

İskemik kardiyomiyopatinin akut dekompansementasyonunda levosimendan tedavisinin QT dispersiyonu üzerine etkisi

The effect of levosimendan infusion on QT dispersion in patients with ischemic cardiomyopathy and acute decompensated heart failure

Dr. Hülya Akhan Kaşıkçıoğlu, Dr. Zeynep Tartan, Dr. Hüseyin Uyarel, Dr. Şennur Ünal, Dr. Ahmet Akyol, Dr. Ertan Ökmen, Dr. Recep Öztürk, Dr. Neşe Çam

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Amaç: Kalsiyum duyarlılaştırıcı inotropik bir ajan olan levosimendan, miyokardın oksijen tüketimini artırmadan miyokardiyal kontraktileti artırır. Bu çalışmada dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda levosimendanın QT dispersiyonu (QTd) üzerine olan etkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Kronik kalp yetersizliğinin akut dekompansementasyonu tanısıyla tedavi edilmek üzere yatırılan, New York Kalp Derneği sınıflamasına göre sınıf III-IV kalp yetersizliği olan 20 hasta (20 erkek; ort. yaş 59±10; dağılım 48-70) çalışmaya alındı. İntravenöz levosimendan 10 dakika süreyle 12 µg/kg yükleme dozunu takiben, 0.1 µg/kg/dk dozunda 24 saatlik infüzyon şeklinde uygulandı. İnfüzyon öncesi ve sonrasında hastaların transtorasik ekokardiyografileri yapıldı ve elektrokardiyografileri çekildi. QTd, en uzun (QT_{max}) ve en kısa (QT_{min}) QT süresi arasındaki fark olarak tanımlandı ve bulunan değer kalp hızına göre düzeltildi (QT_{dc}).

Bulgular: İnfüzyon öncesi ve sonrasında tüm hastalarda ejeksiyon fraksiyonu %35 veya altında idi. Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında QT_{max} ve QT_{min} süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın, tedavi sonrası QTd ve QT_{dc} değerleri tedavi öncesi değerlere göre daha düşüktü (sırasıyla QTd için 61±24 msn, 52±20 msn, p=0.09; QT_{dc} için 72±29 msn, 63±25 msn, p=0.11).

Sonuç: Bulgularımız, tedavi dozlarında levosimendan ile ventriküler repolarizasyon homojenitesinin olumsuz etkilenmediğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Kardiyotonik ajan/uygulama ve doz; elektrokardiyografi; konjestif kalp yetersizliği/ilaç tedavisi; hemodinamik süreç/ilaç etkisi.

Objectives: Levosimendan, a calcium sensitizer, improves myocardial contractility without increasing myocardial oxygen demand. We investigated the effect of levosimendan on QT dispersion in patients with decompensated heart failure.

Study design: The study included 20 male patients (mean age 59±10 years; range 48 to 70 years) who were admitted with decompensated heart failure (New York Heart Association functional class III-IV). Intravenous levosimendan was administered with an initial bolus dose of 12 µg/kg for 10 min, followed by a continuous infusion of 0.1 µg/kg/min for 24 hours. Transthoracic echocardiography was performed and electrocardiograms were obtained before and after drug infusion. QT dispersion (QTd) was defined as the difference between the maximum (QT_{max}) and the minimum (QT_{min}) QT duration, and the value was corrected for heart rate (QT_c).

Results: Left ventricular ejection fraction was 35% or less in all the patients before and after the infusion. No significant differences were found before and after treatment with respect to QT_{max} and QT_{min} durations. Levosimendan administration was associated with decreased QTd (52±20 msec vs 61±24 msec, p=0.09) and QT_c (63±25 msec vs 72±29 msec, p=0.11) values, without exerting a significant effect.

Conclusion: Our results suggest that therapeutic doses of levosimendan do not exert a negative effect on ventricular homogeneity.

Key words: Cardiotonic agents/administration & dosage; electrocardiography; heart failure, congestive/drug therapy; hemodynamic processes/drug effects.

Bu çalışma XXI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (26-29 Kasım 2005, Antalya).

