

LEVOSIMENDAN: UM INODILATADOR EFICAZ NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA GRAVE

Dulce Brito e Hugo Madeira***

* Docente Livre da Faculdade de Medicina de Lisboa; Assistente Hospitalar de Cardiologia

** Professor Associado da Faculdade de Medicina de Lisboa; Chefe de Serviço de Cardiologia

A insuficiência cardíaca (IC) pode ser considerada actualmente a doença maligna mais frequente no Ocidente ¹. A maior longevidade da população obtida pelo tratamento eficaz de muitas situações outrora mortais e a prevenção secundária das doenças cardiovasculares, conduziram ao aumento da prevalência da IC, a qual atinge, pelo menos, 2% da população e é responsável por 3000 a 5000 admissões hospitalares por milhão de habitantes/ano ². No doente com internamento hospitalar devido à síndrome, a mortalidade a curto prazo (12 semanas) é superior a 10% e a mortalidade aos 3 anos pode atingir 60% ^{1,3}.

O conhecimento adquirido nas últimas décadas em relação à complexa fisiopatologia da IC permitiu o desenvolvimento de terapêuticas que modificam o prognóstico da IC crónica por disfunção sistólica ventricular, retardando a progressão da doença e

reduzindo a mortalidade ⁴. Assim, o doente com grave disfunção sistólica vive actualmente mais tempo em IC avançada, compensada em maior ou menor grau. Muitos doentes permanecem cronicamente sintomáticos, com limitação variável da sua actividade diária (profissional e social) apesar de terapêutica médica considerada optimizada. Deste modo, a “história natural” segue o seu curso (embora mais lentamente) e, apesar da terapêutica com antagonistas neuro-hormonais - inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores adrenérgicos-B e antagonistas da aldosterona - associada a terapêutica diurética, vasodilatadora e inotrópica (para melhorar os sintomas de congestão e de baixo débito cardíaco), as situações de descompensação (ou agudização) são frequentes, por vezes de difícil manejo terapêutico e cursam com elevada mortalidade.

Na fase de descompensação o objectivo, a curto prazo, é o do controlo hemodinâmico e sintomático. Adicionalmente, pretende-se também que a terapêutica altere o prognóstico, o número de hospitalizações futuras e a mortalidade. No entanto, embora os fármacos usualmente administrados por via parentérica - diuréticos, vasodilatadores e inotrópicos - alcancem o primeiro objectivo, não têm conseguido modificar o prognóstico. Por sua vez, os agentes inotrópicos classicamente administrados para controlo hemodinâmico da IC grave descompensada e/ou como “ponte” para a transplantação cardíaca na IC refractária, têm-se mostrado pouco eficazes na redução da morbidade podendo, inclusivé, aumentar a mortalidade⁵⁻⁹. Estes fármacos - mais frequentemente agonistas adrenérgicos-B e inibidores da fosfodiesterase - actuam por aumento do cálcio livre intra-celular através da via do AMP cíclico, quer aumentando a produção deste – caso da dobutamina – quer inibindo a sua degradação – caso da milrinona. O aumento do cálcio intra-celular, facilita a contracção do músculo cardíaco, com aumento do volume de ejeção e do débito cardíaco^{10,11}. No entanto, apesar da sua eficácia hemodinâmica na situação “aguda”, têm efeitos potencialmente deletérios que limitam a sua utilização a longo- prazo. Entre esses efeitos, incluem-se a ocorrência de taquifilaxia (tolerância hemodinâmica com perda de eficácia) – efeito observado quando da administração crónica de agonistas adrenérgicos-B¹¹ – o maior consumo de oxigénio pelo miocárdio¹² e efeitos potenciadores de isquémia celular e da arritmogénese, com risco acrescido de morte súbita cardíaca¹¹⁻¹⁴.

A administração de dobutamina

associou-se, em alguns estudos, a maior mortalidade^{5,8,9} tanto a curto (8 semanas) como a longo prazo (6 meses), embora no estudo DICE¹⁵ – pequeno estudo controlado com placebo que incluiu 38 doentes com IC grave estabilizada – se tivesse observado menor número de hospitalizações no grupo tratado com dobutamina (dose baixa do fármaco administrada por períodos de 48 horas por semana) e não tivesse ficado provada a ocorrência de maior mortalidade. Também a administração de milrinona está associada a efeitos nocivos (por exemplo hipotensão) particularmente quando administrada em doses elevadas e, no maior estudo publicado com a administração deste fármaco em doentes hospitalizados com IC grave, não se observou efeito benéfico na morbidade ou na mortalidade⁷.

