

## Ινότροπη υποστήριξη οξείας απορύθμισης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας – Νεότερα δεδομένα

**M. Μαυρουδή<sup>1</sup>, Ν-Λ. Αφθονίδης<sup>2</sup>, Δ. Αφθονίδης<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Καρδιολογική Κλινική του Γ. Ν. Θ. Άγιος Δημήτριος, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Medicine, Mater Day Hospital, Malta

Η πλειοψηφία των ασθενών που νοσηλεύονται για οξεία απορύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (Ο.Α.Χ.Κ.Α) είναι ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) >100 mmHg. Όμως ένα 2-8% των ασθενών με Ο.Α.Χ.Κ.Α. παρουσιάζεται με σοβαρά επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, και συμπτώματα/σημεία περιφερικής υποάρδευσης των ιστών (υπόταση, νεφρική δυσλειτουργία). Αυτοί οι ασθενείς έχουν 4πλάσιο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές το προσεχές 6μηνο και απαιτούν επείγουσα υποβοήθηση για να σταθεροποιηθούν. Έτσι κύριος στόχος της θεραπείας στους ασθενείς με σύνδρομο χαμηλής παροχής είναι:

- η διατήρηση της ΣΑΠ
- η βελτίωση της περιφερικής αιμάτωσης
- η βελτίωση της δύσπνοιας
- η προφύλαξη από νέες υποτροπές.

Έχοντας υπόψη τα παραπάνω η χορήγηση ινότροπων φαρμάκων σε ΟΑΧΚΑ, απαιτείται για την αποκατάσταση της περιφερικής άρδευσης των ιστών και βελτίωση των συμπτωμάτων-αιμοδυναμικών παραμέτρων των ασθενών.<sup>1</sup> Σύσταση κλάσης Ια, επίπεδο απόδειξης C.

### Ταξινόμηση ινότροπων φαρμάκων<sup>2</sup>

- Αδρενεργικοί αγωνιστές
- Αδρενεργικοί αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου III
- Ευαισθητοποιητές στο ασβέστιο

### Αδρενεργικοί αγωνιστές

- Δοβουταμίνη
- Ντοπαμίνη
- Επινεφρίνη
- Ισοπροτερενόλη
- Νορεπινεφρίνη
- Φαινυλεφρίνη

### Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου III

- Αμρινόνη
- Μιλρινόνη
- Ενοξιμόνη

### Ευαισθητοποιητές ασβεστίου

- Λεβοσιμεντάνη
- Πιμοβεντάνη
- Σεναζοντάνη
- EMD-53998
- Εναντιομερές ED-57033

Η παλιά φρουρά των ινότροπων (β-αγωνιστές και οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου III) αυξάνουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου μέσω

### Μηχανισμός δράσης και κλινικά αποτελέσματα των ινοτρόπων

Ινότροπα	Αύξηση ενδοκυττάριαυ Ca <sup>++</sup>	Αναστολή φωσφοδιεστεράσης	Όγκος Παλμού	Αγγειοδιαστολή
Δοβουταμίνη	++		+	
Ντοπαμίνη	++		+	
Μιλρινόνη	++	++	+	++
Ενοξιμόνη	++	++	+	++
Λεβοσιμεντάνη	+/-	+	+	++
Πιμοβεντάνη	+/-	+	+	+

αύξησης του ενδοκυττάρου c-AMP και του ενδοκυττάρου ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο.

### Μειονεκτήματα της Δοβουταμίνης και της Μιλρινόνης<sup>3</sup>

#### A) Δοβουταμίνη

- i) Αυξημένη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου
- ii) Μυοκαρδιακή βλάβη (νέκρωση, απόπτωση)
- iii) Ανοχή / Ταχυφυλαξία
- iv) Αλληλεπίδραση με τους β-αποκλειστές
- v) Αρρυθμιογένεση
- vi) Αυξημένη θνητότητα

#### B) Μιλρινόνη

- i) Υπόταση
- ii) Αρρυθμιογένεση
- iii) Επιδείνωση της πρόγνωσης της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας

Παρά λοιπόν την βραχύχρονη αιμοδυναμική και συμπτωματική βελτίωση των ασθενών από τους ινότροπους παράγοντες, αυτοί αυξάνουν την θνητότητα στην ΚΑ μακροπρόθεσμα, λόγω προαρρυθμικής δράσης και μυοκαρδιακής βλάβης.

