

LES MÉDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : QUOI DE NEUF ?

Xavier Monnet, Jean-Louis Teboul

Service de réanimation médicale, EA 4046, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre. E-mail : xavier.monnet@bct.aphp.fr

INTRODUCTION

Le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque aiguë repose depuis longtemps sur l'association de vasodilatateurs artérioveineux, de diurétiques et, en cas d'état de choc associé, d'inotropes positifs. Néanmoins, les limites de ce traitement « classique » sont désormais bien établies. Concernant l'insuffisance cardiaque congestive décompensée, qui représente la majorité des cas d'insuffisance cardiaque aiguë, l'association de vasodilatateurs et de diurétiques n'est qu'inconstamment efficace de sorte que l'entité « d'insuffisance cardiaque réfractaire au traitement » est aujourd'hui bien reconnue. Concernant l'état de choc cardiogénique, qui nécessite de recourir au traitement inotrope positif, la dobutamine et les inhibiteurs de la phosphodiesterase sont capables d'améliorer l'état hémodynamique mais ces traitements sont très clairement responsables de nombreux effets indésirables graves. Il existe même aujourd'hui un niveau de preuves élevé montrant que l'administration d'un traitement inotrope chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque est un facteur indépendant de mortalité. Ces limites importantes du traitement classique de l'insuffisance cardiaque aiguë ont conduit au développement de traitements alternatifs.

Ces traitements innovants sont pour beaucoup aujourd'hui encore en phase de développement préclinique ou clinique. En exerçant pour la plupart une action cellulaire directe sur les cardiomyocytes, ils ont pour objectif d'améliorer la contraction cardiaque et/ou les conditions de charge du cœur gauche. Lorsqu'ils sont en phase de développement clinique, ces médicaments sont, bien entendu, évalués sur leur capacité à diminuer la mortalité des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Dans ce chapitre, dont nous limiterons le champ au contexte de l'insuffisance cardiaque aiguë, nous ferons une brève revue des rares données nouvelles qui concernent les traitements médicamenteux classiques de l'insuffisance cardiaque et nous rappellerons les recommandations thérapeutiques qui ont cours actuellement. Nous évoquerons ensuite les innovations thérapeutiques les plus avancées de ce domaine en détaillant leurs indications cliniques actuelles ou potentielles.

1. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX « CLASSIQUES » DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGÜE : QUOI DE NEUF ?

1.1. DES DONNÉES NOUVELLES DE LA LITTÉRATURE ?

Peu de données nouvelles ont été publiées au cours des dix dernières années concernant les diurétiques, les vasodilatateurs artériels ou veineux et les agents inotropes positifs classiques (dobutamine et inhibiteurs de la phosphodiesterase). Les études les plus récentes ont confirmé les effets hémodynamiques bénéfiques que la dobutamine et la milrinone exercent, de façon par ailleurs comparable [1]. Elles ont surtout mis en évidence de façon claire les effets délétères des agents inotropes. Par exemple, le risque proarythmique de ces agents a été documenté sur d'assez vastes séries de patients [2-4]. Ces études ont confirmé que la dobutamine et la milrinone diminuent la pression artérielle systémique [4, 5], notamment diastolique [5] au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë. Enfin et surtout, des études relativement récentes ont permis de mettre en évidence l'augmentation de mortalité qui est liée à l'administration des agents inotropes chez des patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë requérant une hospitalisation. Dans l'étude OPTIME-CHF l'administration de milrinone augmentait la mortalité des patients dont l'insuffisance cardiaque était d'origine ischémique [6]. Dans l'analyse rétrospective du registre ADHERE, portant sur 65 180 patients, l'administration de dobutamine ou de milrinone était un facteur indépendant prédisant la mortalité intra-hospitalière en comparaison au neseritide ou aux dérivés nitrés [7].

1.2. DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS ?

L'European Society of Cardiology (ESC) a actualisé en 2008 [8] les recommandations qu'elle avait établies en 2005 [9] pour le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë. Pour ce qui concerne la partie médicamenteuse de ce traitement, les recommandations de 2008 n'apportent pas de modification notable. Néanmoins, le fait que ces recommandations de l'ESC ne prennent pas spécifiquement en compte les premières heures du traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë ont conduit un groupe d'experts européens et américains à émettre des recommandations pratiques qui, si elles ne visent pas à se substituer aux recommandations des sociétés savantes internationales, cherchent à délivrer un message plus pratique axé sur la prise en charge pré-hospitalière et des 6-12 premières heures [10].

