새로운 수축력촉진제-Levosimendan

울산대학교 의과대학 마취통증의학교실

최 인 철

New Inotropic Agent-Levosimendan

In-Cheol Choi, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Several clinical studies suggest substantial limitations of currently available positive inotropic substances, including beta1-adrenoceptor agonists and phosphodiesterase III inhibitors. Levosimendan, a myofilament calcium sensitizer with inotropic effects, increases myocardial performance without substantial changes in oxygen consumption and with neutral effects on heart rhythm. In addition, levosimendan has vasodilatory effects that are achieved by stimulation of adenosine triphosphate-dependent potassium channels. This review article briefly discusses the pharmacology of levosimendan and evaluates current available evidence to assess the safety and efficacy of levosimendan. (Korean J Anesthesiol 2006; 51: 519~27)

Key Words: calcium sensitizer, inotropic, levosimendan.

서 론

Levosimendan은 심부전을 개선하고 심장기능을 촉진하는 약물로서 기존의 dobutamine이나 milrinone과는 다른 새로운 약물이다(Table 1). 급성 심부전뿐만 아니라 심경색으로 인한 수축력저하, 심장수술 후에 발생하는 기절심근(stunned myocardium) 등의 치료를 위해서는 dopamine, dobutamine, epinephrine, isoproterenol 같은 카테콜아민이나 amrinone, milrinone, enoximone 등의 phosphodiesterase (PDE) III 억제제를 사용하여 왔다. 그러나 고용량의 카테콜아민은 심근 산소소모량, 심박수, 후부하 및 부정맥의 위험성을 높일 뿐만 아니라 장기간 사용할 경우 사망률이 증가하는 것으로 알려져 있다.^{1,2)} PDE III 억제제는 허혈성 심근병증 환자에게 사용할 경우 심방세동이나 저혈압 같은 부작용이 많으며³⁾ 만성 심부전 환자에서 위약보다 사망률을 증가시킨다는 보고가 있다.⁴⁾ 이러한 부작용 및 합병증은 dobutamine이나 milrinone과 같은 약물의 작용기전과 밀접한 관계가 있다. Dobutamine은 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)의 생성을 촉진시키고

milrinone은 cAMP의 분해를 감소시켜서 심근 내의 cAMP를 증가시킴으로써 근육세포질세망(sarcoplasmic reticulum, SR)에서 Ca^{2+} 의 분비를 촉진시켜 수축력을 증가시킨다. 그러나 이러한 Ca^{2+} 의 증가로 수축력을 개선하는 것은 심근에너지 소모를 증가시키고 산소요구를 증가시켜 결과적으로 심근 세포사를 촉진하는 요인이 되는 것이다. 또한 cAMP 증가 및 심근세포 내 Ca^{2+} 의 변화는 심장독성을 나타내며 심장 리듬의 장애를 초래하는 전기생리학적 기전을 촉진시킨다.⁵⁾

따라서 부정맥의 위험성을 높이지 않으면서 심근의 산소 요구량을 증가시키지 않는 새로운 약물에 대한 요구가 상승하였고 결국 세포 내 Ca^{2+} 의 증가 없이 수축력을 증가시킬 수 있는 새로운 약물의 개발 및 연구가 이루어졌다. 이러한 약물을 근육잔섬유 Ca^{2+} 민감제(myofilament Ca^{2+} sensitizer)라 하는데 levosimendan, pimobendan, EMD 57033, ORG 30029, MCI-154 등이 그 예이다.⁶⁾ 이 약물들은 각각 작용 기전과 작용 장소, PDE 억제효과가 다양하다. Levosimendan은 Ca^{2+} 민감제의 대표적인 약물이며 임상에서 사용하기 시작하고 있다. 2000년 스웨덴에서 처음 인정되어 현재 유럽 및 남미 38개국에서 사용하고 있고 미국에서는 3상 임상연구가 완료되었다.⁷⁾ Levosimendan은 심장 이완기능에 부정적인 작용이 없고 임상용량에서는 PDE 억제효과가 거의 없으며 심장 리듬에 나쁜 효과가 없고 장기간 생존율에서 dobutamine보다 우월한 효과를 나타내는 것으로 알려져 심한 저혈압이 없는 수축력이상으로 인한 이차적

논문접수일 : 2006년 9월 22일

책임저자 : 최인철, 서울시 송파구 풍납동 388-1

서울아산병원 마취통증의학과, 우편번호: 138-736

Tel: 02-3010-3862, Fax: 02-470-1363

E-mail: icchoi@amc.seoul.kr

Table 1. Comparison of Levosimendan with Milrinone and Dobutamine

Feature	Levosimendan	Milrinone	Dobutamine
Drug class	Calcium sensitizer	Phosphodiesterase III inhibitor	Catecholamine
Effect on intracellular calcium levels	No effect	Increases	Increases
Inotrope	Yes	Yes	Yes
Vasodilator	Coronary, systemic & pulmonary	Pulmonary & systemic	Mild systemic
Effect on myocardial oxygen demand	No effect	No effect	Increases
Arrhythmogenic	None seen yet	Ventricular (12%) and supraventricular arrhythmias (4%)	Ventricular ectopic activity (5%)-less than milrinone
Available formulations	Intravenous	Intravenous, oral	Intravenous
Drug interactions	None significant	Few significant	None significant
Administration with β -blockers	Yes	Yes	Yes
Adverse effects	Headache, hypotension	Ventricular arrhythmias, hypotension, headache	Tachycardia, hypertension

From Raja and Rayen⁴⁶⁾: Ann Thorac Surg 2006; 81: 1536-46 with permission from the Society of Thoracic Surgeons.