Η Μιλρινόνη ουσιαστικά έχει βγει από τη θεραπευτική φαρέτρα ενώ η δοβουταμίνη συνεχίζει να χρησιμοποιείται. Παρά τα δυσμενή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, φαίνεται ότι οι ινότροποι παράγοντες χρησιμοποιούνται συχνά. Μάλιστα στην ADHERE μελέτη χρησιμοποιείται το 10% των ασθενών με ΟΑΧΚΑ.<sup>4</sup>

Το σημαντικό είναι ότι η πλειονότητα αυτών των ασθενών δεν είχε σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση. (Μόνο 10% είχαν υπόταση, 30% είχαν νεφρική δυσλειτουργία και 30% ανέφεραν δύσπνοια στην ανάπαυση). Αυτό δείχνει ότι χρησιμοποιούνται και όταν δεν χρειάζονται.

Οι Νανάς και συν.<sup>5,6</sup> έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χρήση δοβουταμίνης μπορεί να 1. Χορηγείται σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης και σχε-

τικά χαμηλή ΑΠ με συμπτώματα/σημεία υποόρουσης και νεφρικής δυσλειτουργίας

2. Συγχορηγείται αμιοδαρόνη p.o. για αναστολή της προαρρυθμικής της δράσης

3. Η διαλείπουσα χορήγηση της να γίνεται για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών.

### ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

#### Λεβοσιμεντάνη

#### Μηχανισμός δράσης–Βιολογικές και φαρμακολογικές δράσεις

Είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης III σε υψηλές δόσεις, ενώ σε θεραπευτικές δόσεις ο ινοτροπισμός της είναι ανεξάρτητος της φωσφοδιεστεράσης και της παραγωγής c-AMP.

Ενισχύει τη συστολική ικανότητα της καρδιάς αυξάνοντας την ευαισθησία των μυοϊνιδίων στο  $Ca^{++}$  και προκαλώντας τη σύνδεση του με την τροπονίνη C. Δεν αυξάνει το ενδοκυττάριο  $Ca^{++}$  που ευθύνεται για την αύξηση της θνητότητας. Επιπλέον δρα στους εξαρτημένους από το ATP διαύλους  $K^+$ , ευοδώνοντας τη διάνοξη τους και προκαλώντας έτσι αρτηριακή, φλεβική και στεφανιαία διαστολή, οδηγώντας σε ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων και του μεταφορτίου. Τελικά προκαλεί αύξηση καρδιακής παροχής μέσω θετικής ινότροπης δράσης και περιφερικής αγγειοδιαστολής.<sup>7,8</sup>

Η στεφανιαία αγγειοδιαστολή δεν επιτυγχάνεται μόνο μέσω διαύλων καλίου<sup>9</sup>, αλλά και από την απελευθέρωση του NO.

Η 24ωρη έγχυση της οδηγεί σε σημαντική ελάττωση του BNP, των διαλυτών μεταβολιτών της απόπτωσης και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, TNF). Ασκει δηλαδή αντιφλεγμονώδη και αντιαποπτωτική δράση στη καρδιά και με την αιμοδυναμική βελτίωση αποκλείει τις περαιτέρω κυτταροτοξικές και αιμοδυναμικές συνέπειες στην

