

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Levosimendaan 12,5mg
Taotluse number	1164

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks

Taotlejad esitavad teenuse kohaldamise tingimused ja näidustuse järgnevalt:

Levosimendaani kasutatakse ägeda südamepuudulikkusega (ÄSP) patsientidel tingimisel, et esmavaliku ravimite, dobutamiini ja milriinoni kasutamisel saadud efekt oli ebapiisav või esinesid vastunäidustused nende kasutamiseks.

Levosimendaan on näidustatud ägeda dekompenseeritud südamepuudulikkuse (ÄSP) ravis, kui on vajalik inotroopne toetus ja ravi tavapäraste adrenergiliste preparaatidega (s.h. dobutamiin ja milriinon) on osutunud ebapiisavaks, tekitanud kõrvaltoimeid või vastunäidustatud.

Erinevalt adrenergilistest inotroopidest parandab levosimendaan müokardi kontraktiilset funktsiooni (inotroopne toime) ilma, et ta suurendaks müokardi rakkude intratsellulaarse kaltsiumi kontsentratsiooni ja seeläbi hapnikutarvidust. ATP-sensitiivsete kaaliumi-kanalite avajana omab ta otsest anti-isheemilist toimet kardiomüotsüütidele ja vasodilatatoorset toimet veresoonekonnale. Levosimendaan ei mõjuta südame rütmi ega halvenda relaksatsiooni.

Hinnang:

Ravimi kinnitatud näidustus Eestis on raske kroonilise südamepuudulikkuse ägeda dekompensatsiooni (ing k *acutely decompensated severe chronic heart failure, ADHF*) lühiajaline ravi täiskasvanutel, kui konventsionaalne ravi on osutunud ebapiisavaks ning vajalik on inotroopne toetus.

Olgugi, et järgnev arutelu on teoreetiline, on kohane märkida, et nn ÄSP sündroomide (ÄSPS, ing k *Acute Heart Failure Syndromes, AHFS*) klassifikatsioon on kirju ja kirju on ka erinevate interventsioonide uuringutesse kaasatud patsientuur.

Näiteks ESC (1) jaotab ÄSPS patsiendid kuude kategooriasse: (i) süvenev või dekompenseerunud krooniline SP, (ii) kopsuturse, (iii) hüpertensiivne SP, (iv) kardiogeenne šokk, (v) isoleeritud parempoolne SP, (vi) SP ägedast koronaarsündroomist, mõõndes kategooriate kattuvust.

ESC 2012 (2) ja seni avaldamata 2016 (3) ravijuhendid on veelgi vähem konkreetsed ning viimane näib eelistavat klassifikatsiooni nn voodiveere tunnuste alusel („märg“ vs „kuiv“, „külm“ vs „soe“), mis iseloomustavad vedelikuliiga ja perfusiooni.

ACCF/AHA (4) kasutab lisaks ülaltoodud sümptomiprofiilile jaotust alarühmadesse nagu (i) ÄKS, (ii) hüpertensioonist tingitud ÄSPS, (iii) šokk, (iv) ägedalt dekompenseeruv parema poole puudulikkus. Eraldi on välja toodud ka postoperatiivselt tekkis SP dekompensatsioon. ACCF/AHA varasem juhend kasutas alarühmi: (i) mahu ülekoormus, väljenduseks kopsu- või süsteemne pais, tavaliselt arteriaalse rõhu tõusust, (ii) raskelt langenud väljutus, sageli koos kaasuva hüpotensiooniga ning (iii) kombineeritud mahu ülekoormus ja kardiogeenne šokk.

Välja on pakutud muidki klassifikatsioone (5, 6): süvenev krooniline SP (75%), *de novo* (20%), ja kaugelearenenud või refraktaarne SP (5%).

Kuigi taotluses toodud näidustus ei ole kasutusel olevate klassifikatsioonide alusel lokaliseeritav, on see kliiniliselt täpne kirjeldus kohast, kus levosimendaani kasutatakse. Levosimendaani reastamine teiste inotroopide järele on ilmselt tingitud farmakoökonomilistest kaalutlustest,

meditsiiniline tõendus on õhuke kõigi jaoks (vt allpool).