Geliş tarihi: 31.10.2005 Kabul tarihi: 21.02.2006

Yazışma adresi: Dr. Hülya Akhan Kaşıkçıoğlu, Reşitpaşa Cad., Salkım Sok., No: 2/5, 34840 Avcılar, İstanbul.
Tel: 0216 - 340 53 16 Faks: 0216 - 340 53 16 e-posta: hulyakasikcioglu@yahoo.com

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kronik kalp yetersizliğinin akut alevlenmesinin tedavisinde intravenöz pozitif inotropik ajanlar önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde kullanılan çeşitli inotropik ajanların kardiyak elektrofizyoloji üzerine istenmeyen etkileri olduğu, kalp yetersizliği semptomlarını iyileştirirken aritmi insidansını artırdığı ve sağkalım üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir.^[1,2]

Levosimendan, bu grup hastaların kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş, miyokardiyal kalsiyum duyarlılaştırıcı ve vazodilatatör etkili yeni bir inotropik ajandır.^[3,4] Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırmaması nedeniyle, klinikte yaygın olarak kullanılan diğer pozitif inotropik ajanların istenmeyen etkilerini göstermeyeceği ileri sürülmüştür.^[3,4]

Standart yüzey elektrokardiyografisinde (EKG) en uzun QT aralığı ile en kısa QT aralığı arasındaki fark olarak tanımlanan QTd, ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini gösteren bir parametredir.^[5] Uzun QT aralığının ve artmış QTd'nin ventriküler aritmi gelişim riskinde artış ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[6] Levosimendanın elektrokardiyografik parametreler üzerine olan etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır.^[3] Bu çalışmada, iskemik kökenli kalp yetersizliği olan, sinus ritmindeki hastalarda levosimendan infüzyonunun QT dispersiyonu üzerine olan etkisi incelendi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Kasım 2004-Nisan 2005 tarihleri arasında hastanemiz acil polikliniğine New York Kalp Derneği sınıflamasına göre sınıf III-IV kalp yetersizliğiyle başvuran ve iskemik kardiyomiyopatisi olan 20 hasta (20 erkek; ort. yaş 59 ± 10 ; dağılım 48-70) alındı. Hastaların öykülerinde geçirilmiş miyokard infarktüsü varlığına, koroner anjiyografi ve miyokardiyal perfüzyon sintigrafisine göre iskemik kökenli kardiyomiyopati tanısı konuldu. Tüm hastalara infüzyon öncesi ve sonrasında, Amerikan Ekokardiyografi Derneği standartlarına göre, GE-VingMed Sistem 5 ekokardiyografi cihazı ve 3.5 mHz frekanslı transduser kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı.^[7] Tüm hastalarda ejeksiyon fraksiyonu %35 veya altında idi. Son sekiz hafta içinde geçirilmiş akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris öyküsü, obstrüktif kardiyomiyopati, tedavi edilmemiş kapak darlığı, ventrikül fibrilasyonu, flutter ya da semptomatik ventrikül taşikardisi olan, semptomatik primer akciğer hastalığı olan olgular; sırtüstü yatar pozisyonda sistolik kan basıncı 85 mmHg'nin altında ya da 200 mmHg'nin üzerinde olan, dinlenme kalp hızı 115 vuru/dk'nın üzerinde, serum kreatinin düzeyleri 2.5

mg/dl'nin üzerinde, karaciğer transaminazları normalin üst sınırını iki kattan fazla aşmış, serum potasyum düzeyleri 3.5 mmol/l'nin altında veya 5.5 mmol/l'nin üstünde olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca, romatizmal kapak hastalığı, preeksitasyon sendromu, perikardiyal efüzyon, dal blok'u olan ve herhangi bir antiaritmik ilaç ya da beta-bloker kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Levosimendan, 12 µg/kg yükleme dozu periferik venden infüzyon pompası kullanılarak 10 dakikada verildikten sonra, semptomatik hipotansiyon ya da sistolik kan basıncı değerleri 85 mmHg'nin altına düşmemesi, kalp hızının 130 vuru/dk ya da başlangıç kalp hızına göre 15 vuru/dk'nın üzerinde artış olmaması ve herhangi bir ciddi istenmeyen olay gelişmemesi üzerine 0.05 µg/kg/dk infüzyon hızına geçildi. Hastalarda bu infüzyon hızında herhangi bir istenmeyen olay gelişmemesi üzerine, infüzyon hızı 0.1 µg/kg/dk'ya artırıldı ve tüm hastalara bu infüzyon dozu 24 saat süreyle uygulandı.^[8]