### Δοσολογία & Κατηγορία Συστάσεων της Ε.Κ.Ε.

Παράγοντας	IV δόση εφόδου	IV ρυθμός έγχυσης	Κατηγορία συστάσεων	Επίπεδο
Δοβουταμίνη	–	2 έως 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	IIa	C
Ντοπαμίνη	–	5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ : Νεφρική δράση 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ : Ινότροπη δράση > 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ : Αγγειοσύσπαση		
Μιλρινόλη	25-75 $\text{mg}/\text{kg}$	0.375-0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	IIb	C
Ενοξιμόνη	0.25-0.75 $\text{mg}/\text{kg}$	1.25-7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	IIb	C
Λεβοσιμεντάνη	6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0.05-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	IIa	B

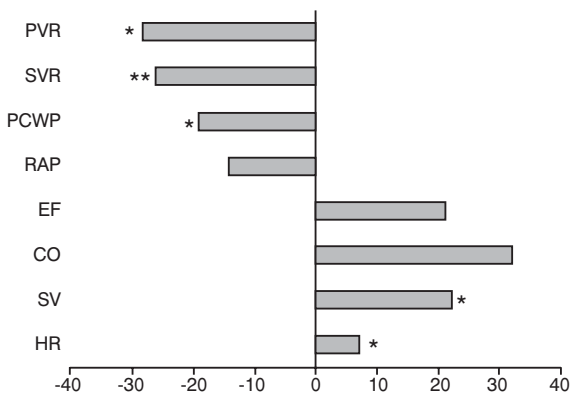
ΟΑΧΚΑ, επιβραδύνοντας την εξέλιξη του συνδρόμου, ασκώντας καρδιοπροστασία.<sup>10,11</sup>

Χορηγούμενη σε υγιείς νέους άνδρες, αυξάνει ελαφρώς μόνο τη νορεπινεφρίνη. Η λεβοσιμεντάνη φαίνεται να ενεργοποιεί ελαφρώς το ΣΝΣ, κατά τη διάρκεια της άσκησης, πιθανώς λόγω μείωσης της ΑΠ. Επίσης χορηγούμενη IV σχετίζεται με σημαντική μείωση της ενδοθλήνης.<sup>12,13</sup>

Η ημίσεια ζωή του φαρμάκου είναι 0,94 ώρες αλλά οι δύο μεταβολίτες του OR-1855 και η ακετυλωμένη μορφή OR-1896 έχουν 80-90 ώρες ημίσεια ζωή. Ο μεταβολίτης OR-1896 έχει παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες με αυτές της λεβοσιμεντάνης. Λόγω συσσώρευσης του μεταβολίτη OR-1896 η χορήγηση του φαρμάκου άνω των 24ωρών δεν ενδείκνυται. Η δόση εφόδου θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ΣΑΠ < 90 mmHg.

Δεν έχει εμφανισθεί ταχυφυλαξία ή επιδεινώση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους μετά τη διακοπή του φαρμάκου.<sup>2,7,8</sup>

Αιμοδυναμικές επιδράσεις της λεβοσιμεντάνης<sup>14</sup>



Επίσης σε περιεγχειρητική ή μετεγχειρητική περίοδο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης η λεβοσιμεντάνη δείχνει βελτίωση της αιμοδυναμικής εικόνας (που δημιουργείται μετεγχειρητικά ισχαιμική καταστολή), αυξάνοντας την καρδιακή παροχή και το κλάσμα εξώθησης.<sup>15</sup>

Βελτιώνει και τη διαστολική λειτουργία της ΑΚ και επίσης τη λειτουργία του απόπληκτου μυοκαρδίου μετά επιτυχή αγγειοπλαστική, σε οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία.<sup>16</sup>

Δεν αντενδείκνυται η συγχορήγηση της με β-αναστολείς. Αντιθέτως σε υποανάλυση της μελέτης LIDO βρέθηκε ότι η συγχορήγηση της με τα φάρμακα αυτά συνοδεύεται από αύξηση της καρδιακής παροχής και μείωση της πίεσης ενσφήνωσης

των πνευμονικών τριχοειδών,<sup>17</sup> σε αντίθεση με τη δοβουταμίνη που εξασθενεί η αιμοδυναμική ωφέλεια της σημαντικά σε συγχορήγηση με β-αναστολέα.<sup>18</sup>

Πρόσφατα οι Οικονομίδης και συν<sup>19</sup> απέδειξαν ότι αυτός ο φαρμακευτικός παράγοντας βελτιώνει τη στεφανιαία ροή και τη μικροκυκλοφορία, βελτιώνοντας τη συστολική και διαστολική λειτουργία της ΑΚ σε ασθενείς με χαμηλό ΚΕ ( $\leq 25\%$ ) και κλάση III  $\rightarrow$  IV κατά ΝΥΗΑ.

