

Çocuklarda Dilate Kardiyomiyopati

Hülya Köse*, Ergün Çil**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi, Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kardiyoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Dilate kardiyomiyopati, en sık görülen kardiyomiyopati tipi olup; günümüzde kalp nakli uygulanan hastaların önemli bir kısmını oluşturması açısından önemli bir sağlık sorunudur. Dilate kardiyomiyopati, sol veya her iki ventrikülün dilatasyonu ve azalmış kontraksiyonu ile karakterizedir. İdiopatik, genetik, viral, immün, toksik nedenli olabileceği gibi, mevcut miyokardiyal yüklenme veya iskemi bulguları ile açıklanamayacak düzeyde miyokardiyal disfonksiyon gösteren diğer kardiyovasküler hastalıklarda da görülebilir. İdiopatik dilate kardiyomiyopati vakaların %50'sini oluşturur ve 100.000'de 36,5 görülür (1,2). Çocuklarda yapılan bir çalışmada en sık dilate kardiyomiyopati yapan sebepler arasında %47 idiyopatik, %12 miyokardit, %11 koroner arter hastalığı, %30 oranında diğer sebepler bulunmuştur (3). Başka bir çalışmada ise 2 yaşından önce tanı konan 24 hastanın %45'inde miyokardit, %25'inde endokardiyal fibroelastozis saptanmış, %20-30 arasında familial olabileceği rapor edilmiştir (4). Çocuklarda görülen miyokardit epidemilerinin en sık nedeni koksaki B virüsüdür. Yapılan bir çalışmada koksaki B virüs antikorları dilate kardiyomiyopati olgularda kontrollere göre daha yüksek bulunmuş, ancak bunların çoğunda endomiyokardiyal biyopsi ile aktif ya da geçirilmiş miyokardite ait bulgu saptanamamıştır.

Familiyal geçişlerin yaklaşık %70'i otozomal dominant formda olup, otozomal resesif, X'e bağlı geçiş ve mitokondriyal geçiş patternleri de bildirilmiştir (4). Duchenne-Becker muskuler distrofisinde görülen geç başlangıçlı dilate kardiyomiyopatide distrofin geninin X'e bağlı dilate kardiyomiyopatiden sorumlu olduğu gösterilmiştir (5). Son çalışmalarda dilate kardiyomiyopatinin iskelet ve sarkolemma hastalığı olması hipotezine dayanarak familial ve sporadik olgularda Δ -sarkoglikan genine ait mutasyonlar tanımlanmıştır (6). Kardiyak β miyozin, troponin T ve aktin genindeki mutasyonlar konjestif kalp yetersizliğine ve ani ölüme sebep olabilmektedir (6). Mitokondriyal DNA mutasyonları ve mitokondriyal anomaliler dilate kardiyomiyopati hastaların %22'sinde saptanmış ve bu olguların miyokardında respiratuvar enzim komplekslerinden sitokrom C oksidaz düzeylerinde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (7). Dilate kardiyomiyopati olgularda miyositlere karşı hümmoral, hümmresel otoimmün reaktivite ile azalmış naturel killer ve anormal süpresör hümmre aktivasyonu gözlenmiştir (3,8). Bu immün defektlerin dilate kardiyomiyopati gelişmesinde önemli bir etyolojik faktör olabileceği öne sürülmüştür.

Familiyal karnitin eksikliği dilate kardiyomiyopatiye neden olabilen bir lipid metabolizma bozukluğudur. Uzun zincirli yağ asitle-

rinin β oksidasyonunun olduğu mitokondriye taşınmasında defekt mevcuttur. Bu hastalıkta metabolik ensefalopati, hipoglise-mi ve kas zayıflığı ile dilate kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkmaktadır (9). Dilate kardiyomiyopati nedenleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Patofizyoloji

Kardiyak performans, ön yük, ard yük, kasılma gücü ve kalp hızı ile değerlendirilir. Kalp kasında dilatasyon çeşitli fizyolojik ihtiyaçlara cevap vermek amacıyla ortaya çıkabilir. Frank-Starling yasasına göre ön yük artarsa kardiyak debi de doku perfüzyonunu sağlamak amacıyla artar. Kümülatif miyosit ölümü majör patolojik olaydır. Miyosit ölümünde, apoptozis, otoimmünite, mikrovasküler disfonksiyon, bozulmuş güç aktarımı önemli mekanizmalardır. Apoptozis, idiyopatik dilate kardiyomiyopati ve iskemik kalp yetersizliğinde bildirilmiştir (10). Kalp kasının rejenerasyon kapasitesinin kısıtlı olması patogeneizde önemlidir. İntraselüler miyofilament kaybı kötü prognoz ile ilişkilidir (11).

