

Uso del levosimendan previo a la cirugía cardíaca, en pacientes con mala función ventricular

Lucas Bauk,* Oscar Fiscal López,* Gustavo Sánchez Miranda,* Guillermo Gloss Abdala,* Enrique López Mora,* Guillermo Fernández de la Reguera*

Resumen

El propósito de este trabajo fue observar los resultados hemodinámicos inmediatos (primeras 24 hs) en pacientes con mala función ventricular (< 40%), considerados de alto riesgo quirúrgico, en los cuales 24 a 48 hs antes de la cirugía recibían una infusión por 24 hs con levosimendan. Se incluyeron 4 pacientes de sexo masculino con edad promedio de 55.50 (\pm 7.93 años) con una fracción de eyeción del ventrículo izquierdo de 31 (\pm 5.47%), 2 de ellos sometidos a cambio valvular, otro a revascularización miocárdica y el cuarto se sometió a procedimiento combinado (revascularización + cambio valvular). El comportamiento de los parámetros hemodinámicos estuvo estable, sin necesidad de altas dosis de los inotrópicos y vasopresores clásicos en el postoperatorio. **Conclusión:** El levosimendan podría ser un inotrópico de gran aplicación en este grupo de pacientes debido a su novedoso mecanismo de acción y a sus sostenidos efectos hemodinámicos luego de terminada su infusión.

Summary

USEFULNESS OF LEVOSIMENDAN IN PATIENTS WITH VENTRICULAR DYSFUNCTION BEFORE SURGERY

The purpose of this work was to observe the hemodynamic stability on the first 24 hours in 4 patients with ventricular dysfunction (Ejected Fraction < 40 %), considered of high surgical risk, in which 24 at 48 hr before the surgery received an infusion of Levosimendan for 24 hours. This 4 patients was male, with age 55.5 \pm 7.9 years old, a left ventricle ejection of fraction (LVEF) of 31 \pm 5.47%; Two of them was underwent to valve replacement, another one to coronary artery bypass graft and the last one patient underwent combined procedure (coronary artery bypass graft surgery and valve replacement). The behavior of the hemodynamic parameters was stable, without necessity of uses high dose of the inotropics and classic vasopresores in the postoperative. **Conclusion:** the Levosimendan could be an inotropic of great application in this group of patient due to its novel action mechanism and to its sustained hemodynamic effects after having finished its infusion.

(Arch Cardiol Mex 2004; 74:295-300).

Palabras clave: Disfunción ventricular. Levosimendan. Cirugía cardíaca.

Key words: Ventricular dysfunction. Levosimendan. Cardiac surgery.

Introducción

El síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC), es aún una complicación en el postoperatorio de la cirugía cardíaca, con una mortalidad que oscila entre el 10-40%. Dicha situación clínica responde a múltiples etiologías, de las cuales el deterioro de la fracción de eyeción preope-

ratorio es un marcador relevante y que junto con los fenómenos de isquemia y repercusión perioperatorios se convierten en sustratos fundamentales de este síndrome.¹

Varios estudios multicéntricos como el LIDO y el RUSSLAN han demostrado el beneficio de nuevos agentes inotrópicos en pacientes con insufi-

* Unidad de Terapia Intensiva Posquirúrgica del INCICH.

Correspondencia: Lucas Bauk. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México. D.F.). lucasbauk2@yahoo.com. Tel: 044-5559641006.