Ces recommandations mettent un accent très particulier sur l'importance d'une prise en charge précoce du choc cardiogénique. Pour ce qui concerne le traitement médicamenteux, les auteurs de ces recommandations instaurent clairement l'association de diurétiques et de vasodilatateurs artériels et veineux comme le traitement de première ligne en l'absence d'hypotension artérielle [10]. Elles placent le traitement par neseritide (voir plus loin) comme un traitement de deuxième intention en comparaison aux classiques dérivés nitrés. Concernant l'indication du traitement inotrope, l'avis de ces experts diffère peu des recommandations de l'ESC [8] en préconisant de n'utiliser les inotropes qu'en cas d'hypotension artérielle et/ou de signes d'hypoperfusion d'organes. Si ces recommandations placent la dobutamine, la milrinone et le levosimendan (voir plus loin) comme les agents inotropes de première intention, elles n'y incluent pas la dopamine contrairement aux recommandations de l'ESC [8].

Enfin, les recommandations pratiques diffèrent de celles de l'ESC en ce qu'elles placent clairement la noradrénaline comme le vasopresseur de première intention auquel il faut recourir de première intention en cas d'hypotension artérielle, même si ceci ne repose pas sur des études menées dans le cadre particulier du choc cardiogénique.

2. MÉDICAMENTS INNOVANTS VISANT À AUGMENTER LA CONTRACTILITÉ CARDIAQUE

Les limites du traitement habituel de l'insuffisance cardiaque aiguë ont ouvert la voie durant ces dix dernières années au développement pharmacologique de nouveaux médicaments. Ces substances, dont nous ne détaillerons que quelques-unes, peuvent être classées en celles qui visent à améliorer les conditions de charge du ventricule gauche et celles qui visent à augmenter la contractilité ventriculaire.

2.1. SENSIBILISATEURS AU CALCIUM

2.1.1. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Le levosimendan est le représentant de cette classe pharmacologique qui a été le plus étudié et c'est le seul qui puisse être utilisé chez l'homme. Il s'agit d'un agent inotrope dont le mode d'action pharmacologique diffère fondamentalement de celui des agents bêta-adrénergiques et des inhibiteurs de la phosphodiestérase [11]. En effet, le levosimendan accroît l'affinité de la troponine C pour le calcium qui est massivement libéré par le réticulum sarcoplasmique lors de la systole. Ainsi, le levosimendan accroît l'intensité et la durée de la contraction des cardiomyocytes. Contrairement aux agents bêta-agonistes et aux inhibiteurs de la phosphodiésterase, l'effet inotrope du levosimendan ne passe donc pas par une augmentation de la concentration intracytoplasmique en calcium. Ainsi, le levosimendan est théoriquement dénué des effets secondaires liés à cette surcharge calcique intracytoplasmique telles les arythmies cardiaques [12]. Enfin, outre l'effet sensibilisateur des myofibrilles au calcium, le levosimendan exerce un effet agoniste des canaux potassiques ATP-dépendants responsable d'un effet vasodilatateur artériel qui réduit avantageusement la postcharge ventriculaire gauche [12].

2.1.2. EFFET CLINIQUES

Le levosimendan a fait l'objet d'un nombre important d'études cliniques qui permettent aujourd'hui de bien cerner ses indications potentielles. Il a été bien documenté chez l'homme que le levosimendan produit des effets hémodynamiques bénéfiques chez les patients avec un tableau d'insuffisance circulatoire aiguë, avec une augmentation significative du débit cardiaque et une diminution significative de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion [13]. Dans l'étude LIDO (Levosimendan Infusion versus DObutamine), le levosimendan était comparé à la dobutamine lors d'une administration de 24 heures chez 203 patients avec une insuffisance cardiaque aiguë et un bas débit cardiaque [14]. Par rapport à la dobutamine, le levosimendan diminuait significativement la mortalité à 31 jours et entraînait une amélioration significative de l'état hémodynamique (critère combiné d'augmentation d'index cardiaque et de diminution de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion). L'effet bénéfique sur la mortalité se prolongeait à 6 mois.

