

Traitement médicamenteux de l'OAP cardiogénique : données récentes

S. Laribi¹, A. Mebazaa², N. Ouled¹, M. Chemouny¹, V. Cahen¹, P. Plaisance¹

¹Service d'accueil des urgences, hôpital Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

²Département d'anesthésie réanimation, SMUR, hôpital Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Mots clés : OAP ; insuffisance cardiaque aiguë ; traitement

Errances du passé

L'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) est une des pathologies médicales les plus anciennement décrites. Le vieillissement de la population et l'amélioration de la survie de l'infarctus du myocarde ont fait que la fréquence de l'insuffisance cardiaque chronique a augmenté avec, par conséquent, une augmentation du nombre des hospitalisations pour œdème aigu du poumon (OAP) cardiogénique [1]. Pourtant, les études épidémiologiques et thérapeutiques concernant l'ICA restent rares, du moins par rapport à celles s'intéressant à l'infarctus du myocarde. À titre d'exemple, une analyse 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.

Au cours des deux dernières décennies, le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique a beaucoup évolué, à l'inverse du traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée. Une revue générale sur la décompensation cardiaque publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 1974 recommandait déjà un traitement par vasodilatateurs (morphine ou nitrés), diurétiques de l'anse et inotropes positifs (digoxine et aminophylline) [3]. L'ICA décompensée est très fréquente et les données du registre français EFICA [4] suggèrent une mortalité hospitalière de 30 à 40 % et à un an de 50 %, toutes ICA confondues.

Apports des études épidémiologiques récentes

Les études épidémiologiques récentes, tant aux États-Unis (ADHERE), en Europe (EUROHEART survey) qu'en France (EFICA) ont montré que l'ICA n'est pas une maladie mais un syndrome. Plusieurs pathologies, bien individualisées, forment ensemble le « syndrome des insuffisances cardiaques aiguës ».

La Société européenne de cardiologie (ESC) et la Société européenne de réanimation (European Society of Intensive Care Medicine [ESICM]) se sont emparées des résultats récemment parus dans ces études épidémiologiques pour officialiser les définitions du « syndrome des insuffisances cardiaques aiguës » [5]. Ces définitions devront donc être utilisées dans notre pratique quotidienne ainsi que lors de la définition de critères

d'inclusion des prochaines études sur l'ICA. Les deux grands organismes que sont la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et l'European Medicines Agency (EMA) en Europe les ont récemment approuvées.

Définitions actuelles de l'insuffisance cardiaque chronique et du syndrome des insuffisances cardiaques aiguës

Par le passé, l'ICA était considérée comme un fourre-tout allant d'un OAP simple lors d'une crise hypertensive jusqu'au choc cardiogénique suivant un infarctus du myocarde. L'adjectif « cardiaque », dans « insuffisance cardiaque aiguë » a trompé des générations entières qui ont pensé que celle-ci était toujours et obligatoirement due à une dysfonction cardiaque, sous-entendu systolique.

Enfin, comme les OAP survenaient chez des patients ayant une défaillance cardiaque au long cours, la dénomination insuffisance cardiaque « *congestive* » des Anglo-Saxons a laissé penser que les patients, présentant un OAP, étaient toujours hypervolémiques et nécessitaient obligatoirement des diurétiques avant tout examen clinique. Or, on sait aujourd'hui que l'OAP apparaît surtout chez les hypertendus chroniques qui sont plutôt normo- ou hypovolémiques.

Les définitions à adopter aujourd'hui par les médecins prenant en charge ces patients sont les suivantes.

Le syndrome des insuffisances cardiaques aiguës est défini par une apparition rapide ou graduée de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque résultant en des hospitalisations ou des consultations, non planifiées, chez un cardiologue ou aux urgences. Ce syndrome est dû soit à une décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique, soit à la survenue d'une insuffisance cardiaque sur un cœur probablement sain (ou de novo), comme lors de l'infarctus du myocarde. Il est important de différencier les insuffisances cardiaques chroniques décompensées et les ICA sur cœur sain, car la réponse physiologique sera beaucoup plus prononcée dans le cas d'une ICA sur cœur sain. De plus, l'ICA sur cœur sain va se produire chez un patient qui n'a pas de médicament cardiovasculaire au long cours (donc peu d'interaction médicamenteuse avec les médicaments administrés lors de l'ICA). L'ICA de novo a également une volémie globale qui est normale ou basse par rapport à l'insuffisance cardiaque chronique décompensée qui est plutôt en normo- ou hypervolémie.

