

Mise au point

Traitement médical de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée

Medical treatment of acute-decompensated heart failure

J.-M. Tartièrè ^a, S. Benlolo ^b, D. Logeart ^a, A. Cohen Solal ^{a,*}, A. Mebazaa ^b

^a Service de cardiologie, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92118 Clichy cedex, France

^b Département d'anesthésie-réanimation-Smur, hôpital Lariboisière, Paris, France

Reçu et accepté le 10 novembre 2003

Résumé

Le traitement médical de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée a relativement peu varié ces dernières années, si ce n'est par l'introduction de la ventilation non-invasive. Sur le plan diagnostique, l'échocardiographie-Doppler et le dosage du BNP constituent des apports indiscutables qui limitent le recours à l'exploration hémodynamique. Les vasodilatateurs sont probablement insuffisamment utilisés alors que l'on s'interroge toujours sur l'innocuité des traitements inotropes positifs. L'analyse du profil hémodynamique est essentielle dans la prise en charge thérapeutique. Enfin, la prochaine décennie verra le développement d'essais de morbi-mortalité dans cette affection au pronostic restant extrêmement sévère. Survive en est le premier, comparant la dobutamine au lévosimendan, un sensibilisateur des protéines contractiles au calcium.

© 2004 Publié par Elsevier SAS pour Société de réanimation de langue française.

Abstract

Medical treatment of acute-decompensated heart failure remained roughly unchanged in the last years with the exception of the use of non-invasive ventilation. Several tools including echocardiography, plasma brain natriuretic peptide (BNP) measurements and the use of new inotropes like levosimendan helped improving the management of those patients. Accordingly, multicentric studies on acute-decompensated heart failure start to focus on the effect of treatment on mortality.

© 2004 Publié par Elsevier SAS pour Société de réanimation de langue française.

Mots clés : Insuffisance cardiaque aiguë décompensée ; Œdème pulmonaire ; Inotropes ; Lévosimendan ; Survie

Keywords : Acute-decompensated heart failure; Pulmonary edema; Inotropes; Levosimendan; Survival

1. Introduction

On est frappé à l'analyse de la littérature par la rareté des progrès réalisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée depuis 20 ans. En 1974, une revue générale sur la décompensation cardiaque publiée dans le *New England Journal of Medicine* recommandait un traitement par oxygénothérapie, vasodilatateurs (morphine ou ni-

trés), diurétiques de l'anse et inotropes positifs (digoxine et aminophylline) [1]. Mis à part l'abandon de la saignée et des tourniquets, le traitement a peu changé, exception faite de l'avènement des inotropes non digitaliques dans les années 1980, catécholamines et inhibiteurs des phosphodiesterases, très largement utilisés depuis. À titre d'exemple, une analyse récente des articles publiés dans Medline entre 1997 et 2002 par Felker et al. [2] a permis de retrouver 7247 citations pour l'infarctus du myocarde aigu et seulement 291 pour l'insuffisance cardiaque décompensée ou aiguë. Il n'y a eu à ce jour qu'une seule étude randomisée, importante, en simple insu, dans cette pathologie, l'étude OPTIME-CHF [3] alors qu'il y en a eu plus d'une centaine dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Abréviations : FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; POD, pression de l'oreillette droite.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alain.cohen-solal@bjn.ap-hop-paris.fr
(A. Cohen Solal).

Pourtant, l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée est très fréquente. C'est a priori le terme de toutes les insuffisances cardiaques chroniques dont la prévalence augmente, notamment avec l'âge. Elle est grevée d'un pronostic très sévère. Les données du registre EFICA [4] suggèrent une mortalité hospitalière de 30 à 40 % et à un an de 50 %.

Il existe malheureusement un problème important de définition et de nomenclature de l'insuffisance cardiaque aiguë, ou sévère, ou décompensée, qui obère la compréhension du problème [5]. Le concept générique d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée (ICAD) généralement retenu dans la littérature anglo-saxonne recouvre des situations aussi différentes que la décompensation rapidement progressive de l'insuffisance cardiaque chronique antérieurement connue ; le choc cardiogénique ; l'œdème pulmonaire cardiogénique, parfois à fonction systolique conservée ; le bas débit post-opératoire. Cette hétérogénéité nosologique et clinique est sous-tendue par une hétérogénéité physiopathologique, ce qui a longtemps interdit la définition d'une thérapeutique consensuelle, la réalisation d'essais thérapeutiques et l'établissement aisé d'un pronostic. Ces différents tableaux cliniques correspondent à des patients différents, vus par des médecins différents, dans des services différents et qui requièrent des thérapeutiques différentes. Les cardiologues voient souvent des décompensations rapidement progressives d'insuffisance cardiaque chronique par dysfonction systolique ventriculaire gauche qui ne sont pas nécessairement « aiguës » car survenant sur plusieurs jours. Les internistes et les urgentistes voient souvent des œdèmes pulmonaires cardiogéniques réellement aigus du sujet âgé, avec une fonction systolique ventriculaire gauche relativement conservée, en rapport souvent avec une poussée hypertensive, un trouble du rythme ou une ischémie myocardique. Les cardiologues interventionnels voient essentiellement des chocs cardiogéniques en rapport le plus souvent avec des infarctus myocardiques aigus pour lesquels un geste d'urgence (contre-pulsion intra-aortique, revascularisation par angioplastie) est souvent nécessaire. Enfin, les anesthésistes-réanimateurs voient souvent des bas débits systémiques postopératoires ou des défaillances cardiaques aiguës dans un contexte de défaillance multiviscérale.

2. Analyse hémodynamique

L'étude hémodynamique, invasive ou non, est indispensable à la prise en charge optimale d'une ICAD. Même dans le cadre de l'urgence, il est généralement possible d'évaluer rapidement le profil hémodynamique de chaque patient selon un schéma simple comme celui de Stevenson et al. [6] afin d'orienter correctement la prise en charge thérapeutique. Les deux variables fondamentales à apprécier sont le niveau des pressions de remplissage (patient « sec » ou « congestif »), et la perfusion tissulaire, normale ou altérée (patient « chaud » ou « froid ») (Fig. 1), généralement corrélée à l'index cardia-

		Congestion au repos		
		NON	OUI	
Hypoperfusion au repos	NON	B chaud sec	A chaud congestif	Signes de congestion : Orthopnée, dyspnée paroxystique nocturne Turgescence ou reflux jugulaire Hépatomégalie Oedèmes déclives Crépitants pulmonaires PA élevée
	OUI	D froid sec	C froid congestif	
		Signes en faveur d'une hypoperfusion: PP basse Somnolence, obnubilation Hyponatrémie Extrémités froides Hypotension sous IEC Insuffisance rénale		

Fig. 1. Évaluation rapide du statut hémodynamique.

que. Aujourd'hui, l'échocardiographie-Doppler a largement remplacé l'investigation hémodynamique invasive et ces renseignements (estimation des pressions de remplissage sur le profil mitral et du volume systolique par l'intégrale temps-vitesse du flux aortique) peuvent être obtenus de façon non-invasive, du moins si on cherche simplement à classer un patient dans ce schéma.

