

İLERİ KONJESTİF KALP YETERSİZLİKLİ HASTALARDA KARVEDİLOLÜN SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI VE ARİTMİ ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECTS OF CARVEDILOL ON LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS AND ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH SEVERE CARDIAC FAILURE

Tufan TÜKEK, Bülent Canbaz, MEHMET Ali ÇIKRIKÇIOĞLU, Tülin KURT,
Neslihan KURTULMUŞ, Mehmet HURŞİTOĞLU*

ÖZET

Amaç: İleri evre kalp yetersizliği(KY) olan hastalarda sempatik sistemde artışa bağlı aritmi ve ani ölüm sıklıdır. Beta bloker ve alfa-bloker özelliği olan karvedilol, KY tedavisinde beklentilere neden olmuştur. Çalışmamızın amacı ileri evre KY olan hastalarda tedaviye eklenen karvedilolün sol ventrikül fonksiyonları ve aritmi gelişimine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya sinüs ritminde ileri evre KY olan, beta bloker kullanmayan 31 hasta (ortalama yaş: 60 ± 10 yıl, K/E:11/20) alındı. Hastalara ekokardiyografi, 24 saatlik ritm Holteri ve kalp hızı değişkenlik analizi (HRV), sinyal ortalamalı EKG analizi yapıldıktan sonra, almakta oldukları (diüretik ve ACEI) tedaviye ilaveten, karvedilol 2 x 3.125 başlandı. Karvedilol dozu tolere edebildikleri üst sınıra çıkıldı, 12. ve 24. haftada tetkikler tekrarlandı.

Bulgular: 12.ve 24. haftanın sonunda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında belirgin düzelme saptandı (sırasıyla;EF % $30,1 \pm 6,3$ vs $33,8 \pm 6,8$, p:0,005, Tei index: $0,50 \pm 0,21$ vs $0,40 \pm 0,15$, p:0,006 ve EF % $30,1 \pm 6,3$ vs $33,7 \pm 6,6$, p:0,01, Tei index: $0,50 \pm 0,21$ vs $0,41 \pm 0,19$, p:0,03). Holterde 8 hastada saptanan VT dahil kompleks aritmi, 12. haftada 5 hastada saptandı. Sinyal ortalamalı EKG'de 10 hastada saptanan geç potansiyel pozitifliği 12. haftada 8, 24. haftada 7 hastada gözlemlendi. Total QRS de anlamlı azalma olduğu saptandı($120,6 \pm 28,8$ vs $116,3 \pm 24,3$, p:0,03). HRV parametrelerinden SDNN (12. haftada, $64,2 \pm 30,3$ vs $89,5 \pm 36,2$, p<0,001, 24. haftada; $64,2 \pm 30,3$ vs $93,5 \pm 37$, p<0,001) ve SDANNda hem 12. haftada hem de 24. haftada anlamlı artma gözlemlendi ($16,1 \pm 8,3$ vs $22,8 \pm 16,5$, p:0,02, 24. haftada; $16,1 \pm 8,3$ vs $20,6 \pm 8,8$, p:0,03).

Sonuç: İleri evre KY olan hastalarda tedaviye eklenen karvedilol, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında düzelme sağlamaktadır. Ani ölüme neden olan kompleks aritmi sıklığını, geç potansiyel pozitifliğini azaltmakta, HRV parametrelerini düzeltmektedir.

Anahtar kelimeler: Karvedilol, kalp yetersizliği, aritmi, sinyal ortalamalı EKG, HRV

ABSTRACT

Objective: Arrhythmia are seen frequently in patients with heart failure (HF). Carvedilol which has both beta-blocker and alfa-blocker properties has led to new expectations in the treatment of HF. Our aim is to explore the effect of carvedilol on left ventricular (LV) function and development of arrhythmia in patients with HF.