İnfüzyon öncesinde ve infüzyon bitiminden hemen sonra tüm hastaların sırtüstü yatar pozisyonda, 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV kalibrasyonla çekilmiş 12 derivasyonlu EKG kayıtları alındı. Kayıt sırasında hastaların normal nefes alıp vermelerine izin verilirken, öksürmelerine ve konuşmalarına izin verilmedi. Ölçümler büyüteçle ve manuel olarak yapıldı. QT intervali, Q dalgasının başından T dalgasının sonuna (T-P hattına ulaştığı nokta) kadar olan mesafe olarak ölçüldü. U dalgasının varlığında T dalgasının sonu, T dalgası ile U dalgası arasındaki eğrinin en derin noktası olarak alındı. T dalgasının sonu belirlenemeyen derivasyonlarda ölçüm yapılmadı.^[5] Kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) Bazett formülüyle hesaplandı. QT interval ölçümlerinin en az yedi derivasyonda yapılması ve bunların en az üçünün de prekordiyal derivasyonlar olması koşul olarak alındı. QTc interval dispersiyonu (QTdc) ölçülen en uzun ve en kısa QTc intervalleri arasındaki fark olarak tanımlandı.

Tüm hastalar anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, nitrat, digoksin ve diüretik almaktaydı. Çalışma protokolü lokal etik komite tarafından gözden geçirilip onaylandı. Tüm hastalar ayrıntılı şekilde bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Çalışmamızda Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu esaslarına titizlikle uyuldu.

İstatistiksel değerlendirme. Her bir parametrik değer ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki karşılaştırmalarda ikili eşleştirilmiş t-testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar yaş, boy, kilo, beden kütle indeksi, tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı parametreleri açısından benzer özellikler göstermekteydi. Hastaların risk faktörleri ve genel özellikleri Tablo 1’de gösterildi. Hastaların tamamı tedaviyi tolere etti ve istenmeyen olay nedeniyle infüzyonu tamamlanamayan hasta olmadı. İnfüzyon öncesi ve sonrası kalp hızı (sırasıyla, 89±7 ve 91±9; p=0.43) ve ortalama kan basıncı değerleri (sırasıyla, 93.1±8 mmHg ve 91±7 mmHg; p=0.24) arasında anlamlı fark saptanmadı. Hiçbir hastada ek bir tedavi gereksinimi doğuracak hipotansiyon gelişmedi.

Tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu hacmi, sol ventrikül sistol sonu hacmi, atım hacmi, ejeksiyon fraksiyonu ve tahmini pulmoner arter basıncı değerleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tedavi öncesi ve sonrası QT_{maks} ve QT_{min} değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla QT_{maks} 410±40 msn, 404±50 msn, p=0.13 ve QT_{min} 349±37 msn, 352±46 msn, p=0.17). Tedavi sonrası QTd ve QTdc değerleri tedavi öncesine göre kısalmış olmasına karşın, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla QTd 61±24 msn, 52±20 msn, p=0.09; QTdc 72±29 msn, 63±25 msn, p=0.11).

TARTIŞMA

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu nedeniyle kalp yetersizliği olan hastaların ventrikül aritmileri ve ani ölüm açısından yüksek riske sahip olduğu bilinmektedir.^[9] Kalp yetersizliği tedavisinde önemli bir yeri olan pozitif inotropik ajanların da ventrikül aritmilerini tetiklediği ve mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir.^[10-12] Günümüzde en sık kullanılan inotropik ajanlar beta-adrenerjik reseptör agonistleri (örn. dobutamin) ve fosfodiesteraz inhibitörleridir. Beta-adrenerjik reseptör agonistleri siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini tetikleyerek; fosfodiesteraz inhibitörleri ise yıkımını inhibe ederek hücre içi cAMP düzeylerini yükseltmekte, miyosit içine kalsiyum girişini artırarak kontraktiletiyi iyileştirmektedir.^[2-14] Yüksek hücre içi kalsiyum konsantras-

Tablo 1. Hasta grubunun özellikleri

	Ortalama±SS	Sayı	Yüzde
Yaş	59±10	–	–
Boy (cm)	161±7	–	–
Kilo (kg)	63±10	–	–
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	24.1±2.8	–	–
Kalp yetersizliği süresi (yıl)	2.4±1.6	–	–
Diyabetes mellitus	–	8	40
Hipertansiyon	–	9	45
Hiperlipidemi	–	16	80
Sigara	–	9	45

yonu miyosit elektrofizyolojisini belirgin olarak etkileyerek *re-entry* ve *after-depolarizasyon* mekanizmalarıyla aritmileri tetiklemektedir.^[2-4,13-17] Bu durum hücrenin enerji ihtiyacının ve miyokardın oksijen tüketiminin artmasına neden olmaktadır.^[2-4,13-17]