On voit toutefois que cette classification est grossière, décompensation subaiguë d'une insuffisance cardiaque chronique et choc cardiogénique d'un infarctus aigu n'ayant pas le même pronostic. Cotter et al. [7] ont proposé une classification plus élégante fondée sur le couplage ventriculo-aortique mais qui n'est pas généralisée ni facilement réalisable.

3. Prise en charge thérapeutique

Quel est le but du traitement ? Améliorer rapidement le profil hémodynamique ou sauver la vie du patient ? La question peut paraître à première vue saugrenue car on n'a jamais imaginé que l'on pouvait améliorer l'hémodynamique sans améliorer le pronostic, a fortiori en l'aggravant. À l'inverse, on voit mal comment il est possible d'améliorer le devenir d'un patient sans corriger rapidement son hémodynamique. Ces considérations, associées à des problèmes éthiques évidents, ont longtemps freiné la réalisation d'essais thérapeutiques contrôlés avec comme critère d'évaluation principal la survie ou, de façon moins ambitieuse, la durée de séjour hospitalière. Or, de même que l'histoire du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique nous a appris qu'il n'y avait pas de relation entre amélioration hémodynamique et amélioration du pronostic, des analyses rétrospectives (avec les catécholamines) [8,9] ou prospectives (avec les inhibiteurs des phosphodiesterases (IPDE) [10], les sensibilisateurs des protéines contractiles au calcium ou les antagonistes des endothélines) ont montré que le paradigme était loin d'être démontré et qu'il n'était pas scandaleux maintenant de réaliser des essais de morbi-mortalité dans l'ICAD.

Toutefois, les données dont nous disposons à ce jour portent essentiellement sur les effets hémodynamiques des thérapeutiques et c'est ceux-là que nous détaillerons.

Tableau 1
Agents intraveineux utilisés dans l'insuffisance cardiaque aiguë

Agent	IC	PAP0	RVS	FC	Arythmie	Rapidité d'action	Durée d'action	Diurèse
Dopamine								
< 3 µg/kg/min	0	0	0	0	0	+++	0	?
3–7 µg/kg/min	↑	0	↑	↑	↑↑	+++	0	?
7–15 µg/kg/min	↑↑	0	↑↑	↑↑	↑↑↑	+++	0	0
Dobutamine	↑↑↑	↓	0/↓	↑	↑↑	+++	0	0
IPDE	↑↑↑	↓	↓	↑	↑↑	+	+	0
Dopexamine	↑↑↑	↓	↓↓	0/↑	↑	+++	0	0
Lévosimendan	↑↑↑	↓↓	↓↓	↑	0	+++	++++	0
Adrénaline	↑↑	0/↓	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	++++	0	0
Noradrénaline	↑	0/↓	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	++++	0	0
Trinitrine	↑	↓↓	↓↓	0	0	0	0	0
Nitroprussiate	↑↑	↓↓	↓↓↓	0	0	0	0	0
Nésiritide	↑	↓↓↓	↓	0	0	0	0	+

IC, index cardiaque ; PAP0, pression artérielle pulmonaire occlusive ; RVS, résistance vasculaire systémique ; FC, fréquence cardiaque ; IPDE, inhibiteurs des phosphodiésterases

3.1. Oxygénothérapie, ventilation assistée

En cas d'hypoxémie par œdème pulmonaire (OAP) cardiogénique, l'oxygénothérapie est indispensable. L'administration de l'oxygène peut se faire sous pression positive au masque (CPAP) [11]. L'utilisation de la CPAP dans l'OAP cardiogénique comparativement au traitement conventionnel permet de diminuer la PaCO₂, d'augmenter la PaO₂, et le volume d'éjection systolique si le cœur est dilaté. Elle permet également de diminuer de plus de 50 % le taux d'intubation, avec une tendance à la baisse de la mortalité [12–14]. La BiPAP, bien étudiée dans l'asthme aigu et la pneumopathie sévère, permet une meilleure tolérance par les patients, et donc des durées d'utilisation plus importantes. Toutefois, la BiPAP n'a actuellement pas démontré de bénéfice dans l'OAP [15], et son innocuité est même discutée dans l'OAP cardiogénique d'origine ischémique [16,17].

3.2. Chlorhydrate de morphine

Le chlorhydrate de morphine fait partie des médicaments connus depuis de nombreuses décennies dans l'insuffisance cardiaque aiguë, mais est aujourd'hui peu utilisé. L'intérêt hémodynamique consiste en une baisse de la précharge et de manière moins prononcée de la postcharge et de la fréquence cardiaque. L'effet hypnotique et anxiolytique peut également faciliter la prise en charge des patients. Toutefois, en cas de surdosage, son action sur la commande ventilatoire peut être délétère.

3.3. Diurétiques

Dans l'OAP cardiogénique, les diurétiques sont nécessaires. Les diurétiques de l'anse sont les plus utilisés, généralement sous forme intraveineuse comme le furosémide (Lasilix[®]) et le bumétanide (Burinex[®]) (1 mg de bumétamide = 40 à 50 mg de furosémide). Lors d'un bolus, le premier effet

obtenu est une veinodilatation (baisse de la précharge) rapide [18], mais modeste comparée à celle observée sous nitrés. La diurèse est obtenue après 30 minutes avec un pic entre une et deux heures après l'injection. La demie-vie de ces molécules est d'environ six heures ce qui explique la nécessité d'effectuer au moins deux injections par jour, voire une administration en continu par un perfuseur électrique, qui permettrait d'obtenir une meilleure natriurèse et moins d'effets indésirables [19,20]. En cas d'insuffisance cardiaque chronique sévère traitée au long cours par les diurétiques de l'anse, une résistance à ces derniers peut apparaître et il est alors nécessaire d'associer un diurétique distal comme la spironolactone (per os ou IV) ou l'hydrochlorothiazide (per os). L'adjonction de 25 mg d'hydrochlorothiazide permet parfois une relance de la diurèse, avec toutefois perte potassique associée importante. En l'absence d'hypervolémie préalable, comme dans l'OAP « flash », le plus souvent hypertensif, un traitement diurétique trop poussé peut vite dépasser son but et entraîner une hypovolémie et il est préférable de privilégier les vasodilatateurs pour améliorer rapidement la symptomatologie des patients [21,22].

3.4. Vasodilatateurs

Parmi les médicaments disponibles dans l'insuffisance cardiaque aiguë, les vasodilatateurs sont ceux qui répondent le plus complètement au cahier des charges d'un médicament idéal. Ils doivent donc être essayés de première intention dans les situations hémodynamiques de types A ou C (Fig. 1), en fonction des caractéristiques hémodynamiques recherchées (Tableau 1), et être discutés dans le type D si le bas débit est associé à des résistances vasculaires systémiques élevées.

