

## Kardioprotekció levosimendan alkalmazásával

**Papp Zoltán,  
Édes István**

Debreceni Egyetem, Orvos- és  
Egészségtudományi Centrum  
ÁOK, Kardiológiai Intézet,  
Debrecen

Levelező szerző:  
Papp Zoltán dr.  
4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.  
Tel./fax: 52-414-928  
E-mail: pappz@dote.hu

**Kulcsszavak:**

farmakológiai preconditionálás,  
levosimendan, mitokondriális  
ATP-szenzitív  $K^+$ -csatorna,  
pozitív inotropia,  
 $Ca^{2+}$ -érzékenyítés

**Keywords:**

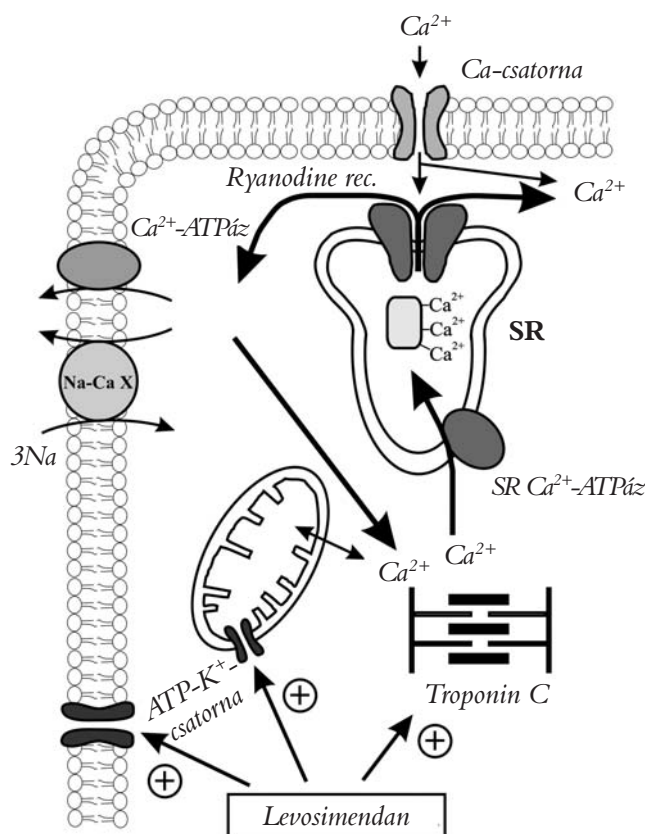
pharmacologic preconditioning,  
levosimendan, mitochondrial  
ATP-sensitive  $K^+$  channels,  
positive inotropy,  
 $Ca^{2+}$ -sensitization

*A levosimendan egy olyan összetett hatásmechanizmusú inodilatátor, amelynek kedvező kardiovaszkuláris hatásairól elsősorban a krónikus szívelégtelenség akut dekompensációja során halmozódtak fel klinikai tapasztalatok. A szer pozitív inotrop hatását a szívizomsejtek kontraktilis fehérjéin kifejtett  $Ca^{2+}$ -érzékenyítésnek köszönheti, míg az egyidejűleg kialakuló vazodilatációt a vaszkuláris simaizmok felszíni membránján expresszálandó ATP-szenzitív  $K^+$ -csatornák megnyitása magyarázza. Újabb keletű megfigyelések tükrében az is feltételezhető, hogy a levosimendan a mitokondriális ATP-szenzitív  $K^+$ -csatornák ( $mitoK_{ATP}$ ) aktiválására is képes, és ennek következtében közvetlen kardioprotektív hatásokkal is rendelkezik. Utóbbi mechanizmusnak elsősorban az iszkémiás/reperfúziós károsodással szembeni preconditionálás farmakológiai jellegű kialakításában lehet jelentősége. Ez, a levosimendan új típusú klinikai alkalmazásának lehetőségét is felveti, amelyek során a farmakológiai preconditionálás hasznos lehet (pl. szívűtékek pre- és perioperatív támogatása). Ez az összefoglaló a levosimendan kardioprotektív hatásait tárgyalja, különös figyelmet szentelve a  $mitoK_{ATP}$ -csatornákon keresztül feltételezett farmakológiai preconditionálási mechanizmusnak. A szívelégtelenség terápiajában alkalmazott kardioprotektív stratégia a tünetek enyhítésén túl a szívelégtelenség progressziójának lassításával jelentős klinikai hasznot eredményezhet.*