저심박출량 심부전의 치료에 있어서 카테콜아민이나 PDE III 억제제보다 우수한 것으로 2005년 유럽심장학회에서 인정하였다.⁸⁾

이에 본 종설에서는 기존의 수축력 촉진제와 levosimendan의 작용기전, 실험적 또는 임상적 연구상황, 특히 심장수술과 관련된 실제적 권장사항 등에 관한 연구결과들을 비교 고찰하고자 한다.

작용기전

Levosimendan은 두가지 작용기전을 가지고 있다. 첫 번째는 소위 Ca^{2+} 민감제의 기능인데 심장 troponin C에 결합하여 Ca^{2+} 근육잔섬유 반응성을 증가시킴으로써 수축력을 증가시키는 것이고(Fig. 1) 두 번째는 심근세포의 K_{ATP} 통로를 개방함으로써 반허혈(anti-ischemic) 효과 및 반기절(antistunning) 효과를 나타내는 혈관확장제로써 작용하는 것이다(Fig. 2).

정상적인 심장에서 수축기 시에는 고농도의 Ca^{2+} 이 troponin C (Tn C)에 결합하고 이로 인하여 troponin과 tropomyosin의 형태적 변화를 초래하여 actin-myosin 교차결합이 이루어짐으로써 수축이 일어난다. 이완기 시에는 Ca^{2+} 의 농도가 감소하면서 troponin-tropomyosin 결합체는 actin filament에 부착되어 myosin-actin 관계를 방해하면서 이완된다. 카테콜아민은 심근세포막에 베타1 아드레날린 수용체에 결합하여 adenylate cyclase를 활성화시키고 ATP에서 cAMP를 생성

한다. cAMP는 protein kinase A를 활성화시키고 전압작동 L형 Ca^{2+} 통로(voltage-gated L-type Ca^{2+} channel), phospholamban과 Troponin I (Tn I)를 인산염화(phosphorylation)시킨다. 전압작동 L형 Ca^{2+} 통로를 통해 Ca^{2+} 이 세포 내로 유입되고 이 Ca^{2+} 이 “trigger 칼슘”으로 작용해 SR의 Ca^{2+} 유리 통로 ryanodine 2형 수용체(RyR2)를 활성화하여 수축이 일어난다.⁹⁾

Phospholamban의 인산염화는 sarcoplasmic endoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase isoform 2 (SERCA2)를 활성화시켜 증가된 세포내 Ca^{2+} 을 이완기 동안 SR로 되돌리는 역할을 한다. 이로 인해 다음 수축기 때 SR의 Ca^{2+} 을 비축하게 되며 카테콜아민이나 PDE III 억제제의 심장 이완 기능 호전의 기전이 된다.⁹⁾ 반면 levosimendan은 세포내 Ca^{2+} 의 농도를 증가시키지 않고 근육잔섬유의 Ca^{2+} 에 대한 반응성을 증가시킴으로써 수축력을 증가시킨다.¹⁰⁾ Levosimendan은 Tn C의 N-terminal domain에 결합하여 Tn C의 Ca^{2+} -유발 형태(Ca^{2+} -induced conformation)를 안정화시킨다.¹¹⁾ 다른 Ca^{2+} 민감제는 Tn C- Ca^{2+} 복합체에 수축기뿐만 아니라 이완기 시에도 결합하여 이완기능을 저해할 가능성이 있다. 그러나 levosimendan에 의한 교차결합(crossbridge formation)은 수축력을 증가시키지만 심근 이완이 영향을 받지 않으며¹²⁾ 오히려 심근 이완과 이완기능이 좋아진다는 전임상실험 연구가 있다.¹³⁾ 급성심근 허혈로 관상혈관성형술을 받은 환자를 대상으로 한 임상실험 결과 좌심실기능의 수축기능과

Fig. 1. Schematic illustration mechanism of action of positive inotropic drugs. [beta]-adrenergic stimulation (catecholamines) and phosphodiesterase (PDE) III inhibition increase cyclic adenosine monophosphate (cAMP), which acts via protein kinase A (PKA) to phosphorylate calcium channel protein, phospholamban (PL), and troponin I (TnI). Phosphorylation (P) of calcium channel protein enhances sarcolemmal inward movement of Ca^{2+} , which subsequently increases Ca^{2+} movement from the sarcoplasmic reticulum (SR) through the calcium release channel (ryanodine receptor type 2 [RyR2]) to the cytosol (calcium-induced Ca^{2+} release). Digoxin increases cytosolic Ca^{2+} by inhibition of sarcolemmal Na^{+} - K^{+} -adenosine triphosphatase and Na^{+} - Ca^{2+} exchange. Cytosolic Ca^{2+} binds to troponin C (TnC) and initiates contraction (inotropic effect). Phosphorylation of PL enhances relaxation by increased reuptake of Ca^{2+} back into the SR by the SR Ca^{2+} adenosine triphosphatase isoform 2 (SERCA2) (lusitropic effect). Phosphorylation of TnI enhances the rate of relaxation by decreasing the sensitivity of myofilaments to Ca^{2+} . Levosimendan binds to TnC during systole and thereby increases the sensitivity of myofilaments to Ca^{2+} without alteration of Ca^{2+} levels. AC: adenylate cyclase, ATP: adenosine triphosphate, [beta]-AR: [beta] adrenoceptor, Gs: stimulatory guanine nucleotide binding proteins. From: Toller and Stranz⁹⁾: Anesthesiology 2006; 104: 556-69 with permission from Lippincott Williams & Wilkins.