Σε μικρές μελέτες έδειξε αιμοδυναμικό κλινικό όφελος σε καρδιογενές shock μαζί με κατεχολαμίνες ή μόνη σε σηπτικό shock<sup>15</sup> ήταν σαφώς ανώτερη της δοβουταμίνης. Η διάρκεια του αιμοδυναμικού οφέλους είναι περίπου 1-2 εβδομάδες και οφείλεται στον ενεργό μεταβολίτη OR-1855.<sup>20</sup>

Αξιοσημείωτο ότι στη REVIVE-2 μελέτη η έγχυση της λεβοσιμεντάνης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα κοιλιακής ταχυκαρδίας και υπότασης έναντι του placebo. Πιθανές ερμηνείες για τα αποτελέσματα αυτά είναι:

α) το ετερογενές δείγμα των ασθενών (με ΟΑΧΚΑ και με de novo ΟΚΑ)

β) η υψηλή δόση εφόδου της λεβοσιμεντάνης προκαλώντας υποτασικά φαινόμενα και κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες.

γ) Η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων όπως η μιζρινόνη και νεσιριτιδίη.<sup>21,22</sup>

Στην SURVIVE μελέτη<sup>23</sup> δεν φάνηκε σημαντική διαφορά μεταξύ λεβοσιμεντάνης και δοβουταμίνης όσον αφορά:

Την ολική θνητότητα, τη χρονική διάρκεια ζωής εκτός νοσοκομείου, δύσπνοια, καρδιαγγειακή θνητότητα. Όμως ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ΚΑ, αλλά πιο πιθανό να αναπτύξουν υποκαλιαίμια, κολπική μαρμαρυγή, κεφαλαλγία και κοιλιακή εκτασυστολική αρρυθμία, οι ασθενείς της ομάδας της λεβοσιμεντάνης.

Οι Νανάς Ι και συν<sup>24</sup> έδειξαν ότι η συγχορήγηση λεβοσιμεντάνης και δοβουταμίνης διαλειπόντως, σταθεροποιούσε τους ασθενείς, βελτιώνοντας τα κλινικά και αιμοδυναμικά οφέλη και αύξανε σημαντικά την επιβίωση 45 ημερών έναντι μόνης της δοβουταμίνης.

## Αρρυθμίες

Σε ασθενείς με σοβαρή ΚΑ η λεβοσιμεντάνη δείχνει μικρή πιθανότητα να προκαλέσει προαρρυθμική δράση απειλητική για τη ζωή των ασθενών.