**Cardioprotection achieved by levosimendan administration.** Levosimendan is an inodilator drug with a complex mechanism of action proving favourable cardiovascular effects when applied during the acute exacerbations of chronic heart failure. The positive inotropic effect is mediated by  $Ca^{2+}$ -sensitization of the contractile proteins of the cardiomyocytes, and the vasodilatory effect is mediated via the opening of ATP-sensitive  $K^+$  channels of the surface cell membrane in vascular smooth muscle cells. Recently it has been implicated, that levosimendan also acts on mitochondrial ATP-sensitive  $K^+$  ( $mitoK_{ATP}$ ) channels, an action thought to protect the heart against ischemia–reperfusion damage. This finding has suggested a possible application for levosimendan in clinical situations in which pharmacological preconditioning would be beneficial (e.g. in pre- and perioperative settings in cardiac surgery). The present article reviews the literature on the cardioprotective actions of levosimendan, with particular emphasis on its recently recognized effects on  $mitoK_{ATP}$  channels and its putative pharmacological preconditioning effect. A therapeutic approach to heart failure that includes a cardioprotective strategy could have a clinically meaningful benefit on disease progression beyond alleviation of symptoms.

A levosimendan olyan többszörös kardiovaszkuláris támadásponttal rendelkező szer, amelyet intenzív terápiás körülmények között, elsősorban a krónikus szívelégtelenség talaján kialakuló akut dekompensáció kezelésére alkalmaznak. A vegyület pozitív inotrop hatása valószínűleg a szív kontraktilis fehérjéinek  $Ca^{2+}$ -érzékenyítése révén valósul meg (1. ábra), amely a postiszkémias, kábult miokardiumon is érvényesül (1,

2). Ezen felül a levosimendan erélyes értágító hatással is rendelkezik, melynek antiiszkémiás hatást tulajdonítanak (3, 4). Az ATP-szenzitív  $K^+$ -csatornák ( $K_{ATP}$ ) gátlószereként ismert glibenklamid a levosimendan vazodilatátor hatásait eredményesen gátolja perifériás artériákban (5), vénákban (6), és a koszorúterek területén is (7). Ezért feltételezhető, hogy a vazodilatátor hatás a vaszkuláris simaizmok  $K_{ATP}$ -csatornáinak meg-



1. ábra. A levosimendan hatásának sémás ábrázolása a szívizomban. A miofibrillumokra (troponin-C) gyakorolt hatás javítja a szívizom  $\text{Ca}^{2+}$  érzékenységét. A szarkolemma membrán és a mitokondrium ATP-szenzitív  $\text{K}^{+}$ -csatornáira gyakorolt aktiváló (csatornát nyitó) hatás a felelős a levosimendan kardioprotektív hatásáért. Az erek simaizomsejtjeiben ugyanezen csatornák aktivációja magyarázza a levosimendan vazodilatátor hatását is.

nyílása útján jön létre. A levosimendan egyetlen aktív metabolitja, az OR-1896, hasonló mechanizmusok útján szintén pozitív inotrop és vazodilatátor hatású (8, 9). A levosimendan a szív elő- és utóterhelését egyaránt csökkenti, továbbá fokozza a myocardium oxigénellátottságát is. Más inodilatátorokkal szemben a miokardiális kontraktilis funkció fokozását az oxigénigény növelése nélkül éri el (10, 11), és nem fokozza a szívritmuszavarok kialakulásának valószínűségét sem. Az akut szívelégtelenséggel járó szindrómák befolyásolására végzett, levosimendan kezeléseket elemző gyógyszer-hatékonysági és biztonsági adatbázis a maga nemében a legjelentősebb volumenű (12). Újabban több olyan

alacsony esetszámú tanulmányt és randomizált klinikai gyógyszerkipróbálást is végeztek, amelyek új indikációs területként az iszkémiás szívbetegség talaján kifejlődő csökkent pumpafunkció és a kardiogén sokk eseteire is kiterjesztették a levosimendan alkalmazását. Továbbá, ajánlások fogalmazódtak meg a szívsebészeti beavatkozások perioperatív szakaszaiban történő levosimendan kezelésekre is (13).

