vazopresorická léčba při kardiogenním šoku

Nasazení těchto léků si vynucuje při léčbě ASS přetrvávající závažná systémová hypotenze spojená se známkami pokračující orgánové hypoperfuze. Vždy je nutné vyloučit intravaskulární hypovolemii. Vazopresory jsou používány též při kardiopulmocerebrální resuscitaci a u všech akutních stavů s život ohrožující systémovou hypotenzí k překlenutí tohoto kritického období. Při jejich často nezbytném použití u kardiogenního šoku je nutné si uvědomit, že průvodní vysoká cévní rezistence je dále zvyšována



Graf 5. Výsledky studie RUSSLAN s levosimendanem.

a vysoký afterload zatěžuje selhávající srdce a prohlubuje se orgánová hypoperfuze. Proto mají být používány pouze přechodně a jejich indikace pečlivě zvážena. Užíván je adrenalin a noradrenalin.

Levosimendan

Levosimendan je první z nové třídy léků, tzv. kalciových senzitizerů, s duálním mechanismem účinku: zvýšení citlivosti myocytárních kontraktilních proteinů, zejména troponinu C, k intracelulárním kalciovým iontům je odpovědné za pozitivně inotropní účinek a stimulace otevření adenosin-trifosfát-senzitivních draslíkových kanálů je odpovědné za periferní vazodilataci. Pozitivně inotropní efekt je nezávislý na cAMP a lék nezvyšuje absolutní koncentraci intracelulárního kalcia. Tím je významně eliminován proarytmický efekt a apoptóza kardiomyocytů. Popsaný mechanismus účinku zvyšuje kontraktilitu bez ovlivnění diastolické relaxace a bez zvýšení myokardiální spotřeby kyslíku. To jej zásadně odlišuje od výše uvedených cAMP dependentních pozitivně inotropních látek [13,16–18].

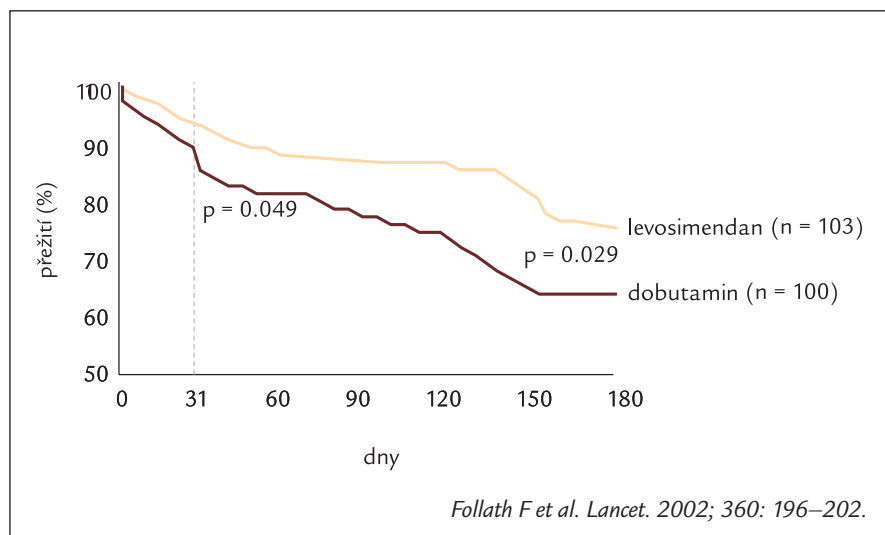
Levosimendan byl zkoušen již v 5 velkých klinických studiích (LIDO, RUSSLAN, CASINO, REVIVE a SURVIVE). Především první 2 studie byly vysoce pozitivní [4,8,22,26].

Studie RUSSLAN (Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction) sledovala 504 nemocných s akutním srdečním selháním při infarktu myokardu, respektive do 5 dní po akutním infarktu myokardu. Výskyt úmrtí a zhoršení srdečního selhání bylo po 6 hodinách 2,0 % po levosimendanu a 5,9 % po placebo (p = 0,033) a po 24 hodinách 4,0 % po levosimendanu a 8,8 % po placebo (p = 0,044). Po 14 dnech byla mortalita u nemocných úvodně léčených levosimendanem 11,7 % a placebem 19,6 % (p = 0,031) a po 180 dnech 22,6 % po levosimendanu a 31,4 % po placebo (p = 0,053). Efekt na mortalitu tedy přetrvával ještě po půl roce (graf 5) [22].

