



## Levosimendan – Está a Evidência a Favor ou Contra?

Alexandre Pinto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Assistente Hospitalar, Serviço de Cuidados Intensivos 1 - Unidade Intermédia Médico-Cirúrgica – CHP-HSA

Autor correspondente: Largo Prof. Abel Salazar 5/N 4099-001 Porto | alexandrepinto@sapo.pt

### ABSTRACT

**Introduction** . Acute heart failure (AHF) is a clinical entity with a non despicable morbimortality and, as opposite to chronic heart failure, only recently has been a target of a more accurate investigation. Inotropic support may be a therapeutic approach in AHF. Levosimendan is a drug which induces its therapeutic effect by sensitizing calcium channels and inducing vasodilatation of the arterial and venous beds.

**Material and Methods** . Literature review using Medline/ Pubmed search, concerning AHF, inotropic intervention and levosimendan.

**Results / Discussion** . Seven major studies using levosimendan in AHF were reviewed: LIDO, RUSLAN, CASINO, REVIVE-I and II, SURVIVE and PORTLAND. Some of them favor the use of levosimendan in this setting, referring a lower mortality rate with its use when compared to dobutamine or placebo (LIDO, RUSLAN, CASINO), while others (REVIVE and SURVIVE) didn't showed this benefit in survival. Different patient selection and levosimendan charge and maintenance doses may be implied in the aforementioned results.

**Conclusions** . In spite of being a drug to be considered when inotropic treatment for AHF is indicated, it is not recommended to all the situations. It seems that levosimendan is best tolerated and has the best results in those patients with acute on chronic heart failure, without hypotension, non depleted of intravascular volume and under beta-blocker.

**Keywords** . Acute heart failure; inotropic support; levosimendan

### RESUMO

**Introdução** . A insuficiência cardíaca aguda (ICA) é uma entidade clínica com morbimortalidade não desprezível e que, ao contrário da insuficiência cardíaca crónica só recentemente tem sido alvo de investigação mais acurada. O suporte inotrópico pode ser uma opção terapêutica na abordagem da ICA. O levosimendan é um fármaco sensibilizador dos canais de cálcio e vasodilatador do leito arterial e venoso.

**Material e Métodos** . Revisão da literatura usando a Medline/ Pubmed como motores de busca, relativamente a ICA, suporte inotrópico e levosimendan.

**Resultados / Discussão** . Sete grandes estudos reportam a utilização do levosimendan na ICA: LIDO, RUSLAN, CASINO, REVIVE-I e II, SURVIVE e PORTLAND. Alguns deles favorecem a utilização do levosimendan neste contexto, referindo uma diminuição da taxa de mortalidade quando comparada com a dobutamina ou placebo (LIDO, RUSLAN, CASINO), enquanto que outros (REVIVE e SURVIVE) não mostraram este benefício na sobrevida. O modo como os doentes foram selecionados e as doses de carga e de manutenção utilizadas podem ter tido implicação nos resultados supracitados.

**Conclusões** . Apesar de ser um fármaco a considerar quando o tratamento inotrópico na ICA está indicado, não é recomendado em todas as situações. Parece que o levosimendan é melhor tolerado e tem os melhores resultados naqueles doentes com insuficiência cardíaca crónica agudizada, sem hipotensão, não depletados de volume intravascular e sob beta-bloqueador.

**Palavras-chave** . Insuficiência cardíaca aguda; suporte inotrópico; levosimendan

## INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) é uma das causas maior de morbidade e mortalidade cardiovascular. Após o primeiro episódio de ICA, 45% dos doentes são readmitidos em ambiente hospitalar, durante o primeiro ano de seguimento, pelo menos uma vez, sendo a mortalidade elevada atingindo os 40%.<sup>[1]</sup>

O debruçar sobre a investigação clínica no campo da ICA é relativamente recente. Ao contrário do que acontece na Insuficiência Cardíaca Crónica, a evidência científica não é extensa no que diz respeito ao suporte terapêutico. Sublinhe-se que as primeiras *guidelines* para o manuseio da ICA foram publicadas em 2005.<sup>[1]</sup>