Kalp hızını artırması, atriyal ve ventriküler aritmileri tetiklemesi nedeniyle bu grup ilaçlar, özellikle iskemik kardiyomiyopatili hastalarda miyokardiyal iskemiye kötüleştirip, ani ölüm gibi ciddi istenmeyen olaylara neden olabilir.^[1,2,10-12] Bu nedenle, günümüzde dikkatler hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu değiştirmeden miyokardiyal kontraktiletiyi artıran kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlara çevrilmiştir. Teorik olarak bu ajanlar, hücre içi kalsiyum ve cAMP düzeylerini artırmaksızın, troponin C’ye bağlanarak, kontraktıl proteinlerin kalsiyuma duyarlılığını artırarak kardiyak performansı iyileştirir. Bu nedenle de cAMP bağımlı ajanların sahip olduğu olumsuz özellikleri taşımadıkları ileri sürülmektedir.^[3,4,13-21] Buna karşın, levosimendanın yan etkileri arasında hipotansiyon, baş ağrısı, taşikardi, atriyal fibrilasyon ve nadiren ventrikül aritmileri bildirilmiştir.^[17] Çalışmamızda hastaların hiçbirinde söz konusu yan etkiler ortaya çıkmamıştır.

Çalışmamızda infüzyon öncesi ve sonrası kalp hızı değerlerinde değişiklik olmaması, levosimendanın iskemik kardiyomiyopatili hasta grubunda miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa ve buna bağlı olarak iskeminin kötüleşmesine neden olmadığını düşündürmektedir.

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi verileri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (cm)	6.57±0.65	6.53±0.59	0.90
Sol ventrikül sistol sonu çapı (cm)	5.85±0.72	5.46±0.68	0.79
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	28±6	32±6	0.81
Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (ml)	273±55	266±54	0.81
Sol ventrikül sistol sonu hacmi (ml)	203±62	169±59	0.88
Atım hacmi (ml)	70±22	96±20	0.28
Tahmini pulmoner arter basıncı (mmHg)	56±7	54±6	0.47

Deneysel ve klinik çalışmalar, ventrikül aritmilerinin gelişiminde homojen olmayan miyokardiyal repolarizasyonun önemli bir rol oynadığını göstermiştir.^[22,23] Repolarizasyon dispersiyonunun bir göstergesi olan QT dispersiyonu, ventrikül aritmilerinin gelişimi açısından önemli bir belirteç olarak düşünülmektedir.^[24] Akut iske mi yaratacak olayların iskemik bölgedeki aksiyon potansiyelinin süresini kısaltarak QT intervalinde uzamaya ve QTd’de artışa neden olduğu bildirilmiştir.^[25]

Levosimendanın miyosit ve damar duvarlarındaki ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak, sistemik vasküler yatakta vazodilatasyona yol açıp miyokardiyal önyük ve ardyükte azalmaya neden olduğu öne sürülmüştür.^[4,26] Ayrıca, koroner arterlerde de vazodilatasyona neden olarak, miyokardiyal kan akımını artırdığı, buna karşın miyokardın oksijen tüketimini artırmadığı saptanmıştır.^[26] Sol ventrikül dolum basıncının azalması, koroner arteryel kan akımının artması, koroner arter direncinin azalması ve miyokard oksijen tüketiminin infüzyon süresince azalması, levosimendanın bu grup hastalarda sistemik ve koroner hemodinamiyi olumlu yönde etkileme ve miyokardiyal metabolik fonksiyonları iyileştirme potansiyeli olduğunu göstermektedir.^[26]

Levosimendan infüzyonunun QT parametrelerini etkilememiş olmasına, iskemik kardiyomiyopati hasta grubunda hem kalp hızını artırmamasının hem de yukarıda bahsedilen mekanizmalarla iskemiyi önlemesinin katkısı olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda QT_{max} ve QT_{min} sürelerinde değişiklik olmaması, hasta grubunda infüzyon süresince ventrikül aritmisi gelişmediğini de göstermektedir.