Számos, a plazmamembrán  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -csatornáira ható vegyület vonatkozásában derült fény arra, hogy ezek a vegyületek a mitokondriumok  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -csatornáira is hatnak (14–17). A mitokondriumok ATP-szenzitív  $\text{K}^{+}$ -csatornáinak megnyílása (mito $\text{K}_{\text{ATP}}$ ) (18) védőhatásokat fejthet ki a szív iszkémiás/reperfúziós károsodásaival szemben. Az elképzelések szerint, az iszkémiás/reperfúziós oxidatív stressz során, a káliumionok mitokondriális mátrix irányába történő áramlásfokozódása a mátrix és intermembrán terek térfogatarányainak normalizálása révén védi a mitokondriális funkciót (19, 20). A mito $\text{K}_{\text{ATP}}$ -csatornák megnyílása és a miokardiális preconditionálás jelensége közötti kapcsolat felismerése a  $\text{K}^{+}$ -csatorna nyitó molekulák alkalmazásának új terápiás lehetőségét vetették fel olyan miokardiális iszkémiával járó klinikai kórállapotokban, mint az instabil angina pectoris, és a csökkent pumpafunkcióval járó pre- vagy posztoperatív szívsebészeti állapotok (21). Az ilyen összefüggésben végzett IONA tanulmányban, a  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -csatorna-nyitó nikorandil vonatkozásában például részben kedvező eredményeket kaptak (22). A  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -csatornák megnyílását eredményező szerek azonban többnyire negatív inotrop hatással is rendelkeznek, amelyet az intracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$ -tranzien amplitúdójának csökkenésével magyaráztak (23). A levosimendan ilyen értelmű hatásai talán kedvezőbbek lehetnek a csoport többi képviselőjétől, tekintve, hogy a  $\text{K}^{+}$ -csatorna nyitáshoz ebben az esetben egy  $\text{Ca}^{2+}$ -érzéketítő hatás is társul (24), és ez a kettős hatás hozzájárulhat a  $\text{K}^{+}$ -csatorna nyitók esetében tapasztalt negatív inotrop hatás kivédéséhez (1. ábra).

A Papp Gyula Professzor Úr által irányított szegedi kardiovaszkuláris farmakológiai kutatócsoport a levosimendan celluláris hatásmechanizmusának számos részletét tárta fel (6, 25–35). Ebben az áttekintésben a levosimendannal kapcsolatos felismerések azon újszerű szegmensét kíséreljük meg összefoglalni, melyet a szegedi kutatócsoport vizsgálatai szintén jelentős mértékben támogattak. Az összefoglaló közlemény a levosimendan mito $\text{K}_{\text{ATP}}$ -csatornák megnyitásával farmakológiai preconditionálást és ezért kardioprotekciót eredményező hatásaira koncentrálnak.

Rövidítések: ATP- $\text{K}^{+}$  csatorna: ATP-szenzitív  $\text{K}^{+}$ -csatornák; Ryanodine rec: ryanodine receptor; SR: szarkoplazmatikus retikulum; Na-Ca X= $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  ioncserélő

## Preklinikai bizonyítékok a levosimendan kardioprotektív hatásaira

### Tanulmányok izolált mitokondriumokon

A levosimendan és a  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ -csatornák kapcsolatáról az első megfigyelés 2001-ből származik (36), amikor is a szer mitokondriális membránpotenciált csökkentő effektusáról számoltak be. Ez a hatás 5-hidroxiidekanoáttal, a  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ -csatornák szelektív gátlószerével blokkolható volt. Később az is megállapítást nyert, hogy a levosimendan gyorsabb ütemben csökkenti a mitokondriális membránpotenciált, mint az ismert  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -csatorna nyitó diazoxid vagy a pinacidil (37).

### Apoptózissal kapcsolatos megfigyelések

A miokardiális  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ -csatornák aktivációja hatékony anti-apoptotikus mechanizmusként hat. *Maytin és Colucci* (38) szövettényészeti körülmények között, oxidatív stressznek kitett szívizomsejteken azt vizsgálta, hogy rendelkezik-e a levosimendan antiapoptotikus hatásokkal. Ebben a vizsgálatban a levosimendan terápiás koncentrációja effektív védelmet nyújtott a hidrogén-peroxiddal kiváltott apoptózissal szemben, amelyet a  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -csatorna gátlószereinek alkalmazásával ki lehetett védeni. Egy újabb tanulmányban *Louhelainen és munkatársai* (39) egy sóérzékeny patkánymodellrel használva azt vizsgálták, hogy a levosimendan képes-e meggátolni a magas vérnyomás okozta kardiális remodelációt, cardiomiocita apoptózist, és a szívelégtelenség progresszióját. Az eredmények a levosimendan kezelt patkánycsoportban fokozott kontraktilis funkcióról, a szívhipertrofia csökkenéséről számoltak be. A levosimendan dóziszfüggő módon gátolta a cardiomiociták apoptózisát, normalizálta a natriuretikus peptid expresszióját, és csökkentette a kardiális remodeláció mértékét is. Mindezen hatások eredményeként fokozódott a levosimendan kezelt magas vérnyomásos állatok túlélése.