Materials and method: Thirty-one patients (60 ± 10 years, F/M:11/20) were enrolled for the study who had advanced HF in sinus rhythm. After echocardiography, 24 hour Holter, heart rate variability analysis (HRV), signal averaged ECG, carvedilol was added to their treatment(diuretic and ACEI). Carvedilol dosage was increased to the upper tolerable limit. The same analysis were repeated in 12th and 24th week.

Results: Marked improvement was found in LV function in 12 and 24th week (respectively; EF % $30,1 \pm 6,3$ vs $33,8 \pm 6,8$, p:0,005, Tei index: $0,50 \pm 0,21$ vs $0,40 \pm 0,15$, p:0,006 and EF % $30,1 \pm 6,3$ vs $33,7 \pm 6,6$, p:0,01, Tei

Dergiye geldiği tarih/ Date received: 01.04.2008 Dergiye kabul edildiği tarih: 01.09.2008

* Vakıf Güreba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.Dahiliye Kliniği, İstanbul
(İletişim kurulacak yazar: neslihandr@hotmail.com)

index: 0.50 ± 0.21 vs 0.41 ± 0.19 , $p:0.03$). Before carvedilol, arrhythmias including VT were found in eight patients in holter, whereas they were observed in five patients at 12th week. While late potential positivity was found in 10 patients initially and was found in 7 patients at 24th week. Total QRS was decreased significantly (120.6 ± 28.8 vs 116.3 ± 24.3 , $p:0.03$). Significant increases were observed in SDNN both at 12th week and 24th week (respectively 64.2 ± 30.3 , 89.5 ± 36.2 , 93.5 ± 37 , $p < 0.001$) and SDANN (16.1 ± 8.3 , 22.8 ± 16.5 , 20.6 ± 8.8 , $p:0.02$, $p:0.003$).

Conclusion: Carvedilol causes improvement in LV systolic function, decreases the frequency of arrhythmia, decreases late potential positivity and improves HRV parameters in HF patients.

Key words: Carvedilol, heart failure, arrhythmia, signal averaged ECG, HRV

GİRİŞ

Kalp yetersizliği olan hastalarda artmış sempatik aktivite, zamanla sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarında daha ileri bir azalmaya ve değişik ritim bozukluklarına neden olarak ani ölüme sebebiyet vermektedir (5). Bu amaçla tedavide beta bloker kullanımı yaygın bir hale gelmiştir. Değişik beta blokerler ile yapılan çalışmalarda uzun dönemde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında düzelme olduğu, mortalite ve hastaneye yatışta azalma olduğu bildirilmiştir (3,6).

Yine de beta blokerlerin negatif inotrop etkilerinin varlığı tedavide kullanırken çekince oluşturmuştur. Karvedilolün tedaviye girmesi ile beta blokajın yanı sıra alfa blokajın da sağlanması kalp yetersizliğinde yeni bir yaklaşım getirmiştir.

Kalp yetersizliği tedavisinde karvedilolün bir çok olumlu etkisi bildirilmiş olmasına rağmen klinikte sol ventrikül performansı, aritmi gelişimi ve kalp hızı değişkenliği (HRV) üzerine etkilerini araştırarak az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızın amacı, fonksiyonel kapasite olarak New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflamasına göre evre 2-3 düzeyinde bulunan kalp yetersizliği hastalarında karvedilolün sol ventrikül performansı, aritmi gelişimi ve HRV üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta grubu: NYHA'nın yaptığı fonksiyonel sınıflamada iskemik veya noniskemik evre 2-3 kalp yetersizliği olan, sinüs ritminde, beta-bloker kullanmayan, istirahat sistolik kan basıncı >100 mm Hg, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) < 40 olan 31 hasta (yaş ort. 60 ± 10 yıl K/E:11/20) çalışmaya alındı. Tüm hastalara optimal kalp yetersizliği tedavisi uygulandı. Bu amaçla tüm hastalara 'Angiotensin Converting Enzym' inhibitörü (ACEI), diüretik ve gerekirse anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) tedavisi başlandı.