3.4.1. Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés sont généralement administrés en intraveineux à la seringue électrique. Toutefois, dans le cadre de

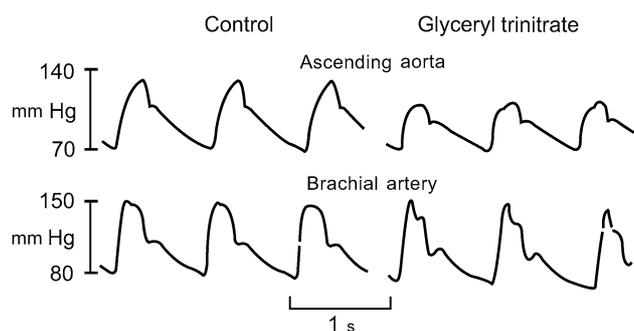


Fig. 2. Effets de l'administration de trinitrine sur la morphologie des pressions mesurées au niveau de l'aorte et de l'artère humérale. La trinitrine peut entraîner, même à faibles doses, une modification importante de la courbe de pression artérielle centrale avec notamment baisse de la pression télé-systolique, déterminant important de la postcharge ventriculaire — qui est bien moins apparente sur la courbe de pression humérale.

l'urgence chez un sujet en OAP cardiogénique, notamment au domicile, la forme sublinguale ou en spray peut permettre de diminuer de manière importante la dyspnée et de passer un cap en attendant le transport du patient en soins intensifs. La trinitrine agit sur la pré- et la postcharge. Son action sur le secteur veineux capacitif réduit le retour veineux et les volumes ventriculaires droits et gauches et donc les pressions intraventriculaires en diastole. Elle a également, même à faible dose, une action marquée sur les gros troncs non seulement coronaires, mais aussi artériels proximaux, ce qui se traduit par une baisse de l'impédance aortique sans nécessairement de modification associée des résistances systémiques. Les pressions aortiques méso- et télé-systoliques baissent, ce qui réalise une baisse de la postcharge, non évidente si l'on ne s'intéresse qu'à la pression artérielle périphérique, qu'elle soit mesurée au brassard ou de façon sanglante (Fig. 2). Contrairement à une notion répandue, le volume d'éjection systolique peut ainsi augmenter sous trinitrine, du fait de cette baisse de postcharge ou, en cas de dilatation biventriculaire, du fait d'une baisse de la contre-pression exercée pendant l'éjection par les cavités droites dilatées dans un sac péricardique peu extensible (interdépendance VD–VG). Ce n'est qu'à fortes doses que l'action de la trinitrine sur le système résistif se démasque, avec baisse des résistances systémiques et de la pression artérielle périphérique systolique, diastolique et moyenne.

Cotter et al. [22] ont montré l'intérêt d'utiliser dans l'OAP cardiogénique des bolus répétés d'isosorbide dinitrate, toutes les cinq minutes en plus d'une dose de 40 mg de furosémide, afin d'améliorer la symptomatologie, et la saturation en oxygène plus rapidement sous contrôle de la pression artérielle, par rapport à des bolus répétés de furosémide. Ce protocole thérapeutique a permis également de diminuer le recours à la ventilation mécanique. En perfusion continue, les doses utilisées sont de 1 à 3 mg/heure de trinitrine et de 2,5 à 7,5 mg/heure d'isosorbide dinitrate ; une tachyphylaxie peut survenir dès 24 heures d'utilisation. On peut également utiliser la molsidomide intraveineuse. Les dérivés nitrés sont donc le traitement de choix chez les patients de type A.

3.4.2. Nitroprussiate de sodium

Le nitroprussiate de sodium (Nitrate[®]) est utilisé à des doses de 0,2 à 4 µg/kg par minute (dose moyenne 2 µg/kg par minute) en augmentant progressivement les doses en fonction de la réponse en débit cardiaque (évaluée par cathétérisme droit ou écho-Doppler), et en pression artérielle pour définir la dose optimale. Ce ganglioplégique par son effet de vasodilatation mixte permet une diminution importante de la précharge et de la postcharge droites et gauches, entraînant une augmentation du volume systolique et du débit cardiaque sans stimulation sympathique réactionnelle chez l'insuffisant cardiaque. Un effet probablement important et original du nitroprussiate est la baisse des résistances vasculaires proximales (ou impédance artérielle caractéristique) associée à une arrivée plus tardive en diastole des ondes de réflexions contribuant également à la diminution de la postcharge. Il s'ensuit souvent une augmentation importante du volume d'éjection systolique. Ce traitement est à utiliser de manière préférentielle chez les patients de type C. Il reste contre-indiqué en cas de pression artérielle trop basse et a fortiori en cas de choc cardiogénique. Le nitroprussiate est susceptible d'aggraver les phénomènes de déséquilibre de ventilation–perfusion chez les BPCO ou en cas d'épanchement pleural abondant. Il peut également provoquer des phénomènes de vol coronaire en cas d'insuffisance coronaire sévère, des intoxications au thiocyanate en cas d'insuffisance rénale, ou au cyanure en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Son maniement reste difficile, une titration trop rapide pouvant entraîner une chute tensionnelle marquée avec bradycardie réflexe. Une surveillance hémodynamique est donc généralement souhaitable.

3.4.3. Nésiritide

Le nésiritide est un peptide natriurétique de type B recombinant humain. Il provoque une diminution des pressions de remplissage gauche supérieure aux dérivés nitrés, ou du moins plus rapide, pour un effet identique sur la dyspnée (étude VMAC) [23]. Le nésiritide n'a pas d'action inotrope et aurait de plus un effet sur la natriurèse [24]. Il n'est actuellement pas disponible en France et sa place entre les dérivés nitrés et le nitroprussiate n'est pas clairement établie.

3.4.4. Autres vasodilatateurs

Les dihydropyridines (Loxen[®], Adalate[®]), l'urapidil (Eupressyl[®]), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent également être utilisés dans les ICAD hypertensives.

3.5. Inotropes positifs

En cas de bas débit circulatoire, en présence de signes périphériques de choc (marbrures, extrémités froides, oligurie, troubles de la conscience...) et souvent d'hypotension artérielle, la stimulation inotrope positive est nécessaire. Les inotropes positifs sont associés à un risque accru d'hyperexcitabilité auriculaire et ventriculaire, de tachycardie, d'aug-

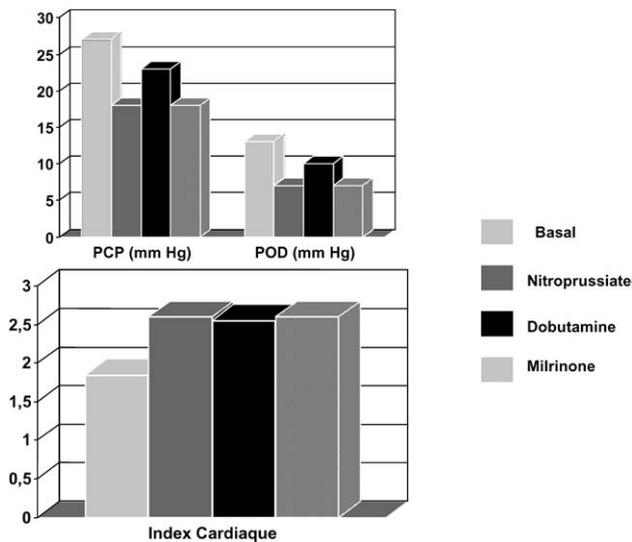


Fig. 3. Effets comparés de la dobutamine, du nitroprussiate et de la milrinone. Pour des variations identiques de débit cardiaque, le nitroprussiate et la milrinone baissent plus la PCP et la POD que la dobutamine (d'après [25]).

mentation de la consommation d'oxygène du myocarde. Leur usage prolongé a été associé à une moindre survie. Néanmoins, ils sont souvent nécessaires chez des patients ne répondant pas aux diurétiques ou avec une tension trop basse pour recevoir des vasodilatateurs.