Recibido: 15 de enero de 2004

Aceptado: 2 de junio de 2004

ciencia cardíaca y función sistólica disminuida, tanto de etiología isquémica como idiopática.^{2,3} Este nuevo grupo de inotrópicos, cuyo principal representante es el levosimendan, tienen la particularidad de aumentar la sensibilidad del calcio por los miofilamentos del miocardiocito, al unirse éste con la Troponina C cardíaca,⁴⁻⁶ lo que aumenta la contractilidad miocárdica en pacientes con disfunción ventricular izquierda y derecha⁷⁻⁹ y en aquéllos sometidos a bypass de arteria coronaria.¹⁰ Se ha demostrado que no afecta la relajación diastólica del miocardio y que puede producir vasodilatación periférica, probablemente relacionada con la apertura de los canales de K ATP sensible, y también un efecto vasodilatador sobre el lecho vascular pulmonar. Debido a que aumenta el flujo coronario sin afectar significativamente el consumo miocárdico de oxígeno, hay algunos autores que hablan del efecto "antiisquémico" de esta droga.¹¹ En teoría, ya que no aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc o calcio, no debería predisponer a la aparición de arritmias en el miocardio.^{12,13} Además, debido a que los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una "down regulation" de los receptores beta,¹⁴ lo que los convierte en "no óptimos" candidatos para terapia inotrópica de apoyo con beta agonistas en el postoperatorio, es muy alentador pensar que ellos podrían tener mejor perfil hemodinámico con fármacos del tipo de los inhibidores de la fosfodiesterasa III (milrinona, amrinona) y de los sensibilizadores del calcio. Especialmente este último, cuyos efectos pueden persistir por largo tiempo, ya que sus metabolitos activos (OR-1855 y OR-1896) tienen vidas medias prolongadas y además conservan actividad inotrópica similar al levosimendan.^{15,16} Basándonos en estos antecedentes, las propiedades del medicamento y que el paciente que hoy llega a cirugía es distinto al de la era pre-intervencionismo, el objetivo de este trabajo es mostrar el uso preoperatorio en pacientes con función ventricular deteriorada, catalogados como de "alto riesgo quirúrgico", de un nuevo inotrópico (levosimendan) cuyo efecto se prolonga por más de 48 h y que posee un mecanismo de acción diferente y novedoso a nivel molecular, a los inotrópicos ya conocidos.

Material y métodos

Este estudio es una serie de casos de pacientes (p) que fueron llevados a cirugía en esta institu-

ción y que tenían mala función ventricular preoperatorio, la cual había sido determinada por ecocardiografía bidimensional, mediante técnica de Simpson.

Veinticuatro a 48 hs previo a la cirugía se llevaron a la unidad de terapia intensiva donde se les colocó catéter venoso central, línea arterial y catéter de Swan-Ganz (SG). Los pacientes recibieron terapia convencional con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, digoxina (2p), diuréticos de asa, dopamina a dosis dopaminérgicas (3p) y 2p requirieron milrinona y dobutamina.

Todos recibieron en forma prequirúrgica levosimendan (SIMDAX[®]) en infusión por 24 h a dosis progresivas, comenzando con una dosis inicial de 0.05 mcg/kg/min, aumentando 0.02 mcg/kg/min cada hora hasta llegar a una dosis máxima 0.12 mcg/kg/min., sólo un paciente recibió bolo previo a la infusión de 14 mcg/kg en 15 minutos. Como criterios de selección, se especificaron los siguientes: no haber usado Levosimendan dentro de las últimas 3 semanas, no haber cursado un infarto de miocardio dentro del último mes, ausencia de función renal deteriorada (filtración glomerular <30mL/min), FC <130 Lpm, ausencia de arritmias ventriculares complejas como taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), taquicardia ventricular sostenida (TVS), fibrilación ventricular (FV), dentro de las últimas 48 horas y alergia conocida al medicamento.

La infusión era detenida si se observaba marcada hipotensión arterial (tensión arterial media [TAM]< 55mm Hg) o presencia de arritmias ventriculares complejas.

Posterior a la cirugía se tomaron parámetros hemodinámicos por medio de catéter de SG y línea arterial para calcular (por fórmulas tradicionales) el gasto cardíaco (GC), índice cardíaco (IC), TAM, presión arterial pulmonar media (PAM), presión capilar pulmonar (PCP), volumen latido cardíaco (VL), índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo (ITVI), resistencias vasculares sistémicas (RVS) y resistencias vasculares pulmonares (RVP), durante el postoperatorio inmediato, a las 6, 12 y 24 h posteriores.