Keerulisem on täpselt määrata, millal kehtib „kui on vajalik inotroopne toetus“, see võib erinevate spetsialistide ja ravikohtade (kardioloogia osakond, kardioloogilise intensiivravi osakond, postoperatiivne osakond) lõikes tähendada väga erinevaid situatsioone.

Võib-olla oleks kohane kirjeldada ravimi kasutamist eraldi postoperatiivselt ning dekompenseerunud kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, v-o ka ägeda südamepuudulikkuse puhul (nt ÄKS), vaadates ka kliinilisi tulemusi neis populatsioonides eraldi.

2. Tõendusõhisus

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotlejad esitavad järgmised andmed:

Avaldatud publikatsioonide hulgas ei ole uuringuid, mis käsitleksid levosimendaani kasutamist II rea preparaadina adrenergiliste ravimite kasutamise järgselt.

Arvestades Eesti ravipraktikat, kus inotroopse toime saavutamiseks kasutatakse milrinooni või dobutamiini ning nende ebapiisavuse korral jääb patsient n.ö. standardravile (diureetikum, beeta blokaator, AKE inhibiitor jm), esitame alljärgnevalt uuringud, kus levosimendaani võrreldakse dobutamiiniga (tõestamaks, et levosimendaan ei ole vähem efektiivne kui dobutamiin) ning standardraviga (tõestamaks, et levosimendaani kasutamine on tõhusam kui senine II rea ravipraktika).

Hinnang:

EHK taotluse ja taotlusele hinnangu andmise vormid on vigased, ajades segi uuringu kvaliteedi hindamise ja interventsiooni tõendusõhisuse hindamise kriteeriumid (soovitatud A, B, C ja D kehtivad viimase kohta, soovitakse saada esimest).

Taotlejad on esitanud publitseeritud andmeid:

- Mebazaa et al 2007 (randomiseeritud uuring, valdavalt (88%) dekompenseerunud kroonilise SP patsientidel, N=1327);
- Delaney et al 2008 (meta-analüüs, „raske ägeda südamepuudulikkuse“ patsientidel);
- Landoni et al 2012 (meta-analüüs, kellel iganes arvati heaks ravimit kasutada);
- Packer et al 2005 (randomiseeritud uuring, ägedalt dekompenseerunud SP patsientidel, N=600. Taotlejad on tekstis vildakalt viidanud abstraktile, publitseeritud õigupoolest J Am Coll Cardiol HF 2013;1:103–11, publikatsioon on taotlusele lisatud);
- Parissis et al 2007 (randomiseeritud uuring kroonilise SP patsientidel, N=63).

1. Mida millega võrrelda ja kellel?

Soovitud näidustusest lähtudes tuleks tõepoolest esiteks tõestada levosimendaani efektiivsus standardraviga võrreldes. Pole päris selge, miks taotlejad arvavad ÄSPS standardravi hulka beeta-adrenoblokaatoreid ja AKE inhibiitoreid, pigem võiks sellena vaadelda diureetikume ja vasodilataatoreid.

Kas tuleks tõestada levosimendaani paremust/võrdsust teiste inotroopidega võrreldes, sõltub plaanitavast kasutamisest ja farmakoökonoomilise analüüsi eeldustest.

Milrinooni või levosimendaani kasutatakse ilmselt juhul, kui 1) dobutamiin ei tundu sobiv (tahhükardia, beeta-adrenoblokaatori kasutamine) või 2) on toimelt ebapiisav.

Esimesel juhul piisaks juba kõneks olnud võrdlusandmetest (paremus) standardraviga ja *non-*

inferiority andmetest võrreldes milriiniga. Teisel juhul farmakoloogiline alternatiiv milriiniga/levosimendaanile puudub ning kõneks tuleksid muud interventsioonid (ekstrakorparaalne venoarteriaalne membraanoksügenisatsioon, vatsakest abistav seade, kaasajal harvem intraaortaalne kontrapulsatsioon jm).

Kõige vähem huvitavad tunduvad võrdlusandmed dobutamiiniga, sest ilmselt ei tule kliiniliselt ette olukorda, kus mõlemad oleksid sobivad ja arst sooviks esimesena levosimendaani määrata.

Ehk oleks kohane võtta aluseks parimad/suurimad üksikuuringud, mis on tehtud just kõnealusel patsientuuril, ning lisaks üles otsida viimased meta-analüüsid vähemalt kahekümne viiest, mis on tehtud (5, 6, 7).