이완기능이 같이 좋아진다고 한다.¹⁴⁾ 다른 연구에 의하면 좌심실 박출계수가 정상이면서 이완기능에 이상이 있는 환자에서 levosimendan은 초기 심근이완지수를 유의하게 감소시키며 이완기 심부전 환자에 유용하다고 하였다.¹⁵⁾ Levosimendan은 임상 권장용량을 사용하면 세포내 cAMP나 Ca^{2+} 농도를 증가시키지 않고 또한 기존의 베타작용제나 PDE III 억제제에서 나타나는 심근 산소소모량의 증가를 초래하지 않는다.¹⁶⁾ 이것은 기존의 수축력촉진제가 세포내 Ca^{2+} 을 증가시키고 다시 SR로 이동시키기 위해 많은 에너지가 필요한데 비해 levosimendan은 세포내 농도를 증가시키지 않으므로 이를 제거하기 위한 에너지가 필요치 않기 때문이다.

Levosimendan은 기존의 milrinone과 같이 PDE III를 억제한다. 그러나 몇가지 점에서 milrinone과 차이가 있는데 첫째, milrinone은 Ca^{2+} 민감효과가 없고 Tn I의 cAMP 의존적 인산화화를 통해서 근육잔섬유의 Ca^{2+} 민감도를 감소시키

는 반면 levosimendan은 Ca^{2+} 민감효과가 있다. 둘째 milrinone은 aequorin 광선방출의 증가에 비례하여 수축촉진효과를 나타내는데 levosimendan은 저용량에서는 이러한 효과가 없다. 이것은 levosimendan이 PDE 억제효과 보다는 Ca^{2+} 민감효과가 더 크다는 것을 의미한다. Levosimendan은 작용시간이 긴 대사물질인 OR-1896을 생성하는데 이것은 Ca^{2+} 민감효과와 levosimendan과 거의 비슷하지만 PDE III 억제효과는 40분의 1에 불과하다. 따라서 levosimendan을 24시간 정도 정주하면 수축촉진효과는 지속되는 반면 PDE III 억제효과는 현저히 감소한다. 마지막으로 임상적으로 levosimendan은 milrinone과 달리 부정맥의 증가, 허혈의 악화 등이 나타나지 않는다.⁹⁾

Levosimendan은 심근세포와 혈관평활근세포의 K^{+} 통로를 열어 혈관확장 및 심보호효과를 나타낸다(Fig. 2). 작은 저항혈관에서는 ATP-민감성 K^{+} (K_{ATP}) 통로를, 큰 전도혈관에서는 Ca^{2+} -활성 K^{+} 통로와 전압의존성 K^{+} 통로를 열어 세

Fig. 2. Proposed vasodilating mechanisms for levosimendan. Levosimendan stimulates the adenosine triphosphate (ATP) - sensitive K^+ (K_{ATP}) channel in small resistance vessels and the Ca^{2+} -activated K^+ (K_{Ca}) and voltage-dependent K^+ (K_V) channels in large conductance vessels. These actions hyperpolarize the membrane, thereby inhibiting inward L-type Ca^{2+} current ($I_{Ca(L)}$), as well as promoting the forward mode (FM) of Na^+ - Ca^{2+} exchanger (NCX), i.e., three Na^+ in, one Ca^{2+} out. The resultant decrease in intracellular Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) would produce vasorelaxation. Levosimendan also may decrease the Ca^{2+} sensitivity of the contractile proteins directly and/or indirectly through the hyperpolarization. The plus signs indicate stimulation, and the minus signs indicate inhibition. VSM: vascular smooth muscle. From: Toller and Stranz⁹⁾: Anesthesiology 2006; 104: 556-69 with permission from Lippincott Williams & Wilkins.

포막을 과다분극시키고 세포내로의 Ca^{2+} 전류를 억제하고 Na^+ - Ca^{2+} 교환기를 활성화하여 Ca^{2+} 을 배출함으로써 혈관 확장을 일으킨다. 이런 효과로 인하여 전부하와 후부하를 줄이고 관상혈류를 비롯한 기타 장기로의 혈류를 증가시킨다.¹⁷⁾ K_{ATP} 통로의 개방은 반허혈 및 반기절 효과를 나타내게 되는데 최근 연구에 따르면 심근세포 미토콘드리아 내막의 K_{ATP} 통로의 개방은 심근의 전조전화(precondition)에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾ 개를 이용한 실험에서 levosimendan은 좌전하관상동맥을 결찰하여 생긴 경색 부위를 감소시키는 것으로 나타났다.¹⁹⁾ 또한 K_{ATP} 통로 대항제(antagonist)인 glyburide를 전처치한 동물에서 levosimendan의 반허혈효과가 차단되는 것을 보면 levosimendan의 반허혈 효과는 K_{ATP} 통로에 대한 효과라는 것이 입증된다.¹⁷⁾ Levosimendan의 반기절효과는 급성심근허혈 후 관상혈관성형술을 받은 환자에서 levosimendan이 이완기능의 저하없이 수축기능의 개선을 나타낸 최근 연구에 의해 입증되었다.¹⁴⁾ Levosimendan이 장기 생존율에 있어서 좋은 결과를 나타내는 것은 반허혈 및 심보호효과로 인한 것으로 생각된다.