Durante el postoperatorio se usaron drogas inotrópicas tipo dopamina, dobutamina, milrinona, digoxina, noradrenalina y adrenalina según la necesidad del paciente y colocación de balón de contrapulsación intraaórtico (BIAC) en caso de signos de SBGC.

Metodología estadística: se utilizó para variables cuantitativas promedio aritmético y desviación estándar.

Resultados

Del 5 de marzo al 22 de octubre del año 2003 se reclutaron 4 pacientes de sexo masculino, que fueron sometidos a cirugía cardíaca con mala fracción ventricular ($<40\%$) y con síntomas de insuficiencia cardíaca (3 se encontraban en clase III y uno en clase IV de la New York Heart Association [NYHA]).

En cuanto a las características de esta población que se muestran en la *tabla I*, encontramos que la edad promedio era aproximadamente de 55 años (45-64 años), el 50% tenían tabaquismo (2p), mientras que uno solo era portador de diabetes mellitus. Todos presentaban importante disfunción sistólica del ventrículo izquierdo calculada por ecocardiografía bidimensional (técnica de Simpson), con una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) de $31(\pm 5.47\%)$.

Los parámetros hemodinámicos basales (por SG) eran los siguientes: GC 3.75 ± 0.54 L/min, IC 2.15 ± 0.38 L/min/m 2 , VL 38.6 ± 3.17 mL, ITVI 22 ± 6.24 g·m/lat/m 2 , RVS 1450 ± 541 dynas/seg/cm 5 , RVP 323 ± 144 dynas/seg/cm 5 .

De los 4 pacientes, uno fue sometido a Cirugía de Revascularización Miocárdica (CRM) con puente arterial (mamario) a la coronaria descendente anterior (DA) y otro puente venoso (safeno)

Tabla I. Características generales de la población en estudio.

Pacientes	4
Edad (años)	55, 50 (± 7.93)
Dbt.	1 (25%)
Tbq.	2 (50%)
Dislp.	1 (25%)
IM previo	1 (25%)
Cx previa	1 (25%)
CRM	2 (50%)
CCV	1 (25%)
CComb	1 (25%)
FEVI	31% (± 5.47)
CEC (min)	96 (± 35.29)
TPAo (min)	68 (± 32.43)
BIAC preOp	1

Los valores se expresan algunos en porcentajes y otros en promedios con sus respectivos desvíos estándar. Dbt: diabetes mellitus, Tbq: tabaquismo, Dislp: dislipemia, IM previo: infarto del miocardio previo a la cirugía., Cx Previa: cirugía cardíaca previa., CRM: cirugía de revascularización miocárdica., CCV: cirugía de cambio valvular., CComb: cirugía de revascularización más cirugía de cambio valvular., FEVI: fracción de eyeción del ventrículo izquierdo., CEC: tiempo de circulación extracorpórea., TPAo: tiempo de pinzamiento aórtico., BIAC preop: uso de balón de contrapulsación intraaórtico previo a la cirugía.

no) a la primera posterolateral de la circunfleja. Dos a cirugía de cambio valvular (CCV), el primero se sometió a triple cambio: aórtico, mitral y tricuspídeo y el segundo, se le realizó cambio valvular aórtico secundario a disfunción valvular protésica aguda. Sólo a un paciente se le realizó procedimiento combinado (C.Comb.): cambio valvular mitral y puente arterial (mamario) a DA y puente venoso (safeno) a primer diagonal de la DA. A este último se le colocó BIAC preoperatorio.

Todos los pacientes recibieron 24 a 48 h antes de la cirugía la dosis de levosimendan establecida de $0.12 \mu\text{g/kg/min}$, siendo bien tolerada en cada uno de ellos. Sólo un paciente recibió bolo, previo a la infusión, de $14 \mu\text{g/kg}$ en 15 minutos.