Le *tableau 1* décrit, à partir de signes cliniques, les cinq présentations cliniques formant le syndrome des insuffisances cardiaques aiguës. Elles doivent être connues de tous. Leur fréquence n'est évidemment pas la même. Elles ont été mises par ordre de fréquence décroissante.

Traitement médicamenteux de l'ICA

Le but à atteindre dans le traitement de l'ICA est d'améliorer rapidement la symptomatologie du patient admis en urgence et de maintenir son pronostic à long terme. L'épisode d'ICA et les médicaments utilisés ne devraient, idéalement, pas détériorer la survie de ces patients. L'agent optimal pour le traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée serait celui qui baisserait les pressions de remplissage ventriculaire, améliorerait les symptômes cliniques et la fonction rénale, préserverait le tissu myocardique, réduirait la concentration plasmatique des neurohormones et n'entraînerait pas d'arythmie ni d'hypotension symptomatique. En fait, à l'heure actuelle, aucun agent ne réunit toutes ces caractéristiques. La réalité est que l'épisode d'ICA peut entraîner des dégâts myocardiques et peut altérer ou aggraver la fonction d'autres organes tels que le rein.

Tableau 1

Classification (par ordre décroissant de fréquence) fondée sur la présentation clinique du syndrome des insuffisances cardiaques aiguës

Insuffisance cardiaque aiguë hypertensive	Les signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque sont accompagnés d'une pression artérielle élevée et d'une fonction ventriculaire systolique gauche préservée, avec une radiographie du thorax compatible avec un œdème pulmonaire ; sont associés des crépitants à l'auscultation pulmonaire et une saturation artérielle en oxygène < à 90 % à l'air ambiant
Insuffisance cardiaque chronique décompensée	Le patient a les signes et les symptômes d'insuffisance cardiaque aiguë (dyspnée, oligurie) sans signe de choc cardiogénique, d'œdème pulmonaire ni de crise hypertensive ; il a été hospitalisé auparavant pour un épisode similaire
Choc cardiogénique	Le choc cardiogénique est défini comme une hypoperfusion liée à l'insuffisance cardiaque aiguë malgré la correction de la précharge. Le choc cardiogénique est habituellement caractérisé par une pression artérielle systolique < 90 mmHg ou une baisse de la pression artérielle moyenne de plus de 30 mmHg par rapport à la pression habituelle et/ou d'un débit urinaire inférieur à 0,5 ml/kg/h et d'une fréquence cardiaque supérieure à 60 batt/min. Cela peut se faire avec ou en l'absence de congestion ventriculaire droite ou gauche
Insuffisance cardiaque droite	Bas débit cardiaque, jugulaires turgescents, foie volumineux et hypotension artérielle
Insuffisance cardiaque à haut débit cardiaque	Débit cardiaque élevé ; fréquence cardiaque élevée ; extrémités chaudes ; congestion pulmonaire ; parfois, lors de l'état de choc septique, la pression artérielle est basse

Les médicaments utilisés lors de l'épisode d'ICA sont, eux aussi, potentiellement délétères sur le cœur et les autres organes vitaux.

Mis à part la morphine, dont le rôle bénéfique n'est pas encore extrêmement clair, la place des principaux médicaments de l'ICA, vasodilatateurs, diurétiques et inotropes, se clarifie. Tous les experts s'accordent pour dire que, de façon générale, nous devons utiliser de plus en plus les vasodilatateurs et de moins en moins (ou à doses nettement moindres) les diurétiques et les inotropes. Alors que les Américains sont les champions de l'utilisation des diurétiques, nous sommes, en France, au vu des résultats de l'EFICA [4], de grands utilisateurs d'inotropes. Ces excès en diurétiques et en inotropes doivent être contenus pour diminuer la part iatrogénique des complications de l'ICA.

Morphine

Les effets de la morphine au cours de l'OAP sont connus depuis longtemps. Son effet anxiolytique ainsi que son efficacité sur la dyspnée diminuent l'agitation du patient et la demande métabolique. Une diminution de la fréquence cardiaque et un effet vasodilatateur artériel et veineux ont également été rapportés. La morphine est surtout utilisée aux États-Unis dans cette indication mais peu en France. Les preuves scientifiques en faveur de l'utilisation de la morphine dans l'OAP cardiogénique sont faibles. Son utilisation dépend de l'expérience de chacun [6].