Levosimendan의 혈관확장효과는 K_{ATP} 통로 개방 이외의 다른 기전이 있는데 혈관평활근의 수축단백질의 Ca^{2+} 민감도를 감소시키는 것이다. Ca^{2+} 민감도의 감소는 세포내 Ca^{2+} 감소 없이 혈관 근육잔섬유의 수축력을 저하시킨다. 또 혈관평활근내의 cAMP의 증가가 일어나므로 levosimendan의 혈관확장효과에 PDE 억제제가 작용한다는 설도 제안되고 있

다.¹²⁾ 그러나 이러한 효과는 levosimendan의 과용량(1mm)에서 일어나고²⁰⁾ $3\mu m$ 에서는 혈관이완이 milrinone과 다르며²¹⁾ $0.01-1\mu m$ 에서는 protein kinase A를 억제하여도 영향을 받지 않는다.²²⁾ 혈관확장의 기전이 상대적으로 어떻게 작용하는가는 분명치 않지만 혈관의 종류에 따라, 약의 용량에 따라 다를 것으로 생각된다.

따라서 levosimendan은 Ca^{2+} 민감효과 및 K_{ATP} 통로 개방 효과로 인하여 심박출량을 증가시키고 혈관저항을 감소시키며 허혈로부터 심장을 보호하는 효과를 나타낸다. 이러한 효과는 세포내 Ca^{2+} 증가나 산소요구량의 증가 없이 나타나므로 기존의 수축력촉진제에 비하여 생존율에 있어서 우수한 결과를 나타낸다.²³⁾

약역학 및 약물 상호 작용

Levosimendan은 건강한 자원자나 심부전 환자 모두에서 선형 약역학(linear pharmacokinetics)을 나타낸다.²⁴⁾ Levosimendan의 건강한 자원자 및 심부전 환자에서의 중요한 약역학 자료는 Table 2와 같다.⁹⁾ Levosimendan은 보통 $6-24\mu g/kg$ 의 부하용량을 10분 이상에 걸쳐 정맥내로 투여하면 빠르게 항정상태(steady-state)에 도달하고 이어 $0.05-0.2\mu g/kg/min$ 의 속도로 24시간 이상 지속주입하게 된다. 약물의 95-98%는 단백질에 결합되고 소실반감기는 약 1시간 정도이다.²⁴⁾ Levosimendan의 대사물질은 cyclic 또는 N-acetylated

Table 2. Pharmacokinetics of Levosimendan in Healthy Volunteers and Patients with Congestive Heart Failure

	Healthy volunteers		Patients with CHF	
	Unchanged levosimendan	Total drug	Unchanged levosimendan	Total drug
$t_{1/2\alpha}$, h	0.20 $\pm$ 0.08	0.16 $\pm$ 0.08	0.26 $\pm$ 0.08	0.17 $\pm$ 0.08
$t_{1/2\beta}$, hr	0.96 $\pm$ 0.16	0.92 $\pm$ 0.16	1.03 $\pm$ 0.11	0.94 $\pm$ 0.29
$t_{1/2\gamma}$, h	-	5.73 $\pm$ 1.53	-	5.23 $\pm$ 0.99
Cl_{tot} , ml/min	359 $\pm$ 69	104 $\pm$ 15	296 $\pm$ 61	85 $\pm$ 20
V_c , L	12.3 $\pm$ 3.3	7.6 $\pm$ 0.9	13.0 $\pm$ 2.7	7.3 $\pm$ 1.3
V_s , L	21.9 $\pm$ 5.9	27.9 $\pm$ 5.3	19.5 $\pm$ 4.5	23.8 $\pm$ 2.8
V_{area} , L	30.3 $\pm$ 9.1	52.2 $\pm$ 20.1	26.4 $\pm$ 5.9	37.4 $\pm$ 5.5

Data are mean $\pm$ SD, n = 15 for both groups. CHF: congestive heart failure, Cl_{tot} : total clearance, $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, and $t_{1/2\gamma}$ = α , β , and total elimination half-lives, V_{area} : volume of distribution based on area under the curve, V_c : central volume of distribution, V_s : volume of distribution at steady state. From: Toller and Stranz⁹⁾: Anesthesiology 2006; 104: 556-69 with permission from Lippincott Williams & Wilkins.

cysteinyglycine과 cysteine 접합체이다.²⁵⁾ 약 5%는 장에서 대사되어 OR-1855와 활성 대사물질인 OR-1896이 된다.²⁶⁾ OR-1896은 40%가 단백질에 결합되고 소실반감기는 75-80시간이다.²⁵⁾ 이와 같이 활성 대사물질의 소실반감기가 길기 때문에 약물을 중단하여도 혈액학적 효과가 7-9일 지속된다.²⁷⁾ 처음에는 OR-1896의 긴 반감기가 단점으로 생각되었으나 최근에는 장기 사망률과 유병률에 우수한 효과를 나타내는 원인으로 생각되고 있다.