Στη μελέτη LIDO οι διαταραχές του ρυθμού

Λεβοσιμεντάνη και μελέτες επιβίωσης<sup>3</sup>

Τίτλος μελέτης	T	Θεραπεία	Διάρκεια θεραπείας	Τελικό σημείο	Επιβίωση
RUSSLAN	504	Λεβοσιμεντάνη έναντι εικονικό φάρμακο σε καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου	Δόση εφόδου και 6 ώρες έγχυση	Υπόταση ή ισχαιμία του μυοκαρδίου	Θνητότητας ή της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στις 6 και 24 ώρες ↓ Θνητότητας στις 14 ημέρες και τις 180 ημέρες
LIDO	203	Λεβοσιμεντάνη έναντι Δοβουταμίνης σε οξεία απορύθμιση ΚΑ	Δόση εφόδου και 24 ώρες έγχυση	Αιμοδυναμική βελτίωση	↓ Θνητότητας στις 180 ημέρες
REVIVE-1	100	Λεβοσιμεντάνη έναντι εικονικού φαρμάκου σε οξεία απορύθμιση ΚΑ	Δόση εφόδου 10 μγ/λεπτό + 50-λεπτη έγχυση + 23-ωρη έγχυση επί καλής ανοχής	Κλινική έκβαση	↓ επιδείνωσης (και θάνατος) στις 24 ώρες και τις 5 ημέρες
REVIVE-2	600	Λεβοσιμεντάνη έναντι εικονικού φαρμάκου σε οξεία απορύθμιση ΚΑ	Δόση εφόδου (6-12 mcg/kg) + 24-ωρη έγχυση (0.1-0.2 mcg/kg/min)	Συμπτώματα και σημεία οξείας απορύθμισης στις 5 ημέρες	Ουδέτερα αποτελέσματα στις 90 ημέρες (δευτερογενές τελικό σημείο). Βελτίωση του πρωτογενούς τελικού σημείου και της διάρκειας της ενδοσοκομειακής νοσηλείας Ελάττωση του BNP
SURVIVE	1327	Λεβοσιμεντάνη έναντι Δοβουταμίνης σε οξεία απορύθμιση ΚΑ	Δόση εφόδου (12 mcg/kg) + 24-ωρη έγχυση (0.1-0.2 mcg/kg/min)	Επιβίωση 5,15,30 και 180 ημέρες	Όχι ιδιαίτερες διαφορές με τη δοβουταμίνη Μεγαλύτερη ελάττωση του BNP στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης (δευτερογενές τελικό σημείο)

εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης έναντι στο 13% στην ομάδα της δοβουταμίνης.<sup>13</sup>

Οι Lilleberg και συν.<sup>25</sup> έδειξαν ότι δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ της λεβοσιμεντάνης και της ομάδας ελέγχου όσον αφορά την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής (12% έναντι 13%), υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας (28% έναντι 30%) ή κοιλιακής ταχυκαρδίας (41% έναντι 44%).

Οι Singh και συν.<sup>26</sup> διαπιστώσαν ότι η λεβοσιμεντάνη προκαλούσε μέτρια παράταση του διορθωμένου QT διαστήματος σε δόσεις πολύ υψηλότερες από ότι απαιτείται για θεραπευτικούς σκοπούς. Η κολπική και κοιλιακή δραστική ανερεθιστος περίοδος ήταν ελαφρώς βραχύτερες. Επίσης από 792 καταγραφές του καρδιακού ρυθμού (Holter) δεν βρέθηκε καμία αύξηση μη εμμένουσας

κοιλιακής ταχυκαρδίας ή υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας (SVT), η κοιλιακής ταχυκαρδίας (VT) ή torsade de pointes.