El tiempo de circulación extracorpórea (CEC) y de pinzamiento aórtico (TPAo) fue de 96 ± 35.29 y 68 ± 32.43 minutos respectivamente, con un sangurado postoperatorio total de 548.8 ± 157.6 mL. En cuanto al comportamiento hemodinámico, podemos observar la *figura 1*. Las RVS y RVP presentaron los siguientes valores 900.5 ± 53.34 dynas/seg/cm 5 y 233.1 ± 45.18 dynas/seg/cm 5 respectivamente, los cuales fueron inferiores a los basales y sin importantes variaciones en sus cifras durante el período de monitorización de 24 h.

Tanto el IC como el VL y el ITVI, como se muestra en las *figuras 2* y *3*, presentaron valores superiores a los basales, manteniéndose el IC siempre por encima de 3 L/min/m^2 .

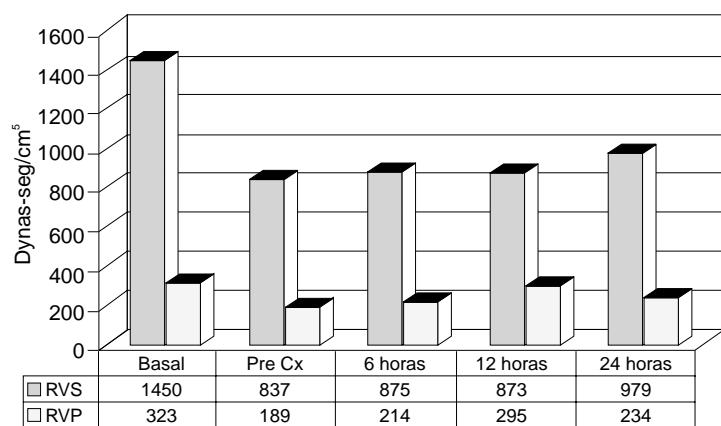
En ambas figuras podemos ver además que los mayores índices hemodinámicos se obtuvieron a las 6 horas de postoperados.

El apoyo inotrópico requerido en este período fue de dobutamina 10 (5-15 mcg/kg/min), dopamina 2.35 (2-2.5 mcg/kg/min), milrinona 0.542 (0.375-0.750 mcg/kg/min). También se usó noradrenalina como vasopresor a dosis 6.8 (2-15 mcg/minuto).

En cuanto a la evolución, salvo en un paciente que presentó una neumonía asociada al ventilador, nos encontramos que el resto de los pacientes presentaron un tiempo de intubación de 9.05 ± 1.92 horas, con un tiempo de estancia en Unidad de Terapia Intensiva y de hospitalización total de 3.33 ± 0.57 y 8 ± 1 días, respectivamente.

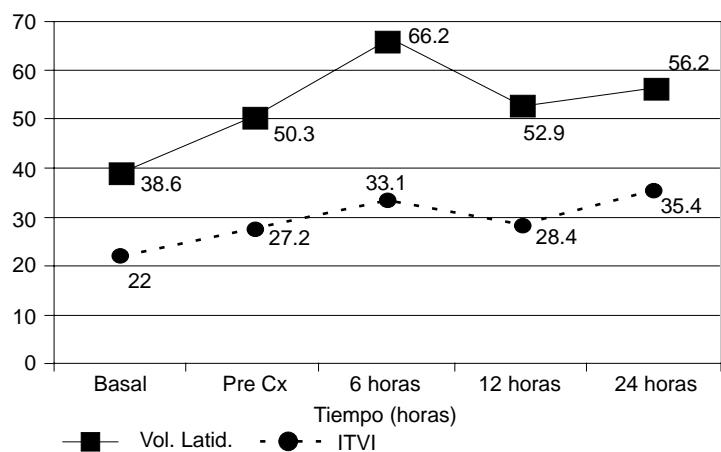
Discusión

Ya desde la década del 70, se conocía la alta mortalidad relacionada a la cirugía cardíaca en pacientes con mala función ventricular, sin embargo, una de las estrategias que más ha modifi-



Evolución de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares. Se puede observar la notable diferencia entre los valores basales (previo a la infusión de levosimendan) y el resto, los cuales se mantienen estables, sin variaciones significativas. En la parte inferior se consignan los valores basales, Pre Cx (una hora antes de ser llevado al quirófano) 6, 12 y 24 h.