As limitações inerentes à utilização dos inotrópicos clássicos e a ausência de evidência de um benefício claro em termos de prognóstico, foram o “motor” para o desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas com actividade inotrópica. Urgia também a necessidade duma terapêutica eficaz na presença de bloqueio adrenérgico-B.

LEVOSIMENDAN:

Características

O levosimendan faz parte duma nova classe farmacológica – os sensibilizadores ao cálcio – os quais aumentam a contractilidade miocárdica sem aumentar os níveis de cálcio intra-celular. O fármaco actua aumentando a sensibilidade da troponina C ao cálcio, tornando a contracção mais eficaz¹⁶⁻¹⁸. A sensibilização depende

do cálcio disponível¹⁶⁻¹⁸, pelo que só ocorre em sístole, não perturbando assim a função diastólica^{17,19,20}. A ausência de aumento da concentração de cálcio livre intra-celular, diminui o consumo de oxigénio pelo miocárdio e o potencial efeito arritmogénico, o que constitui uma vantagem em relação ao mecanismo de actuação dos inotrópicos clássicos. O fármaco tem também efeito vasodilatador arteriolar e venoso (“abrindo” os canais de potássio dependentes do ATP no músculo liso vascular)²¹⁻²³. Estes dois efeitos combinados – aumento da contractilidade e vasodilatação – reduzem a pré e a pós-cargas do coração em falência, sendo a maior eficácia funcional cardíaca acompanhada de um melhor aproveitamento energético²⁴⁻²⁷. Adicionalmente, o levosimendan tem um metabolito activo potente – OR-1896 – com semi-vida longa, o qual poderá ser responsável pelo “prolongamento” dos efeitos observados, a longo prazo, quando da administração do fármaco^{3,28}.

Em termos hemodinâmicos, o levosimendan aumenta o débito cardíaco, efeito que tem relação directa com a dose administrada²⁹. Há também aumento dos fluxos hepático e renal, podendo este último contribuir para o aumento da diurese, frequentemente observado (e a que se associa diminuição de peso)^{28,30,30a}. Durante a administração pode ocorrer aumento da frequência cardíaca^{29,31} – possivelmente como resposta reflexa a uma excessiva diminuição das pressões de enchimento ventricular - e aceleração da condução aurículo-ventricular pelo que, em doentes com fibrilhação auricular, o controlo da frequência cardíaca, previamente à administração, é importante. O levosimendan reduz²⁹,

³²⁻³⁴ as resistências vasculares sistémica e pulmonar, bem como a pressão capilar pulmonar, a pressão sistólica pulmonar e a pressão auricular direita. A diminuição das pressões e resistências pulmonares é superior à condicionada pela dobutamina em doentes com IC grave²⁹. Como vasodilatador, o fármaco diminui também a pressão arterial sistémica, não devendo ser administrado em doentes com pressão sistólica inferior a 85 mmHg. O levosimendan tem efeitos anti-isquémicos, demonstrados não só em estudos animais - com redução da isquémia miocárdica e da área de enfarte^{35,36} – mas também em doentes com enfarte de miocárdio tratado com angioplastia primária³⁷. O fármaco parece também exercer efeitos neuro-endócrinos benéficos na IC grave, reduzindo as concentrações plasmáticas de endotelina-1³⁸ e dos peptídeos natriuréticos^{30,30a,39,40}.