### Tanulmányok perfundált szívpreparátumok iszkémiás/reperfúziós kezelése során

A levosimendan potenciális kardioprotektív hatását először *Lionel H. Opie munkacsoportja* vetette fel, akik Langendorff szerint végeztek reperfúziós kísérleteket izolált tengerimalac szíveken. Ez a munkacsoport azt írta le, hogy az iszkémiának és reperfúzióknak kitett preparátumok funkciójának visszatérése jobb a levosimendan kezelésnek kitett szíveken, mint a dobutaminnal kezelt kontrollcsoportban (4). Egy későbbi tanulmányban ugyanezen munkacsoport arról is beszámolt, hogy a kedvező hatások kialakulásához a szívizomsejtek felszíni membránjában és mitokondriu-

maiban található  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -csatornák egyaránt hozzájárulnak (40). A levosimendan okozta kardioprotektív hatások további részleteire *Papp Gyula munkacsoportja* mutatott rá, akik nyulakból izolált szívpreparátumokon igazolták a levosimendan prekondicionáló hatásait (28). Ebben a tanulmányban a levosimendan előkezelt preparátumok posztisztkémiás mechanikai funkciója az infarktusz terület nagyságának csökkenése miatt bizonyult jobbnak, mint a kezeletlen kontrolloké. Nyulak szívpreparátumain legújabbban végzett hasonló kísérleti megközelítésekben arra is utalások születtek, hogy a levosimendan kardioprotektív hatásainak kifejlődésében az  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ -csatornákon kívül az indukálható nitrogén-oxid-szintáz enzim is szerepet kap (41).

### Iszkémiás/reperfúziós protokollokat alkalmazó in vivo tanulmányok

*Papp Gyula munkacsoportja* a közelmúltban a levosimendan és a milrinon (foszfodieszteráz-gátló pozitív inotrop szer) feltételezett kardioprotektív hatásait, kutyák myocardiumán in vivo körülmények között tanulmányozta. A prekondicionáló hatást a regionális iszkémiával és reperfúzióval kiváltott kamrai aritmiák előfordulásán keresztül értékelték (29). Eredményeik szerint a milrinonnal szemben a levosimendan szignifikáns mértékben csökkentette az iszkémiás/reperfúziós protokoll kiváltotta kamrai aritmiák gyakoriságát. Továbbá a levosimendan kezelt csoportban a túlélési arány szintén jelentős mértékben javult (70%) a milrinonkezelt csoport 20%-os és a kezeletlen kontrollcsoport 10%-os túlélési arányaival szemben. A Milwaukee Egyetemen végzett hasonló rendszerű, de független vizsgálati eredmények, teljes összhangban a fentiekkel megerősítették a levosimendan in vivo antiiszkémiás hatásait (42). Utóbbi vizsgálatban azt is megfigyelték, hogy glibenklamid előkezelés a levosimendan infarktusz méretet csökkentő hatását felfüggesztette, amely levosimendan  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -csatornákon keresztül történő hatását támogatta. A fentiekkel összhangban patkányok elektromos ingerléssel kiváltott miokardiális iszkémiáját tanulmányozva azt is leírták, hogy  $\text{K}^+$ -csatorna blokkoló előkezelést követően csökken a levosimendan jótékony hemodinamikai hatása (43). Végül, egy sertésen végrehajtott kísérletsorozatban azt találták, hogy a levosimendan iszkémiás/reperfúzióval szembeni kardioprotektív hatása jelentősebb azokban az állatokban, amelyeknél a levosimendant az iszkémiás/reperfúziós protokoll alatt végig alkalmazzák szemben azon állatcsoport tagjaival, ahol a levosimendan kezelés csak az iszkémiás periódusra korlátozódik (44).