Os fármacos inotrópicos constituem uma das opções terapêuticas para o tratamento da ICA devido a disfunção sistólica, com hipoperfusão periférica, com ou sem congestão pulmonar, nas situações não respondedoras à terapêutica vasodilatadora e diurética endovenosas. Esta indicação é uma recomendação nível IIa com nível de evidência C1.<sup>[1]</sup>

## PRINCÍPIOS DE ACÇÃO

A sensibilização dos canais de cálcio dos miócitos e a dilatação arterial e venosa mediada pela abertura dos canais de potássio sensíveis à adenosina trifosfato (ATP) na camada muscular dos vasos, estão entre as principais acções do Levosimendan em concentração terapêutica.<sup>[2]</sup> A essência da sensibilização do cálcio pelo levosimendan baseia-se na alteração qualitativa na interação entre as proteínas contrácteis actina e miosina. O levosimendan proporciona a ligação dependente do cálcio ao domínio aminoterminal da troponina C, exibindo maior afinidade quando a concentração de cálcio está alta e menor afinidade quando a concentração de cálcio está baixa.<sup>[2]</sup> Ao estabilizar o complexo cálcio-troponina C, o levosimendan inibe o efeito da troponina I e prolonga a formação de pontes cruzadas entre os filamentos de actina e miosina, com conseqüente aumento da força contráctil.<sup>[2,3,4]</sup> O complexo levosimendan-troponina C dissocia-se quando a concentração de cálcio diminui durante a diástole e, portanto, a contractilidade sistólica é incrementada, sem comprometimento da função diastólica. Ao contrário da enoximona e da milrinona, o levosimendan não inibe a fosfodiesterase tipo IV e, portanto, não conduz à elevação intracelular do cálcio minimizando a cardiotoxicidade disrítmica.<sup>[2,3]</sup>

O levosimendan exerce o seu efeito anti-isquémico e cardioprotector via canais de potássio dependentes do ATP presentes nos cardiomiócitos e nas células do

tecido muscular liso dos territórios arteriais e venosos, resultando em vasodilatação. Consequentemente assiste-se à redução da pré-carga e pós-carga, aumento da perfusão dos leitos coronários e diminuição do consumo de oxigénio.<sup>[2,4]</sup>

## FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO

O levosimendan tem um tempo de semi-vida de 1h. Todavia, o tempo de semi-vida dos seus metabolitos circulantes, nomeadamente o OR-1855 e a sua forma acetilada OR-1896, é de 70 a 80 horas, respectivamente.<sup>[5]</sup>

Ambos os metabolitos atingem a sua concentração máxima 2 dias após perfusão de 24h de levosimendan, sendo que apenas um dos metabolitos (OR-1896) é hemodinamicamente activo, com propriedades similares às do levosimendan. Nesta perspectiva admite-se que o levosimendan possui um efeito hemodinâmico que teoricamente persiste entre 7 a 10 dias após a perfusão.<sup>[2, 5]</sup>

## COMBINAÇÃO COM OUTROS FÁRMACOS

Foi demonstrado que a combinação de levosimendan com dobutamina é segura e eficaz nos doentes com insuficiência cardíaca severa. O uso simultâneo de noradrenalina, para permitir adequada perfusão orgânica é igualmente seguro<sup>[3]</sup> com levosimendan nas situações de pressão arterial sistólica inferior a 90mmHg.<sup>[6,7]</sup>

Embora os beta-bloqueadores diminuam o efeito inotrópico e vasodilatador da dobutamina, tal não foi constatado nos doentes sob levosimendan.<sup>[8,9]</sup>

## ESTUDOS CLÍNICOS

### LIDO (The levosimendan infusion versus dobutamine in severe heart failure)

O estudo LIDO foi um estudo multicêntrico, duplamente cego, randomizado, que foi desenhado para comparar o impacto clínico e hemodinâmico do levosimendan e da dobutamina, nos doentes com insuficiência cardíaca sistólica severa e que envolveu 203 doentes. Foram critérios de inclusão: fracção de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 35%, índice cardíaco <2.5L/min/m<sup>2</sup> e PCWP<15mmHg.