Fig. 1. Comportamiento de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares.



Comportamiento del índice de trabajo y del volumen latido del ventrículo izquierdo: sus máximas cifras se observan a las 6 horas de la cirugía. En la parte inferior se consignan los valores basales, Pre Cx (una hora antes de ser llevado al quirófano) 6, 12 y 24 h.

Fig. 2. Perfil hemodinámico: Índice de trabajo del ventrículo izquierdo y el volumen latido cardíaco.

cado esta tendencia ha sido la introducción de las soluciones cardioplégicas y técnicas de protección miocárdica.^{17,18}

Este grupo de pacientes que se someten a cirugía, con disfunción ventricular, presentan postoperatorios más tórpidos, mayor cantidad de días de estancia hospitalaria y alto requerimiento de drogas inotrópicas, las cuales, producen un au-

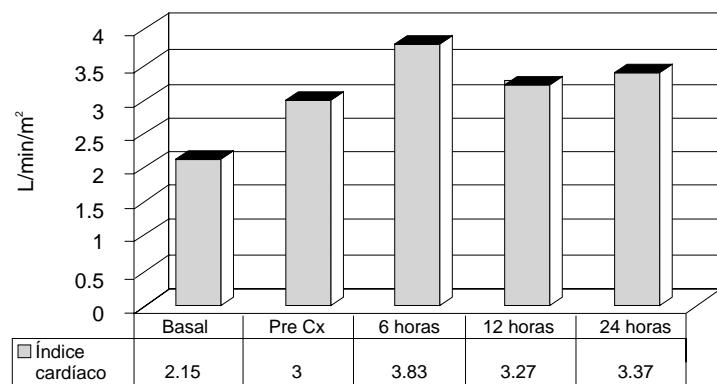
mento del consumo de oxígeno y que sumado al daño producido por la CEC, hace que el miocardio se torne más propenso a la disfunción y a presentar SBGC. Esto hace que aumente el costo de internación en esta población de pacientes. También hay que recalcar que esta disfunción se presenta, aunque en menor escala, en pacientes sometidos a cirugía y que tienen buena función ventricular preoperatoria, como en el estudio realizado por Nijhawan y col.¹⁹ en 18 pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca con CEC, los cuales fueron randomizados a recibir levosimendan en bajas dosis (0.2 mcg/kg/h), dosis altas (0.3 mcg/kg/h) y placebo, 15 minutos antes y 6 hs después de la cirugía. Ambos recibieron dosis de carga de 18 y 36 mcg/kg respectivamente. El levosimendan aumentó el GC y disminuyó las RVS (4.2 ± 0.4 L/min y de 1150 ± 99 a 512 ± 42 dynas/seg/cm⁵, respectivamente, efecto no evidenciado en el grupo placebo. Cuando se compararon los dos grupos de levosimendan (baja y alta dosis), el grupo que recibió altas dosis, presentó mayor descenso de las RVS, pero el resto de los parámetros fueron muy similares.

Otros autores usaron dosis únicas de carga de levosimendan en pacientes con FEVI <40% después de un infarto de miocardio y también en pacientes una hora después de la cirugía con CEC, con buenos resultados sobre el GC, RVS y lo más relevante, sin afectar adversamente el metabolismo miocárdico.^{10,20}

En nuestro estudio pudimos ver que la infusión de levosimendan 24-48 hs antes de la cirugía es muy útil en estos pacientes de alto riesgo quirúrgico con disfunción ventricular, y si bien sólo a un paciente se le pudo realizar dosis de carga, a diferencia de los estudios antes mencionados en los cuales todos los pacientes la recibieron previo a la infusión, los resultados fueron muy alentadores.