2. Mis tulemusnäitajaid vaadata?

Ka siin võib olla kasutamiskohast tulenevaid erinevusi (post-operatiivne ravi vs kroonilise SP dekompenatsioon vs äge SP). Kui postoperatiivses ravis võib olla kohane hinnata ülilühiajalisi tulemusnäitajaid, siis kroonilise SP dekompenatsiooni puhul tundub huvitavam keskpikk perspektiiv, nt kordushospitaliseerimised, ÄSP puhul haiguse süvenemine sama hospitaliseerimise kestel pärast esialgset stabiliseerumist jne.

Üldiselt on ÄSPS uuringuis aktsepteeritud suremuse hindamine lühiajalises perspektiivis (30 p), tulemusnäitajatena veel taashospitaliseerimine, haiglaravi kestus, südamepuudulikkuse taasägenemine pärast esmast stabiliseerumist ent enne väljakirjutamist. Sümptomaatilistest tulemustest hinnatakse düspnoed, üldist kliinilist seisundit patsiendi ja/või arsti hinnangul. Surrogaatnäitajatest kirjeldatakse hemodünaamilisi parameetreid, kehakaalu dünaamikat, neerufunktsiooni näitajaid, natriureetilisi peptiide, ent nende puhul ei ole korrelatsioon kliiniliselt oluliste muutustega (suremus, hospitaliseerimine) tõestatud.

Mebazaa 2007 uuring hindas toimet keskpikale elulemusele mõistlikul hulgal patsientidel ja näitas, et 180 päeva suremus oli levosimendaani ja dobutamiini rühmades ligikaudu võrdne, tõenäosuste erinevus levosimendaani kasuks 2%, 95% UV -3%...7%, st levosimendaani olulise halvemuse võib üsna kindlalt välistada. Pole päris kindel, et 180 päeva suremus on paaripäevase ägeda faasi ravimite hindamiseks kõige parem ajaperspektiiv – oleks tore, kui efekt sellele on olemas, ent patsientide suremuse kõikvõimalikud konkureerivad põhjused lahjendavad ravimi efekti, isegi kui see olemas on. Seda illustreerib ka *post-hoc* suremuse analüüs 5, 14 ja 90 päeva lõikes, kus erinevus üha kahaneb. Selles uuringus ei olnud aga ka 31 päeva suremuses, mis oleks kohane tulemusnäitaja, olulist erinevust ravimite vahel.

Delaney 2008 meta-analüüs käsitleb 19 mõõduka kvaliteediga uuringut kokku 3650 patsiendil. Omapärasel kombel ei erinenud levosimendaani toime suremusele platseebost (kuigi esines tubli trend levosimendaani paremus suunas, OR 95% UV oli 0,62...1,10, N=1578), ent oli parem dobutamiinist (OR 0,75, 95% UV 0,61...0,92). Positiivse poole pealt – kui taustal on mure positiivse inotroopse toimega ravimite võimaliku suremust suurendava efekti pärast, siis platseebovõrdlus lubab levosimendaani (aga mitte dobutamiini) olulise negatiivse toime välistada.

Uuringu summaarsete andmete põhise metaanalüüsi puuduseks levosimendaani puhul (võrreldes individuaalsete patsientide põhise, mida ei ole tehtud) on võimetus teha alarühmaanalüüsi, kõige olulisem võiks olla võrrelda väga madala algse art. rõhuga patsiente pisut kõrgema (nt >100 mmHg) süstoolse rõhuga patsientidega, ent ka võimalus vaadata etioloogilisi gruppe eraldi. Selles metaanalüüsis oli levosimendaani ja platseebo võrdluses vähem patsiente kui ühes tavalises kaasaegses kardioloogilises randomiseeritud uuringus, seega sel võis lihtsalt puududa piisav võimsus efekti näitamiseks.