Les résultats de cette étude ont été contredits par ceux de deux études prospectives randomisées plus récentes. Dans l'étude REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy), même si le levosimendan améliorait un critère composite de signes cliniques d'insuffisance cardiaque évalué à 5 jours par rapport au placebo, la mortalité n'était, elle, pas significativement modifiée [15]. L'étude Survival Of Patients With Acute Heart Failure In Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE) [5] incluait 1 327 patients présentant une insuffisance cardiaque nécessitant de recourir au traitement inotrope et comparait de façon randomisée le levosimendan à la dobutamine. A 180 jours, le traitement par levosimendan ne modifiait pas statistiquement la mortalité en comparaison à la dobutamine.

Les résultats négatifs de cette étude publiée en 2007 ont nettement remis en cause l'intérêt clinique du traitement par levosimendan comme alternative au traitement inotrope habituel (agents bêta-adrénergiques, milrinone) dans l'insuffisance cardiaque aiguë. Ainsi, en dépit d'un développement préclinique prometteur, le levosimendan n'a pas été mis sur le marché dans un grand nombre de pays dont la France. Les recommandations internationales les plus récentes le signalent pourtant comme une alternative aux agents inotropes habituels. A ce titre, il faut souligner que les propriétés vasodilatatrices du levosimendan entraînent une hypotension artérielle qui contre-indique son usage en cas d'état de choc cardiogénique, à moins qu'il ne soit associé à un traitement vasopresseur. Dans ces conditions, le levosimendan pourrait être une alternative à l'énoximone dans l'état de choc réfractaire [16], même si ces données obtenues sur de petits effectifs de patients demandent à être confirmées.

2.2. ACTIVATEURS DE LA MYOSINE CARDIAQUE

Lors de la systole, une molécule d'adénosine triphosphate (ATP) se fixe sur la tête des filaments d'actine et est hydrolysée par une ATPase fibrillaire en adénosine diphosphate (ADP) et phosphate. Il s'ensuit un changement conformationnel de la tête de myosine permettant sa fixation au complexe d'actine adjacent [12].

Les activateurs de la myosine cardiaque augmentent l'activité de l'ATPase myofibrillaire ce qui accroît la force contractile des cardiomyocytes sans augmenter le nombre de molécules d'ATP consommées, c'est-à-dire sans augmenter la consommation myocardique en oxygène à l'échelon du cœur entier [17]. De plus, ces substances augmentent la force contractile du myocarde sans élever la concentration intracytoplasmique en calcium qui est responsable des arythmies.

Les activateurs de la myosine cardiaque ont été testés dans des études animales dans lesquelles leurs propriétés inotropes ont été bien mises en évidence [17]. Le CK-1827452 est le représentant de cette classe pharmacologique qui actuellement est en cours d'évaluation clinique dans des études de phase I.

2.3. ISTAROXIME

Lors de la diastole, le calcium qui a été massivement libéré dans le cytoplasme à partir du réticulum sarcoplasmique est recapté par la pompe Sarco-Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA). Lors de l'insuffisance cardiaque, l'expression de la SERCA est réduite et son inhibition par le phospholamban est accrue. L'istaroxime est un inhibiteur de la pompe Na/K ATPase qui augmente l'activité de la pompe SERCA [18]. L'istaroxime possède donc des effets inotropes et lusitropes positifs. Dans des études animales sur des modèles d'insuffisance

cardiaque chronique, l'istaroxime diminuait le volume télé-diastolique du ventricule gauche et augmentait la fraction d'éjection ventriculaire gauche [19]. Dans une étude chez des patients hospitalisés pour une décompensation d'insuffisance cardiaque sans hypotension artérielle, ces effets hémodynamiques bénéfiques de l'istaroxime étaient confirmés avec une diminution de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion et une possible amélioration de la fonction diastolique, sans effet indésirable majeur [20]. Les effets bénéfiques sur la fonction lusitrope ont été confirmés dans une étude récente [21], de sorte que le développement pharmacologique de cette substance comme un traitement futur de l'insuffisance cardiaque est toujours en cours.