Vasodilatateurs

Parmi les médicaments disponibles dans l'ICA, les vasodilatateurs sont ceux qui répondent le plus au cahier des charges d'un médicament idéal. Ils doivent donc être essayés en première intention dans l'ICA quand la pression artérielle est élevée : ICA hypertensive et IC chronique décompensée avec une pression artérielle systolique élevée (*tableau 1*).

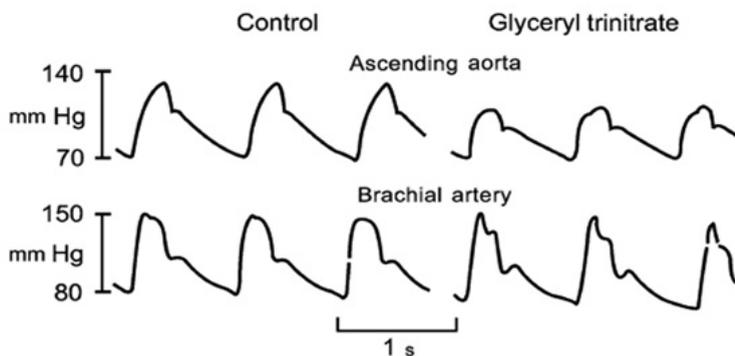
Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés sont recommandés dans l'OAP cardiogénique dès que la pression artérielle systolique (PAS) est supérieure à 110 mmHg. Ils sont généralement administrés en intraveineux à la seringue électrique. Toutefois, dans le cadre de l'urgence chez un sujet en OAP cardiogénique, notamment au domicile, la forme sublinguale 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 diminue la PAS, diminue les pressions de remplissage des ventricules droit et gauche (VD et VG) (*figure 1*).

L'action de la trinitrine sur le secteur veineux capacitif réduit le retour veineux et les volumes ventriculaires droit et gauche, 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 télésystoliques 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 (*figure 1*). Contrairement à une notion répandue, le volume d'éjection systolique peut ainsi augmenter sous trinitrine, du fait de cette baisse de postcharge. 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. En perfusion continue, les doses utilisées sont de 1 à 3 mg/h de trinitrine et de 1 à 10 mg/h d'isosorbide dinitrate. Les dérivés nitrés sont donc le traitement de choix chez

Figure 1. Effets de l'administration de trinitrine sublinguale sur les pressions artérielles systoliques et diastoliques.

Les pressions sont mesurées de façon invasive dans l'aorte ascendante et l'artère brachiale. La trinitrine entraîne une importante baisse de la pression artérielle télésystolique (principal déterminant de la postcharge du ventricule gauche), sans modification importante de la pression diastolique (principal déterminant de la perfusion coronaire). Le rapport apport/consommation d'O₂ myocardique est donc amélioré.



les patients en ICA avec OAP. En revanche, leur utilisation doit être évitée chez les patients en état de choc cardiogénique.

Nitroprussiate de sodium

Le nitroprussiate de sodium (Nitriate[®]) est utilisé à des doses de 0,3 à 5 µg/kg/min (dose moyenne 2 µg/kg/min), 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 réflexion, contribuant également à la diminution de la postcharge. Il s'ensuit souvent une augmentation importante du volume d'éjection systolique. 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 en cas de bronchopneumopathie chronique obstructive (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 cyanide 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 continue est donc généralement souhaitable.

Les dihydropyridines (Loxen[®]), l'urapidil (Eupressyl[®]), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent également être utilisés, mais uniquement dans le cadre des ICA hypertensives.

Diurétiques

Les diurétiques de l'anse sont les plus utilisés, généralement sous forme intraveineuse comme le furosémide (Lasilix[®]) et le bumétanide (Burinex[®]) (1 mg de bumétanide = 40 à 50 mg de furosémide). Lors d'un bolus, le premier effet obtenu est une veinodilatation (baisse de la précharge) rapide, mais modeste comparée à celle observée sous nitrés. La diurèse est obtenue après 30 min, avec un pic entre 1 et 2 h après l'injection. La demi-vie de ces molécules est d'environ 6 h, expliquant 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 [7, 8]. En cas d'insuffisance cardiaque chronique sévère traitée au long cours par les diurétiques de l'anse, une résistance à ces derniers peut apparaître. 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 une perte potassique associée importante.