Hastalığın patofizyolojisinde, kalp kasının iyi kasılmadığı, ejeksiyon fraksiyonunun ve kardiyak debinin azaldığı görülür. İleri akım parametrelerindeki bu azalma, intrakaviter kanın göllenmesine ve sonuçta diyastol sonu volüm, basınç ile ventriküler dolulum basıncında artışa neden olur. Yeterli kardiyak debi sağlamak için ventriküller dilate olur ve hipertrofiye uğrar. Dilatasyon sonucu artan oksijen tüketimi ve azalan miyokard gücüne bağlı olarak duvar gerilimi artar ve kardiyak debi azalır. Bu tablo yavaş bir şekilde ilerler, atriyal ve venöz dolgunluk artar, sistemik venöz konjesyon ve pulmoner ödemle sonuçlanır.

Kardiyak debinin düşmesi sonucu renal kan akımı azalır ve kompensatuar mekanizma devreye girerek renin-angiotensin sistemi ve sempatik sinir sistemi aktive olur. Bu sistemlerin aktivasyonu sonucu, periferel vasküler değişiklikler ile ağır konjestif kalp yetersizliği klinik tablosu oluşur. Ventriküllerin fazla gerilmesi miyokardın kalınlaşmasına neden olur. Kavite dilate olur, sekonder gelişen mitral, triküspit kapak regürjitasyonu, azalmış miyokard perfüzyonuna yol açar.

Subendokardial iskemi ise miyokard hasarını daha da arttırır. Miyokardın yeniden yapılanması fibrozis ile birlikte olduğu için ventriküllerin kompliansı azalır. Dilate kardiyomiyopatide fibrozi-se sekonder olarak miyokard kümmlesi artar, ventriküller hem dilate olur, hem de kalınlaşır. ACE inhibitörleri ve β blokör ilaçlar bu

yeniden yapılanmayı tersine çevirerek etki ederler (12). Ventrikül miyokardındaki fibrozis sonucunda aritmiler, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları görülür (13).

Klinik Bulgular

Yeterli kardiyak debi sağlanamadığı zaman konjestif kalp yetersizliğinin bulgu ve semptomları gelişir. Egzersiz intoleransı ve egzersizle birlikte olan dispne büyük çocukların kendileri ve küçük olanların da ebeveynleri tarafından farkedilebilir. Süt çocukluğu döneminde ise beslenmeyle artan takipne ve oral alımın azalmasıyla ortaya çıkan gelişme geriliği görülür. Hastalar çarpıntı ve senkop ya da senkopa benzer yakınmalarla gelebilirler. Bulgu ve semptomlar enfeksiyöz bir hastalığın kardiyak dekompanyasyonu arttırması sonucu da ortaya çıkabilir.

Fizik Muayene

Hastaların %70-80'inde takipne ve taşikardi ile birlikte konjestif kalp yetersizliği bulguları mevcuttur. Siyanoz dolaşım kollapsı olmadığı sürece nadir olarak görülür. Periferik nabızlar sıklıkla zayıf olup, düşük ya da normal kan basıncı ve daralmış nabız basıncı ile birliktelik olabilir. Kapiller dolum zamanı uzamıştır. Akciğerlerde dinlemekle büyümüş kalbin basısı ile oluşan ateletaziye bağlı olarak solunum sesleri azalmış olabilir ve bazen raller duyulabilir. Interkostal çekilmeler görülebilir.

Kardiyak muayenede genellikle apeks yer değiştirmiş ve dinlemekle kalp sesleri azalmış olarak duyulabilir. Kalp seslerindeki azalma perikardiyal efüzyonu düşündürür. Gallop ritmi mevcuttur. Dilate mitral kapak anulusu ve/veya papiller düz kas fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak yüksek frekanslı, plato şeklinde ve üfleyci tarzda mitral yetersizlik üfürümü duyulabilir. Hepatomegali ve asit görülebilir. Periferik ödem de eşlik edebilir.