2.4. INHIBITEUR DE LA NO SYNTHASE

Le monoxyde d'azote (NO) est produit en grande quantité lors de l'insuffisance cardiaque. Il exerce des effets délétères bien connus sur la fonction cardiaque et diminue les résistances vasculaires systémiques. Des travaux expérimentaux étudiant des modèles d'insuffisance cardiaque ont montré que des animaux mutés pour ne pas exprimer la NO synthase inductible, avaient une meilleure contractilité cardiaque et une meilleure survie que des animaux sauvages. Les premières études humaines explorant cette voie thérapeutique ont utilisé la L-NAME (N^G-Nitro-L-Arginine-Methyl Ester), un inhibiteur non sélectif de la NO synthase. Dans une étude portant sur 30 patients en état de choc cardiogénique post-infarctus et par rapport à la poursuite du traitement standard, l'administration intraveineuse de L-NAME entraînait une augmentation importante de la pression artérielle et une amélioration très nette de la survie actuarielle [22]. Néanmoins, l'étude randomisée TRIUMPH (Tilarginine Acetate in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock), qui incluait 658 patients avec un choc cardiogénique post-infarctus du myocarde n'a pas confirmé ces résultats. En comparaison au placebo, la tilarginine ne modifiait pas la durée du choc cardiogénique et la mortalité à 3 mois [23]. Ces résultats négatifs ont aboli les espoirs nés des premières études menées sur l'efficacité de ce traitement.

3. MÉDICAMENTS INNOVANTS VISANT À AMÉLIORER LES CONDITIONS DE CHARGE CARDIAQUES

3.1. PEPTIDES NATRIURÉTIQUES

La famille des peptides natriurétiques comprend des substances (A, B et C-type natriuretic peptides, ANP, BNP et CNP et urodilatine) dont le rôle physiologique est de réguler la balance en sodium et en eau en réponse à une surcharge hydrosodée. L'ANP et le BNP sont produits par les myocytes ventriculaires et auriculaires en réponse à un étirement de la paroi cardiaque. Ils exercent physiologiquement des effets vasodilatateurs et une inhibition du système rénine-angiotensine, sans affecter le volume sanguin. Le CNP est produit par le cerveau et les cellules endothéliales afin de moduler le tonus vasculaire. L'urodilatine est produite par le rein et agit localement en diminuant la résorption de sodium par les tubules rénaux, en favorisant ainsi l'élimination rénale d'eau et de sel [24]. Du fait de leurs propriétés pharmacologiques potentiellement intéressantes dans une optique thérapeutique, des médicaments dérivés de ces substances ont été développés dans le cadre de l'insuffisance cardiaque congestive [24].

3.1.1. NESERITIDE

Parmi ceux-ci, le neseritide, forme recombinante du BNP humain, est celui qui a été le plus étudié. Dans les premières études cliniques, le neseritide a démontré exercer un effet hémodynamique bénéfique, essentiellement par le biais d'une vasodilatation artérielle et veineuse susceptible de réduire la précharge et la postcharge ventriculaire gauche. Ainsi, en comparaison avec la dobutamine, le neseritide n'altère pas l'ectopie ventriculaire et ne cause pas d'arythmie cardiaque ventriculaire ou auriculaire chez des patients avec une insuffisance cardiaque congestive [3]. Dans l'étude VMAC, le neseritide améliorait la dyspnée de repos de patients présentant une décompensation d'insuffisance cardiaque congestive en comparaison au placebo, mais ne la modifiait pas significativement en comparaison à de faibles doses de dérivés nitrés [25]. Ces études ont néanmoins permis de mettre en évidence que le neseritide exerce un effet hypotenseur marqué et plus long que celui des dérivés nitrés. Des méta-analyses fondées sur toutes les études cliniques randomisées ont même montré que le neseritide pouvait altérer la fonction rénale [26] et, même, aggraver la mortalité des patients en insuffisance cardiaque congestive [27], de sorte que son effet bénéfique à long terme est, à l'heure actuelle, remis en question. L'étude ASCEND-HF est une étude multicentrique en cours qui vise à répondre à cette question [28]. A l'heure actuelle, le neseritide est néanmoins mentionné par les recommandations internationales les plus récentes comme une alternative au traitement par les dérivés nitrés [8, 10].