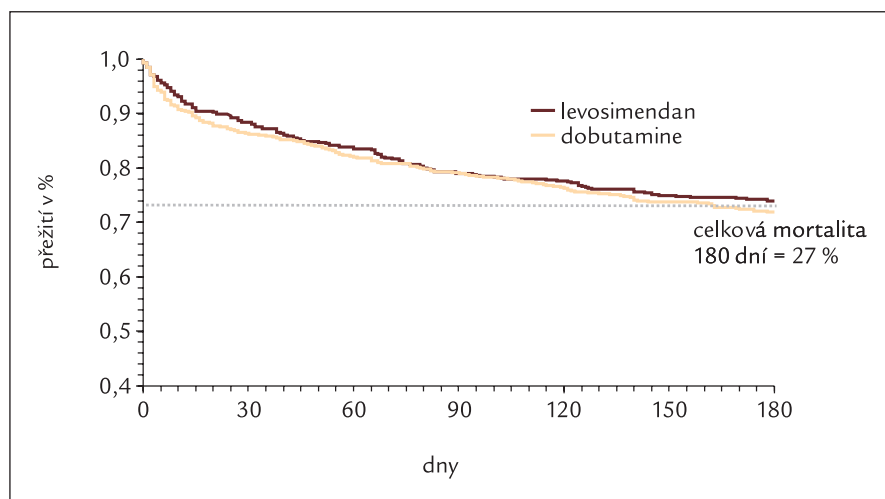
Studie LIDO (Efficacy and safety of intravenous levosimendan in severe low-output heart failure) randomizovala 203 nemocných k léčbě levosimendanem nebo dobutaminem. Do 180 dnů po randomizaci zemřelo 26 % nemocných léčených levosimendanem a 38 % nemocných léčených dobutaminem (p = 0,029), graf 6 [8].

Naopak poslední 2 studie vyvolávají stále rozpaky a diskuse.

Studie REVIVE-II (Randomized Evaluation of leVosimEndan) navázala na



Graf 6. Výsledky studie LIDO s levosimendanem.



Graf 7. Výsledky studie SURVIVE s levosimendanem.

pilotní část REVIVE-I a zařadila 600 nemocných. Primárním sledovaným cílem bylo klinické hodnocení stavu za 6 hodin, 24 hodin a 5 dní, a to ve smyslu zlepšení či zhoršení stavu. Primární sledovaný cíl byl dosažen na 0,015 hladině významnosti ve prospěch levosimendanu. Ze sekundárních cílů bylo pozorováno zkrácení hospitalizace o 2 dny ($p = 0,001$) a významné snížení BNP v prvních 5 dnech po podání levosimendanu oproti placebo ($p = 0,001$). Ke snížení mortality však v této studii nedošlo.

Studie SURVIVE (Survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support trial), je multicentrická, randomizovaná, dvo-

jitě slepá, mortalitní studie srovnávající levosimendan a dobutamin u nemocných, přijatých do nemocnice s akutně dekompenzovaným srdečním selháním a EF LK < 30 %, u kterých i přes diuretickou a vazodilatační léčbu přetrvávala klidová dušnost a známky nízkého srdečního výdeje. Primárním konečným cílem byla mortalita z jakékoliv příčiny od infuze inotropního léku do 180 dnů. Celková 180 denní mortalita byla 26 % ve skupině s levosimendanem a 28 % ve skupině s dobutaminem (ns), graf 7.

Hlavní indikací levosimendanu je akutní srdečního selhání u nemocného se známým chronickým srdečním

selháním a/nebo dysfunkcí levé komory, výhodné je, pokud je nemocný „předléčen“ betablokátory, které nevysazujeme, můžeme ale snížit dávku. U nemocných s sTK < 100 mm Hg a/nebo s renální insuficiencí (kreatinin > 150 $\mu\text{mol/l}$) je třeba podávat levosimendan velmi opatrně a bez bolusu. Bolus podáváme jen u nemocných s sTK > 100 mm Hg v dávce 6–12 $\mu\text{g/kg}$ (původně 12–24 $\mu\text{g/kg}$), pokračujeme infuzí 0,05–0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ (původně 0,05–0,2 $\mu\text{g/kg/min}$). Délka infuze by měla být 24 hod až několik dní.

ACE-inhibitory

ACE-inhibitory u akutního srdečního selhání v i.v. formě byly zkoušeny jen minimálně. U akutního infarktu myokardu ve studii CONSENSUS II nepřinesly prospěch. Doporučovány jsou u hypertenzní krize (i.v. enalapril). U akutní dekompenzace chronického srdečního selhání (CHSS) se snažíme tuto medikaci zachovat v p.o. formě, popřípadě zahájit po kompenzaci stavu. U stavů se sníženým prokrvením ledvin (nízký srdeční výdej, stenóza renálních tepen) je nutno počítat s rizikem rozvoje renální insuficience.