3.5.1. Dobutamine

La dobutamine stimule les récepteurs adrénergiques bêta 1 et bêta 2 adrénergiques dans un rapport d'approximativement 2/1. L'effet essentiel est une augmentation du volume d'éjection systolique, avec peu de variation de PAPO ou de la pression artérielle. À fortes doses, au-delà de 10 gamma/kg par minute, l'effet bêta 2 prédomine avec une baisse tensionnelle. C'est pourquoi on l'utilise généralement à une posologie de 5 à 10 gamma/kg par minute. L'augmentation d'AMP cyclique intracellulaire augmente la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique, potentiellement à l'origine de troubles du rythme. Dans l'insuffisance cardiaque, du fait des anomalies de la voie de stimulation adrénergique, l'efficacité de la dobutamine est réduite par rapport à des sujets sains. La tachycardie est également un effet secondaire fréquent. Un traitement prolongé peut aboutir à un phénomène de tolérance du fait d'une *down-regulation* des bêtarécepteurs. Le traitement par dobutamine doit être diminué progressivement pour éviter des phénomènes de rebond d'insuffisance cardiaque.

Des études ont comparé les effets hémodynamiques de la dobutamine, de la trinitrine et du nitroprussiate [25] (Fig. 3). À débit cardiaque identique, il apparaît que la PAPO baisse moins sous dobutamine que sous trinitrine ou sous nitroprussiate et que la pression artérielle baisse plus sous trinitrine et surtout sous nitroprussiate.

De plus en plus d'insuffisants cardiaques chroniques sont traités par des bêtabloquants. Dans ces conditions, des doses

élevées de dobutamine sont nécessaires pour obtenir une augmentation de la contractilité, jusqu'à 40 gamma/kg par minute [26]. L'administration chez ces patients d'un inhibiteur de la phosphodiesterase (IPDE) ou du lévosimendan dont les modes d'action ne passent pas par les récepteurs bêta-adrénergiques apparaît plus logique, notamment pour le carvedilol qui antagonise plus que le métoprolol l'effet de la dobutamine [27].

Le risque des troubles du rythme ventriculaire est particulièrement problématique dans les maladies ischémiques. L'augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde majore les risques d'ischémie ou d'extension d'un infarctus du myocarde ; dans le cadre d'un myocarde hibernant, la stimulation inotrope peut être délétère à forte dose et l'indication de la dobutamine dans ces indications doit faire théoriquement discuter, à chaque fois, la mise en place d'une assistance circulatoire par ballon de contre-pulsion intra-aortique, plus logique car beaucoup plus intéressante sur le plan énergétique.

Bien qu'elle soit utilisée depuis plus de 20 ans, il n'existe pas d'étude à large échelle, prospective, contrôlée, ayant évalué les effets de la dobutamine sur le pronostic à moyen terme des patients en ICAD. L'ensemble des publications se sont attachées à décrire les effets hémodynamiques du médicament. Dans la majorité des études, les patients sous dobutamine, comme dans l'étude FIRST [28] ou l'étude LIDO [29], ont eu un pronostic à moyen terme plus sévère que ceux du groupe comparateur. Ceci suggère pour certains que la dobutamine puisse être associée, notamment lorsqu'elle est utilisée à fortes doses ou de façon prolongée, à un effet défavorable [30]. Néanmoins, il est probable également que les patients sous dobutamine aient été les plus sévères initialement, ce qui biaise les résultats [31]. Seules, des études contrôlées pourront lever le doute.

3.5.2. Dopamine

La dopamine est une catécholamine qui possède un effet inotrope positif et un effet vasoconstricteur au niveau systémique, rénal et mésentérique. À des posologies inférieures à 2,5–3 gamma/kg par minute, la stimulation des récepteurs dopaminergiques provoque très généralement une augmentation du débit de filtration glomérulaire, de la diurèse et de la natriurèse [32,33]. Cette action semble intéressante dans l'insuffisance cardiaque avec oligurie, chez les patients en bas débit cardiaque réfractaires aux diurétiques. Cependant, aucune étude n'a démontré que la dopamine à faibles posologies améliorerait le pronostic général ou la survenue d'une insuffisance rénale chez ces patients [34,35]. À des posologies comprises entre 3 et 10 gamma/kg par minute, la dopamine a une action inotrope positive et chronotrope positive franche, avec un risque de tachycardie marqué, paraissant supérieur à celui observé sous dobutamine [36]. Cet effet semble médié par une stimulation des récepteurs bêta 1. À des doses de 7 à 10 gamma/kg par minute, la dopamine entraîne une stimulation alphadrénergique qui prédomine

entraînant une vasoconstriction, qui permet le maintien de la pression artérielle, indication essentielle de la dopamine dans le milieu de la cardiologie. Néanmoins, cette augmentation de la postcharge, si elle est prolongée, peut aggraver une insuffisance cardiaque.

3.5.3. Inhibiteurs des phosphodiésterases

La milrinone (Corotrope[®]), l'énoximone (Perfane[®]) inhibent sélectivement la phosphodiésterase III, l'enzyme impliquée dans la dégradation de l'AMP cyclique en AMP. Aux doses usuelles, ils entraînent une augmentation de la fréquence cardiaque et des troubles du rythme ventriculaire. L'inhibition de la phosphodiésterase III entraîne également une vasodilatation marquée avec baisse de la pré- et de la postcharge par vasodilatation artérielle et augmentation de la capacité veineuse [37]. L'hypotension qui peut être sévère et prolongée est ainsi fréquente. Dans l'insuffisance cardiaque où la voie de signalisation adrénergique est altérée, on a montré que les IPDE agissent plus par leur effet vasodilatateur que par leur effet inotrope positif. Par rapport à la dobutamine, les IPDE baissent plus la PAPO, les résistances vasculaires pulmonaires, les résistances vasculaires systémiques et les pressions artérielles systémiques (Fig. 3). Il ne semble pas exister d'échappement thérapeutique à moyen terme comme avec la dobutamine. Les IPDE augmentent la consommation d'oxygène du myocarde du cœur ischémié de façon moindre que la dobutamine du fait de leur action sur les conditions de charge. En France, on utilise essentiellement l'énoximone (Perfane[®]) en perfusion continue de 5 à 20 gamma/kg par minute après un bolus de 1 à 5 gamma/kg. La milrinone (Corotrope[®]) est moins utilisée. La milrinone semble plus efficace que la dobutamine pour augmenter le débit cardiaque et baisser la PAPO d'un patient sous carvedilol.