Administração

O levosimendan é frequentemente administrado com uma dose de impregnação (*bolus* de 6 a 12 µg/kg durante 10 minutos) – para obtenção mais rápida do efeito – a que se segue perfusão contínua intra-venosa, em doses que variam entre 0,05 a 0,2 µg/kg/min⁴¹. Doses mais elevadas foram já administradas²⁹, mas não são aconselhadas⁴¹. Não se observou perda de eficácia do fármaco, mesmo com infusões prolongadas (até 7 dias de administração contínua)⁴². A concentração plasmática de levosimendan tem relação linear com a dose administrada. O fármaco liga-se à albumina plasmática⁴¹, é completamente metabolizado e é eliminado na

urina e fezes, tendo semi-vida plasmática de cerca de 1 hora. No entanto, cerca de 5% do fármaco é acetilado no metabolito activo – OR-1896 – o qual tem um perfil farmacológico idêntico ao do levosimendan. A concentração máxima de O-1896 ocorre 24 a 48 horas após cessar a administração de levosimendan, tendo uma semi-vida de eliminação de cerca de 80 horas. Assim, os efeitos farmacológicos e hemodinâmicos do levosimendan podem persistir vários dias após a interrupção da sua administração^{28,30,30a,42}.

Os efeitos benéficos – hemodinâmicos e clínicos – resultantes da administração de levosimendan^{29,31,34,43}, bem como o seu impacto no prognóstico^{34,43}, foram avaliados em vários estudos de intervenção terapêutica, em doentes com IC. Quando administrado nas doses recomendadas, verificou-se, como anteriormente descrito, um aumento do débito cardíaco (por aumento do volume de ejeção e da frequência cardíaca), uma diminuição da pressão capilar pulmonar e da resistência vascular sistémica e também uma diminuição da pressão arterial.

Os efeitos hemodinâmicos do fármaco observaram-se mesmo com pequenas doses, embora de forma proporcional à dose administrada. A informação mais completa, existente presentemente relativamente ao perfil de segurança do levosimendan e aos seus efeitos na morbidade e na mortalidade, derivou principalmente dos resultados dos estudos LIDO³⁴ e RUSSLAND⁴³.

No estudo LIDO, compararam-se os efeitos da administração de levosimendan (perfusão durante 24 horas) com os da dobutamina, em

doentes com IC crónica grave agudizada. Os resultados foram favoráveis ao levosimendan, o qual demonstrou maior efeito hemodinâmico e maior melhoria sintomática. Adicionalmente, enquanto que os efeitos da dobutamina se mostraram atenuados nos doentes tratados com bloqueadores adrenérgicos-B, tal não sucedeu com o levosimendan. Por fim, foi observado um maior benefício na morbidade (definido como agravamento da IC com necessidade de hospitalização) e na mortalidade, tanto após um mês como após seis meses.

No estudo RUSSLAND, ensaio clínico aleatorizado duplamente cego contra placebo, em doentes com IC grave após enfarte agudo de miocárdio, a administração (durante 6 horas) de levosimendan (em 4 regimes de dosagem diferentes) mostrou estar-se perante um fármaco seguro, que não aumenta o risco de hipotensão ou de isquémia, excepto com a administração das doses mais elevadas (*bolus* de 24 µg/kg, seguido de infusão a 0,4 µg/kg/min), doses essas que ultrapassam o que está recomendado^{41,44}. A mortalidade ou a ocorrência de agravamento de IC, às 24 horas, foi significativamente menor nos doentes tratados com levosimendan do que no grupo placebo, tal como a mortalidade aos 14 dias e aos 6 meses. Importante foi a constatação de que a redução na mortalidade mostrou ser independente da dose de fármaco administrada.

Os dados disponíveis até ao presente, favorecem pois a escolha do levosimendan quando, no doente com IC descompensada, se considera necessária a administração de um agente inotrópico por via intra-venosa, respeitando-se, naturalmente, as contra-indicações ao uso do fármaco,

como sejam a existência de hipotensão ou de taquicardia não-controlada.

EXPERIÊNCIA PESSOAL

A nossa experiência com a administração de levosimendan é também favorável. Em 27 doentes com IC crónica grave (classes III-IV ou IV da NYHA), por disfunção sistólica ventricular esquerda – fracção de ejeção inferior a 35% - secundária a miocardiopatia dilatada idiopática ou isquémica e com sintomas de congestão e/ou baixo débito cardíaco, o fármaco foi administrado durante 24 horas num regime protocolado (*bolus* de 6 µg/kg durante 10 minutos, seguindo-se perfusão intra-venosa a 0,1 µg/kg/minuto). Todos os doentes estavam sob terapêutica considerada máxima, por via oral, a qual não incluía bloqueador adrenérgico-B (não tolerado, por hipotensão). Foi efectuada avaliação clínica, hemodinâmica (não-invasiva) – cálculo do débito e do índice cardíaco por ecocardiografia – e hormonal (determinação da concentração plasmática do fragmento terminal do peptídeo natriurético de tipo B (NT-pro-BNP), previamente à administração do fármaco e repetida às 24 horas – imediatamente após perfusão - às 96 horas e ao 10º dia.