3.1.2. CARPERITIDE

Le carperitide est un analogue synthétique de l'ANP humain. Il entraîne une vasodilatation essentiellement veineuse qui diminue les pressions de remplissage cardiaques mais aussi le débit cardiaque. Dans une grande étude prospective ouverte incluant 3 777 patients, le carperitide améliorait l'état clinique des patients et leur insuffisance rénale [29]. Il améliore l'état clinique de patients en décompensation d'insuffisance cardiaque sans hypotension artérielle [30] et semble même améliorer le pronostic à long terme du même type de patients, même si ces résultats n'ont été rapportés que sur un très faible effectif. Il ne fait pas partie des médicaments actuellement disponibles et recommandés [8, 10].

3.1.3. ULARITIDE

L'ularitide est un analogue synthétique de l'urodilatine. Il entraîne une vasodilatation artérielle et veineuse puissante et une inhibition de la réabsorption tubulaire rénale de sodium qui se solde par un effet diurétique et natriurétique. Chez les volontaires sains, l'ularitide a démontré entraîner un effet essentiellement diurétique. Il entraîne également une diminution des taux plasmatiques d'angiotensine et d'aldostérone [31].

Les effets cliniques de l'ularitide dans l'insuffisance cardiaque ont été évalués de façon prospective et randomisée contre placebo dans une étude incluant 221 patients en insuffisance cardiaque congestive décompensée [32]. En comparaison au placebo, l'ularitide diminuait significativement et de façon dose-dépendante la pression artérielle pulmonaire d'occlusion et la dyspnée des patients. L'ularitide diminuait la pression artérielle systémique et, sans doute par cette réduction de postcharge cardiaque, améliorait le débit cardiaque [32]. L'intérêt clinique de l'ularitide demande néanmoins à être confirmé par des études de grande ampleur.

3.2. ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE

L'endothéline est synthétisée par les tissus cardiaques et vasculaires en réponse à un stress et induit une vasoconstriction artérielle et veineuse. Les niveaux plasmatiques de l'isoforme 1 de l'endothéline sont élevés au cours de l'insuffisance cardiaque ainsi qu'au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire, de l'hypertension artérielle systémique et des syndromes coronariens aigus.

Parmi les antagonistes des récepteurs à l'endothéline, le tezosentan a été testé comme traitement de l'insuffisance cardiaque congestive dans plusieurs études cliniques. Dans les études RITZ (Randomized Intravenous Tezosentan), qui portaient sur de relativement faibles effectifs de patients, les effets cliniques du tezosentan ont été inconstamment positifs [33-36]. Si le tezosentan était capable de diminuer les pressions de remplissage ventriculaire gauche et d'augmenter le débit cardiaque [36], il ne pouvait améliorer significativement un critère composite comprenant la mortalité, l'aggravation de l'insuffisance cardiaque et la récurrence ischémique en 72 heures en comparaison au placebo dans une étude randomisée incluant 193 patients [35].

Enfin, une étude comparant le tezosentan au placebo en plus du traitement conventionnel chez des patients en insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation a été interrompue pour futilité après avoir inclus 1 435 patients [37]. Dans cette étude, le tezosentan ne modifiait pas significativement par rapport au placebo un critère de mortalité et d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Les résultats négatifs de cette étude ont probablement mis un terme au développement clinique de ce médicament dans l'insuffisance cardiaque congestive.

3.3. ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE LA VASOPRESSINE

Lors de l'insuffisance cardiaque, la vasopressine est sécrétée en excès en réponse à la baisse de la volémie efficace et de la pression artérielle. Elle entraîne une rétention importante d'eau et de sel et participe à l'hyponatrémie rencontrée aux stades graves de l'insuffisance cardiaque. Deux antagonistes des récepteurs de la vasopressine ont été développés dans le contexte de l'insuffisance cardiaque. Alors que les données publiées sont faibles pour ce qui concerne le conivaptan, elles sont plus importantes pour le tolvaptan, qui est un antagoniste des récepteurs V2. Dans une étude menée chez des patients en insuffisance cardiaque sévère résistant au traitement standard, en comparaison au placebo, le tolvaptan diminuait le poids des patients et l'hyponatrémie et tendait à réduire la mortalité [38]. L'étude EVEREST, portant sur un bien plus grand effectif, a inclus 4 133 patients hospitalisés pour une décompensation d'insuffisance cardiaque et a comparé les effets du tolvaptan à ceux d'un placebo sur le pronostic à long terme [39]. Le tolvaptan n'améliorait pas un critère composite de mortalité et de réhospitalisation au terme de 10 mois, ce qui a probablement mis un terme à son développement clinique.