OPTIME-CHF est une étude contrôlée qui a évalué l'intérêt d'ajouter de la milrinone ou un placebo au traitement standard de patients hospitalisés pour décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique [3]. Neuf cent quarante-neuf patients ont reçu soit un placebo, soit une perfusion de milrinone à la posologie de 5 gamma/kg par minute. Les patients justifiant d'un traitement inotrope positif (et a fortiori les patients en choc cardiogénique) ou avec une fibrillation auriculaire rapide, des troubles du rythme ventriculaire ou une ischémie myocardique ont été exclus de l'étude. On a observé que le nombre médian de jours d'hospitalisation était identique dans les deux groupes, six jours et demi environ. Il n'y avait pas plus d'échec de traitement et de décès hospitaliers sous milrinone (3,8 vs 2,3 %, $p = 0,19$). Il y avait en revanche, plus d'arythmie (4,6 vs 1,5 %, $p = 0,004$) et plus d'hypotension prolongée justifiant une intervention thérapeutique sous milrinone (10,7 vs 3,2 %, $p < 0,001$). OPTIME-CHF permet donc de conclure que la milrinone ne se justifie pas en routine dans les décompensations d'insuffisance cardiaque chez les patients qui n'ont pas besoin d'un inotrope positif.

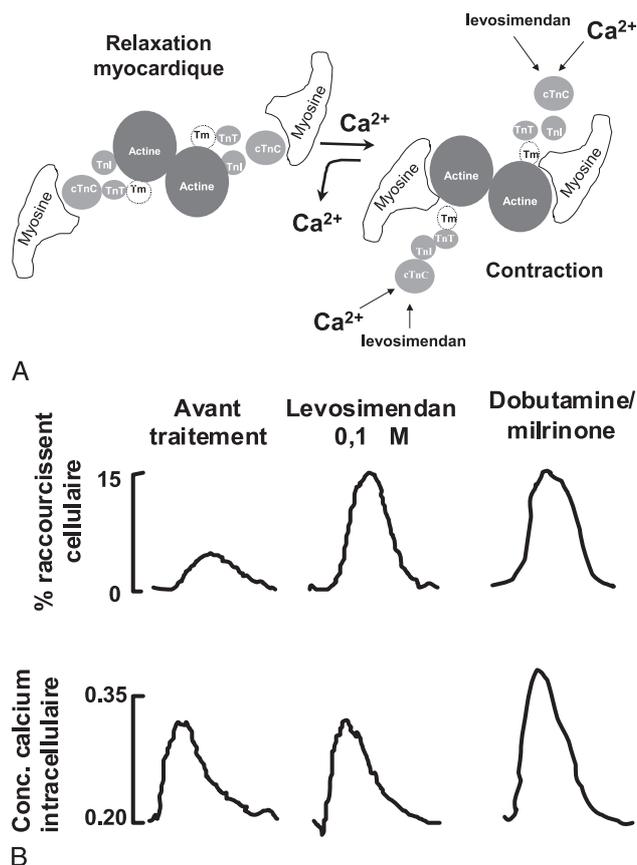


Fig. 4. Mécanisme d'action du lévosimendan. (a) Le lévosimendan se fixe de façon calcium-dépendante (uniquement en systole) sur la troponine C pour prolonger l'action du calcium. Cette fixation permet d'améliorer la contractilité alors que la concentration intracellulaire de calcium n'est pas modifiée (b).

3.5.4. Dopexamine

La dopexamine est un autre inotrope agissant par un effet direct sur le système sympathique et un effet vasodilatateur artériel marqué [38]. Son emploi n'est pas adapté chez les patients de type D à cause du risque d'hypotension mais est également possible en seconde intention en cas de types A ou C.

3.5.5. Lévosimendan

Le lévosimendan est un nouvel inotrope positif au mode d'action original et potentiellement intéressant. Le lévosimendan agit par deux mécanismes : il augmente la contractilité myocardique en améliorant la réponse des myofibrilles au calcium intracellulaire et parallèlement il semble diminuer le travail cardiaque en ouvrant les canaux potassiques ATP-dépendants (K-ATP) des vaisseaux artériels [39].

Le mécanisme d'action du lévosimendan est le suivant (Figs. 4 et 5). La contraction cardiaque est liée à l'interaction entre l'actine et la myosine. Cette interaction est liée à l'élévation de la concentration de calcium intracellulaire. Ce calcium va se fixer sur la troponine C (C pour calcium). La troponine C va alors entraîner la troponine I (I pour inhibi-

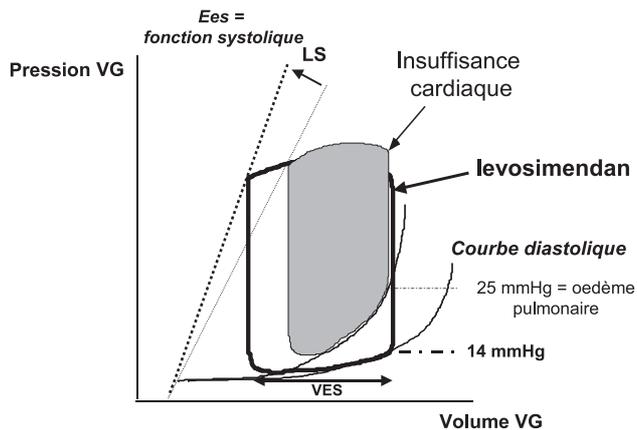


Fig. 5. Le lévosimendan améliore les fonctions systolique et diastolique. La pente d'élastance (Ees) et la courbe de remplissage diastolique sont les deux améliorées par le lévosimendan. VG ventricule gauche, VES volume d'éjection systolique, LS lévosimendan.

tion) loin de l'espace entre l'actine et la myosine. Les ponts actine–myosine peuvent alors se former. Le lévosimendan se fixe spécifiquement sur la troponine C après qu'elle ait fixé le calcium. Il va ainsi prolonger le temps de contact entre l'actine et la myosine et donc augmenter le nombre de ponts entre l'actine et la myosine. Ceci va entraîner une augmentation de la contraction sans qu'il y ait de modification de la concentration de calcium intracellulaire. Il s'agit donc bien d'un médicament qui améliore la réponse des myofilaments au calcium. Lorsque la concentration de calcium intracellulaire baisse, le calcium quitte la troponine C et le lévosimendan se détache de la troponine C. Cette relaxation « normale » est possible car le lévosimendan est le seul « sensibilisateur calcique » qui se fixe à la troponine C de façon calcium-dépendante. Les autres sensibilisateurs calciques qui ne sont pas utilisés en clinique humaine se fixent sur la troponine quelle que soit la concentration intracellulaire de calcium. Ainsi pendant la diastole, la persistance de la fixation de ces molécules à la troponine C ralentit la relaxation, d'où une relaxation cardiaque prolongée.

Le lévosimendan a également un effet vasodilatateur par l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants. Ceci va entraîner une vasodilatation artérielle qui peut diminuer la postcharge du ventricule gauche. Il a été également montré que le lévosimendan améliore le débit coronaire et le débit sanguin rénal. Le lévosimendan semble également avoir un effet « anti-ischémique » dans un modèle de chien ayant une ligature coronaire.