Ezek az adatok arra utalnak, hogy az iszkémiás prekondicionáláshoz hasonlóan a levosimendan  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -csatorna-agonista hatáson keresztül szintén képes csökkenteni a miokardium iszkémiás károsodásának mérté-



két. Ezek a tanulmányok azt is felvetették, hogy a levosimendan fenti hatásai klinikailag is jelentősek lehetnek.

**Klinikai tapasztalatok a levosimendan antiiszkémiás (vazodilatátor) és pozitív inotrop ( $Ca^{2+}$ -érzékenyítő) hatásaival magyarázott kardioprotekcióra**

A levosimendan a miokardium kontraktilitását az oxigénigény növelése nélkül fokozza, miközben perifériásan és a koszorúterek területén érđilatációt vált ki. Mindezek kedvezően befolyásolhatják az iszkémiás és a posztiszkémiás miokardium működését (2). Újabb több alacsony elemszámú randomizált klinikai tanulmány vizsgálta a levosimendan alkalmazásának lehetőségeit iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegeken, továbbá kardiogén vagy szeptikus sokk kapcsán (45, 46). Az is felmerült, hogy felnőtt betegeken, csakúgy, mint gyermekeken a levosimendan segíthet áthidalni a szívsebészeti beavatkozások peroperatív fázisait (12). Egy 28 szeptikus sokkos betegen végzett közelmúltbeli tanulmányban, a levosimendan hemodinamikai hatásait a dobutaminával hasonlították össze. A levosimendan kezelt csoportban csökkent a bal kamrai végdiasztolés nyomás és a pulmonalis éknyomás, miközben fokozódott a szívindex és a bal kamra ejekciós frakciója. Ezzel szemben a dobutaminnal kezelt csoportban a szisztémás és regionális hemodinamikai paraméterek nem változtak, mely arra utalt, hogy a szeptikus kardiális diszfunkcióban a levosimendannal szemben a dobutamin hatékonysága jelentősen csökkent (47). Ugyanezen munkacsoport arról is beszámolt, hogy azon szeptikus betegek esetében, akiknél akut respirációs distressz-szindróma is kialakult a levosimendan a pulmonalis rezisztencia és nyomás csökkentésén keresztül további kedvező hemodinamikai változásokat eredményez (48). Egy másik tanulmányban, melyben akut miokardiális infarktus miatt koronária-angioplasztikával revaszkularizált és kardiogén sokkba eső betegek kerültek a levosimendan és a dobutamin által kiváltott pulmonális kapilláris éknyomás hasonló mértékben csökkent. A levosimendan perctérfogatot növelő hatása azonban a dobutaminénál jelentősebb volt (49). Hasonló vizsgálatokban azt is megfigyelték, hogy placebóval való összehasonlításban a levosimendan kedvezőbb hatást gyakorol az angioplasztikán átesett betegek diasztolés funkciójára (13), pulmonalis éknyomásá-

ra, szívindexére és a koronáriaáramlás tartalékára (50). Nagyszámú összecsengő eredményt hozó alacsony elemszámú közelmúltbeli klinikai tanulmány szerint a kardiopulmonalis bypass műtétek komplikációjaként kialakuló alacsony perctérfogat szindrómában, a konvencionális inotrop kezelés hatástalanságakor a levosimendan még rendszerint megfelelő hemodinamikai támogatást képes nyújtani (51–58).

**Klinikai tapasztalatok a levosimendan farmakológiai prekondicionáló hatásával kapcsolatban**

Egy közelmúltbeli klinikai tanulmányban a levosimendan alkalmazására a koronaria bypass műtét előtt került sor, melytől a posztoperatív hemodinamikai paraméterek javulását várták. Összhangban a feltételezett prekondicionáló hatással a szívmotorra történő kapcsolat előtt tíz perccel adagolt levosimendan a placebóval szemben szignifikánsan csökkentette a posztoperatív mért plazma troponin I-szintet és fokozta a szívindex értékét is (59).

Egy másik hasonló tanulmányban, melyben a szívműtét kapcsán kialakuló alacsony perctérfogat szindróma kialakulásától tartottak, a levosimendant közvetlenül az intravénás anesztéziát követően alkalmazták. A placebóval való összehasonlítás alapján itt is kedvezőbb hemodinamikai és posztoperatív szakról számoltak be (60). Magas rizikójú betegeken végrehajtott aorta billentyű csere kapcsán a levosimendan operációt megelőző hatásairól hasonló biztató eredmények láttak napvilágot (61).