Resultados parciais, descrevendo a nossa experiência, foram já apresentados^{30,30a}. Os resultados que posteriormente temos vindo a obter com a administração do fármaco, empregando a mesma metodologia, são sobreponíveis. Às 24 horas e prolongando-se ou acentuando-se às 96 horas, verificámos melhoria clínica (com redução da classe funcional), hemodinâmica (com aumento signifi-

cativo do débito e do índice cardíacos) e hormonal (com diminuição significativa dos valores de NT-pro-BNP). Estes efeitos foram observados em todos os doentes com uma excepção - um doente em quem os valores de NT-pro-BNP se mantiveram elevados numa forma persistente e que faleceu durante o internamento. Nos restantes, verificou-se a existência de correlação inversa, significativa, entre os valores de NT-pro-BNP e os valores do débito e do índice cardíacos, às 24 e às 96 horas após a administração, correlação que objectivou a melhoria clínica e hemodinâmica. A terapêutica com bloqueador adrenérgico-B foi reintroduzida nos 26 doentes e continuada, em doses progressivas (numa forma individualizada) após a alta hospitalar. O levosimendan foi bem tolerado, não tendo havido variações significativas da frequência cardíaca ou da pressão arterial sistémica, excepto em um doente, em quem o aparecimento de hipotensão motivou a redução da dose administrada para 50% (mas sem necessidade de interrupção da perfusão). Quatro doentes necessitaram da administração de potássio por via intra-venosa, pela ocorrência de hipocaliémia ligeira. De facto, estão descritas reduções na concentração de potássio sérico com a administração do fármaco, possivelmente reflectindo a activação do sistema nervoso simpático^{31,41}. Não se verificaram, no entanto, outros efeitos adversos, nomeadamente arritmias. Durante a administração observou-se, na maior parte dos doentes, diurese importante e perda de peso (entre 1 a 3 kg às 24 horas). Este efeito, possivelmente, contribuiu para a melhoria hemodinâmica observada. À excepção do doente que faleceu – e no qual não

tinha havido evidência de melhoria clínica, hemodinâmica ou hormonal – em nenhum outro doente foi necessária a administração de diuréticos por via intra-venosa.

Ao 10º dia após infusão de levosimendan, a melhoria clínica persistia nos 26 doentes. Contudo, embora em 8 doentes se evidenciasse ainda uma redução adicional dos níveis plasmáticos de NT-pro-BNP e a persistência do aumento do débito e índice cardíacos (em relação aos valores encontrados às 96 horas), nos restantes observou-se uma tendência para a re-aproximação aos valores prévios à administração.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Várias das conclusões da nossa observação estão de acordo com as experiências descritas na literatura.

O fármaco é bem tolerado e seguro, quando administrado nas doses recomendadas e respeitando, obviamente, as contra-indicações à sua utilização.

O levosimendan confere melhoria hemodinâmica, avaliada, na nossa experiência, numa forma não-invasiva, quer por ecocardiografia – evidenciando-se aumento do débito e índice cardíacos - quer pela determinação plasmática dos níveis de NT-pro-BNP. A melhoria clínica ou hemodinâmica associada à administração de levosimendan já foi avaliada pelo doseamento plasmático do peptídeo natriurético de tipo-B^{30,30a,39,40}. No entanto, a demonstração desse benefício também pela determinação não-invasiva do débito e índice cardíacos não o havia sido antes da nossa experiência^{30,30a}.

A administração do fármaco du-

rante 24 horas associou-se a benefício prolongado, objectivado às 96 horas por parâmetros hemodinâmicos e hormonais. No entanto, 10 dias após a administração, ainda é possível a persistência dos seus efeitos benéficos. Sabe-se que as concentrações máximas do metabolito activo são atingidas cerca de 24 horas após interrupção da perfusão de levosimendan mas que concentrações terapêuticas ainda são detectáveis 2 semanas após a interrupção da perfusão^{3,42}.