Telekardiyografi

Sol atriyum ve sol ventrikül büyümesine bağlı kardiyomegali görülür. Sıklıkla pulmoner venöz konjesyon ve bunun yanısıra

pulmoner ödem bulguları da görülebilir. Dilate sol atriyumun sol ana bronşa basısı sonucunda sol akciğerde ateletazi alanları bulunabilir. Plevral efüzyon da görülebilir (Resim 1).

Elektrokardiyogram

Hastaların çoğunda sinüs taşikardisi, %50'sinde spesifik olmayan ST-T değişiklikleri ve %45-70'inde sol ventrikül hipertrofisini gösteren bulgular mevcuttur. Sol ve sağ atriyal büyüme ve sağ ventrikül hipertrofisi ise olguların %20-25'inde bulunur. Holter incelemesi yapılan dilate kardiyomiyopati hastaların %46'sında atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ya da ventriküler aritmiler tespit edilmiştir (11,13).

Ekokardiyografi

Bu yöntemde; sol atriyum ve ventrikül dilatasyonu ile birlikte, ejeksiyon ve kısalma fraksiyonlarında azalma, sol ventrikül pre-ejeksiyon periyodunun ejeksiyon zamanına oranında artış (PEP/LVET) önemli bulgulardır. İki boyutlu ekokardiyogramda global olarak kalp kasılmasının azaldığı gözlenir (Resim 2). Diyastol sonu ve sistolik volümler vücut alanına göre artmıştır. Ağır vakalarda spontan ekojenik sinyaller görülmesi spontan tromboz riskini gösterir. Dilate kardiyomiyopati hastaların %23'ünde ekokardiyogram ile intrakardiyak trombüslerin görüldüğü bildirilmiştir (14). Mitral kaçığı, azalmış aortik akım hızı ve diyastolik fonksiyon bozukluğu gösteren anormal mitral akım örnekleri ve mitral E dalgasında artış görülebilir. Koroner arterler, vena kava ve hepatic venler de incelenmelidir. Perikardiyal ve plevral efüzyon da tespit edilebilir. Dilate kardiyomiyopati hastalara ekokardiyogram ile tanı konabilmesi nedeniyle, hasta stabil olana kadar genellikle kardiyak kateterizasyon ve biyopsi gibi tetkikler ertelenir.

Kardiyak Kateterizasyon

Sol koroner arter anomalisini ekarte etmek, biyopsi yapmak, biyopside lizozomal depo hastalığını ekarte etmek, kalp nakli ka-

Tablo 1: Dilate Kardiyomiyopati Nedenleri

Viral enfeksiyonlar (miyokardit)	Koksaki virüs, HIV, ekovirüs, rubella, varisella, kabakulak, EBV, kızamık, polio
Bakteriyel enfeksiyonlar	Difteri, mikoplazma, tüberküloz, sepsis
Riketsia enfeksiyonları	Psittakoz, kayalık dağlar ateşi
Paraziter enfeksiyonlar	Toksoplazma, Toksokara kanis
Mantar enfeksiyonları	Histoplazma, kokkiodomiçes, aktinimikoz
Nöromuskuler hastalıklar	Duchenne muskuler distrofi, Friedreich ataksisi
Nutrisyonel faktörler	Kwashiorkor, pellegra, tiamin eksikliği
Kollajen vasküler hastalıklar	RA, SLE, dermatomyozit, Kawasaki hast.
Hematolojik hastalıklar	Talasemi, orak hücreli anemi, Fe eksikliği
Koroner arter hastalığı	ALCAPA
İlaçlar	Antrasiklin, siklofosamid, klorokin
Endokrin hastalıklar	Hipotiroidizm, hipertiroidizm,
Metabolik hastalıklar	Glikojen depo hastalıkları, karnitin eksikliği, feokromasitoma
Malformasyon hastalıkları	Cat- cry sendromu
ALCAPA: Pulmoner arterden çıkan anormal sol koroner arter, EBV: Epstein Barr Virüs, HIV: Human immunodeficiency virüs, RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik lupus eritematozus	

rarı için hemodinamik değerlendirme yapmak amacıyla uygulanır. Sol ventrikülde trombüs varlığı kateterizasyon için kontrendikasyon oluşturur.

