

Medikamentell og ventilatorisk behandling ved akutt hjertesvikt

Sammendrag

Bakgrunn. Tradisjonell behandling av akutt hjertesvikt har vært uendret over mange år og vært basert på oksygen- og ventilasjonsbehandling, morfin, diuretika, nitrater og inotropvirkende medikamenter. I 2005 utkom nye europeiske retningslinjer for diagnostikk og behandling av pasienter med akutt hjertesvikt.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på de nye europeiske retningslinjene og utvalgte referanser fra Medline.

Resultater. Ventilasjonsbehandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk og positivt luftveistrykk med to ulike nivåer reduserer antall pasienter som trenger endotrakeal intubasjon. Nitrater i høyere doser enn det som er vanlig i dag, kan være gunstig for pasienter med lungeødem. Nesiritide har vist bedre hemodynamiske effekter enn standard nitratdoser hos pasienter med akutt dekompenert hjertesvikt. Tezosentan ble nylig testet i den hittil største studien av akutt hjertesvikt. Den ble stoppet prematurt fordi medikamentet gav et nøytralt resultat i forhold til de kliniske endepunktene dyspné og mortalitet. Behandling med dobutamin og milrinone har gitt økt mortalitet hos pasienter med kronisk alvorlig og akutt dekompenert hjertesvikt. Bruk av levosimendan har derimot ført til lavere mortalitet for pasienter med akutt dekompenert hjertesvikt.

Fortolkning. Tradisjonell behandling av akutt hjertesvikt er lite endret, men vanlige medikamenter som glyseroltrinitrat og nitroprussid kan brukes mer effektivt. Den nye kalsiumsensitiseren levosimendan er anbefalt brukt ved akutt hjertesvikt med organhypoperfusjon, gitt at pasienten ikke har alvorlig hypotensjon.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Anders Hodt

anders.hodt@medisin.uio.no
Nasjonalforeningen for folkehelsen
Det norske hjerte-karrådet
og
Hjerteavdelingen
Aker universitetssykehus
0514 Oslo

Kjetil Steine

Dan Atar
Hjerteavdelingen
Aker universitetssykehus

Akutt dekompenert hjertesvikt og lungeødem er de to vanligste kliniske tilstandene under syndromet akutt hjertesvikt. En epidemiologisk studie fra Skottland har vist at ca. 15 pasienter (3,8/1 000 innbyggere) innlegges hver uke for akutt hjertesvikt i et middels stort sykehus (1). Akutt hjertesvikt er en ressurskrevende tilstand og har dårlig prognose. Tall fra en stor database i Europa har vist at pasienter med akutt hjertesvikt innlagt i sykehus i perioden 2000–01 lå ca. 11 dager i sykehus, 6,9% av pasientene døde i løpet av innleggelsen, 24% ble reinnlagt innen 12 uker etter utskrivning og 13,5% døde 12 uker etter innleggelse (2). Dette viser at dagens behandling har store begrensninger, og at det er viktig å finne frem til bedre behandlingstilbud.

Materiale og metode

I februar 2005 gav European Society of Cardiology ut nye europeiske retningslinjer for klassifisering og behandling av akutt hjertesvikt (3). Artikkelen er basert på disse anbefalingene og på litteratursøk i Medline. Den omhandler ny klassifisering, patofysiologi og gir en status per i dag for ventilatorisk og medikamentell behandling av pasienter med akutt dekompenert hjertesvikt og lungeødem.

Klassifisering

Ifølge de europeiske retningslinjene er akutt hjertesvikt definert som hurtig innsettelse av symptomer og tegn på unormal hjertefunksjon, som ofte er livstruende og krever rask behandling (3). Akutt hjertesvikt er blitt klassifisert med seks kliniske undergrupper:

- Akutt dekompenert hjertesvikt (de novo eller dekompenert kronisk hjertesvikt) er en tilstand med milde tegn og symptomer på akutt hjertesvikt og tilfredsstillende ikke kriteriene for kardiogen sjokk, lungeødem eller hypertensiv krise.