La pharmacocinétique du lévosimendan est également originale. Le lévosimendan a une demi-vie très courte. Il est donc administré classiquement de la manière suivante : un bolus pendant dix minutes suivi d'une infusion continue pendant près de 24 heures. Lors de l'arrêt de la perfusion, le lévosimendan disparaît très rapidement en moins de trois heures. Il est transformé par le foie en un métabolite actif nommé OR-1855. Ce métabolite a une activité myocardique aussi importante que le lévosimendan mais une demi-vie plus

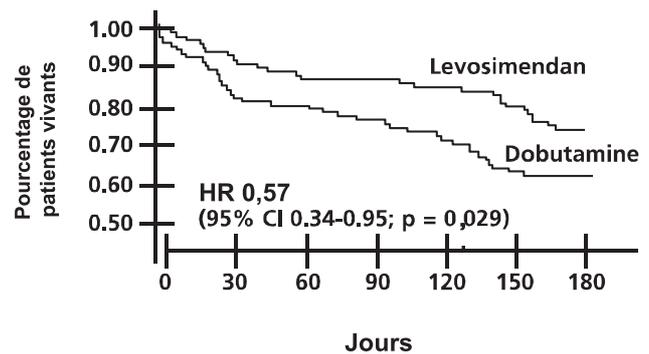


Fig. 6. L'étude LIDO note une amélioration de la mortalité dans le groupe lévosimendan par rapport au groupe dobutamine. Il est à noter que la mortalité était un des objectifs secondaires de l'étude, l'objectif primaire étant l'amélioration des symptômes cliniques de l'insuffisance cardiaque aiguë.

longue de 80 heures. Ainsi, le lévosimendan a un effet bénéfique dans les 24 premières heures et son métabolite actif prend le relais pour plusieurs jours [40].

Deux études cliniques récemment publiées montrent l'effet du lévosimendan tant à court terme qu'à long terme.

L'étude LIDO [29] est une étude multicentrique en double insu comparant l'effet du lévosimendan à la dobutamine chez des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque sévère ($n = 203$). La moitié des patients a été traitée par une administration de lévosimendan (bolus initial de 24 mcg/kg suivi par 24 heures d'infusion de 0,1 à 0,2 mcg/kg par minute). L'autre moitié des patients a été traitée par de la dobutamine par infusion continue de 5 à 10 mcg/kg par minute pendant 24 heures. Cette étude a montré que le lévosimendan et la dobutamine augmentaient de façon similaire le débit cardiaque mais que le lévosimendan entraînait une baisse de PAPO plus importante que la dobutamine. Par ailleurs, cette étude montre que le lévosimendan est aussi efficace chez les patients préalablement traités ou non par bêta-bloquant, ce qui n'est pas le cas de la dobutamine qui agit beaucoup moins bien chez les patients sous bêta-bloquants. Enfin, la mortalité globale dans LIDO est nettement plus faible dans le groupe lévosimendan que dans le groupe dobutamine (Fig. 6). Ceci est vrai au 31^e et au 180^e jour après l'admission. Néanmoins, l'étude LIDO a deux limites :

- la dobutamine n'a été administrée que 24 heures alors que la durée moyenne d'administration de la dobutamine est plutôt proche de 96 heures ;
- la mortalité n'était pas l'objectif primitif.

L'autre étude, RUSSLAN [41] a porté sur 504 malades avec une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde. Un groupe de 100 patients a reçu pendant six heures un placebo et quatre autres groupes quatre doses différentes de lévosimendan. Pendant les 24 premières heures, les décès et les aggravations d'insuffisance cardiaque étaient significativement moindres chez les patients traités par lévosimendan ($p = 0,036$) et cet effet bénéfique sur la mortalité était présent à 14 jours et à six mois (22,6 vs 31,4 % à six mois, $p = 0,053$).

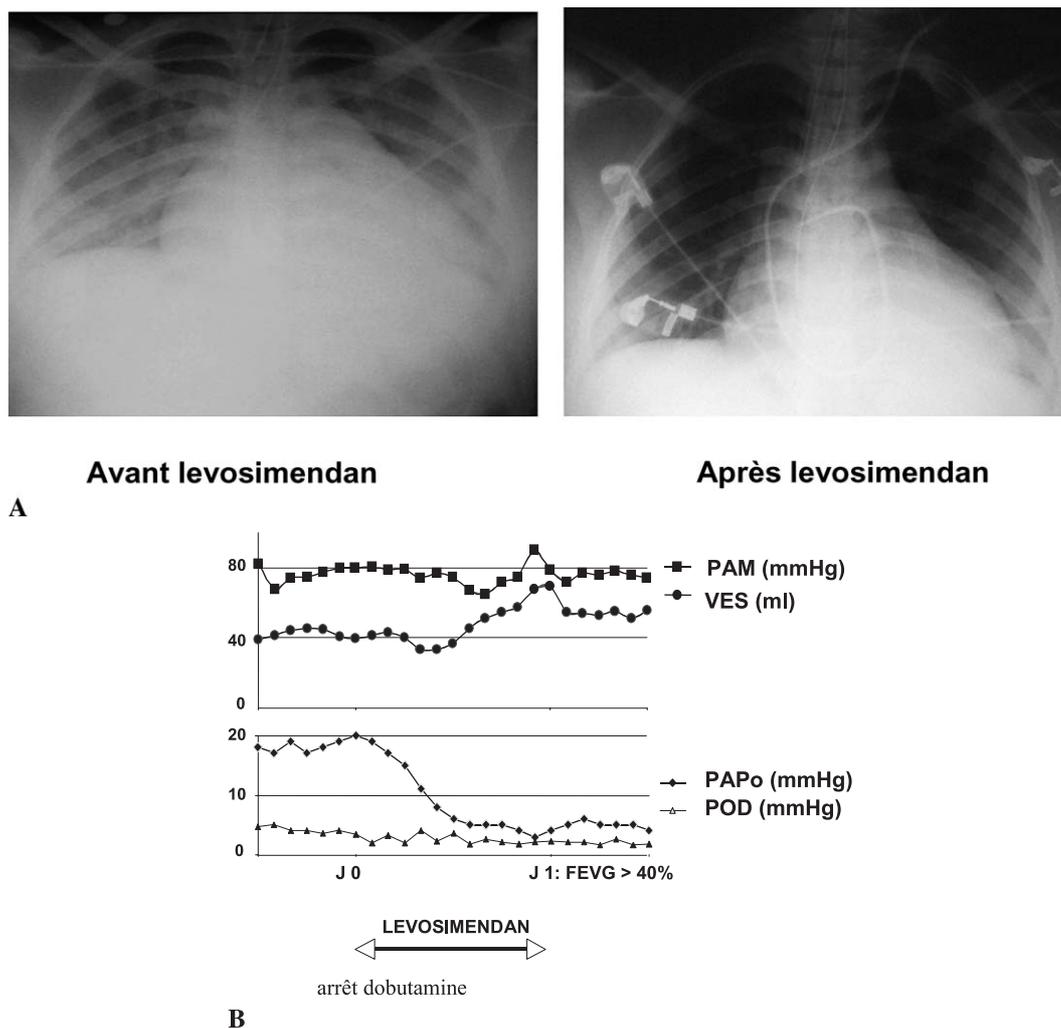


Fig. 7. Le lévosimendan dans la dysfonction myocardique du péripartum. (a) Radiographies du thorax avant et après traitement ; (b) le lévosimendan a permis une baisse importante de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) et une amélioration du volume d'éjection systolique, sans modification de la pression artérielle moyenne (PAM).