Levosimendan의 약역학은 건강한 사람과 심부전환자에서 차이가 없으며 나이, 성별, 등에 의해 변하지 않는다. Levosimendan의 제거율(clearance)은 296-368 ml/min이며 변하지 않은 levosimendan의 70%와 대사물질은 뇨(30%)와 변(40%)으로 배설된다. 전혈, 적혈구, 침에서의 농도는 혈장 농도의 각각 60%, 10%, 20%이다.²⁸⁾

Digoxin, warfarin, carvedilol, ethanol, itraconazole, 베타차단제 등의 약물과 약역학적으로 유의한 상호작용은 없는 것으로 알려져 있다.²⁹⁾ Isosorbide-5-mononitrate를 같이 주입하면 건강한 자원자에서 기립성 심박수의 증가(분당 40회)가 다소 나타나지만 심근경색 환자에서는 미세한 혈압의 감소(5 mmHg)와 심박수의 증가(분당 4회)가 나타난다.³⁰⁾ CYP3A4 억제제는 levosimendan의 대사에 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있다.³¹⁾ Nieminen 등³²⁾은 심부전 환자에서 가장 많이 사용되는 angiotensin-converting enzyme (ACE) 억제제와 levosimendan의 상호작용을 dobutamine과 비교한 바 있다. 그의 연구에 의하면 levosimendan 권장용량에서는 평균 동맥압의 적은 감소가 나타나며 captopril 50 mg을 사용하여도 더 이상의 혈압감소가 나타나지 않는다고 하였다. Felodipine,³³⁾ furosemide와 amiodarone과도 특별한 상호작용이 없다.³⁴⁾

혈역학적 효과

Levosimendan은 용량의존적으로 심박수를 증가시킨다.³⁵⁾ 그 기전은 정확히 알려져 있지 않으나 혈관확장으로 인한 압반사(baroreflex)로 생각된다.¹⁹⁾ 그러나 적은 용량(3-12μg/kg)의 일회주입으로는 심박수의 증가가 나타나지 않는다.³⁶⁾ 24시간 지속정주 후 levosimendan을 정지하면 심박수의 증가가 나타나는데 이는 대사물질인 OR-1896의 축적으로 인한 것으로 생각된다.³⁷⁾ 임상적으로는 박출계수가 정상이거나 약간 감소된 환자에서 권장 용량(6-24μg/kg 10분 이상 주입 후 0.05-0.2μg/kg/min 지속주입) 사용으로는 10% 이상의 심박수 증가는 드물게 나타나며 심한 심부전 환자에서는 잘 나타나지 않는다.³²⁾ 따라서 심부전, 심장성 속, 저박출량 심부전, 심근경색 및 심장수술 전후에는 심박수에 대한 효과는 중립적이거나 유의하지 않은 증가가 나타날 수 있다.^{34,38)} 그러나 체외순환 후 고용량(36μg/kg 주입 후 0.3μg/kg/min 지속주입)의 levosimendan은 일회주입 직후 및 지속 주입 1시간 동안 심박수의 증가를 나타내므로 약물의 용량, 혈관내 용적상태, 심근 수축기능에 따라 심박수의 변화가 일어날 수 있다.³⁹⁾

저박출량 환자에서 levosimendan을 0.1-0.2μg/kg/min로 24시간 주입한 결과 심박출량이 1.09 L/min 증가하였으며 폐모세혈관폐기압(PCWP)은 7 mmHg 감소하였다. 이는 dobutamine (5-10μg/kg/min)의 심박출량 0.8 L/min, PCWP 3 mmHg에 비하여 유의한 결과이다.⁴⁰⁾ 이런 심기능 개선 효과는 용량의존적으로 일어나며 일회박출량의 증가 및 심지수의 증가가 나타난다. 또한 심부전과 박출계수 25%인 환자에서 levosimendan (0.1μg/kg/min)을 24시간 지속 주입하면 amino terminal pro B-type natriuretic peptide의 혈중 농도의 감소가 나타난다. 특히 주입을 중단한 후 48시간 후에 신경

호르몬 표지자(neurohormonal marker)의 감소가 현저하다.⁴¹⁾ 비록 Ca^{2+} 민감제는 심장 이완기능을 악화시킬 위험성을 가지고 있으나 levosimendan은 등용적 이완(isovolumic relaxation)의 시간 상수(τ)를 감소시킨다.⁴²⁾

Levosimendan은 혈관확장을 일으킨다. 폐혈관 확장은 우심 충만압을 감소시켜 우심실 수축을 증가시킨다. 전신혈관 확장은 좌심 충만압을 감소시키고 각 장기의 혈류를 증가시킨다. 내장혈관 영역에서 levosimendan은 milrinone이나 dobutamine에 비해서 선택적으로 위점막 산소화에 우수한 효과를 나타내며⁴³⁾ 문맥 혈류 및 산소전달을 증가시킨다.⁴⁴⁾ 혈관확장은 평균동맥압을 감소시켜 신 관류를 저하시킬 수 있지만 심박출량의 증가로 이런 단점을 충분히 보상한다. 예를 들어 저박출량 심부전 환자에서 24시간 levosimendan 0.1-

0.2 $\mu\text{g/kg/min}$ 의 지속정주는 dobutamine (5-10 $\mu\text{g/kg/min}$)에 비해서 혈장 creatinine을 저하(- 9 μm)시켜 신기능을 개선한다.⁴⁰⁾