Bugüne kadar levosimendanla ilgili yayınlarda, aritmi insidansını diğer ajanlara göre daha az oranda artırması nedeniyle daha güvenli bir inotropik ajan olarak tanımlanmasına karşın, son dönemde özet verileri sunulan ancak henüz yayınlanmamış olan SURVIVE ve REVIVE II çalışmalarının sonuçları oldukça farklıdır.^[27,28] SURVIVE çalışmasında 1327 hasta çalışmaya alınmış ve levosimendan verilen hasta grubu ile dobutamin verilen hasta grubu karşılaştırılmıştır. Levosimendan grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın mortalite daha düşük bulunurken, levosimendan ve dobutamin gruplarında sırasıyla atriyal fibrilasyon %9.1 ve %6.1, hipotansiyon %15.5 ve %13.9, ventrikül taşikardisi %7.9 ve %7.3 oranlarında gözlenmiştir.^[27] REVIVE II çalışmasına ise 600 hasta alınmış, standart tedaviye ek olarak levosimendan alan grup, standart tedaviyle birlikte plasebo alan grupla karşılaştırılmıştır. En sık görülen yan etkiler, levosimendan ve plasebo gruplarında sırasıyla hipotansiyon (%50 ve

%36), ventrikül taşikardisi (%25 ve %17) ve atriyal fibrilasyon (%8 ve %2) olmuştur.^[28] Çalışmamızda aritmi saptamadığımız gibi, levosimendan infüzyonunun aritmi gelişme olasılığının bir göstergesi olabilen QT parametreleri üzerine anlamlı bir etkisini de görmedik. Bu sonucun kullanılan ilaç dozuyla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Yukarıda anılan iki çalışmada kullanılan tedavi dozları 0.1-0.2 µg/kg/dk iken çalışmamızda 0.2 µg/kg/dk doz uyguladığımız hasta olmamıştır. Singh ve ark.^[3] tarafından yapılan bir çalışmada, daha yüksek dozların QTc’de artışa neden olabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunun bulunmaması ve olgu sayımızın az olması sınırlayıcı faktörlerdir. Ayrıca, ilaç infüzyonu süresince devamlı EKG kaydı alınmamış olması nedeniyle asemptomatik aritmilerin gözden kaçmış olabileceğini düşünüyoruz.

Levosimendan ile yapılan ilk çalışmalar, bu grup, kalp yetersizliği tedavisinde diğer inotropik ajanlara göre aritmi tetikleme potansiyelinin daha az olduğunu göstermiştir. Biz de çalışmamızda, levosimendanın ventrikül aritmilerinde artış göstergesi olabilen QT parametrelerinde değişikliğe yol açmadığını gözledik. Ancak, yine de, daha çok olgu içeren yeni çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. N Engl J Med 1991; 325:1468-75.
2. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, Liang CS, Goldenberg I, Applefeld MM, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. Circulation 1986;74:II-38.
3. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmias: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in Phase II and Phase III clinical studies in cardiac failure. Am J Cardiol 1999; 83:16-(I)20
4. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. Circulation 2000; 102:2222-7.
5. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. J Am Coll Cardiol 2000;36:1749-66.
6. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. Am J Cardiol 1994;74:550-3.

7. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
8. Kasikcioglu HA, Unal S, Tartan Z, Uyarel H, Okmen E, Kasikcioglu E, et al. Effects of levosimendan on left ventricular functional remodelling and exercise intolerance: a tissue Doppler study. *J Int Med Res* 2005; 33:397-405.
9. Alonso JL, Martinez P, Vallverdu M, Cygankiewicz I, Pitzalis MV, Bayes Genis A, et al. Dynamics of ventricular repolarization in patients with dilated cardiomyopathy versus healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:121-8.
10. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1848-50.
11. Ambulatory intermittent. 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:326A.
12. Ferrick KJ, Fein SA, Ferrick AM, Doyle JT. Effect of milrinone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:431-4.
13. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med* 1986;314:349-58.
14. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003;108:367-72.
15. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, 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.
16. Greenberg B, Borghi C, Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitiser, levosimendan? *Eur J Heart Fail* 2003;5:13-21.
17. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;61:613-27.
18. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. 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.
19. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107:81-6.
20. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, 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.
21. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, 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;23:1422-32.
22. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation* 1983;67:1356-67.
23. Vassallo JA, Cassidy DM, Kindwall KE, Marchlinski FE, Josephson ME. Nonuniform recovery of excitability in the left ventricle. *Circulation* 1988;78:1365-72.
24. Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:746-52.
25. Kleber AG, Janse MJ, van Capelle FJ, Durrer D. Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings. *Circ Res* 1978;42:603-13.
26. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerber IL, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005;111:1504-9.
27. Mebazaa A. The SURVIVE-W Trial: Comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions; November 13-16, 2005; Dallas: Late Breaking Clinical Trials IV; 2005.
28. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions; November 13-16, 2005; Dallas: Late Breaking Clinical Trials II; 2005.