Endomiyokardiyal Biyopsi

Biyopside önemli bir lenfosit infiltrasyonu olmaksızın, değişen derecelerde miyosit hipertrofisi ve fibrozis gözlenir. Biyopsi mitokondriyal ve infiltratif hastalıklara tanı koymak, miyokarditi histolojik olarak ve PCR tekniğiyle tespit etmek amacıyla yapılır.

Tedavi

Tedavide, çoğu kez dilate kardiyomiopatinin bir nedeni bulunmadığı için konjestif kalp yetersizliğine yönelik bir tedavi uygulanır. Düşük kardiyak debi, sıvı retansiyonu, artmış vazokonstriksiyon klinik durumu oluşturduğundan tedavi de bu mekanizmalara yöneliktir. Bu tedavinin amacı aynı zamanda ciddi aritmileri kontrol etmek ve tromboembolik komplikasyonları azaltmaktır. Başlangıç tedavisi olarak; kardiyak fonksiyonları ve debiyi düzeltmek amacıyla dopamin ve dobutamin gibi intravenöz inotrop ajanlarla tedavi gereklidir. Bu ilaçlar adrenerjik reseptörleri stimüle ederler. Düşük dozlarda dopamin renal kan akımını artırır. Yüksek dozlarda ise kardiyak fonksiyonları artırır. Periferik vazokonstriksiyon yapar, proaritmik olabilir. Dobutamin daha az proaritmiktir, ancak pulmoner wedge basıncını artırabilir ve pulmoner ödem gelişimine sebep olabilir. Bu iki ilacın kombinasyonu önerilir.

Digoksin, kardiyak glikoziddir, ventriküler kontraksiyonu arttırmak amacıyla kullanılır. Digoksin Na/K-ATP'az pompasını inhibe eder, intraselüler Ca ve Na'u artırır. Santral sinir sisteminde sempatik tonusu azaltır. Bu etki sayesinde taşikardi azalır ve etkili ventriküler dolun sağlanır. Digoksin akut hastalıkta dikkatli kullanılmalıdır. Renal fonksiyonlar bozuk olabileceğinden toksisite ortaya çıkabilir. Miyokarda inflamasyon mevcut ise ventriküler aritmileri artırabilir. Ayrıca serum elektrolit seviyeleri özellikle K monitörize edilmelidir.

Diğer ilaç grubu ise diüretiklerdir. Yaygın olarak kullanılan furosemid Henle kulbunda elektrolit reabsorbsiyonunu azaltarak

etki eder. Etkili bir şekilde ard yükü azaltan ilaçlar ACE (anjiyotensin konverting enzim) inhibitörleridir. Kaptopril ve enalapril en çok kullanılan ilaçlardır. Yeni kullanıma giren ilaçlar ise monopril, lisinopril ve quiniprildir. Bu ilaçlar potent bir vazokonstriktör olan anjiyotensin 2 yapımını ve güçlü bir vazodilatatör olan bradikinin yıkımını azaltırlar. ACE inhibitörlerinin dispne, egzersiz intoleransı, hastanede kalış süresi ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (15).

Hasta oral tedavi alabilecek duruma geldiğinde digoksin, diüretik ve ACE inhibitörleri başlanır. Diüretik tedavi önce intravenöz verilir, sistemik venöz konjesyon bulguları düzeldiği zaman oral tedavi tercih edilir.

Pediyatrik yaş grubunda konvansiyonel tedaviye yanıt alınmayan ve kalp yetersizliği bulguları olan hastalarda; carvedilol, metoprolol, bucindilol gibi beta bloker ajanların kullanımına başlanılmıştır (16).

Kalp yetersizliğinin ilerlemesi nedeniyle sempatik sinir sistemi aktive olarak, kalp hızı ve kontraktileti artırır. Bu kompensatuar mekanizma kalp yetersizliğinin ilerlemesini önleyemediği gibi, katekolaminlerin miyokard üzerine direkt ve indirekt toksik etkilerine bağlı olarak dekompanseasyonu arttırmaktadır.