- Hypertensiv akutt hjertesvikt er tegn og symptomer på akutt hjertesvikt med samtidig høyt blodtrykk og med relativt velbevart venstre ventrikel-funksjon.
- Lungeødem er en tilstand med tegn og symptomer på akutt hjertesvikt med samtidig alvorlig respiratorisk stress og vanligvis oksygenmetning under 90% før behandling.
- Kardiogen sjokk er en tilstand med tegn på vevshypoperfusjon sekundært til akutt hjertesvikt etter korreksjon av økt venøs tilbakestrøm til hjertet (preload). Tilstanden er karakterisert med systolisk blodtrykk < 90 mm Hg eller fall i midlere blodtrykk større enn 30 mm Hg og/eller lav diurese (under 0,5 ml/kg/time) og hjertefrekvens over 60 slag per minutt med eller uten tegn på organstuvning.
- Svikt med høyt minuttvolum er karakterisert med høy hjertefrekvens (forårsaket av arytmi, tyriotoksikose, iatrogen betinget eller med årsak i andre mekanismer) med varm periferi, lungestuvning og tidvis lavt blodtrykk, eksempelvis som ved septisk sjokk.
- Høyresidig hjertesvikt er karakterisert med lavt slag- og minuttvolum med forøket halsvenestase, økt leverstørrelse og hypotensjon.

Patofysiologi

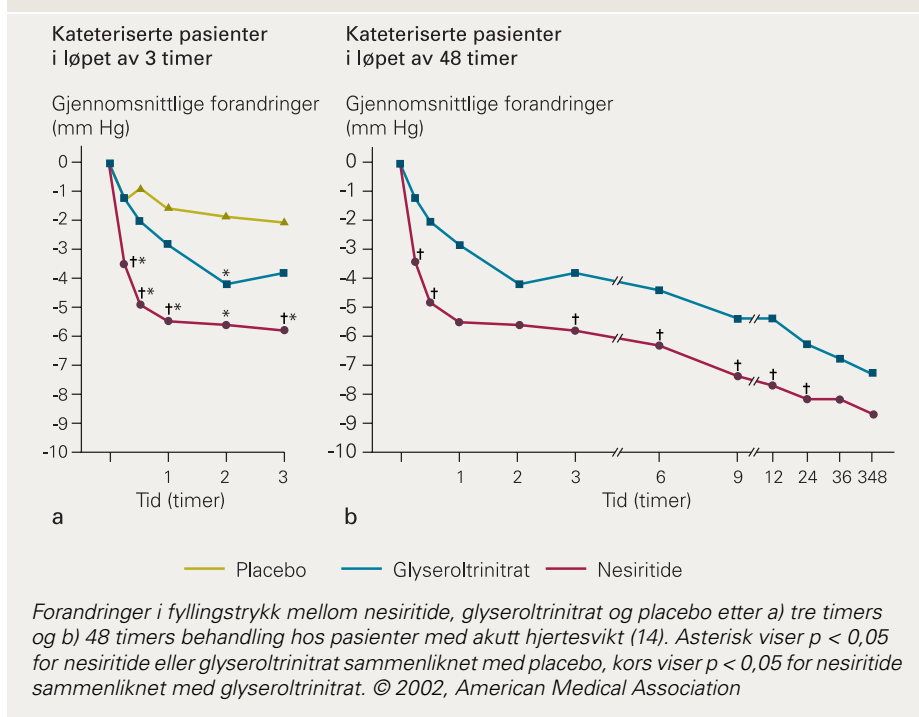
Uansett om årsaken til akutt hjertesvikt skyldes iskemi, hypertensjon, klaffesykdom el-



Hovedbudskap

- Bruk av ventilasjonsbehandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk og positivt luftveistrykk med to ulike nivåer reduserer behovet for endotrakeal intubasjon hos pasienter med lungeødem
- Nesiritide er et lovende medikament til pasienter med akutt dekompenert hjertesvikt, men mortalitetsdata mangler
- Tradisjonelle inotrope medikamenter øker mortaliteten hos pasienter med kronisk alvorlig og akutt dekompenert hjertesvikt
- Levosimendan har positiv inotrop effekt, og har vist å gi økt overlevelse ved akutt dekompenert hjertesvikt

Figur 1



Tabell 1 Endepunktsresultater for pasienter med akutt hjertesvikt mellom isosorbiddinitrat og furosemid (15)