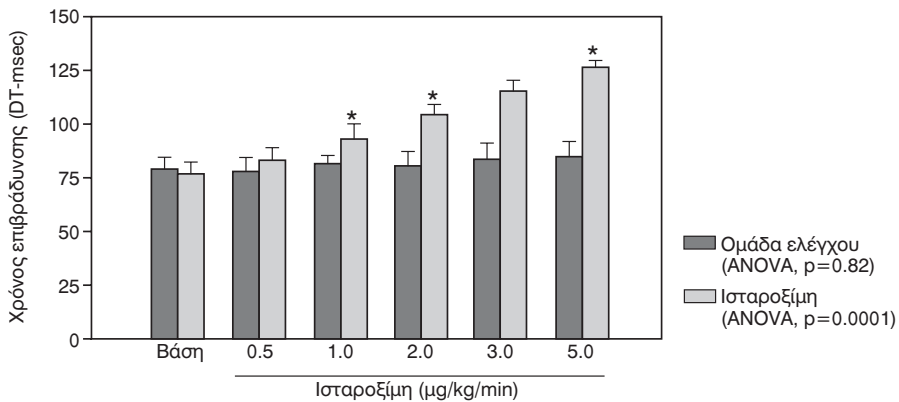
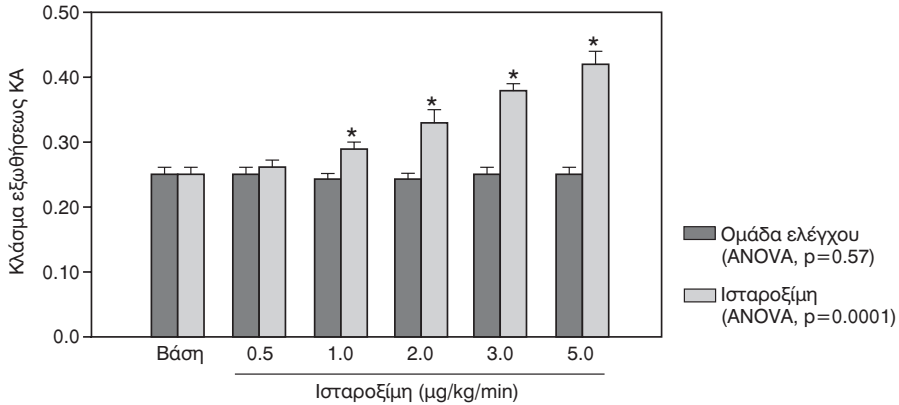
Πρόσφατα οι Mavrogeni S και συν.<sup>27</sup> επιβεβαίωσαν ότι δεν προκαλούσε αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ή διαταραχές του ρυθμού σε Holter καταγραφές, η λεβοσιμεντάνη, σε βμηνη διαλείπουσα χορήγηση και βελτίωνε την επιβίωση.

## ΝΕΟΤΕΡΑ ΙΝΟΤΡΟΠΑ

### Ισταροξάμη

Έχει διπλό μηχανισμό δράσης:

Αναστέλλει την αντλία  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - ΑΤΡάση, ενώ παράλληλα ενισχύει τη δράση της ισομορφής 2α της SERCA. Η πρώτη δράση ενισχύει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου αυξάνοντας την εν-



Βελτίωση της συστολικής (EF) και της διαστολικής (DT) λειτουργίας της LV.

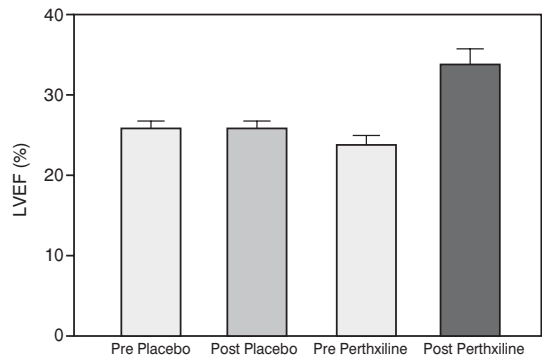
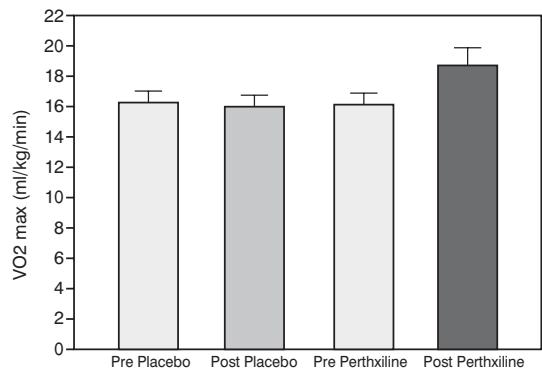
δοκνητάρια συγκέντρωση ασβεστίου, ενώ η δεύτερη βελτιώνει τη μυοκαρδιακή χάλαιση.<sup>28</sup>

Σε συγκριτική μελέτη που έγινε σε πειραματόζωα, μετά χορήγηση Ισταροξάιμης έναντι ντοβουταμίνης η αλλαγή στο dp/dt ήταν ίδια και στις δύο ομάδες αλλά η μεγίστη καρδιακή συχνότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της ντοβουταμίνης.<sup>29</sup>