O benefício hemodinâmico prolongado é uma “mais-valia” do fármaco, particularmente por dois motivos.

Em primeiro lugar porque permite a (re)introdução de terapêutica com bloqueador adrenérgico-B, como sugerido por Erhardt⁴⁵ e comprovado na nossa experiência^{30,30a}. O aumento progressivo da dose de bloqueador adrenérgico-B foi continuado durante o seguimento em ambulatório, até à dose considerada “ideal” para cada doente. Durante um período médio de $194,6 \pm 167,9$ (20-600) dias (após a alta hospitalar) não foi necessária a interrupção dessa terapêutica em nenhum dos doentes vivos (faleceram, no mesmo período, 4 doentes por morte súbita cardíaca).

Em segundo lugar, a duração prolongada do benefício hemodinâmico subsequente à administração numa infusão de levosimendan durante 24 horas, sugere que o fármaco pode ser o inotrópico “ideal” para terapêutica intra-venosa intermitente, particularmente nos doentes muito sintomáticos^{45,46}. Na nossa casuística, 4 doentes foram reinternados para nova administração de levosimendan, na sequência de agravamento sintomático (cansaço para esforços mínimos), após um período de seguimento médio de

360±164,3 (240-600) dias. Constatamos novamente a ocorrência de melhoria clínica e hemodinâmica (com diminuição dos níveis plasmáticos de NT-pro-BNP e aumento do débito e índice cardíacos, às 24 e 96 horas após administração, em comparação com os valores basais) embora a melhoria não fosse tão evidente como ocorrera quando da primeira administração do fármaco. Este é um facto compreensível atendendo à deterioração progressiva dos doentes com IC. No entanto, é de realçar que durante o período de tempo que decorreu entre as duas administrações do fármaco, nenhum doente teve necessidade de ser reinternado por descompensação de IC. Um mês após a segunda administração, o doente com maior tempo de seguimento foi submetido a transplantação cardíaca com sucesso.

Dois grandes estudos multicêntricos, aleatorizados e controlados com placebo -estudo REVIVE- ou com fármaco-activo (dobutamina) – estudo SURVIVE - estão em curso, pretendendo definir duma forma conclusiva, os efeitos do levosimendan na morbilidade e na mortalidade dos doentes com IC muito grave³. A administração intermitente do fármaco nos doentes com IC crónica grave é também uma vertente importante a explorar. Entretanto, os dados disponíveis permitem afirmar que o levosimendan possivelmente será mais do que uma alternativa aos clássicos agentes inotrópicos. Será o inotrópico de escolha no doente com IC grave em descompensação.

REFERÊNCIAS

- 1- Cleland JGF, Gemmel I, Khand A et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail.* 1999; 1:229-41
- 2- Cleland JGF, Khand A, Clark AC. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22 (8):623-26
- 3- Cleland JGF, Nikitin N, McGowan J. Levosimendan: first in a new class of inodilator for acute and chronic severe heart failure. *Expert Rev Cardiovasc. Ther* 2004; 2(1): 9-19
- 4- Wu AH, Cody RJ. Medical and surgical treatment of chronic heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2003; 28(3):229-60
- 5- Dies F, Krell MJ, Whitlow P et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986; 74 (Suppl 2):II-38
- 6- Levine BS. Intermittent positive inotrope infusion in the management of end-stage low-output heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2000;14:76-93
- 7- Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al, for the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (Optime-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbations of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-7
- 8- 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
- 9- Capomolla S, Febo O, Opasich C et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *Eur J Heart Fail* 2001;3: 601-610
- 10- Holroyde MJ, Robertson SP, Johnson JD, Solaro RJ, Potter JD. The calcium and magnesium binding sites on cardiac troponin and their role in the regulation of myofibrillar adenosine triphosphatase. *J Biol Chem* 1980; 255: 11688-93
- 11- Packer M, Leier CV. Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with