Endepunkt	Isosorbiddinitrat (n = 52)		Furosemid (n = 52)		P-verdi
	Antall	(%)	Antall	(%)	
Død (etter 12 timer)	1	(2)	3	(6)	Ikke signifikant
Mekanisk ventilasjon/intubasjon (etter 12 timer)	7	(13)	21	(40)	0,0041
Akutt hjerteinfarkt (etter 24 timer)	9	(17)	19	(37)	0,047
Andre hendelser	13	(25)	24	(46)	0,041

ler arytmier fører tilstandene til endringer i de hemodynamiske forholdene i hjerte- og karsystemet. Dette innebærer endringer i slag- og minuttvolum, fyllingstrykk og pre- og afterload. Dette er nyttige begreper å kjenne til for å forstå behandlingen av akutt hjertesvikt bedre. Forandringer i trykk og volum påvirkes innbyrdes ut fra Ohms lov der blodtrykk = slagvolum \times hjertefrekvens (= minuttvolum) \times total perifer motstand (afterload). Majoriteten av pasientene med akutt hjertesvikt får redusert slagvolum og derved forbigående redusert blodtrykk. Organismens nødvendige kompensasjonsmekanismer som følge av redusert slagvolum er økt hjertefrekvens og økt total perifer karmotstand (økt afterload) for å opprettholde tilfredsstillende blodtrykk og perfusjon i prioriterte organer. Nedsatt slag- og minuttvolum og økt afterload vil gi økt fyllingstrykk eller endediastolisk trykk i venstre ventrikel, som igjen medfører økt risiko for iskemi av spesielt subendokardiale vev. Økt trykk i ventrikkel gir også ugunstig økt trykkbelastning videre til venstre atrium, lungekapillarene (stuvning i lungene), høyre ventrikel og atri-

um og de klaffeløse venene med økt sentralt venøst trykk og synlige tegn i form av økt leverstørrelse, ascites og ødemer i underekstremitetene. Alvorlighetsgraden av akutt hjertesvikt er avhengig av i hvor stor grad både slag- og minuttvolumet, fyllingstrykket og afterload er endret. Pasienter med akutt dekompenert hjertesvikt har vanligvis moderat redusert slag- og minuttvolum, moderat forhøyet fyllingstrykk og moderat økt total perifer motstand. Pasienter med lungeødem har som oftest lavt slag- og minuttvolum, høyt fyllingstrykk og total perifer motstand (3, 4).

Resultater

Oksygen og ventilasjonsbehandling

Alle pasienter med akutt hjertesvikt bør ha oksygenmetning (sO_2 (a)) over 95%. Hvis ikke skal de behandles med oksygen forutsatt frie luftveier (3). Ventilasjonsbehandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk forbedrer oksygeneringen og forhindrer bruk av endotrakeal intubasjon hos 65–100% av pasienter med lungeødem, sammenliknet med 35–70% av pasienter som får konven-

sjonell behandling (5). To sammenliknende studier, hvor ventilasjonsbehandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk og positivt luftveistrykk med to ulike nivåer samt konvensjonell oksygenbehandling inngår, har vist at behandling med positivt luftveistrykk med to ulike nivåer er like effektivt som behandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk til pasienter med lungeødem. I tillegg har de samme studiene vist at ventilasjonsbehandling er mer effektivt enn oksygenbehandling (6, 7). Det er også en tendens til at ventilasjonsbehandling med positivt luftveistrykk med to ulike nivåer er mer effektivt til pasienter med hyperkapni enn behandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk (7). En studie har vist høyere mortalitet med oksygenbehandling sammenliknet med ventilasjonsbehandling (15 dager etter innleggelse) (6). Ifølge de europeiske retningslinjene er ventilasjonsbehandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk og positivt luftveistrykk med to ulike nivåer mer effektivt til pasienter med lungeødem (3).

Medikamentell behandling

Målsettingen for medikamentell behandling ved akutt dekompenert hjertesvikt og lungeødem er å forbedre de hemodynamiske forholdene til hjertet, og dermed forbedre symptomene og redusere mortaliteten. Pasienter med akutt dekompenert hjertesvikt og lungeødem har forhøyet endediastolisk trykk i venstre ventrikel og blir i hovedsak behandlet med venedilaterende eller preloadreducerende medikamenter (morfin, slyngediuretika og nitrater). Slik behandling gir lavere sentralt venøst trykk, redusert trykk i lungekapillarene og venstre ventrikels endediastole. Ved større myokardskade, sviktende blodtrykk og tegn på hypoperfusjon (blant annet nedsatt nyrefunksjon) vil det være indikasjon for behandling med inotropiske medikamenter (dobutamin og levosimendan), dersom annen hypotensiv behandling har vært forsøkt (væske m.m.)