Betablokátory

Nebyla provedena větší randomizovaná studie s betablokátory u akutního srdečního selhání, naopak akutní srdeční selhání bylo dlouhou dobu považováno za absolutní kontraindikaci podání betablokátorů [12,32]. Betablokátory byly opakovaně testovány u akutního infarktu myokardu, nález chrůpků na plicích nebo hypotenze byly však vylučovacím kritériem pro zařazení nemocného. U nemocných s akutním infarktem myokardu bez známek srdečního selhání a bez hypotenze betablokátory zmenšují velikost infarktového ložiska, snižují výskyt arytmií, zmírňují bolesti na hrudi a zlepšují prognózu. Intravenózní podávání betablokátorů je doporučeno u nemocných s akutním infarktem myokardu, u nějž neustupuje bolest

po opiátech, je tachykardie, arytmie a/nebo hypertenze [38].

Srdeční glykosidy

U ASS produkují srdeční glykosidy slabý inotropní efekt [31]. U závažného srdečního selhání po akutní epizodě dekompenzace může být nasazení srdečních glykosidů prospěšné k zabránění opětné dekompenzace, a to zejména u nemocných s výrazně dilatovanou LK, 3. srdeční ozvou a zvýšenou náplní krčních žil. Avšak nasazení digoxinu u nemocných po prodělaném infarktu myokardu se srdečním selháváním negativně ovlivnilo další osud těchto nemocných a zvýšilo výskyt život ohrožujících arytmí. Proto u nemocných po infarktu myokardu se nasazení srdečních glykosidů nedoporučuje. Zvážit indikaci můžeme u projevů srdečního selhání v důsledku rychlé komorové odpovědi u fibrilace síní při nedostatečném efektu beta-blokátorů [16].

Literatura

1. ANZICS Clinical Trials Group. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo controlled randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2139–2143.
2. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure: The studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) Investigators (Suppl A). *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 14A–19A.
3. Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT et al. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy. *Am J Cardiol* 2001; 88: 35–39.
4. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N et al. Clinical trials update and cumulative metaanalyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-LIPIDS and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 501–508.
5. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389–393.
6. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541–1547.
7. 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. *JACC* 2003; 41: 997–1003.
8. Follath F, Cleland JGF, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196–202.
9. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39: 137–145.
10. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL et al. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290–1302.
11. Furberg CD. Overview of completed sudden death trials: US experience. *Cardiology* 1987; 74 (Suppl 2): 24–31.
12. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure; a randomized controlled trial. Publication committee for the VMAC (Vasodilation in the Management of Acute CHF) Investigators. *JAMA* 2002; 287: 1531–1540.
13. Janoušek S. Levosimendan na postupu v léčbě srdečního selhání. *Cor Vasa* 2004; 46: 597–600.
14. Katz AM. Potential deleterious effect of inotropic agents in the therapy of chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73: 84–90.
15. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 614–632.
16. Kivikko M, Antila S, Eha J et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24 h continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 465–471.
17. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81–86.
18. Krumholz HM, Tu N et al. The treatment target in acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 (Suppl 2): S7–S12.
19. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 207–224.
20. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ et al. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001; 81: 141–149.
21. Málek F, Ignaszewski A. Nové léky pro terapii pokročilého srdečního selhání. *Cor Vasa* 2004; 46: 221–225.
22. Moiseyev VS, Poder D, Andrejevs 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: 1422–1432.
23. Narula J, Haider N, Virmani R et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1182–1189.
24. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002; 144: 31–38.
25. Nieminen MS, Boehm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 383–416.
26. Nieminen MS, Lilleberg J, Leikola-Pelto T et al. Dose related responses of a new calcium-sensitizer, simendan, in man. *Eur Heart J* 1992; 13: P1440.
27. Nohria ATS, Fang JC, Lewis EF et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797–1804.
28. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628–640.
29. Novotný T, Floriánová A, Semrád B et al. The monitoring of proarrhythmic effects of noncardiovascular drugs – a pilot study. *Cor Vasa* 2003; 45: 513–515.
30. Ratshin RA, Rackley CE, Russel RO Jr. Hemodynamic evaluation of left ventricular function in shock complicating myocardial infarction. *Circulation* 1972; 45: 127–139.
31. Sharpe N. Beta-blockers in heart failure. Future directions. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl B): 39–42.

- 32.** Silver MA, Horton DP, Ghali JK et al. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC* 2002; 39: 798–803.
- 33.** Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–1140.
- 34.** Ševčík P, Černý V, Vítovec J et al. *Intenzivní medicína*. Praha: Galén 2000: 393.
- 35.** Špinar J, Janský P, Kettner J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání. *Cor Vasa* 2006; 48: K3–K31.
- 36.** Špinar J, Špinarová L, Málek I et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2007; 49: K5–K33.
- 37.** Topol E. Nesiritide – Not Verified. *NEJM* 2005; 353: 113–116.
- 38.** Witchitz S, Cohen-Solal A, Dartois N et al. Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties. The CELICARD Group. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1467–1471.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 13. 3. 2007

www.mhw.cz