Teniendo en cuenta que sólo evaluamos los cambios hemodinámicos producidos en las primeras 24 h de postoperatorio de estos pacientes, es importante hacer notar que en un paciente vimos que a las 18 hs de comenzada la infusión preoperatoria ya presentaba una importante mejoría de la FEVI por ecocardiograma (22 a 32%).

En cuanto analizamos lo sucedido en el postoperatorio, encontramos que las RVS y RVP presentaron valores inferiores a los basales con un comportamiento muy aceptable, sin variaciones importantes, y que generalmente no se requirió de importante apoyo vasopresor (noradrenalina).



El índice cardíaco se mantuvo estable y siempre por encima del valor basal previo a la infusión de levosimendan. En la parte inferior se consignan los valores basales, Pre Cx (una hora antes de ser llevado al quirófano) 6, 12 y 24 h.

Fig. 3. Comportamiento del índice cardíaco.

Al evaluar el IC, el ITVI y el VL observamos que los pacientes una hora previa a la cirugía (Pre Cx) presentaron valores superiores a los basales, los cuales se mantuvieron estables durante la monitorización de 24 h, sin requerir dosis máximas de los inotrópicos y vasopresores. En cuanto a las complicaciones en el postoperatorio, no se observó ningún episodio de arritmias ventriculares complejas, sólo dos pacientes presentaron episodio aislado de fibrilación auricular rápida (>100 Lpm), sin llegar a descompensarlo hemodinámicamente, los cuales revirtieron a los 20 minutos con una dosis de carga de amiodarona de 5mg/kg.

Durante la infusión quirúrgica de levosimendan la frecuencia cardíaca fue de 82.5 ± 7.41 latidos por minuto, sin evidencia de arritmias.

Sólo un paciente presentó intubación prolongada (9 días) debido a una neumonía asociada al ventilador, pero es importante remarcar que su comportamiento hemodinámico siempre fue bueno, y que al 5^o día de postoperatorio sólo se encontraba con dosis bajas de milrinona (0.375 µg/kg/min) y dobutamina a 5 µg/min.

Hay pocos estudios en la literatura que hablen del uso del levosimendan en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y ninguno que haya evaluado su uso previo a la cirugía en pacientes con función sistólica deteriorada.

En cuanto a las limitaciones del estudio, la principal es el reducido número de pacientes y que sólo evaluamos la respuesta hemodinámica en las primeras 24 h posteriores a la cirugía. Además dos pacientes recibieron previo a la cirugía dobutamina y milrinona, lo que puede dificultar la evaluación del levosimendan.

Aunque quedan muchas interrogantes por resolver, como la dosis óptima de infusión y/o la dosis de carga, queremos dejar la puerta abierta para un posterior estudio randomizado (placebo/levosimendan) y doble ciego que seguramente nos va a aportar mucha más información sobre este nuevo inotrópico que recién estamos conociendo y poder definitivamente insertarlo como otra arma terapéutica más en el paciente sometido a cirugía cardíaca.

Conclusión

El levosimendan es un novedoso inotrópico, cuyo mecanismo de acción y prolongada duración de efecto, lo podrían convertir en un atractivo medicamento para el paciente que va a ser sometido a cirugía y que presenta deterioro de la función ventricular.