Tradisjonelle vasodilaterende medikamenter. Klinikere har i flere tiår sett god symptomatisk effekt av morfin, slyngediuretika og nitrater til pasienter med akutt dekompenert hjertesvikt og lungeødem. Det er imidlertid lite vitenskapelig dokumentasjon som støtter denne utstrakte bruken. Morfin reduserer aktiviteten i det sympatiske nervesystemet via en sentralnervøst dempende og angst-dempende effekt. Reduksjon av sympatikusaktiviteten gir samtidig vasodilaterende effekt av både vener og arterier. Ifølge retningslinjene er morfin indisert hos denne pasientgruppen som ofte har tegn på mental uro og dyspné (3). Slyngediuretika, eksempelvis furosemid eller bumetamid, har vært en hjørnestein i behandlingen av pasienter med akutt dekompenert hjertesvikt og lungeødem. Fortsatt behandles ca. 65% av pasienter med akutt hjertesvikt med furosemid alene, og 85% av pasientene får furosemid

sammen med annet vasoaktivt medikament (8). Furosemid og bumetamid hindrer reabsorpsjonen av natrium i nyrene og gir økt diurese allerede etter ca. 20 minutter. En eldre studie viser at furosemid i tillegg kan ha en venedilaterende egenskap som inntre før den diuretiske effekten (9). Både den diuretiske og venedilaterende effekten er gunstig og gir reduksjon av preload. Ifølge retningslinjene er det enighet om at slyngediuretika er indisert til pasienter med akutt dekompenisert hjertesvikt og lungeødem som har symptomer på væskeretensjon (3). Det er blitt rapportert at slyngediuretika kan gi uønskede effekter med økt afterload på grunn av økt aktivitet i både det sympatiske nervesystemet og renin-, angiotensin- og aldosteronsystemet (10). Risiko for afterloadøkningen øker med større bolusdoser slyngediuretika (> 1 mg/kg). Nitrat (i Norge brukes glyseroltrinitrat (GTN)) omdannes via flere mellomtrinn til nitrogenoksid som stimulerer produksjonen av syklisk guanosinmonofosfat (c-GMP) i glatte muskelceller og fremkaller relaksasjon av muskelcellene og dermed dilatasjon av både vener og arterier. Hemodynamiske studier viser at standard glyseroltrinitratdoser inntil 3–5 mg per time, som det er vanlig å bruke i Norge, gir hovedsakelig venedilaterende effekt (11). Høyere doser nitrat gir arteriedilatasjon og vil bli nærmere omtalt senere. Ifølge retningslinjene er det enighet om at nitrat er indisert hos dyspneiske pasienter med akutt dekompenisert hjertesvikt og lungeødem forutsatt adekvat blodtrykk (3).

Nitroprussid er et nitratliknende medikament som omdannes raskt via nitrogenoksid til cGMP i blodårenes glatte muskelceller og gir derved relaksasjon, hovedsakelig av arteriene, men også av venene. Nitroprussid har gunstig afterloadreducerende effekt med rask dose-respons-tid og brukes fortsatt blant kardiologer i Europa til tilstandene hypertensiv akutt hjertesvikt og lungeødem. Dette er også indikasjonen i de europeiske retningslinjene (3). Nitroprussid brukes i liten grad i Norge i dag, kanskje mest på grunn av ulempene. Nitroprussid krever vanligvis invasiv monitorering med nøye oppfølging, det er lysømfintlig og gir økt forekomst av cyanidintoksikasjon på grunn av dets metabolitter etter 48 timers behandling.