En réanimation, le lévosimendan est actuellement utilisé dans de nombreux pays. En Europe, le lévosimendan est couramment utilisé dans toute la Scandinavie, au Portugal, en Espagne, en Italie et en Grèce. En réanimation, il est utilisé lors des décompensations des insuffisances cardiaques chroniques. Les réanimateurs utilisant le lévosimendan dans ces pays confirment les résultats de l'étude LIDO avec une élévation du débit cardiaque et une forte baisse de la PAPO.

Le lévosimendan est également utilisé dans l'état de choc cardiogénique. Lors du congrès de l'ESCIM à Barcelone en 2002, il a été montré un effet bénéfique du lévosimendan sur dix patients en état de choc cardiogénique traités par des catécholamines. Il a été montré que l'index cardiaque s'élevait de 1,8 à 2,5 l/minute par mètre carré sans changement de la pression artérielle moyenne (78 à 73 mmHg), ni de la fréquence cardiaque, (96 à 101 bpm). Aucun effet inattendu n'a été observé pendant l'administration du lévosimendan. Le lévosimendan semble également avoir des effets bénéfiques

dans le traitement de certaines cardiomyopathies ; notre équipe a récemment admis en réanimation une patiente qui a développé un œdème pulmonaire sévère et un choc cardiogénique dans les heures qui ont suivi l'accouchement [42] (Fig. 7). Cette patiente, a été dans un premier temps, traitée par intubation et ventilation mécanique, dérivés nitrés, diurétiques et dobutamine à 10 mcg/kg par minute. Malgré ce traitement la patiente demeurait en état de choc cardiogénique : fréquence cardiaque 140 bpm, volume d'éjection systolique inférieur à 50 ml, PAPO supérieure à 18 mmHg et fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 25 %. Le lévosimendan a été administré pendant 24 heures. Ceci a permis de baisser la PAPO jusqu'à moins de 8 mmHg dans les 24 heures, et d'augmenter le volume d'éjection systolique et le débit urinaire. Cette amélioration hémodynamique a permis d'extuber rapidement la patiente.

Le lévosimendan est également beaucoup utilisé en période péri-opératoire de chirurgie cardiaque. Dès 1999, on

montrait que le lévosimendan pouvait augmenter le débit cardiaque et baisser les résistances pulmonaires et systémiques après chirurgie cardiaque. Dans les pays cités plus haut, le lévosimendan est actuellement couramment utilisé lors du sevrage de la circulation extracorporelle ou en réanimation de chirurgie cardiaque. Nous avons nous-même récemment montré que le lévosimendan avait un effet très bénéfique dans l'insuffisance ventriculaire droite suivant un infarctus du myocarde droit traité par pontage aortocoronarien. Dans ce cas, le lévosimendan avait permis d'améliorer la fonction ventriculaire droite par amélioration de la contractilité et baisse de la pression artérielle pulmonaire.

En résumé, le lévosimendan semble être une molécule prometteuse pour les malades de réanimation principalement ceux qui ont une insuffisance cardiaque droite, gauche ou globale et chez les patients en postchirurgie cardiaque. Son mode d'action pourrait être un gros avantage par rapport aux agents inotropes positifs traditionnels. Afin de confirmer l'effet bénéfique du lévosimendan sur la mortalité, une étude multicentrique européenne (Survive) dont l'objectif primaire est la mortalité est actuellement en cours comparant le lévosimendan à la dobutamine administrée aux doses conventionnelles (entre 5 et 10 mcg/kg par minute pendant plusieurs jours).

3.6. Autres traitements

Dans l'OAP cardiogénique, la *saignée* est moins utilisée qu'auparavant. Si elle est indispensable, elle doit être rapide (300 à 400 ml). Une hypotension artérielle modérée ne la contre-indique pas. En revanche, elle doit être évitée en cas de collapsus ou d'anémie. La position assise jambes basses peut aider.

La *digoxine* par voie intraveineuse n'est utilisée que pour ralentir la fréquence ventriculaire d'une tachyarythmie par fibrillation auriculaire.

En cas de collapsus persistant, l'administration d'agents vasopresseurs comme l'*adrénaline*, la *noradrénaline*, ou la *dopamine* (7–15 µg/kg par minute) est indiquée.

L'assistance circulatoire peut être indiquée en dernière extrémité en cas de choc cardiogénique réfractaire au traitement médical. Elle est généralement réalisée par la mise en place d'un ballon de contre-pulsion par voie intra-aortique. Une assistance circulatoire par un système de cœur artificiel peut également être envisagée dans certains cas.

3.7. Traitement étiologique

La présence de troubles du rythme ventriculaire graves est une indication de cardioversion électrique. Il peut en être de même en cas de fibrillation auriculaire très rapide. En cas de flutter ou de fibrillation auriculaire moins rapide, une dose de charge d'amiodarone (Cordarone®) par voie orale est indiquée pour tenter de réduire le trouble du rythme après rallen-

tissement par une ampoule de digoxine intraveineuse. Une administration d'amiodarone en intraveineux (300 mg) peut être nécessaire pour obtenir une réduction plus rapide. Elle doit alors être réalisée de préférence à travers un cathéter veineux central, sur 30 minutes pour limiter les risques de thrombophlébite et surtout de collapsus, et être associée à une anticoagulation efficace par de l'héparine.

L'ICAD complique souvent une poussée d'ischémie aiguë myocardique. L'œdème pulmonaire cardiogénique aigu compliquant un infarctus récent constitue une indication élective à un acte de revascularisation en urgence, soit par thrombolyse, soit par angioplastie, éventuellement associé à la mise en place d'une contre-pulsion par ballon intra-aortique.

Une insuffisance mitrale massive aiguë par rupture de cordage ou de pilier peut conduire à un œdème pulmonaire intraitable et nécessiter chez un patient intubé et ventilé le transfert rapide en chirurgie cardiaque pour réparation valvulaire en urgence. De même, une thrombose de valve est une indication à un remplacement valvulaire en urgence.