Landoni 2012 meta-analüüs käsitleb 45 randomiseeritud kliinilist uuringut kokku 5480 patsiendil, seega kaasab rohkem uuringuid kui eelmine, sh kõiki levosimendaaniga tehtud suuri randomiseeritud uuringuid. Summaarne hinnang levosimendaani toimele: üldsuremus 17,4%

versus 23,3% võrdlusrühmas, RR 0,80, 95% UV 0,72...0,89. Sarnaselt eelviidatud metaanalüüsiga oli toime väiksem võrreldes platseeboga ning suurem võrreldes dobutamiiniga ning - uue infona - suurem kardiokirurgilistel patsientidel (RR 0,52, 17 uuringut) kui kardioloogilistel patsientidel (0,75, 23 uuringut). Kõikides alarühmades kirjeldatud erinevused võrdlusraviga olid siiski statistiliselt olulised ning absoluutne efekt suurem kardioloogilistel patsientidel (kuna üldsures seal oli võrdlusrühmas oluliselt kõrgem). Tulemus näis olevat parem ravimi kasutamisel ilma algse booluseta infusioonina (nagu seda praegu valdavalt ka tehakse). Analüüs näitas ka lühemat haiglaravi kestust levosimendaaniga, peamiselt üldkardioloogilistel patsientidel.

Kaasatud uuringutest 62 näitasid levosimendaani soodsat toimete elulemusele ning 13 olid neutraalsed – autorite arvates viitab see andmete suhtelisele ühtlusele, millega võib nõus olla.

Packer 2005 uuring hindas levosimendaani toimet 2, 3 ja 5 päeva ajaraamis, võttes aluseks patsiendi ja arsti globaalse hinnangu kliinilise seisundi muutusele (märkimisväärselt, mõõdukalt või veidi paranenud, muutuseta, märkimisväärselt, mõõdukalt või veidi halvem). Levosimendaanil leiti esmasele tulemusnäitajale olevat soodne toime, samuti oli haiglaravi pikkus lühem. Uuringus ilmsel kõrgem suremus levosimendaani rühmas, ent seda toimet käsitleb kõikide olemasolevate andmete alusel *Landoni 2012* meta-analüüs.

Parissis 2007 on pisike uuring, kus hinnati levosimendaani toimet patsientide elukvaliteedile, füüsilisele võimekusele ja emotsionaalsele stressile ja leiti see soodne olevat. Ka haiglaravi kestus oli levosimendaani rühmas lühem, ent uuring oli väga väike ning haiglaravi kestust käsitles ka *Landoni 2012* meta-analüüs.

Viimased publitseeritud meta-analüüsid (7, 8, 9) kinnitavad *Landoni 2012* järeldusi ning efekti suurust suuremusele. Efekt haiglaravi kestusele tundub olevat pisut tagasihoidlikum kui taotlejad oma majanduslikus põhjenduses on välja toonud (vt nt taotleja esitatud publitseeritud majandusanalüüsi, 10).

2.2. ravijuhiste järgi;

Taotlejad viitavad järgmistele juhenditele:

Euroopa Kardioloogide Seltsi Ägeda Südamepuudulikkuse ravijuhis, 2016

Ägeda südamepuudulikkuse diagnoosimise ja ravi Eesti juhend, 2007

Hinnang:

ESC 2012 ravijuhend annab inotroopide kasutamiseks hüpotensiooni, hüpoperfusiooni ja šoki korral IIa soovitusel ning eraldi levosimendaani kasutamiseks beeta-adrenoblokaatori efekti antagoniseerimiseks IIb soovitusel.

ESC 2016 juhendi avaldamata versioon annab IIb soovitusel mõlemal juhul, tõendus põhise tasemega C.

ACCF/AHA juhend soovitab inotroopide

– lühiajalist intravenoosset manustamist

- kardiogeense šoki korral definitiivse teraapiani (soovitusel klass I, tõendus C),
- sillana transplantatsiooni või vatsakest toetava seadmeni standardravile refraktaarse SP patsientidel (IIa, B),
- organiperfusiooni säilitamiseks oluliselt langenud süstoolse funktsiooniga patsientidel, kel madal vererõhk (IIb, B) ning

- pikaajalist inotroopset ravi selekteeritud patsientide palliatiivses sümptomaatilises ravis (IIb, B).

Muudel juhtudel soovib juhend inotroopset ravimit mitte kasutada (III, B). Levosimendaani juhend ei maini.