Σε μερικές κλινικές μελέτες φάσης 1 και 2 οι καλύτερα ανεκτές δόσεις (με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα) του φαρμάκου ήταν 1,0-3,3 µg/kg/min. Η συστολική και διαστολική λειτουργία της ΑΚ βελτιώθηκε σημαντικά έναντι placebo, το διάστημα QT βραχύνθηκε ενώ δεν παρατηρήθηκε κοιλιακή εκτοπία.<sup>30</sup>

**ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ<sup>31</sup>**

Η Κ.Α. χαρακτηρίζεται από διαταραχή του ενεργειακού ισοζυγίου. Η περεξιλίνη βελτιώνει το ενεργειακό προφίλ του μυοκαρδιακού κυττάρου, αυξάνοντας την παραγωγή του ΑΤΡ. Χρησιμοποιήθηκε σε σοβαρή, ανθεκτική ισχαιμική νόσο (περιορισμένη χρήση) και σε μια μικρή μελέτη σε Ο.Α.Χ.Κ.Α. με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.



Επίδραση της Περεξιλίνης στο VO<sub>2</sub>max και στη συστολική λειτουργία (κλάσμα εξώθησης της LV (LVEF)).



## ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΜΥΟΣΙΝΗΣ

Αυξάνουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες φάσης Ι/ΙΙ.<sup>32</sup> Πρόσφατα χορηγείται σε φάση Ι κλινικής μελέτης ένας Ι.Β. παράγων CK-1827452 για ΟΑΧΚΑ

**Συμπερασματικά:** Από την παλιά φρουρά των ινοτρόπων φαρμάκων η δοβουταμίνη μπορεί να ωφελήσει μακροπρόθεσμα όταν χορηγείται σε ΟΑΧΚΑ, με αιμοδυναμική επιβάρυνση (δηλαδή ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, υπόταση, έκπτωση νεφρικής λειτουργίας), με συγχρόνηση αμοδαρόνης, διαλειπόντως χορηγούμενη για 3 μήνες τουλάχιστον.

Από τη νέα γενιά η λεβοσιμεντάνη και ίσως η ισταροξάμη δίνουν ελπίδες για αύξηση της επιβίωσης, εκτός της αιμοδυναμικής και κλινικής ωφέλειας που αποδίδουν.