Artan katekolamin seviyesi, konjestif kardiyomiopati gelişmesinde önemli bir faktördür. Bu hastalarda beta bloker kullanımı kardiyak fonksiyonları düzeltmektedir. Carvedilol, nonselektif beta blokör bir ajandır, ayrıca $\beta 1$ blokör ve antioksidan etkisi de mevcuttur. Carvedilol miyokard üzerindeki kronik adrenerjik stimülasyon artışını bloke eder ve miyokard fonksiyonlarını artırır. Carvedilol güçlü $\beta 1$ reseptör blokaj etkisiyle sistemik arteriyel vazodilatasyon sağlamaktadır. Ayrıca antioksidan, antiproliferatif etkilerinin yanısıra proinflamatuvar sitokin yapımını da azalttığı bildirilmiştir (17).

Carvedilolün miyokard disfonksiyonuna sebep olan serbest oksijen radikallerini inhibe ettiği gösterilmiştir (18). Bu ilaç, standart tedaviye ek olarak kullanılmaya başlanmış, yapılan çalışmalarda ejeksiyon fraksiyonunu arttırdığı, yaşam süresini uzattığı bulunmuştur (19). Klinik iyileşme 3-6 ay arasında izlenmiştir.

Carvedilolün erişkinlerde NYHA (New York Heart Association) skalası 2 ve 3 olan hastalarda surviyi arttırdığı, sol ventrikül hipertrofisini ve mitral kapak regürgitasyonunu azalttığı gösteril-



Resim 1: Telekardiyografide belirgin kardiyomegali ve sağ akciğerde segmenter atelektaziler görülmektedir.



Resim 2: Ekokardiyografide belirgin sol ventrikül dilatasyonu ve septumda aşırı sağa deviyasyon mevcuttur.

miştir. Bu etkilerin tedavinin başlangıcından 4 ay sonra ortaya çıktığı ve hastalarda ölüm oranlarının azaldığı saptanmıştır (20).

Carvedilol noradrenalinin kalpteki nöronal hücreler tarafından alınımını arttırmakta ve salınımını ise azaltmaktadır (21). Konjestif kalp yetersizliği olan 15 hastada (10'u dilate kardiyomyopati, 5'i konjenital kalp hastalığına sekonder gelişen kalp yetersizliği) yapılan bir çalışmada 6 ay carvedilol tedavisi uygulanmış. Carvedilol sonrası ejeksiyon fraksiyonunun %36'dan %54'e yükseldiği, klasik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda carvedilol tedavisinin çok etkili olduğu bulunmuştur (22).

Kullanılan diğer ilaçlar ise antitrombotik ajanlardır. Trombüs formasyonunu önlemek için antikoagülan olarak warfarin kullanılabilir. Trombüs oluştuğunda ise heparinle tedavi edilmelidir. Karnitin eksikliği saptanmışsa karnitin tedavisi başlanmalıdır. Taşikardi mevcut olan hastalarda antiaritmik ajanlar kullanılabilir. Akut dönemde yatak istirahati önerilir. Su ve tuz kısıtlaması yapılabilir.

Transplantasyon

Maksimum medikal tedaviye yanıt alınamıyorsa, transplantasyon düşünülmelidir. Griffin ve ark. (23) 2 yaşından önce tanı almış, bulguları 1 yıl içinde düzelmeyen, persistan kardiyomegali ve kompleks ventriküler aritmisi olan hastalara transplantasyonu önermektedir. Lewis ve ark. (24) ise sol ventrikül enddias-tolik basıncı 25 mmHg üzerinde ise, kötü prognoz kriteri olduğu için erken transplantasyon yapılmasını önermektedirler. Transplantasyon için kriterler tam belli değildir.

Prognoz

Yaşam oranları ilk 1 yıl için % 63-90, 5 yıl için % 20-80 arasında değişmektedir (25,26). Mortalite tanıdan sonra ilk 1-2 yılda daha yüksektir. Ölüm sebebi genellikle ventriküler aritmiler, progresif kalp yetersizliğidir. Çok nadir olarak da transplantasyon sonrası gelişen komplikasyonlardan dolayı hastalar kaybedilmektedir. İzlemede hastaların %50'sinde kardiyak fonksiyonlar iyileşmektedir. Aritmi varlığı prognoz için tam belirleyici değildir. Tedavi edilebilen aritmisi olanlarda yüksek yaşam oranları mevcuttur (24, 26).