Nyere vasodilaterende medikamenter. I løpet av de siste årene har det vært utprøving av nye vasodilaterende medikamenter som endotelinagonister, B-type natriuretiske peptider og vasopressinantagonister. I tillegg er det kliniske studier med høyere doser nitrat. Tezosentan er en endotelinagonist som hemmer den vasokonstringerende effekten til det fysiologiske peptidet endotelin. Medikamentet er blitt utprøvd i flere studier, men uten konklusive resultater. I 2004 ble en større studie (Veritas) stoppet prematurt etter 1 400 inkluderte pasienter, da behandlingen med tezosentan ikke gav bedre symptomatiske effekter enn placebo. Medi-

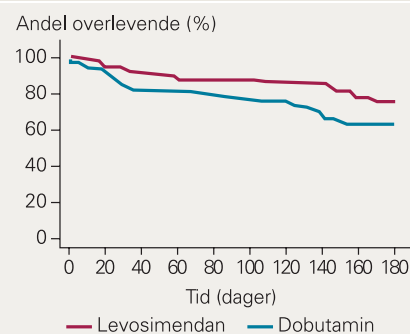
kamentet er per i dag ikke i bruk i klinisk praksis og er heller ikke omtalt i de europeiske retningslinjene. Nesiritide er en ny klasse vasodilaterende medikamenter. Det er et syntetisk rekombinant B-type natriuretisk peptid (BNP) lik det endogene B-type natriuretisk peptid. Dette hormonet produseres hovedsakelig i myokardcellene og utskilles til blodet som følge av strekk i ventrikkelveggen ved økt trykk og/eller volum. B-type natriuretisk peptid binder seg til spesifikke reseptorer og induserer dilatasjon av både arterier og vener, men gir også økt natriurese og diurese gjennom hemming av renin-, angiotensin- og aldosteronsystemet og det sympatiske nervesystemet (12). Studier har vist at nesiritide har gitt doseavhengige effekter. Store doser som 0,015–0,030 µg/kg/min nesiritide har gitt lavere fyllingstrykk, og hypotensjon sammenliknet med placebo (13). Bruk av mindre dose, 0,010 µg/kg/min, har vist at nesiritide gir lavere fyllingstrykk enn både placebo og glyseroltrinitrat og uten hypotensjonsproblemer sammenliknet med glyseroltrinitrat (fig 1) (14). I 2005 vil nesiritid bli prøvd ut i Europa i en større studie under akronymet ETNA (Evaluating Treatment with Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure), med primært symptomatiske endepunkter. Medikamentet er omtalt i de europeiske retningslinjene, men har foreløpig ikke indikasjon i klinisk praksis.

Behandling med høyere doser nitrat og raskere administrert (ca. 4–6 mg GTN/15 min) ser ut til å gi fordelaktig dilatasjon av arterier og arterioler og således reduksjon av afterload og gunstig økning av slagvolumet sammenliknet med preloadreducerende behandling med furosemid. Det er blitt publisert to studier som har vist at slik afterloadreducerende behandling, henholdsvis bruk av høydosenitrat og nitroprussid, gir bedret oksygeneringsevne, færre hjersteinfarkter og lavere per- og postoperativ mortalitet hos pasienter med lungeødem (tab 1) (15, 16). Behandling med høye doser nitrat og nitroprussid er omtalt i de europeiske retningslinjene og kan gis til pasienter med det mål å oppnå optimal vasodilatasjon, men under nøye monitorering, da slik behandling kan forårsake alvorlig blodtrykksfall (3).

Vasopressin er et fysiologisk nevrohormon som gir vasokonstriksjon og økt væskeretensjon avhengig av type reseptorbinding. Både «conivaptan» og «tolvaptan» er vasopressinantagonister som har vist gunstige hemodynamiske effekter (17, 18). De er fremdeles under utprøving for pasienter med kronisk alvorlig og akutt dekompenisert hjertesvikt og er således lite omtalt i retningslinjene.