A fenti tanulmányok közös sajátossága, hogy azokban a levosimendan alkalmazására a koszorúsér áramlás mesterséges leállítás előtt került sor. Így, a levosimendan kardioprotektív hatása maximalizálható volt abban a kritikus periódusban, amikor arra az igény vélhetőleg a leginkább jelentkezett.

**Következtetések**

Összefoglalva, a levosimendan  $K_{ATP}$ -csatornák nyitáson keresztül megvalósuló feltételezeten prekondicionáló hatása új távlatokat nyithat a vegyület kardiológiai alkalmazásaiban (62–64).

*A dolgozat az ETT 449/2006 és OTKA K68363 támogatások segítségével jött létre. Dr. Papp Zoltán a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János kutatási ösztöndíjasa.*

## Irodalom

- 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.
- Jamali IN, Kersten JR, Pagel, PS et al. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg* 1997; 85: 23–9.
- De Witt BJ, Ibrahim IN, Bayer E, et al. An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg* 2002; 94: 1427–33.
- Du Toit EF, Muller CA, McCarthy J, et al. Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 505–14.
- Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, et al. Levosimendan, a novel  $Ca^{2+}$  sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive  $K^+$  channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 333: 249–59.
- 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: 213–7.
- Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, et al. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 367–74.
- Szilágyi S, Pollesello P, Levijoki J, et al. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig. *Eur J Pharmacol* 2004; 486: 67–74.
- Erdei N, Papp Z, Pollesello P, et al. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the  $K_{(ATP)}$  and  $BK(Ca)$  channels in rat isolated arterioles. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 696–702.
- Eriksson O, Pollesello P, Haikala H. Effect of levosimendan on balance between ATP production and consumption in isolated perfused guinea-pig heart before ischemia or after reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 316–21.
- Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, et al. Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 555–61.
- De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, et al. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* 2006; 27: 1908–20.
- De Luca L, Sardella G, Proietti P, et al. Effects of levosimendan on left ventricular diastolic function after primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction: a Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 172–7.
- Grover GJ, Garlid KD. ATP-Sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 677–95.
- Gross GJ. The role of mitochondrial KATP channels in cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 280–4.
- Terzic A, Dzeja PP, Holmuhamedov EL. Mitochondrial K(ATP) channels: probing molecular identity and pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1911–5.
- Szewczyk A, Marban E. Mitochondria: a new target for K channel openers? *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 157–61.
- Inoue I, Nagase H, Kishi K, et al. ATP-sensitive  $K^+$  channel in the mitochondrial inner membrane. *Nature* 1991; 352: 244–7.
- Garlid KD, Dos SP, Xie ZJ, et al. Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive  $K^{(+)}$  channel in cardiac function and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1606: 1–21.
- Kowaltowski AJ, Seetharaman S, Paucek P, et al. Bioenergetic consequences of opening the ATP-sensitive  $K^+$  channel of heart mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H649–57.
- Pollesello P, Mebazaa A. ATP-dependent potassium channels as a key target for the treatment of myocardial and vascular dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 436–41.
- IONA study group investigators. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269–75.
- Joseph T, Coirault C, Ducros L, et al. Mechanical and energetic effects of cromakalim on guinea pig left ventricular papillary muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 464–71.
- Cleland JG, 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: 9–19.
- Hohn J, Pataricza J, Petri A, et al. Levosimendan interacts with potassium channel blockers in human saphenous veins. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 94: 271–3.
- Krassoi I, Pataricza J, Kun A, et al. Calcium-dependent vasorelaxant capacity of levosimendan in porcine and human epicardial coronary artery preparations. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 691–3.
- Lepran I, Papp JG. Effect of long-term oral pretreatment with levosimendan on cardiac arrhythmias during coronary artery occlusion in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 464: 171–6.
- Lepran I, Pollesello P, Vajda S, et al. Preconditioning effects of levosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48: 148–52.
- Papp JG, Pollesello P, Varro AF, et al. Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11: 129–35.
- Papp JG, Pollesello P, Varro A, et al. The effect of levosimendan during long-term amiodarone treatment in dogs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99: 27–32.
- Pataricza J, Krassoi I, Hólm J, et al. Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 115–21.
- Pataricza J, Szolnoky J, Krassoi I, et al. Vasorelaxing effect of levosimendan against 5-hydroxytryptamine-induced contractions in isolated human conduit bypass grafts. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 1107–12.
- Udvary E, Papp JG, Vegh A. Cardiovascular effects of the calcium sensitizer, levosimendan, in heart failure induced by rapid pacing in the presence of aortic constriction. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 656–61.
- Varro A, Papp JG. Classification of positive inotropic actions based on electrophysiologic characteristics: where should calcium sensitizers be placed? *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: S32–S44.
- Virag L, Hala O, Marton A, et al. Cardiac electrophysiological effects of levosimendan, a new calcium sensitizer. *Gen Pharmacol* 1996; 27: 551–6.
- Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Levosimendan is a mitochondrial K(ATP) channel opener. *Eur J Pharmacol* 2001; 428: 311–4.
- Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 807–12.
- Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 26G–31G.
- Louhelainen M, Vahtola E, Kaheinen P, et al. Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 851–61.
- Du Toit EF, Genis A, Pollesello P, et al. Levosimendan, a new antifailure inodilator, has cardioprotective properties mediated by mitochondrial K-ATP channels. *J Mol Cell Cardiol* 2007; (in press)
- Das B, Sarkar C. Pharmacological preconditioning by levosimendan is mediated by inducible nitric oxide synthase and mitochondrial KATP channel activation in the in vivo anesthetized