**Mavroudi M, Athonidis N, Athonidis D. Inotropic treatment in acutely decompensated chronic heart failure.** *Cardiologia* 2009, 2-3: 95-101.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *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.
2. *Perrone S, Kaplinsky EJ.* Calcium sensitizer agents: a new class of inotropic agents in the treatment of decompensated heart failure *Int J Cardiol* 2005, 103: 248-55.
3. *Παρίσης Ι, Γκόγκας Β.* Ο ρόλος των ινοτρόπων στη θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας *Καρδιολ/κή Γνώμη* 2007, 2(4): 360-6.
4. *Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al.* In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) *JACC* 2005, 46: 57-64.
5. *Nanas JN, Kontoyannis DA, Alexopoulos GP, et al.* Long-term intermittent dobutamine infusion combined with oral amiodarone improves the survival of patients with severe congestive heart failure *Chest* 2001, 119: 1173-8.
6. *Nanas JN, Tsagalou E, Kanakakis J, et al.* Long-term intermittent dobutamine infusion combined with oral amiodarone for end-stage heart failure: A randomized double-blind study *Chest* 2004, 125: 1198-204.
7. *Kivikk M, Lethonen L.* Levosimendan: a new inodilatory drug for treatment of decompensated heart failure. *Curr Pharmac Des* 2005, 11: 435-55.
8. *Parissis S, Filippatos G, Farmakis D, et al.* Levosimendan for the treatment of acute heart failure syndromes *Exp Opin Pharmacother* 2005, 6(15): 2741-51.
9. *Michael AD, MC Keown B, Kostal M, et al.* Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake *Circulation* 2005, 111: 1504-9.
10. *Maytin M, Colucci W.* Cardioprotection: a new paradigm in the acute management of acute heart failure syndromes *Am J Cardiol* 2005, 96(6A): 26G-31G.
11. *Adamopoulos S, Parissis J, Iliodromitis E, et al.* Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure *Am J Cardiol* 2006, 98: 102-6.
12. *Sundberg J, Lilleberg J, Nieminen MS, et al.* Hemodynamic and neurohumoral effects of levosimendan, a new calcium sensitizer at rest and during exercise in healthy men. *Am J Cardiol* 1995, 75: 1061-6.
13. *Nicklas JM, Monsur JC, Bleske BE.* Effects of I.V. levosimendan on plasma neurohormone levels in patients with heart failure: relation to hemodynamic response. *Am J Cardiol* 1999, 83: 12(1)-15(1).
14. *Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, et al.* Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure *Clin Pharmacol Ther* 2000, 68: 522-31.
15. *De Luka L, Colucci WS, Nieminen MS, et al.* Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006, 27(16): 1908-20.
16. *Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, et al.* The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *JACC* 2004, 43: 2177-82.
17. *Follath F, Cleland JGF, Just H, et al.* Efficacy and safety of levosimendan compared with dobutamine in severe low output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial *Lancet* 2002, 360: 196-202.
18. *Cleland JG, Takala A, Apajalalo M, et al.* Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial. *Eur J Heart Fail* 2003, 5(1): 101-8.
19. *Ikonomidis I, Parissis J, Paraskevaidis I, et al.* Effects of levosimendan on coronary artery flow and cardiac performance in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007, 9: 1172-7.
20. *Lilleberg J, Laine M, Palkama J, et al.* Duration of the hemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007, 9: 75-82.
21. *Packer M.* The Randomized multicenter Evaluation of intravenous levosimendan Efficacy-2 (REVIVE-2) trial. Late-breaking Clinical Trials. American Heart Association Annual Scientific Session Dallas. Tx 13-16 November 2005.
22. *Vilas-Boas F, Follath F.* Current insights into the modern treatment of decompensated heart failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2006, 87: 329-37.
23. *Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al.* Levosimendan versus dobutamine for patients with acute decom-

- pensated heart failure. The SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007, 297(17): 1883-91.
24. Nanas J, Papazoglou P, Tsagalou E, et al. Efficacy and safety of Intermittent, long-term concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2005, 95: 768-71.
25. Lilleberg J, Ylonen V, Lehtonen L, et al. The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scand Cardiovasc J* 2004, 38: 80-4.
26. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, et al. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999, 83: 16(1)-20(1).
27. Mavrogeni S, Giamouzis G, Papadopoulou E, et al. A 6-month follow-up of Intermittent levosimendan administration effect on systolic function specific activity questionnaire, and arrhythmia, in advanced heart failure. *J Cardiac Fail* 2007, 13: 556-9.
28. Ferrari P, Micheletti R, Valentini G, et al. Targeting SERCA 2a as an innovative approach to the therapy of congestive heart failure. *Med Hypotheses* 2007, 68: 1120-5.
29. Adamson PB, Vanoli E, Mattera GG, et al. Hemodynamic effects of a new inotropic compound PST-2744, in dogs with chronic ischemic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003, 42: 169-73.
30. Ghali J, Smith W, Torre-Amione G, et al. A Phase 1-2 Dose-Escalating Study Evaluating the Safety and Tolerability of Istaroxime and Specific Effects on Electrocardiographic and Hemodynamic Parameters in Patients with chronic heart failure and reduced systolic function. *Am J Cardiol* 2007, 99: 47A-56A.
31. Lee L, Campbell R, Scheuermann M, et al. Metabolic modulation with perhexilline in chronic heart failure: a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment. *Circulation* 2005, 112: 3280-8.
32. Cleland JG, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myocin activator and OPT\_CHF. *Eur J Heart Fail* 2006, 8: 764-6.

*Αλληλογραφία:*

Δ. Αφθονίδης  
Βούλγαρη 59  
542 49 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

D. Afthonidis  
Vulgari 59  
542 49 Thessaloniki  
Greece