Tradisjonelle og nyere inotrope medikamenter. Beta₁-adrenerge medikamenter (dobutamin og dopamin) og fosfodiesterasehemmere (milirion) gir økt inotropi basert på intracellulære mekanismer med økt mengde syklisk adenosinmonofosfat (c-AMP) som gir økt kalsiuminnhold i cellen samtidig med

Figur 2



Kaplan-Meier-kurve over andel overlevende i løpet av 180 dager for pasienter med akutt hjertesvikt med levosimendan- og dobutaminbehandling (24). © 2002, med tillatelse fra Elsevier

økt oksygenforbruk. I tillegg har disse medikamentene en perifer vasodilaterende effekt basert på sympatisk aktivisering av beta₂-reseptorer i karveggen. Til tross for gunstige hemodynamiske effekter er det dokumentasjon på at cAMP-mediert inotropi gir flere uønskede hendelser sammenliknet med placebo. Studieresultater med fosfodiesterasehemmeren milirion har vist flere hendelser med alvorlig hypotensjon, arytmi og død hos pasienter med akutt dekompenisert hjertesvikt (19, 20). I tillegg har retrospektive data (FIRST-studien) vist at 70% av pasienter med kronisk alvorlig hjertesvikt som fikk dobutamin, døde etter seks måneder sammenliknet med 37% som ikke fikk dobutamin (21). Ifølge de europeiske retningslinjene er dobutamin fortsatt indisert hos pasienter med akutt hjertesvikt og perifer hypoperfusjon (hypotensjon/nyresvikt) med og uten stuving og som er refraktær til diuretika og vasodilaterende behandling i optimale doser (3), mens bruk av en fosfodiesterasehemmer er indisert ved hypoperfusjon med velbevart systemisk blodtrykk.

Levosimendan er et nytt medikament innen gruppen «kalsiumsensitisere». I motsetning til beta₁-adrenerge medikamenter er dette medikamentet uavhengig av cAMP, og gir økt inotropi ved å øke sensitiviteten mellom troponin C og kalsium intracellulært (22). Eksperimentelle forsøk har vist at disse intracellulære mekanismene kan skje uten økt kalsiumkonsentrasjon eller økt oksygenforbruk (23). I tillegg til økt kontraktilitet har levosimendan også vasodilaterende egenskaper både i forhold til vener og arterier. Medikamentet gir gunstige effekter med økt slag- og minuttvolum og nedsatt fyllingstrykk sammenliknet med både placebo og dobutamin (24, 25), men risiko for hypotensjon ved bruk av høyere doser (3). Studier har vist at levosimendan gir lik, om ikke lavere, insidens for død sammenliknet med både placebo og dobutamin (24, 26), henholdsvis 15,3% versus 39,6% i CASINO-

studien og 26 % versus 38 % i LIDO-studien (fig 2). Ifølge de europeiske retningslinjene er levosimendan indisert til pasienter med akutt hjertesvikt med tegn på hypoperfusjon, men uten alvorlig hypotensjon (systolisk blodtrykk < 85 mm Hg) på grunn av fare for takykardi og hypotensjon under høydose levosimendaninjusjon (3).

Diskusjon

Den tradisjonelle behandlingen av akutt hjertesvikt har gitt god symptomatisk og hemodynamisk effekt uten at studier har vist redusert mortalitet. Afterloadreducerende behandling med høydose nitrater og nitroprussid til pasienter med lungeødem og høy afterload er et interessant behandlingsprinsipp (15, 16). Vår bekymring med høye doser nitrater er frykten for alvorlig blodtrykksfall. Studien til Cotter og medarbeidere viser imidlertid at gruppen som fikk høydose nitrater ikke fikk større blodtrykksfall enn gruppen som fikk lavdose nitratbehandling (15). Dette kan forklares med at nitrater i store doser gir reduksjon i afterload som gir økt slagvolum og derved motvirker blodtrykksfallet. Det er behov for flere studier som kan verifisere effektene av høydose nitratbehandling, spesielt med tanke på mortalitet, men også kliniske forsøk med invasiv monitorering, før den inngår som standardbehandling. Slike studier er sannsynligvis vanskelig å få gjennomført siden glyseroltrinitrat er et billig medikament uten særlig inntjeningspotensial. Initiativet må da komme fra kliniske forskere, da legemiddelindustrien neppe vil gjennomføre slike svært kostnadskrevede studier.

Endotelinantagonisten tezosentan er et nytt medikament med ny virkningsmekanisme. Veritas-studien ble stoppet prematurt i 2004, og det ser ikke ut til at tezosentan vil få noen plass i behandlingen av pasienter med akutt hjertesvikt. Alle studiene med tezosentan illustrerer at uansett hvor gjennomtenkt og fysiologisk et godt forklart behandlingsprinsipp er, så må det først stå sin prøve i store randomiserte kliniske forsøk. Dette er blitt en fallgrube for mange spennende behandlingseffekter, spesielt når det gjelder studier med akutt hjertesvikt.