Les indications des diurétiques doivent être plus limitées que par le passé. Dans l'ICA hypertensive, première cause d'OAP en France et dans le monde, il n'y a pas d'hypervolémie préalable ; un traitement diurétique trop poussé peut vite dépasser son but et entraîner une hypovolémie. Il est préférable de privilégier les vasodilatateurs pour améliorer rapidement la symptomatologie des patients. C'est également le cas, dans les pays occidentaux, de la plupart des insuffisances cardiaques chroniques décompensées. Ces patients sont de mieux en mieux suivis et bien traités. Une décompensation de leur

cardiopathie ne signifie pas obligatoirement hypervolémie. En revanche, pour un patient en insuffisance cardiaque chronique décompensée, dyspnéique, mal suivi et clairement en hypervolémie, les diurétiques sont indiqués, mais à des doses moindres qu'auparavant : bolus de 40 mg IVD, avec un maximum de 100 mg en IV les 6 premières heures et 240 mg au maximum les 24 premières heures.

Inotropes positifs

Le recours aux agents inotropes est motivé par la présence de signes d'hypoperfusion (par exemple oligurie, marbrures) avec ou sans hypotension artérielle et avec ou sans œdème pulmonaire réfractaire aux diurétiques et aux vasodilatateurs.

L'utilisation des inotropes doit être très prudente vu qu'ils entraînent une augmentation de la concentration cellulaire du calcium et de la consommation myocardique en oxygène [9]. Le bénéfice de ces agents sur la contractilité myocardique est à confronter avec ces deux effets indésirables, puisqu'ils peuvent être à l'origine de troubles du rythme, et d'ischémie myocardique dans les insuffisances cardiaques d'origine ischémique [10]. Le rapport bénéfice/risque n'est pas le même pour tous les inotropes. Ceux dont l'action passe par la stimulation des récepteurs β_1 -adrénergiques avec une augmentation de la concentration du calcium induisent probablement des risques iatrogènes plus importants [11].

Dobutamine

Le traitement par dobutamine est initié par de faibles doses (2 à 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Le débit de perfusion sera modifié en fonction de la clinique, de la diurèse, de la perfusion périphérique et des paramètres hémodynamiques. Les effets hémodynamiques sont dose-dépendants. La dose de dobutamine pourrait aller jusqu'à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, surtout chez les patients traités par des β -bloquants. Un traitement prolongé (> 48 h) peut aboutir à un phénomène de tolérance du fait d'une down-regulation des récepteurs β -adrénergiques.

Dopamine

Bien qu'encore beaucoup utilisée, la dopamine n'a réellement pas d'indication dans l'ICA. Son effet dit « diurétique » (à faibles doses) ne modifie en rien la fonction rénale [11, 12]. À plus fortes doses, l'augmentation exagérée de la fréquence cardiaque semble être un handicap majeur à son utilisation dans l'ICA.

Adrénaline

Un des résultats de l'étude française EFICA est l'utilisation exagérée d'adrénaline en France. Sur un collectif de près de 600 patients hospitalisés en unité de soins intensifs de cardiologie (USIC) et en réanimation, 53 % ont reçu un inotrope ; c'est un des chiffres les plus élevés d'Europe. Parmi les patients ayant reçu un inotrope, plus de 20 % ont reçu de l'adrénaline de façon isolée ou associée à la dobutamine. Il n'y a pas de justification à l'utilisation d'adrénaline dans l'ICA, sauf dans les cas exceptionnels de choc cardiogénique réfractaire à la dobutamine (donc < 1 % des ICA). L'adrénaline doit rester exclusivement le médicament de l'arrêt cardiaque et, à doses plus faibles, de l'état de choc anaphylactique.