임상적용

현재 심부전 환자를 대상으로 한 임상 삼상 실험은 완료된 상태이다. Levosimendan 정주와 dobutamine을 비교한 실험(LIDO)에서 심한 저박출량 심부전 환자에서 levosimendan의 정주는 dobutamine보다 우수한 혈액학적 효과를 보여주었다. 또한 낮은 사망률과 적은 부작용을 나타내었다.⁴⁰⁾ 심근경색으로 인한 좌심실부전 환자를 대상으로 한 실험(RUSSLAN)에서도 levosimendan은 안전하고 효과적인 치료

Table 3. Phase III Clinical Trials Demonstrating Efficacy of Levosimendan in Congestive Heart Failure

Trial	n	Design	Inclusion criteria	Dosage (bolus $\mu\text{g/kg}$, infusion $\mu\text{g/kg/min}$)	Duration (bolus/total)	Key outcome (s)
LIDO ⁴⁰⁾	203	R, DB, PG	Low-output CF, need for inotrope, LVEF < 35%, CI < 2.5 L/min/m ² , PCWP > 15 mmHg	Levo: 24/0.1-0.2 vs dob: 5-10	10 min/24 hrs	Greater favorable hemodynamic changes with levosimendan (P = 0.022) and reduction in all-cause mortality at 31 days (P = 0.049) and 180 days (P = 0.029).
RUSSLAN ³⁶⁾	504	R, DB, PC	MI in last 5 days, evidence of CF, need for inotrope	Levo: 6/0.1, 12/0.2, 24/0.2, 24/0.4 vs P	10 min/6 hrs	Significant reduction in prespecified combined end point of death or worsening CF at 6 and 24 hrs and at 14 days compared with placebo (P = 0.044).
CASINO ²³⁾	299	R, DB, PG	NYHA IV	Levo: 16/0.2 vs dob: 5-10 vs P	10 min/24 hrs	Significant mortality benefit for levosimendan (15.3%) over placebo (24.7%) and dobutamine (39.6%) at 6 months.*
REVIVE I ⁴⁵⁾	100	R, DB, PC	Acute decompensated CF	Levo: 12/0.1 & 0.2 vs P	10 min/50 min and 23 hrs	Levosimendan treated patients spent on average 1 day less in an ICU/CCU than patients treated with usual care.

* This trial was terminated early owing to a mortality benefit for levosimendan over placebo and dobutamine at 6 months. CCU: coronary care unit, CF: cardiac failure, CI: cardiac index, DB: double-blind, dob: dobutamine, ICU: intensive care unit, levo: levosimendan, LVEF: left ventricular ejection fraction, MI: myocardial infarction, n: number of patient, NYHA: New York Heart Association functional classification, P: placebo, PC: placebo-controlled, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, PG: parallel group; R: randomized. From Raja and Rayen⁴⁶⁾: Ann Thorac Surg 2006; 81: 1536-46 with permission from the Society of Thoracic Surgeons.

결과를 보였다.³⁶⁾ 저박출량 심부전환자를 대상으로 한 실험(CASINO) 사망률에서 dobutamine에 비해 우수한 결과를 나타내었다.²³⁾ 또 Revive I 실험에서는 중환자실 치료기간 및 재원기간을 감소시키는 등 경제적인 분석에서도 우수한 결과를 보였다.⁴⁵⁾ 각 실험연구의 결과는 Table 3에 요약하였다.⁴⁶⁾

심장 수술과 관련된 연구결과는 심부전과 관련된 연구보다는 적으나 많은 연구에서 심장수술 후 저박출량의 치료에 levosimendan이 우수한 효과를 보인다는 결과를 발표하고 있다. Lilleberg 등은⁴⁷⁾ 관상동맥우회술 후 levosimendan의 혈액학적 효과를 연구하였는데 23명의 저위험 환자를 대상으로 위약, 8 μ g/kg, 24 μ g/kg의 levosimendan을 투여하였다. 심박수는 고용량군에서 분당 11회 증가하였으며 심박출량은 저용량군에서 0.7 L/min, 고용량 군에서 1.6 L/min 증가하였다. 전신혈관저항과 폐혈관저항은 양 군에서 모두 감소하였다. 심장정맥굴(coronary sinus) 혈류는 28 ml/min 및 42 ml/min 증가하였다. 심장기능이 개선되었지만 산소소모량이 증가하지 않았다. Nijhawan 등은³⁹⁾ 심박출계수 30% 이상인 관상동맥 우회술을 시행한 환자에서 levosimendan 18 μ g/kg 부하용량 후 0.2 μ g/kg/min 정주한 군과 36 μ g/kg 부하용량 후 0.3 μ g/kg/min 정주한 군을 비교한 결과 심폐기 후 심박출량의 증가와 전신혈관저항의 감소가 나타났으며 저용량 군에서 심박출량의 증가는 좌심실 후부하의 감소와 일회박출량의 증가에 의한 것이고 고용량군에서는 심박수의 증가가 나타나는데 이것이 심박출량의 증가에 기여했을 것이라고 하였다. 이 연구에서 levosimendan은 동맥혈 산소화에 영향을 주지 못하며 부정맥을 유발하지 않는다고 발표하였으며 저용량과 고용량의 효과가 차이가 없다고 하였다.