O levosimendan foi administrado em dose de carga de 24µg/Kg durante 10 minutos, seguindo-se perfusão durante 24h a 0.1µg/kg/min, e a dobutamina foi administrada a 5µg/Kg/min.

As doses de perfusão foram duplicadas após 2 horas nas situações em que não houve aumento do débito cardíaco em 30%, o que foi efectuado em 69 doentes

do braço levosimendan e em 40 doentes do braço dobutamina.

O efeito inotrópico foi constatado em 29% dos doentes sob levosimendan e em 22% dos doentes sob dobutamina ( $p=0.05$ ). A redução da pressão de encravamento na artéria pulmonar foi superior no braço levosimendan ( $p=0.03$ ) verificando-se em 28% dos doentes, comparativamente a 13% no grupo sob dobutamina.

Neste estudo observou-se a manutenção do efeito hemodinâmico no grupo levosimendan, 6h após o terminar da perfusão, o que não foi constatado no grupo dobutamina. Em termos clínicos verificou-se uma melhoria da dispneia e da fadiga no braço levosimendan, apesar da diferença não ter sido estatisticamente significativa. Foi demonstrado que a mortalidade aos 180 dias foi inferior no grupo do levosimendan (26%) comparativamente ao grupo dobutamina (38%;  $p=0.029$ ).<sup>[4,5,9]</sup>

## RUSLAN

O estudo RUSLAN pretendeu aferir a segurança e a eficácia do Levosimendan nos doentes com insuficiência cardíaca esquerda devido a enfarte agudo do miocárdio. Tratou-se de estudo duplamente cego, randomizado e controlado com placebo, que englobou 504 doentes. A população de doentes foi distribuída por 5 grupos, sendo um dos grupo o placebo, e os restantes 4 grupos submetidos a levosimendan com doses de carga e de perfusão diferentes.

Não foi identificada diferença estatisticamente significativa nos 5 grupos relativamente ao *end point* primário (hipotensão ou isquemia). No entanto verificou-se uma maior incidência de hipotensão arterial e isquemia nos doentes sujeitos a doses maiores de levosimendan (bólus 24 $\mu$ g/Kg, perfusão 0.4 $\mu$ g/Kg/min). Um achado importante foi a redução do risco combinado de morte e agravamento da insuficiência cardíaca nas 24 horas após a randomização, que foi significativamente menor ( $p=0,025$ ) com levosimendan que com placebo

De salientar que a taxa de mortalidade aos 14 dias no grupo do levosimendan foi de 11.7% e de 19.6% no grupo do placebo ( $p=0.03$ ), diferença esta que não teve significância aquando da comparação da mortalidade aos 180 dias ( $p=0.053$ ). O agravamento da insuficiência cardíaca às 6h ( $p=0.033$ ) e às 24h ( $p=0.044$ ) foi significativamente inferior no grupo levosimendam comparativamente ao grupo placebo.

[4,5,10]

## CASINO

O estudo CASINO foi desenhado para comparar a segurança e eficácia do levosimendan (bólus 16 $\mu$ g/Kg/min em 10m; perfusão 0.2 $\mu$ g/Kg/min), dobutamina (bólus de placebo em 10 min; perfusão 10 $\mu$ g/Kg/min) e placebo nos doentes com insuficiência cardíaca descompensada. Foram recrutados doentes com insuficiência cardíaca em classe funcional IV NYHA com fracção de ejeção <35%. O estudo deveria ter incluído 600 doentes mas foi suspenso precocemente após a inscrição de 299 doentes devido ao claro benefício do levosimendan sobre a mortalidade.