4. Conclusion

Il est important, en présence d'une ICAD, d'avoir rapidement en tête le cadre physiopathologique auquel elle correspond : insuffisance ventriculaire gauche diastolique ou systolique ; prédominance des signes congestifs ou des signes de bas débit systémique ; étiologie ; facteurs de comorbidité. Pour cela, les nouvelles méthodes diagnostiques ont, pour une large part, remplacé l'exploration hémodynamique par un cathéter de Swan-Ganz. L'échocardiographie-Doppler en urgence permet de savoir si la fonction ventriculaire gauche est normale ou non ; si le ventricule est dilaté ou non ; le doppler permet d'estimer rapidement le débit cardiaque et d'avoir une idée des pressions de remplissage basses, normales ou augmentées. Naturellement, l'écho-Doppler permet également d'obtenir des renseignements d'ordre étiologique. Le dosage en urgence du BNP permet d'avoir une idée sur l'importance et/ou l'ancienneté de l'augmentation de la PAPO [43]. Un BNP très élevé (> 400 pg/ml) suggère une insuffisance cardiaque sévère congestive souvent ancienne. Un BNP normal exclut, a priori, un diagnostic d'ICAD sauf si celle-ci est de survenue très récente (3 heures) mais il existe un certain nombre de pièges diagnostiques et en particulier, des œdèmes pulmonaires cataclysmiques à fonction systolique conservée peuvent ne s'accompagner que d'une faible augmentation du BNP ; des cœurs pulmonaires aigus peuvent aussi augmenter le BNP. Ces considérations ont des implications thérapeutiques immédiates : un œdème pulmonaire sur insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée et pressions artérielles maintenues, pourra très généralement être traité par ventilation non invasive, vasodilatateurs type nitroprussiate et diurétiques sans avoir recours aux inotropes. En cas d'insuffisance cardiaque congestive avec débit

abaissé mais sans signe d'hypoperfusion périphérique, l'administration de nitroprussiate doit toujours être tentée notamment si le cœur est dilaté. En cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée avec signes d'hypoperfusion périphérique, le recours aux inotropes positifs est pratiquement toujours indispensable. Si le cœur n'est pas dilaté, la CPAP peut entraîner une baisse du volume d'éjection systolique et un traitement diurétique trop puissant a toutes les chances de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle. Une meilleure utilisation des données hémodynamiques permettra ainsi une utilisation rationnelle et judicieuse des différentes thérapeutiques qui, du fait de leur efficacité, ne sont pas dénuées d'effets secondaires graves, notamment si on les utilise à mauvais escient ou de façon prolongée. En 2003, il n'est plus admissible d'utiliser de nouveaux médicaments sans avoir une idée de leur efficacité sur la morbi-mortalité. La première étude de morbi-mortalité dans l'ICAD, Survive, est en cours en Europe. Aux États-Unis, l'étude Revive compare le lévosimendan à un placebo sur plus de 500 patients. Des études de la même ampleur sont en cours avec le nésiritide ou des antagonistes de l'endothéline. On pourra ainsi savoir si les inotropes positifs, comme la dobutamine, améliorent le pronostic à moyen terme des insuffisances cardiaques décompensées en plus d'améliorer leur hémodynamique ; et s'il existe une différence d'efficacité entre deux inotropes positifs comme le lévosimendan et la dobutamine.

Références

- [1] Ramirez A, Abelmann W. Cardiac decompensation. *N Engl J Med* 1974;290:499–501.
- [2] Felker GM, Adams Jr KF, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghide M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003;145:S18–25.
- [3] Cuffe MS, Califf RM, Adams Jr KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;287:1541–7.
- [4] Zannad F, Cohen Solal A, Desnos M, Guize L, Juillière Y, Mebazaa A, et al. EFICA. Clinical and etiologic features, management and outcomes of acute heart failure: the EFICA cohort study. *Eur Heart J* 2002;22(suppl).
- [5] Adams Jr KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135:S204–15.
- [6] Stevenson LW. Tailored therapy before transplantation for treatment of advanced heart failure: effective use of vasodilators and diuretics. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:468–76.
- [7] Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Nobikov Y, Schneeweiss A, et al. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5:443–51.
- [8] DICE Collaborative Group. Ambulatory intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;32:6A.
- [9] Dries F, Krell M. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986;74(Suppl II):326 A.
- [10] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zelidis SM, et al., The PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1468–75.
- [11] Bersten A, Holt A, Vedig A, Skowronski G, Baggoley C. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;325:1825–30.
- [12] Rasanen J, Heikkila J, Downs J, Nikki P, Vaisanen I, Viitanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985;55:296–300.
- [13] Pang D, Keenan S, Cook D, Sibbald WJ. The effect of positive airway support on mortality and the need for intubation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1998;114:1185–92.
- [14] Masip J, Betbese A, Paez J, Vecilla F, Canizares R, Padro J, et al. Non invasive pressure support ventilation vs conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:2126–32.
- [15] Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:832–7.
- [16] Mehta S, Jay GD, Woolard RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM, et al. Randomized, prospective trial of bilevel vs. continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620–8.
- [17] Panacek EA, Kirk JD. Role of non-invasive ventilation in the management of acutely decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3(suppl 4):S35–40.
- [18] Dickshitt K, Vyden J, Forrester J, Chatterjee K, Prakash R, Swan H. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1973;288:1087–90.
- [19] Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:376–82.
- [20] Aaser E, Gullestad L, Tollofsrud S, Lundberg J, Hall C, Djosefand O, et al. Effect of bolus injection versus continuous infusion of furosemide on diuresis and neurohormonal activation in patients with severe congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:361–7.
- [21] Northridge D. Furosemide or nitrates for acute heart failure. *Lancet* 1996;347:667–8.
- [22] Cotter G, Metzko E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, 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;351:389–93.
- [23] Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure. *Jama* 2002;287:1531–40 A randomized trial.
- [24] Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al., Nesiritide Study Group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000;343:246–53.
- [25] Monrad ES, Baim DS, Smith HS, Lanoue AS. Milrinone, dobutamine, and nitroprusside: comparative effects on hemodynamics and myocardial energetics in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1986;73:III168–74.
- [26] Bristow MR, Shakar SF, Linseman JV, Lowes BD. Inotropes and beta-blockers: is there a need for new guidelines? *J Card Fail* 2001;7:8–12.
- [27] 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;81:141–9.

- [28] O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams Jr KF, McNulty SE, Grossman SH, 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.
- [29] Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, 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.
- [30] Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. 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.
- [31] 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.
- [32] Goldberg L. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972;24:1.
- [33] Beregovitch J, Bianchi C, Rubler S, Lomnitz E, Cagin N, Levitt B. Dose-related hemodynamic and renal effects of dopamine in congestive heart failure. *Am Heart J* 1974;87:550–7.
- [34] Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J, Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2000;356:2139–43.
- [35] Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000;356:2112–3.
- [36] Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, LeJemtel TH. Comparative systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure. *Circulation* 1985;72:846–52.
- [37] Loh E, Elkayam U, Cody R, Bristow M, Jaski B, Colucci WS. A randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous milrinone and intravenous nitroglycerin in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2001;7:114–21.
- [38] Leier CV, Binkley PF, Carpenter J, Randolph PH, Unverferth DV. Cardiovascular pharmacology of dopexamine in low output congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62:94–9.
- [39] Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;61:613–27 discussion 628–9.
- [40] Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107:81–6.
- [41] Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422–32.
- [42] Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, Payen D, Mebazaa A. Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anesthesia & Analgesia* 2004 (in press).
- [43] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–7.