Ekokardiyografi ile ölçülen sistolik fonksiyonlar prognozu belirlemede önemlidir (27). Chen ve ark. (25) ortalama kısalma fonksiyonunu, yaşayanlarda %21, ölenlerde %12 oranında bulmuşlardır. Altı aylık izlemede kısalma fraksiyonu yaşayanlarda %54, ölenlerde %12 bulunmuştur. Yaşam oranları sistolik fonksiyonlar ile bağlantılıdır. Prognoz için diğer belirteçler, kardiyotorasik oran, EKG anomalilikleri, ST-T değişiklikleri, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ve sol atriyal dilatasyondur.

Kaynaklar

- Kasper EK, Agema WRP, Hutchins GM, et al. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:586-90.
- Manolio TA, Baugman KL, Rodeheffer R, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69:1458-66.
- Bilgiç A, Özbarlas N, Özkutlu S, et al. Cardiomyopathies in children: Clinical, epidemiological and prognostic evaluation. *Jpn Heart J*. 1990; 31:789-97.
- Venugopalan P, Agarwal AK, Worthing A. Chronic cardiac failure in children due to dilated cardiomyopathy: Diagnostic approach, pathophysiology and management. *Eur J Pediatr*. 2000;159:803-10. Review. Erratum in: *Eur J Pediatr* 2001; 160:266.
- Ishikawa Y, Bach JR, Minami R, et al. Cardioprotectin for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 1999; 137:895-902.
- Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, et al. Mutations in the human α -sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000; 106:655-62.
- Marin-Garcia J, Ananhakrishnan R, Godenthal MJ, et al. Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of children with cardiomyopathy. *Pediatrics* 1999; 103:456-9.
- Constantinos J, Irvin F. Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1995; 91:631-4.
- Pierpont MAM, Breningstall GN, Stanley CA, et al. Familial carnitine transporter defect: A treatable cause of cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 2000; 139:96-106.
- Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Eng J Med* 1996; 335:1182-9.
- Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1994; 331:1564-75.
- Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the failing heart. A new area in the treatment of failure. *Circulation* 1996;94:2285-96.
- Rodhey SM, Rathiff NB, Young JB. Cardiomyopathy and myocardial failure. In: Califf RM, Isner JM, et al (eds) *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; pp:2215-46.
- Friedman RA, Moak JP, Garson A. Clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:152-6.
- Pfeifer MA. Angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure: Benefit and perspective. *Am Heart J* 1993; 126:789-93.
- Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, Bristow MR. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94:2817-25.
- Spicer R. Carvedilol -a new dimension in pediatric heart failure therapy. *J Pediatr* 2001; 138:457-8.
- Flesch M, Maack C, Cremers B, Baumer AT, Sudkamp M, Bohm M. Effect of beta blockers on free radical induced cardiac contractile dysfunction. *Circulation* 1999; 100:346-53.
- Bruns CM, Lamour J et al: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure. *Am Heart J* 2002; 143:916-22.
- Robert A, Edward M. Effects of carvedilol on systolic and diastolic left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 78:779-84.
- Christophe M, Philippe A, Daniel S. Use of 123 I-MIBG scintigraphy to assess the impact of carvedilol on cardiac adrenergic neuronal function in childhood dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1651-6.
- Stephanie L, Thomas S. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002; 143:916-22.
- Griffin ML, Hernandez A, Martin TC, et al. Dilated cardiomyopathy in infants and children. *J Am Cardiol* 1988; 11:139-44.
- Lewis AB, Chabot M. Outcome of infants and children with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68:365-9.
- Chen SC, Nouri S, Balfour I, et al. Clinical profile of congestive cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:189-93.
- Taliencio CO, Seward JB, Driscoll DJ, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young: clinical profile and natural history. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:1126-31.
- Akagi T, Benson LN, Lightfoot NE, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1991; 121:1502-6.