O levosimendan mostrou um benefício significativo sobre a mortalidade enquanto que a dobutamina pareceu aumentar a mortalidade. Após o 1º mês as taxas de mortalidade foram de 6.1% para o levosimendan ( $p=0.1$  em comparação com o placebo e  $p=0.04$  em comparação com a dobutamina), 12.8% para a dobutamina e 8.2% para o placebo.

A mortalidade observada em 6 meses com placebo foi de 24,7%, com dobutamina de 39,6% e com levosimendan de 15,3% ( $p=0.0001$  em comparação com a dobutamina e  $p=0.04$  em comparação com o placebo).<sup>[5,11]</sup>

## REVIVE I e REVIVE II

O estudo REVIVE I foi o estudo piloto que originou posteriormente o REVIVE II, integrando um grupo de 100 doentes com insuficiência cardíaca aguda, com o objectivo de estudar o impacto do levosimendan em comparação com o placebo, no tempo de internamento em ambiente intensivo e hospitalar, bem como de testar a viabilidade de *end points* clínicos, atendendo ao facto de aspectos hemodinâmicos já terem sido avaliados em estudos prévios.

O REVIVE I concluiu que os doentes com insuficiência cardíaca aguda do grupo levosimendan tiveram 1 dia de internamento a menos comparativamente ao grupo controlo, e mostrou de certo modo que os custos de hospitalização poderiam ser reduzidos com a adopção do levosimendan para tratamento da IC

O REVIVE II, desenhado com base na experiência e resultados do REVIVE I, incluiu 600 doentes com o diagnóstico de insuficiência cardíaca, fracção de ejeção <35%, clinicamente sintomáticos após terapêutica vasodilatadora e diurética endovenosas. Foi um estudo duplamente cego, randomizado, para levosimendan com bólus inicial de 12 $\mu$ g/Kg/min seguido de perfusão 0.2 $\mu$ g/Kg/min durante 24h ou placebo. Não sendo condição obrigatória, foram priorizados os doentes com 48h de admissão.

O *end point* primário foi uma conjugação da mudança do estado sintomático, agravamento da IC, ou morte durante o período de infusão e nos 4 dias posteriores.

Para ser considerada a existência de melhoria, os doentes tinham que reportar melhoria clínica (afecção do grau de dispneia) pelo menos moderada, às 6h, 24h e ao 5º dia, ou ausência de agravamento e de terapêutica adicional durante os 5 dias. Após o período de follow-up, verificou-se que o curso clínico dos doentes submetidos a infusão de levosimendan, comparativamente à terapêutica standard, melhorou em 30%, tendo agravado em 30% ( $p=0.015$ ). Este benefício foi suportado pela melhoria significativa do padrão de dispneia e redução rápida e sustentada do peptídeo natriurético tipo B (BNP). O tempo de internamento foi reduzido em 2 dias com o levosimendan ( $p=0.001$  vs placebo). A proporção de doentes que exigiram terapêutica endovenosa de resgate foi menor com o levosimendan comparativamente à terapêutica standard (15% vs 26%).

A mortalidade aos 90 dias, um *end point* secundário, foi superior no grupo do levosimendan comparativamente ao placebo apesar da diferença não apresentar significância (15.1% vs 11.6%).<sup>[2,5,12]</sup>

### **SURVIVE** (*The Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support Study*)

O estudo SURVIVE é, até à data, o maior estudo randomizado e controlado relativo ao uso do levosimendan e mortalidade perante a utilização de terapêutica inodilatadora na ICA. O estudo reuniu 1327 doentes de 9 países Europeus, que apresentavam fracção de ejeção inferior ou igual a 30% (média de 24%), dispneia refractária a terapêuticas diurética e vasodilatadora endovenosas e sinais de estado de baixo débito cardíaco. Os participantes foram randomizados para receberem bólus (12ug/Kg) de levosimendan seguido de perfusão 0.1 a 0.2ug/kg/min durante 24h ou perfusão de dobutamina em dose pelo menos de 5ug/Kg/min.