Eesti juhend on vananenud ja koostatud enne paljude levosimendaaniga tehtud uuringute ning meta-analüüside publitseerimist.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

On taotluses üldiselt adekvaatselt kirjeldatud.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

On taotluses üldiselt adekvaatselt kirjeldatud. Olulised on hüpotensioon, hüpokalieemia, rütmihäired, nendega tullakse toime tavalise ravitöö käigus.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Taotleja on pakkunud järgmisi piiranguid:

1. kasutamine piirkondlikus haiglas
2. kasutamine koos 3. astme intensiivravi teenusega
3. kasutamise tingimuseks on kardioloogist ja anesthesioloogist koosneva konsiiliumi otsus

Hinnang:

Igasuguse piirangu eesmärk on, et ravimit kasutaksid targad inimesed õiges kohas. Samal ajal on oluline, et ei tekiks põhjendamatu ebavõrdsust samas seisundis patsientide vahel tulenevalt teenuse füüsilisest kättesaadavusest.

1. Piirkondlikud haiglad – kui on eesmärgiks, et kõik raske ägedalt dekomenseerunud südamepuudulikkusega patsiendid viiakse üle nendesse haiglatesse, on piirang mõisteta. Praegu on kaheldav, kas see nii on ja kas piirkondlikel haiglatel on jõudu kõik need haiged vastu võtta. Vähemalt Pärnu, Ida-Viru ja Ida-Tallinna Keskhaigla tegelevad samuti nende ravimisega, konsulteerides vajadusel piirkondlike haiglatega. Kardiokirurgia patsiendid on tõesti vaid piirkondlikes haiglates.
2. Levosimendaani kasutamine ei nõua põhimõtteliselt 3. astme intensiivravi tingimusi – oluline on ÄSPS ravimise ja levosimendaani kasutamise kogemusega arsti olemasolu, arteriaalse rõhu ning EKG pidev jälgimine ning vasopressorse ja antiarütmilise ravi valmisolek. Sedasorti tegevus toimub piirkondlike haiglate kardioloogiliste haigete intensiivjälgimiseks mõeldud palatites iga päev.
3. Interdistsiplinaarse konsiiliumi vajalikkus on kaheldav. Kindlasti on nii anesthesioloogid kui kardioloogid võimelised omakeskis otsustama, kas ÄSPS patsient on ravirefraktaarne või mitte ning kas ta kuulub intensiivsele ravile või palliatsioonile. Seega ei peaks nõudma erialadevahelise konsiiliumi otsust.

Kuigi Eestis ei ole kombeks sõnastada mõistlikke piiranguid, siis ravikogemusest lähtudes tunduks patsientide ohutu ja tõhusa ravi tagamiseks kohane ravimi kasutamine

- piirkondlikes haiglates kolmest ÄSPS ravimise suure kogemusega arstist koosneva konsiiliumi otsusel (ilma 3. astme intensiivravi ja interdistsiplinaarse konsiiliumi nõudeta) ning

- keskhaiglates 3. astme intensiivravi tingimustes interdistsiplinaarse konsiiliumi otsusel (sh vähemalt 1 kardioloog ja 1 anestezioloog).

Piirangud peaksid kandma meditsiinilist sisu, lähtuma patsientide ohutusest ja arstiabi ratsionaalsest korraldusest (ning võimalusel mitte püüdlema poliitilise korrektsuse poole).

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

On taotluses üldiselt adekvaatselt kirjeldatud.

4. Tõendus põhisisu Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

On taotluses üldiselt adekvaatselt kirjeldatud, vt ka ülalpool.

Kohalikku ravijuhendit kindlasti vaja ei ole.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Ei ole taotluses kirjeldatud ja seda ongi keeruline teha.

Korralikke publitseeritud uurimusi ei õnnestunud taotlust hinnates leida, konverentsiteeside ja muude allikate andmeil tundub ravim olevat üsna laialt kasutuses nii kardiokirurgilistel kui üldkardioloogilistel patsientidel, peamiselt väljaspool Ameerika Ühendriike ning reeglina patsientidel, kelle süstoolne puudulikus on muudele inotroopidele ja/või mehhaanilisele toetusele resistentne.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

On taotluses üldiselt adekvaatselt esitatud. Tegemist on kontrollitud kiirusega intravenoosse infusiooniga intensiivjälgimise tingimustes.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Kuna korralikud epidemioloogilised andmed Eesti kohta puuduvad, siis on taotlejate hinnang sama hea kui iga teine. 2015. aastal müüdi Eestis kokku 72 pakendit ja 2014. aastal 50 pakendit (infusioonilahuse kontsentratsioon 2,5mg/ml 5ml N1) levosimendaani.