CONCLUSION

Au cours des dernières années, de nombreuses innovations thérapeutiques médicamenteuses ont été développées pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, que ce soit pour augmenter la contractilité cardiaque dans le contexte de l'état de choc, ou pour améliorer les conditions de charge cardiaques dans le contexte de l'insuffisance cardiaque congestive. Néanmoins, nombre de ces

médicaments n'ont pu montrer d'efficacité clinique avérée dans des études cliniques de phase III. Parmi ceux qui ont atteint le stade de développement le plus avancé, le nesiritide et le levosimendan ont été intégrés dans des recommandations thérapeutiques consensuelles mais n'ont pas été mis sur le marché dans de nombreux pays (dont la France) faute d'avoir démontré un bénéfice sur le pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Alors qu'ils n'ont pas encore été testés dans de vastes études de phase III, l'istaroxime et les activateurs de la myosine cardiaque sont les thérapeutiques innovantes qui semblent avoir pour l'instant l'avenir le plus prometteur.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Yamani MH, Haji SA, Starling RC, Kelly L, Albert N, Knack DL and Young JB. Comparison of dobutamine-based and milrinone-based therapy for advanced decompensated congestive heart failure: Hemodynamic efficacy, clinical outcome, and economic impact. *Am Heart J* 2001;142:998-1002.
- [2] Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT, Haught H, Ghali J, Horton DP and Aronson D. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy. *Am J Cardiol* 2001;88:35-9.
- [3] Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, Ghali JK, Torre G, Dennish G, Koren M, Dinerman J, Silver M, Cheng ML and Elkayam U. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002;144:1102-8.
- [4] Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr., Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA and Gheorghide M. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;287:1541-7.
- [5] Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P and Kivikko M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *Jama* 2007;297:1883-91.
- [6] Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghide M and O'Connor CM. 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.
- [7] Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, Cheng ML and Wynne J. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:57-64.
- [8] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P and Zamorano JL. 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
- [9] Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M and Thygesen K. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.

- [10] Mebazaa A, Gheorghide M, Pina IL, Harjola VP, Hollenberg SM, Follath F, Rhodes A, Plaisance P, Roland E, Nieminen M, Komajda M, Parkhomenko A, Masip J, Zannad F and Filippatos G. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med* 2008;36:S129-39.
- [11] Toller WG and Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006;104:556-69.
- [12] Teboul JL, Monnet X and Richard C. Inotropic therapy in the critically ill. In: Fink M, Abraham E, Vincent JL and Kochanek P, eds. *Textbook of critical care*, 5th edition. Elsevier, 2004:911-8.
- [13] Kivikko M, Lehtonen L and Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107:81-6.
- [14] Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP and Lehtonen L. 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.
- [15] Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, VELIS, MEGA, REVIVE II, SURVIVE and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006;8:105-10.
- [16] Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, Weinbrenner C and Strasser RH. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008;36:2257-66.
- [17] Teerlink JR. A novel approach to improve cardiac performance: cardiac myosin activators. *Heart Fail Rev* 2009;14:289-98.
- [18] Micheletti R, Palazzo F, Barassi P, Giacalone G, Ferrandi M, Schiavone A, Moro B, Parodi O, Ferrari P and Bianchi G. Istaroxime, a stimulator of sarcoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase isoform 2a activity, as a novel therapeutic approach to heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:24A-32A.
- [19] Sabbah HN, Imai M, Cowart D, Amato A, Carminati P and Gheorghide M. Hemodynamic properties of a new-generation positive inotropic agent for the acute treatment of advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:41A-46A.
- [20] Gheorghide M, Blair JE, Filippatos GS, Macarie C, Ruzyllo W, Korewicki J, Bubenek-Turconi SI, Ceracchi M, Bianchetti M, Carminati P, Kremastinos D, Valentini G and Sabbah HN. Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2276-85.
- [21] Shah SJ, Blair JE, Filippatos GS, Macarie C, Ruzyllo W, Korewicki J, Bubenek-Turconi SI, Ceracchi M, Bianchetti M, Carminati P, Kremastinos D, Grzybowski J, Valentini G, Sabbah HN and Gheorghide M. Effects of istaroxime on diastolic stiffness in acute heart failure syndromes: results from the Hemodynamic, Echocardiographic, and Neurohormonal Effects of Istaroxime, a Novel Intravenous Inotropic and Lusitropic Agent: a Randomized Controlled Trial in Patients Hospitalized with Heart Failure (HORIZON-HF) trial. *Am Heart J* 2009;157:1035-41.
- [22] Cotter G, Kaluski E, Milo O, Blatt A, Salah A, Hendler A, Krakover R, Golick A and Vered Z. LINCOS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1287-95.
- [23] Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, Van de Werf F and Hochman JS. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *Jama* 2007;297:1657-66.
- [24] Tavares M, Rezlan E, Vostroknoutova I, Khouadja H and Mebazaa A. New pharmacologic therapies for acute heart failure. *Crit Care Med* 2008;36:S112-20.
- [25] VMAC-investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;287:1531-40.
- [26] Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA and Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-91.
- [27] Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M and Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Jama* 2005;293:1900-5.