O end point primário do SURVIVE foi a mortalidade de qualquer etiologia aos 180 dias, tendo todavia sido desenhado para demonstrar uma diminuição de 25% na taxa de mortalidade no grupo do levosimendan comparativamente ao grupo da dobutamina, após infusão única.

Neste estudo observou-se uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade logo nos primeiros cinco dias, sobretudo nos doentes sob betabloqueador, mas não em relação à sobrevida em 180 dias. O risco de agravamento da insuficiência cardíaca foi inferior no braço do levosimendan comparativamente ao da dobutamina (12.3% vs 17%;  $p<0.02$ ), e a diminuição rápida e sustentada dos níveis de BNP praticamente para 50% foi constatada no braço do levosimendan após início da perfusão ( $p<0.0001$  vs dobutamina).<sup>[2,13]</sup>

### **PORTLAND**

O estudo PORTLAND foi um estudo pós-marketing realizado em Portugal, que envolveu 129 doentes, com média de idades de 63 anos e predomínio do género masculino (76%). Foram critérios de inclusão insuficiência cardíaca descompensada classe III e IV, fracção de ejeção inferior a 40%, presença de IECA ou ARA II e necessidade de inotrópico. O *endpoint* primário foi a avaliação da eficácia clínica e segurança (ausência de efeitos adversos) às 24h e ao 5º dia, que foi atingido em 80.6% e 79.7% dos doentes, respectivamente. Cerca de 35% dos doentes não realizaram dose de carga. A dose manutenção foi de 0.05ug/Kg/min em 16%, 0.1ug/Kg/min em 71% e de 0.2ug/kg/min em 13% dos doentes. A dose média de perfusão foi de  $0.1\pm 0.04$ ug/kg/min. Apenas 6% dos doentes não completaram as 24h de perfusão, que foi interrompida por hipotensão. Verificou-se uma melhoria da função renal com significância estatística. A média de dias de hospitalização por doente nos seis meses precedentes ao uso de levosimendan foi de  $14.9\pm 14.6$  vs  $3.1\pm 7.6$  dias nos meses subsequentes ao seu uso ( $p<0.001$ ).<sup>[14]</sup>

### **Análise dos vários Estudos**

Os resultados obtidos nos ensaios clínicos que foram publicados (LIDO, RUSSLAN) ou comunicados em conferências (CASINO), sugerem que o levosimendan é mais eficaz que a dobutamina na insuficiência cardíaca aguda e que a mortalidade é menor com o levosimendan quando comparado com a dobutamina e placebo.

De acordo com estes achados, o levosimendan seria o fármaco inotrópico de escolha nos doentes com ICA e sinais de hipoperfusão periférica.

Os resultados do REVIVE II e SURVIVE, foram de certo modo surpreendentes, ao não demonstrarem o benefício clínico previamente documentado nos estudos realizados até então e ao contradizerem certos aspectos previamente concluídos. Certo é que a insuficiência cardíaca aguda é uma condição complexa com uma multiplicidade de causas, sendo a sua gravidade variável, que se estende desde a descompensação ligeira de insuficiência cardíaca crónica com congestão até ao choque cardiogénico.<sup>[15]</sup> A gravidade entre estes dois extremos é contínua, podendo ser dificilmente percebida, pelas variáveis clínicas usadas como ferramentas para definição dos critérios de selecção e inclusão dos doentes nos ensaios.

Uma explicação possível para a discrepância de resultados entre os primeiros e os últimos estudos é a forma como a população foi seleccionada. Embora todos os estudos tenham englobado doentes com

ICA, o modo de selecção dos doentes foi diferente no estudo LIDO comparativamente ao estudo REVIVE, utilizando o primeiro critérios de natureza hemodinâmica antes da randomização e o outro critérios de natureza clínica.[2,5,16]

Outro aspecto a considerar prende-se com o desenho dos estudos REVIVE e SURVIVE, nos quais foram usadas doses elevadas de levosimendan, sobretudo na fase de manutenção. O uso de dose de bólus foi necessária para a aprovação da implementação dos estudos, perante a evidência obtida nos estudos prévios.