Rajek 등은⁴⁸⁾ 심박출계수 $19 \pm 5\%$ 인 심장 수술 환자에서 levosimendan 0.6 μ g/kg/min의 부하용량을 10분간 투여하고 0.2 μ g/kg/min 지속 정주하여 정주 60분 후 심박출량이 증가하고 PCWP는 감소하였다고 발표하였다. 심박수, 평균동맥압, 평균폐동맥압은 변화가 없었다. 특히 모든 환자에서 대동맥내 풍선펌프(IABP)없이 성공적으로 심폐기 이탈이 가능하였으며 카테콜아민의 사용량이 감소하였다. Lehmann 등은⁴⁹⁾ 급성 심근허혈, 심장성 속, 심폐소생술 등 응급 관상동맥우회술을 시행하는 고위험 환자를 대상으로 levosimendan 6 μ g/kg 부하용량 후 0.2 μ g/kg/min을 카테콜아민과 함께 지속 주입하여 모든 환자에서 첫 번째 시도에서 심폐기 이탈을 성공하였으며 단 두 환자만이 IABP가 필요하였다고 하였다. Barisin 등은⁵⁰⁾ 심폐기를 사용하지 않는 관상동맥우회술(OPCAB)에서 levosimendan 12 μ g/kg과 24 μ g/kg을 사용하여 양 군에서 모두 심박출량, 좌심실 박출계수, 일회박출량의 증가와 전신혈관저항의 감소를 보고하였다. 그러나 평균동맥압, 폐모세혈관폐기압 좌심실 수축기말 용적 등이 양

군에 차이가 없으므로 저용량의 levosimendan이 OPCAB에서 임상적 유용성이 있다고 결론지었다. Turanlahti 등은⁵¹⁾ 소아에서 levosimendan을 투여하여 약역학이 성인과 비슷하고 심근기능이 감소되어 있고 폐고혈압이 있는 환자에서 사용하면 효과적이라고 하였다.

Levosimendan과 카테콜아민을 같이 사용한 연구는 충분치 않다. Nanas 등의³⁴⁾ 연구에 의하면 dobutamine과 furosemide에 반응하지 않는 심한 심부전 환자에서 levosimendan (6 μ g/kg 부하용량 후 0.2 μ g/kg/min 지속정주)를 추가한 결과 혈액학이 개선되었다. Dopamin과 levosimendan을 같이 사용한 동물 실험에서도 우수한 결과를 보였으며⁵²⁾ 산증이 심한 경우 epinephrine과 levosimendan을 같이 사용하면 epinephrine의 효과가 개선된다는 연구도 있다.⁵³⁾

부 작 용

용량의존적으로 심박수의 증가, 평균동맥압의 감소, 말초혈관 및 폐혈관 저항의 감소가³²⁾ 나타남에 따라 심근허혈, 저혈압, 부정맥, 저산소증 등이 나타날 수 있다. 그러나 권장용량내에서는 심근 허혈이나 10 mmHg이상의 혈압저하는 나타나지 않는 것으로 알려져 있다.^{32,36)} 혈관확장으로 인한 두통, 어지러움, 오심, 심계항진 등은 건강한 자원을 대상으로 하는 임상실험에서 발생하는 것으로 알려져 있다.^{30,32,40)} 심부전 환자는 혈관확장으로 인한 부작용이 더 적다. 가장 흔한 부작용은 두통이다. 경구 투여할 경우 40%에서, 정주할 경우 10%에서 발생한다. 두통의 발생 빈도는 약물의 투여 용량과는 상관관계가 없다. 주입 부위에 자극(irritation)이 생길 수 있으나 발생률은 5% 이하이다.⁵⁴⁾

단기간 18 μ g/kg의 부하용량 후 0.4 μ g/kg/min을 정주하면 심박수의 증가, 굴절절주기 지속시간(sinus node cycle duration)의 단축, 굴절절 회복시간의 단축, 방실결절 전도간격과 불응기의 감소 등이 나타난다.⁵⁵⁾ 이로 인해 심방세동 환자의 심실반응이 증가할 수 있다. 하지만 아직 심방세동 환자에서 부작용은 보고된 바 없다. 이론적으로는 QT 간격이 증가할 수 있으나 권장용량에서는 영향을 받지 않는다. 그러나 고용량의 일회주입 또는 장기간의 지속주입을 하는 경우 QT 간격이 증가한다는 보고가 있다.³²⁾ 장기간 투여하는 경우 혈장 K^+ ,³²⁾ hemoglobin, hematocrit의 감소가 일어나나 심각한 수준은 아니다.²⁷⁾

결 론

Levosimendan은 혈관확장 작용을 가진 양성 수축력촉진제로서 현재 많은 임상연구가 진행 중이다. 현재까지의 연구에 의하면 기존의 약물에 비해 심근세포 내 Ca^{2+} 농도를