- [28] Hernandez AF, O'Connor CM, Starling RC, Reist CJ, Armstrong PW, Dickstein K, Lorenz TJ, Gibler WB, Hasselblad V, Komajda M, Massie B, McMurray JJ, Nieminen M, Rouleau JL, Swedberg K and Califf RM. Rationale and design of the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF). *Am Heart J* 2009;157:271-7.
- [29] Suwa M, Seino Y, Nomachi Y, Matsuki S and Funahashi K. Multicenter prospective investigation on efficacy and safety of carperitide for acute heart failure in the 'real world' of therapy. *Circ J* 2005;69:283-90.
- [30] Nomura F, Kurobe N, Mori Y, Hikita A, Kawai M, Suwa M and Okutani Y. Multicenter prospective investigation on efficacy and safety of carperitide as a first-line drug for acute heart failure syndrome with preserved blood pressure: COMPASS: Carperitide Effects Observed Through Monitoring Dyspnea in Acute Decompensated Heart Failure Study. *Circ J* 2008;72:1777-86.
- [31] Bestle MH, Olsen NV, Christensen P, Jensen BV and Bie P. Cardiovascular, endocrine, and renal effects of urodilatin in normal humans. *Am J Physiol* 1999;276:R684-95.
- [32] Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, Ristic AD, Miric M, Moiseyev VS, Kobalava Z, Nitsche K, Forssmann WG, Luss H and Meyer M. Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:2823-32.
- [33] Coletta AP and Cleland JG. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of the XXIII Congress of the European Society of Cardiology—WARIS II, ESCAMI, PAFAC, RITZ-1 and TIME. *Eur J Heart Fail* 2001;3:747-50.
- [34] Kaluski E, Kobrin I, Zimlichman R, Marmor A, Krakov O, Milo O, Frey A, Kaplan S, Krakover R, Caspi A, Vered Z and Cotter G. RITZ-5: randomized intravenous Tezosentan (an endothelin-A/B antagonist) for the treatment of pulmonary edema: a prospective, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:204-10.
- [35] O'Connor CM, Gattis WA, Adams KF, Jr., Hasselblad V, Chandler B, Frey A, Kobrin I, Rainisio M, Shah MR, Teerlink J and Gheorghiade M. Tezosentan in patients with acute heart failure and acute coronary syndromes: results of the Randomized Intravenous Tezosentan Study (RITZ-4). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1452-7.
- [36] Torre-Amione G, Young JB, Colucci WS, Lewis BS, Pratt C, Cotter G, Stangl K, Elkayam U, Teerlink JR, Frey A, Rainisio M and Kobrin I. Hemodynamic and clinical effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:140-7.
- [37] McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G, Bourge RC, Cleland JG, Jondeau G, Krum H, Metra M, O'Connor CM, Parker JD, Torre-Amione G, van Veldhuisen DJ, Lewsey J, Frey A, Rainisio M and Kobrin I. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *Jama* 2007;298:2009-19.
- [38] Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, Czerwiec F, Kambayashi J, Zampino M and Orlandi C. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003;107:2690-6.
- [39] Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C and Orlandi C. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *Jama* 2007;297:1319-31.