Inhibiteurs des phosphodiésterases (IPDE)

La milrinone (Corotrope[®]) et l'énoximone (Perfane[®]) inhibent sélectivement la phosphodiésterase III, l'enzyme impliquée dans la dégradation de l'AMP cyclique en AMP

au niveau des cardiomyocytes. Aux doses usuelles, elles ont un effet inotrope et vasodilatateur périphérique avec, par conséquent, une augmentation du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique, une baisse de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ainsi que des résistances systémiques et pulmonaires [14]. Ces inotropes gardent leurs effets même chez les patients traités par des β -bloquants [15]. 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 ischémique. En France, on n'utilise pas beaucoup les IPDE. L'énoximone (Perfane®) est parfois utilisée en perfusion continue de 1,25 à 7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ après un bolus de 0,25 à 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, et la milrinone à la dose de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ comme bolus de 10 à 15 min suivi d'une perfusion continue de 0,375 à 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Leur utilisation chez les patients ayant une cardiopathie ischémique doit être précautionneuse.

Lévosimendan

L'action du lévosimendan passe par une sensibilisation des protéines contractiles au calcium responsable d'un effet inotrope positif et une ouverture des canaux potassiques entraînant une vasodilatation périphérique avec baisse de la postcharge. Le lévosimendan est indiqué chez les patients en bas débit cardiaque secondaire à une dysfonction systolique et non accompagné d'hypotension importante. Le lévosimendan est administré en perfusion continue à la dose de 0,05 à 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ après une dose de charge de 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sur 10 min [19, 21]. L'administration du lévosimendan chez les patients en insuffisance cardiaque décompensée est associée à une augmentation du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique, une baisse de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion ainsi que des résistances systémiques et pulmonaires, avec une légère augmentation de la fréquence cardiaque et une baisse de la pression artérielle [22].

Conclusion

Le traitement médicamenteux de l'OAP cardiogénique doit s'appuyer sur un interrogatoire et un examen clinique minutieux qui permettra de classer le patient dans une des cinq présentations cliniques décrites dans le *tableau 1*. Le traitement adapté à la présentation clinique sera débuté rapidement [22].

Le traitement médicamenteux de l'OAP sera le plus souvent associé à la ventilation spontanée en pression expiratoire positive, qui doit être quasi systématique.

Le traitement de première intention est aux vasodilatateurs alors que la place et les doses des diurétiques et des inotropes doivent être moins importantes que par le passé.

Références

- 1 Mebazaa A, Payen D. Le point sur l'insuffisance cardiaque aiguë. Paris : Springer ; 2006.
- 2 Felker GM, Adams Jr KF, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiadu M. The problem of decompensated heart failure : nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003 ; 145 : S18-25.
- 3 Ramirez A, Abelmann W. Cardiac decompensation. *N Engl J Med* 1974 ; 290 : 499-501.
- 4 Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes : The EFICA study. *European Journal of Heart Failure* 2006 ; 8(7) : 697-705.
- 5 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 : the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Society of Cardiology ; Heart Failure Association of the ESC (HFA) ; European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail* 2008 ; 10 (10) : 933-89. Erratum in : *Eur J Heart Fail* 2009 ; 11 (1) : 110.

- 6 Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure : an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008 ; 25 (4) : 205-9.
- 7 Dickshit 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.
- 8 Aaser E, Gullestad L, Tollofsrud S, Lundberg J, Hall C, Djoseoland 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.
- 9 Katz AM. Potential deleterious effects of inotropic agents in the therapy of chronic heart failure. *Circulation* 1986 ; 73 : III184-90.
- 10 O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure : Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999 ; 138 : 78-86.
- 11 Kellum JA, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure : a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001 ; 29 (8) : 1526-31.
- 12 Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction : a placebo controlled randomised trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 2139-43.
- 13 Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998 ; 41 : 207-24.
- 14 Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, et al. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001 ; 81 : 141-9.
- 15 Bohm M, Deutsch HJ, Hartmann D, et al. Improvement of postreceptor events by metoprolol treatment in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 992-6.
- 16 Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003 ; 107 : 81-6.
- 17 Innes CA, Wagstaff AJ. Levosimendan : A review of its use in the management of acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003 ; 63 : 2651-71.
- 18 Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36 : 1903-12.
- 19 Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000 ; 102 : 2222-7.
- 20 Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, Payen D, Mebazaa A. Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anesthesia & Analgesia* 2004 ; 98 : 822-4.
- 21 Cleland JG, McGowan J. Levosimendan : a new era for inodilator therapy for heart failure ? *Curr Opin Cardiol* 2002 ; 17 : 257-65.
- 22 Mebazaa A, Gheorghiane M, Piña IL, Harjola VP, Hollenberg SM, Follath F, et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med* 2008 ; 36 (1 Suppl) : S129-39. Review.