올리지 않고 수축력을 증가시키므로 심근산소 요구량이 증가하지 않고 심율동에 나쁜 영향을 주지 않으며 심근 이완 기능이 나빠지지 않고 반허혈 작용이 있는 등의 장점을 가지고 있어 심부전 및 심장수술 환자의 치료에 각광받는 약물이 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Ravishanker C, Tabbutt S, Wernovsky G: Critical care in cardiovascular medicine. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 443-53.
2. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, 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.
3. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al: Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997-1003.
4. Raja SG, Nayak SH: Sildenafil: emerging cardiovascular indications. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1496-506.
5. Scoote M, Williams AJ: Myocardial calcium signalling and arrhythmia pathogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 1286-309.
6. Endoh M: Mechanisms of action of novel cardiotonic agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 323-38.
7. Packer M, Colucci WS, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young JB, et al: Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure results with levosimendan in the REVIVE-1 study. *J Card Fail* 2003; 9(Suppl 1): S61.
8. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
9. Toller WG, Stranz C: Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006; 104: 556-69.
10. Szilagyi S, Pollesello P, Levijoki J, Kaheinen P, Haikala H, Edes I, 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.
11. Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, Drakenberg T, Kilpelainen I: Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca^{2+} -sensitization. *Eur J Pharmacol* 2004; 486: 1-8.
12. Haikala H, Linden IB: Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(Suppl 1): S10-9.
13. Tachibana H, Cheng HJ, Ukai T, Igawa A, Zhang ZS, Little WC, et al: Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H914-22.
14. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX: The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2177-82.
15. Aurigemma GP, Gaasch WH: Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 1097-105.
16. Sato S, Talukder MA, Sugawara H, Wawada H, Endoh M: Effects of levosimendan on myocardial contractility and Ca^{2+} transients in aequorin-loaded right-ventricular papillary muscles and indo-1-loaded single ventricular cardiomyocytes of the rabbit. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 1115-28.
17. 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.
18. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE: Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 807-12.
19. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC: Levosimendan a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K_{ATP} channels. *Anesth Analg* 2000; 90: 5-11.
20. Gruhn N, Nielsen KJE, Theilgaard S, Bang L, Olesen SP, Aldershvile J: Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 741-9.
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. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linden IB: The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 536-46.
23. Zairis MN, Apostolatos C, Anastassiadis F, Kouris N, Grassos H, Sifaki M, et al: Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamine or placebo in chronic low output decompensated heart failure Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure (CASINO) Study. In Program and abstracts of the European Society of Cardiology, Heart Failure Update 2004; Abstract 273.
24. Sandell EP, Hayha M, Antila S, Heikkinen P, Ottoila P, Lehtonen LA, et al: Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(Suppl 1): S57-62.
25. 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.
26. Antila S, Kivikko M, Lehtonen L, Eha J, Heikkilä A, Pohjanjousi P: Pharmacokinetics of levosimendan and its circulating metabolites in patients with heart failure after and extended continuous infusion of levosimendan. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 412-5.

27. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ: Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 465-71.
28. Ng TM: levosimendan, a new calcium-sensitizing inotrope for heart failure. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1366-84.
29. Figgitt DP, Gellies PS, Goa KL: Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-27.
30. Sundberg S, Lehtonen L: Haemodynamic interactions between the novel calcium sensitiser levosimendan and isosorbide-5-mononitrate in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 793-9.
31. Antila S, Jarvinen A, Akkila J, Honkanen T, Karlsson M, Lehtonen L: studies on psychomotoric effects and pharmacokinetic interactions of the new calcium sensitizing drug levosimendan and ethanol. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 816-20.
32. 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.
33. Poder P, Eha J, Antila S, Heinpalu M, Planken U, Loogna I, et al: Pharmacodynamic interactions of levosimendan and felodipine in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 451-8.
34. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, Kanakakis J, Dalianis A, Tsolakis E, et al: Hemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1329-32.
35. McGough MF, Pagel PS, Lowe D, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC: Effects of levosimendan on left ventricular function: Correlation with plasma concentrations in conscious dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 49-53.
36. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Glikov AP, Lazebnic 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.
37. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS: Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81-6.
38. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Hausslein E, Hare J: Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Study Investigators. Circulation* 2000; 102: 2222-7.
39. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, Aggarwal A, Pagel PS, Warltier DC: Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 219-28.
40. 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.
41. Kyrzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, Rassias J, Kostakis F, Iliodromitis E, et al: Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe heart failure patients. *Int J Cardiol* 2005; 99: 409-13.
42. Janssen PM, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G: Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000; 404: 191-9.
43. Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR, Fournell A, Scheeren TW: Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med* 2005; 33: 135-42.
44. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, Rudehill A, Rossi P, Wanecek M: Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 2185-93.
45. Johansson S, Apajasalo M, Sarapohja T, Garratt C: Effect of levosimendan treatment on length of hospital and intensive care stay in the REVIVE I study. *Crit Care* 2004; 8(Suppl 1): P88.
46. Raja SG, Rayen BS: Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1536-46.
47. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkila L, Kuitunen A, Lehtonen L: 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.
48. Rajek AM, Koinig H, Jelen M, Schiferer A, Hutschala D: Levosimendan, a new Ca-sensitizer, in patients with poor left ventricular function undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 2003; 99: A133.
49. Lehmann A, Lang J, Boldt J, Isagro F, Kiessling AH: Levosimendan in patients with cardiogenic shock undergoing surgical revascularization: a case series. *Med Sci Monit* 2004; 10: MT89-93.
50. Barisin S, Husedzinovic I, Sonicki Z, Bradic N, Barisin A, Tonkovic D: Levosimendan in off-pump coronary artery bypass: a four-times masked controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 703-8.
51. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, Antila S, Lehtonen L, Pesonen E: Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 457-62.
52. McGough MF, Pagel PS, Lowe D, Hettrick DA, Warltier DC: Levosimendan potentiates the inotropic actions of dopamine in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 36-47.
53. Toller W, Woelkart G, Stranz C, Brunner F: Contractile action of levosimendan and epinephrine during acidosis. *Eur J Pharmacol* 2005; 507: 199-209.
54. Lehtonen L, Mills-Owens P, Akkila J: Safety of levosimendan and other calcium sensitizers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: S70-6.
55. Toivonen L, Viltasalo m, Sundberg S, Akkila J, Lehtonen L: Electrophysiologic effects of a calcium sensitizer inotrope levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 664-9.