Det natriuretiske peptidet nesiritide er blitt sammenliknet med placebo og glyseroltrinitrat (13, 14). Medikamentet har vist større reduksjon av fyllingstrykket enn glyseroltrinitrat, men det ble brukt relativt små doser glyseroltrinitrat til sammenlikning (1,7–2,5 mg/time). Det er ikke blitt vist noen bedring av mortalitet i studiene etter seks måneder sammenliknet med placebo, og dette medikamentet vil ennå ikke være klar for klinisk anvendelse i Europa før eventuelt resultater fra ETNA-studien blir publisert i 2006/2007.

Kliniske studier med cAMP-mediert inotropi har vist at dobutamin og milrinon har vist økt mortalitet sammenliknet med placebo hos pasienter med kronisk alvorlig og

akutt dekompensert hjertesvikt (19–21). Levosimendan har like gode hemodynamiske effekter som dobutamin og har i tillegg vist reduksjon i mortaliteten sammenliknet med både placebo og dobutamin (24, 26). Resultatene fra studiene er så gode at levosimendan er tatt med i retningslinjene fra European Society of Cardiology i 2005 og er indisert til pasienter med akutt hjertesvikt med tegn på hypoperfusjon, men uten alvorlig hypotensjon.

Konklusjon

Over flere tiår har tradisjonell medikamentell behandling av pasienter med akutt dekompensert hjertesvikt og lungeødem vært uendret med bruk av morfin, furosemid og nitrater i tillegg til betaadrenerge inotrope medikamenter. Høydose nitrater ser ut til å gi gunstigere effekter hos pasienter med lungeødem enn bruk av tradisjonelle nitratdoser. De nye medikamentene tezosentan og nesiritide har ikke vist sin kliniske berettigelse ved akutt hjertesvikt, men nesiritide kan være i klinisk bruk innen kort tid i Europa. Dobutamin er fortsatt indisert hos pasienter med akutt hjertesvikt med hypoperfusjon (blant annet nyresvikt) og hypotensjon, men er mindre egnet til pasienter med hypoperfusjon og systolisk blodtrykk > 85 mm Hg. Levosimendan derimot er indisert for behandling av akutt hjertesvikt med organhypoperfusjon med blodtrykk > 85 mm Hg.

Manuskriptet ble godkjent 2.11. 2005.

Litteratur

1. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MMC et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990–1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J* 2001; 22: 209–17.
2. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442–63.
3. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384–416.
4. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E 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.
5. Mehta S. Continuous versus bilevel positive airway pressure in acute cardiogenic pulmonary edema? A good question! *Crit Care Med* 2004; 32: 2546–8.
6. Park M, Sangean MC, Volpe S et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2004; 32: 2546–8.
7. Mehta S, Jay GD, Woolard R et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997; 25: 620–628.
8. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Card Med* 2003; 4 (suppl): 21–30.
9. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS et al. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1973; 288: 1087–90.

10. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1–6.
11. Rezkovic D, Rutishauser W, Pavicic L et al. Different hemodynamic actions of trinitroglycerin and isosorbide dinitrate in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983; 4: 718–23.
12. Adams J, Mathur VS, Gheorghide M. B-Type natriuretic peptide: From bench to bedside. *Am Heart J* 2003; 145 (suppl): 34–46.
13. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 246–53.
14. Young JB, Abraham WT, Stevenson LW et al. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure. *JAMA* 2002; 287: 1531–40.
15. Cotter G, Metzko E, Kaluski E et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389–93.
16. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1756–63.
17. Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2690–6.
18. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2417–23.
19. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, jr. et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure. *JAMA* 2002; 287: 1541–7.
20. Felker GM, Benza RL, Chandler AB et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997–1003.
21. O'Connor CMM, Gattis WAP, Uretsky BFM 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.
22. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J Biol Chem* 2001; 276: 9337–43.
23. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E et al. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 794–801.
24. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study). *Lancet* 2002; 360: 196–202.
25. 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.
26. Coletta AP, Cleland JGF, Freemantle N et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2 VAS, COLA II, FOSIDIAL, BETACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 673–6.