- rabbit heart model. *Vascul Pharmacol* 2007; 47: 248–56.
42. 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.
  43. Cammarata GA, Weil MH, Sun S, et al. Levosimendan improves cardiopulmonary resuscitation and survival by K(ATP) channel activation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1083–1085.
  44. Metzsch C, Liao Q, Steen S, et al. Levosimendan cardioprotection reduces the metabolic response during temporary regional coronary occlusion in an open chest pig model. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 51: 86–93.
  45. Christoph A, Prondzinsky R, Russ M, et al. Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acute Card Care* 2007; 1–9.
  46. Lehmann A, Kiessling AH, Isgro F, et al. Levosimendan in patients with acute myocardial ischaemia undergoing emergency surgical revascularization. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 1–6.
  47. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005; 31: 638–44.
  48. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34: 2287–93.
  49. Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Ferrer-Hita JJ, et al. Cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention: Effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 723–8.
  50. De Luca L, Proietti P, Celotto A, et al. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2005; 150: 563–8.
  51. Akgul A, Mavioglu L, Katircioglu SF, et al. Levosimendan for weaning from cardiopulmonary bypass after coronary artery bypass grafting. *Heart Lung Circ* 2006; 15: 320–4.
  52. Al Shawaf E, Ayed A, Vislocky I, et al. Levosimendan or milrinone in the type 2 diabetic patient with low ejection fraction undergoing elective coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 353–7.
  53. Morais RJ. Levosimendan in severe right ventricular failure following mitral valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 82–4.
  54. Braun JP, Jasulaitis D, Moshirzadeh M, et al. Levosimendan may improve survival in patients requiring mechanical assist devices for post-cardiotomy heart failure. *Crit Care* 2006; 10: R17.
  55. Raja SG, Rayen BS. Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1536–46.
  56. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007; (in press)
  57. De Hert SG, Lørsomradee S, Cromheecke S, et al. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg* 2007; 104: 766–73.
  58. Tasouli A, Papadopoulos K, Antoniou T, et al. Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open-heart surgery: importance of early use. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 629–33.
  59. Tritapepe L, De S, V, Vitale D, et al. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting – a pilot study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 694–700.
  60. Eriksson H, Jalonen J, Heikkinen L et al. Levosimendan enhances weaning from cardiopulmonary bypass (CPB) in patients with compromised heart function after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. Proceedings of the Society of Cardiothoracic Anaesthesiology, 29<sup>th</sup> Annual Meeting Montreal, Canada: Society of Cardiothoracic Anaesthesiology 2007; 70–71.
  61. Prior DL, Flaim BD, MacIsaac AI, et al. Pre-operative use of levosimendan in two patients with severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Heart Lung Circ* 2006; 15: 56–8.
  62. Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. New pharmacologic options in the treatment of acute coronary syndromes and myocardial ischemia-reperfusion injury: potential role of levosimendan. *Minerva Cardioangiol* 2007; 55: 625–35.
  63. Pagel PS. Levosimendan in cardiac surgery: a unique drug for the treatment of perioperative left ventricular dysfunction or just another inodilator searching for a clinical application? *Anesth Analg* 2007; 104: 759–61.
  64. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 257–63.