Kui rakendada pakutud piirangut, siis võib pt arv tõesti 50 olla. Kui lubada ravida kõiki näidustusele vastavaid haigeid, ka neid, kel pole õnne piirkondliku haigla 3. astme intensiivraviosakonda ravile sattuda, on arv ilmselt veidi suurem.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

On taotluses üldiselt adekvaatselt kirjeldatud (mõju puudub). Ravi näidustuse üle otsustamine ongi selle teenuse puhul väga patsiendi individuaalsetest omadustest lähtuv. Häid standardiseeritud prognostilisi markereid, mis näitaks, kellel ravi eriti tõhus või ohutu on, ei ole.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

On taotluses üldiselt adekvaatselt kirjeldatud, lähtudes pakutud piiranguist. Vt ka punkt 2.5.

Ravitulemuste mõttes on oluline piisav kogemus sedasorti patsientide jälgimisel ja ravimisel, mitte niivõrd 3. astme intensiivravi nõue (see iseenesest ei taga suurt ÄSPS haigete ravimise kogemust).

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

On taotluses üldiselt adekvaatselt kirjeldatud.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

On taotluses üldiselt adekvaatselt kirjeldatud.

12. Kokkuvõte

	Vastus
Teenuse nimetus	Levosimendaan 12,5 mg
Ettepaneku esitaja	Eesti Kardioloogide Selts, Eesti Anestesioloogide Selts
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Levosimendaan tundub olevat ainus ägeda südamepuudulikkuse sündroomide puhul kasutatav ravim, mille puhul saab välistada negatiivse toime elulemusele ning loota pigem positiivset toimet nii elulemusele (RR 0,8) kui haiglaravi kestusele (-1...2 ravipäeva). Aluseks on suure hulga mõõduka kvaliteedi ja suurusega kliiniliste uuringute meta-analüüsid – tõenduspõhisuse tase A/B.
Senine praktika Eestis	Viimases hädas ning ressursi olemasolul kasutatakse ravimit ravipäeva hinna vahenditest. Muul juhul kasutatakse dobutamiini, ka milriinoni.
Vajadus	Vajadus on olemas, eelkõige patsientidel, kellel dobutamiin ei sobi ning dobutamiini/milriinoni toime ei ole piisav. Tõenduspõhisusest lähtudes ei ole meditsiinilist põhjust teisi inotroope ravivalikutes levosimendaani ette asetada.
Muud asjaolud	Ravimi uus võimalik kasutusvaldkond on regulaarne ambulatoorne/päevaravipõhine manustamine raske kroonilise südamepuudulikkusega patsientidele, uuringuid sel alal lisandub (11). 2016. alguse seisuga oli levosimendaaniga käimas mitmeid kliinilisi uuringuid erinevail näidustustel kokku umbes 2500 patsiendil. Ei ole oodata, et need vääraks senist hinnangut ravimi elulemustoimele või haiglaravi kestuse muutusele.
Kohaldamise tingimuste lisamine	-

13. Kasutatud kirjandus

1. Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008;29:2388–2442.
2. McMurray JC et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012;33:1787–1847.

3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Avaldamata.
4. Yancy CW et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240-327.
5. Gheorghiade M et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005;112:3958–3968.
6. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:557–573.
7. Pollesello P et al. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *International Journal of Cardiology* 2016;209:77–83.
8. Greco T et al. A Bayesian network meta-analysis on the effect of inodilatory agents on mortality. *British Journal of Anaesthesia* 2015;14 (5):746–56.
9. Belletti A et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *British Journal of Anaesthesia* 2015;115(5):656–75.
10. Nieminen et al. Pharmaco-economics of levosimendan in cardiology: A European perspective. *International Journal of Cardiology* 2015;199:337-341.
11. Silveti S et al. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2016;202:138–143
12. Nieminen MS et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart, Lung and Vessels*. 2013; 5(4): 227-245.
13. Bangash MN et al. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(7): 2015–2033.