Referencias

1. HIGGINS TL, ESTEFANOUE F, LOOP FD: *Stratification of morbidity and mortality outcome by pre-operative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score.* JAMA 1992; 267(17): 2344-2348.
2. FOLLATH F, CLELAND G, JUST H, PAPP JGY, SCHOLZ H, PEUKURINEN K, ET AL: *Efficacy and tolerance of iv Levosimendan comparated with dobutamina in patient with severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial.* JAMA 2002; 360: 196-202.
3. MOISEYER VS, PODER P, ANDREJERS N, RUDA MY, GOLIKOR AP, LAZEBNIK LB, ET AL: *Safety and efficacy of novel calcium sensitizer, Levosimendan, in patients with left ventricular failure due to acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study.* Eur Heart J 2002; 23(18): 1422-32.
4. HOLUBARSC C: *New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensibilizers and phosphodiesterase inhibitors.* Cardiology 1997; 88(Suppl 2): 12-20.
5. SORSA T, HEKKINEN S, ABBOT MB, ABUSAMHADNEH E, LAAKSO T, TILGMANN C, ET AL: *Binding of Levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C.* J Biol Chem Commun 2001; 276(12): 9337-43.

6. JAQUET K, HEILMEYER LMG JR: *Influence of association of positive inotropic drugs on calcium binding to cardiac troponin C.* Biochem Biophys Res 1987;145: 1390-6.
7. LILLEBERG J, SUNDBERG S, NIEMINEN MS: *Dose-range study of a new calcium sensitizer, Levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction.* J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26(suppl 1): 63-9.
8. LEHTONEN L: *Levosimendan: a promising agent for the treatment of hospitalized patients with decompensated heart failure.* Curr Cardiol Rep 2000; 2: 233-43.
9. LEATHER HA, VER EYCKEN K, SEGERS P, HEIRJERS P, VANDERMEERSH E, WOUNTERS PF: *Effects of Levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs.* Crit Care Med 2003; 31: 2339-43.
10. LILLEBERG J, NIEMINEN MS, AKKILA J, HEIKKILÄ L, KUITUNEN A, LEHTONEN L, ET AL: *Effects of 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.
11. FIGGITT DP, GILLIES PS, GOA KL: *Levosimendan.* Drugs 2001; 61(5): 613-628.
12. SINGH BN, LILLEBERG J, SANDELL EP, YLÖNEN V, LEHTONEN L, TOIVONEN L: *Effects of Levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure.* Am J Cardiol 1999; 83(12B): 16(I)-20(I).
13. TOIVONEN L, VIITASALO 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(4): 664-9.
14. BRISTOW MR: *Beta adrenergic receptor blockade in chronic heart failure.* Circulation 2002; 101: 558-69.
15. ANTILA S, HUUSKONEN H, NEVALAINEN T, KANERVA H, VANNIEN P, LEHTONEN L: *Site dependent bioavailability and metabolism of Levosimendan in dogs.* Eur J Pharm Sci 1999; 9(1): 85-91.
16. KIVIKKO M, LEHTONEN L, COLUCCI WS: *Sustained hemodynamic effects of intravenous Levosimendan.* Circulation 2003; 107: 81-6.
17. BERGER RL, DAVIS KB, KAISER GC, FOSTER ED, HAMMOND GL, TONG TGL, KENNEDY JW: *Preservation of myocardium during coronary artery bypass grafting.* Circulation 1981; 64(Suppl 2): 61-66.
18. KENNEDY JW, KAISER GC, FISHER LD, MAYNARD C, FRITZ JK, MYERS W: *Clinical and angiographic predictors of operative mortality from Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS).* Circulation 1981; 63: 793-802.
19. NIJHAWAN N, NICOLOSI AC, MONTGOMERY MW, AGGARWAL A, PAGEL PS, WALTIER DC: *Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial.* J Cardiovasc Pharmacol 1999; 34(2): 219-28.
20. ANTILA S, EHA J, HEINPALU M, LEHTONEN L, LOONGA I, MESIKEPP A, ET AL: *Hemodynamic interactions of new sensitizing drug Levosimendan and captopril.* Eur J Clin Pharmacol 1996; 49: 451-8.