Acredita-se que tal gesto possa ter tido efeito negativo no prognóstico apurado. É sabido que o risco/benefício (particularmente hipotensão) é superior com doses de bólus e de manutenção superiores. No estudo REVIVE verificou-se que o pool de doentes com valores de pressão arterial sistólica entre 85 e 130mmHg que foram submetidos a bólus de levosimendan, 50% desenvolveram hipotensão, tendo esta sido também identificada em 36% dos que receberam terapêutica standard.[12]

Uma justificação para os doentes não submetidos ao levosimendan terem desenvolvido hipotensão reside na muito possível taxa elevada de depleção de volume intravascular efectivo consequente ao uso de diurético endovenoso, concordante com os critérios de integração dos doentes nos estudos.[16] Nesta linha de interpretação percebe-se, de igual modo, o motivo pelo qual nos doentes submetidos à perfusão de levosimendan se registaram mais eventos de hipotensão, considerando o seu efeito vasodilatador, sendo importante salientar que os doentes seleccionados eram doentes sintomáticos refractários quer à terapêutica vasodilatadora, quer à diurética.[5,12]

Os estudos que demonstraram benefício clínico e hemodinâmico do levosimendan usaram meios de monitorização invasiva (cateterismo da artéria pulmonar) para confirmar *preloading* adequado antes do tratamento.[9]

A depleção de volume intravascular efectivo juntamente com o uso de inodilatador em dose elevada constituem os factores que favorecem a hipotensão, que por seu lado predispõe ao aparecimento de disritmias ventriculares e auriculares, que ao surgirem têm impacto negativo no prognóstico.[2,5,16]

### Outras Análises

Uma meta-análise recente, com 45 ensaios clínicos, que reuniu 5480 doentes, mostrou uma redução global da taxa de mortalidade com o levosimendan, quando comparada com placebo e dobutamina. Este aspecto relacionado com a taxa de mortalidade tem

a particularidade de traduzir influência na sobrevida na globalidade da população da meta-análise, sendo também visível na análise de subpopulações (cirurgia torácica e cardiologia). A diminuição do tempo de internamento hospitalar foi outra das conclusões da meta-análise.[17]

Um problema que normalmente se encontra associado à descompensação aguda da insuficiência cardíaca é a disfunção renal como resultado de várias situações como falência de bomba, pressão venosa central elevada, vasoconstricção renal aumentada devido à libertação de catecolaminas, endotelina, vasopressina, bem como activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.[15] Contudo, a taxa de filtração glomerular é melhorada nos doentes com insuficiência cardíaca avançada que aguardam transplante cardíaco, quando submetidos a curso de levosimendan.[18] No estudo PORTLAND observou-se uma melhoria significativa da função renal, ao contrário do encontrado com outras terapêuticas para a ICA como o nesiritide. Um outro estudo português demonstrou que o efeito hemodinâmico do levosimendan atingido não prejudicou a perfusão nem a função renal, independentemente da função renal inicial. Neste estudo, o grau de diurese às 24h foi praticamente igual nos 3 grupos definidos em relação com a função renal inicial (doentes com insuficiência cardíaca descompensada, em classe IV NYHA, distribuídos de acordo com a função renal de base, classificada em leve, moderada e severa, e do cálculo da clearance).[19]

Uma segunda análise da população do estudo SURVIVE, mostrou que a mortalidade nos doentes com insuficiência cardíaca crónica descompensada, com ou sem beta bloqueador é menor quando submetidos a terapêutica inotrópica com levosimendan, comparativamente à dobutamina. Tal como observado no estudo LIDO, a sobrevida ao 14º dia nos doentes submetidos ao levosimendan foi significativamente maior, o que está de acordo com o seu comportamento farmacocinético.