- positive inotropic actions. *Circulation* 1987; 75 (Suppl IV): IV-55-63
- 12- Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss HW, et al. Myocardial energetics in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 80: 51-64
- 13- Lee JC, Downing SE. Cyclic AMP and the pathogenesis of myocardial injury. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1980; 27: 305-18
- 14- Podzuweit T, Lubbe WF, Opie LH. Cyclic adenosine monophosphate, ventricular fibrillation and antiarrhythmic drugs. *Lancet* 1976; 1: 341-2
- 15- Oliva F, Latini R, Politi A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *Am Heart J* 1999; 138: 247-53
- 16- Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, et al. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:1859-66
- 17- 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
- 18- Sorsa T, Heikkinen S, Abbot MB, et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J Biol Chem* 2001; 276: 9337-43
- 19- Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, et al. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98:2141-47
- 20- Pagel PS, Harkin CP, Hettrick DA, Warltier DC. Levosimendan (OR-1259), a myofilament calcium sensitizer, enhances myocardial contractility but does not alter isovolumic relaxation in conscious and anaesthetized dogs. *Anesthesiology* 1994; 81:974-87
- 21- Bowman P, Haikala H, Paul RJ. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:316-25
- 22- Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 367-74
- 23- Pataricza J, Hohn J, Petri A, et al. Comparison of the vasorelaxing effect of cromakalim and the new inodilator, levosimendan, in human isolated portal vein. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52:213-17
- 24- Todaka K, Wang J, Yi GH, et al. Effects of levosimendan on myocardial contractility and oxygen consumption. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279:120-27
- 25- Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, et al. Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: a noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 559-67
- 26- Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 522-31
- 27- Greenberg B, Borghi C, Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitizer, levosimendan?. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 13-21
- 28- Kivikko M, Anttila S, Eha J et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24 h continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40:465-71
- 29- 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
- 30- Brito D, Sargento L, Pedro MM e al. Avaliação não-invasiva do efeito a curto prazo do Levosimendan, na insuficiência cardíaca crônica grave. *Rev Port Cardiol* 2003; 22 (Supl III): 60
- 30a- Brito D, Sargento L, Marques P, et al. Non-invasive assessment of short term effect of levosimendan in severe chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 3 (Abstr Suppl):117
- 31- Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2222-27
- 32- Lilleberg J, Sundberg S, Nieminen MS. Dose-range study of a new calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Suppl 1): 63-9
- 33- Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, et al.

- Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998; 19:660-8
- 34- Follath F, Cleland JGF, Just H et al. For the Steering Committee and Investigators of the LIDO study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360 (9328):196-202
- 35- Rump AFE, Acar D, Rösen R, et al. Functional and antiischaemic effects of the phosphodiesterase inhibitor levosimendan in isolated rabbit hearts. *Pharmacol Toxicol* 1994; 74:244-8
- 36- Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, et al. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K_{ATP} channels. *Anesth Analg* 2000; 90:5-11
- 37- Sonntag S, Opitz C, Wellnhofer E et al. Effects of the calcium sensitizer levosimendan on stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2000; 21 (Abstr Suppl):40
- 38- Nicklas JM, Monsur JC, Bleske BE. Effects of intravenous levosimendan on plasma neurohormone levels in patients with heart failure: relation to hemodynamic response. *Am J Cardiol* 1999; 83 (12B):I12-I15
- 39- Franco F, Gonçalves F, Castro G et al. Clinical improvement with levosimendan in patients with decompensated advanced heart failure. *Eur J Heart Failure* 2003; (Abstr Suppl 1): 167
- 40- McLean AS, Huang SJ, Tang B, Nalos M. Levosimendan benefits critically ill patients with decompensated heart failure assessed with plasma B-type natriuretic peptide (BNP) and left ventricular ejection fraction (LVEF). *Crit Care* 2003; 7 (Suppl 2):S28
- 41- Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-27
- 42- Kivikko M, Antila S Eha J et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:43-51
- 43- Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAND). *Eur Heart J* 2002; 23:1422-32
- 44- Orion Corporation. SINDAX (levosimendan): written summary to the clinical documentation. Espoo, Finland: Orion Corporation, 2000 (Data on file)
- 45- Erhardt LR. Is calcium sensitization the best strategy to improve myocardial contractility in acute heart failure? *Ital Heart J* 2003; 4 (Suppl 2):27S-33S
- 46- Cleland JGF, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17:257-65