### DOSES RECOMENDADAS

Ao pretender-se um efeito de acção do levosimendan rápido, a dose de bólus deve situar-se entre 6 a 24ug/Kg/min, durante 10 minutos, de acordo com o contexto clínico do doente. Nos doentes com pressão arterial sistólica inferior a 90mmHg, a dose de carga deve ser evitada.[7] A dose óptima de manutenção é entre 0.05-0.2 ug/Kg/min. Doses de manutenção mais elevadas condicionam efeitos adversos mais frequentes. O impacto do levosimendan em termos de redução da mortalidade é mais pronunciado nas doses de perfusão igual ou inferior a 0.1ug/kg/min.[5,7]



Atendendo ao tempo prolongado de semi-vida dos metabolitos do levosimendan, constatou-se que cursos de tratamento superiores a 24h proporcionavam mais efeitos adversos pela acumulação excessiva dos metabolitos, não sendo assim recomendados.[2,5,7]

## CONCLUSÕES

O levosimendan é um sensibilizador dos canais de cálcio, que aumenta a contractilidade do miocárdio sem aumentar o consumo do oxigénio.

Com a evidência actual disponível não é possível recomendar o levosimendan em todas as situações de insuficiência cardíaca aguda. Contudo, quando o tratamento inotrópico é equacionado, o levosimendan é uma excelente opção terapêutica, particularmente nos doentes com insuficiência cardíaca crónica descompensada, sem hipotensão, não deplectados de volume intravascular, e nos que se encontram sob betabloqueador.

## BIBLIOGRAFIA

- Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. 2005. *Eur Heart J*.
- Milligan DJ, Fields AM. Levosimendan: Calcium Sensitizer and Inodilator. *Anesthesiology Clin* 28 (2010) 753-760.
- Parissis JT, Filippatos G, Farmakis D, Adamopoulos Paraskevaïdis I, Kremastinos D. Levosimendan for the treatment of acute heart failure syndromes. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6: 2741-51.
- Antoniades C, Tousoulis D, Koumallos N, Marinou K et al. Levosimendan: Beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacol & Therap* 114 (2007) 184-197.
- Kasikcioglu HA, Cam N. A Review of Levosimendan in the treatment of heart failure. *Vascular Health and Risk Management* 2006;2 (4) 389-400.
- Nanas JN, Papazoglou P, Tsagalau EP, et al. 2005. Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol*, 95:768-71.
- Follath F, Franco F, Cardoso JS. European experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:80-5.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al: Levosimendan vs. dobutamine: Outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:304-311.
- 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): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360:196-202.
- 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 (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23:1422-1432.
- Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, et al: The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: Results from the calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure study (CASINO). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:A206-A207
- Packer M, Revive II Trial Investigators: REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 112:3363
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al: Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297:1883-1891.
- Silva Cardoso J, Ferreira J, Prazeres de Sá E, Martins de Campos J, Fonseca C, Lousada N, et al. Effectiveness and Safety of Levosimendan in Clinical Practice. *Rev Port Cardiol* 2009; 28(2):143-154.
- Gheorghide M, Pang PS. Acute Heart Failure Syndromes. *JACC*. Vol53, No. 7, 2009: 557-573.
- Delgado J. Levosimendan in Acute Heart Failure: Past, Present, and Future. *Rev Esp*. 2006;59(4):309-312.
- Landoni G, Zoccai GB, Greco M, Bignami E, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012;40(2):634-646.
- Zemlic G, Bunc M, Paraskevaïdis A et al. Levosimendan improves renal function in patients with advanced heart failure awaiting cardiac transplantation. *J Card Fail* 2007; 13:417-421.
- Franco F, Gonçalves F, Castro G, Morais M, Andrade C, Costa C, Canais J, Gonçalves L, Freitas M, Providência L. Levosimendan is efficacious in acute heart failure independent of renal function [abstract]. *Eur Heart J* 2003;24(suppl):408.