İleri yaş, KOAH, kronik atriyal fibrilasyon, kontrolsüz diyabet ve periferik arter hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalara ilk klinik vizitlerinde sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü, transtorasik ekokardiyografi, 24 saat ritim holteri, sinyal ortalamalı EKG analizi uygulandı. Karvedilol 3,125 mg dozunda başlandı. Hastalar sık aralıklarla görülerek tolere edebildikleri üst sınıra kadar doz artırıldı. On ikinci ve 24. haftalarda 2. ve 3. vizitleri yapılan hastalara ilk vizitte yapılan işlemler tekrarlandı.

Hastanemiz yerel etik komitesinden izin alınarak çalışmaya başlandı. Hastaların tümünün, kendilerine detaylı bilgi verdikten sonra, yazılı onayı alındı.

Ekokardiyografi

American Society of Echocardiography kriterlerine uygun olarak sol lateral dekübitis pozisyonunda, Philips Envisor mar-

ka eko cihazı ile 2,5 MHz prob kullanılarak M-Mode ve 2-D Ekokardiyografik inceleme yapıldı. Sol atriyum diyastolik çapı, interventriküler septum kalınlığı (IVS), arka duvar kalınlığı (LVPW), sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları ölçüldü. Ayrıca miyokard performans indeksi olan Tei indeksi hesaplandı. Ekokardiyografi tüm hastalara başlangıçta, 12. haftada ve 24. haftada yapıldı.

Tei indeksi, sol ventrikül isovolumetrik relaksasyon zamanı ile isovolumetrik kontraksiyon zamanı toplamının aort ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edildi.

$$\text{IVRT+ICT}$$

$$\text{Tei indeks} = \frac{\text{IVRT+ICT}}{\text{AET}}$$

$$\text{AET}$$

Tüm ölçümler 3 kez tekrarlandı ve ortalamaları alındı. Ölçümler hastaların klinik durumundan haberi olmayan tek bir araştırmacı tarafından yapıldı

Holter ve SAEKG analizi

Diagnostic monitoring marka dijital kayıt yapan holter cihazı ile tetkikler yapıldı. Tüm hastalara başlangıçta, 12. haftada, 24. haftada holter tetkiki yapıldı. Ventriküler ve atriyal aritmiler ayrı ayrı kaydedildi. Kompleks aritmisi olan hastalar belirlendi. Yine her hastaya HRV analizi yapılarak time-domain parametreleri elde edildi

Sinyal ortalamalı EKG kaydı. Diagnostic monitoring marka cihaz ile yapıldı. Noise değeri 0,5 ve altında iken, total QRS, LAS ve RMSD değerleri elde edildi. Total QRS 114 ms ve üzerinde, LAS 38 ms ve üzerinde, RMSD değeri 20 mV ve altında ise anlamlı kabul edildi. Üç parametreden 2 si varsa geç potansiyel pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS (SPSS Inc. Chicago, Illinois) 14,0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm nümerik olmayan değerler sıklık ve yüzde ile ve tüm nümerik değerler ise ortalama \pm SD olarak gösterilmiştir. Birbirini izleyen ölçümlerden elde edilen veriler eşleşmiş (paired) Student's t- testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler nonparametrik testlerden Mann Witney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. p değeri 0,05 ten küçük olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ortalama kalp hızı 12. ve 24. haftalarda anlamlı olarak azalmış bulundu ($83,6 \pm 14$ vs $77,7 \pm 9,6$, $p:0.003$, $83,6 \pm 14$ vs $75,3 \pm 9,2$, $p:0.004$).

Ekokardiyografik olarak 12. ve 24. hafta sonunda sol ventrikül çapı, sol atriyum çapı, interventriküler septum kalınlığı, isovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve mitral akımlar yönünden düzelme olmakla birlikte anlamlı fark elde edilmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta grubunun ekokardiyografik özellikleri

	Başlangıç	12. hafta	24. hafta	P değeri
LAD	4,73 ± 0,53	4,68 ± 0,56	4,59 ± 0,58	AD
IVSd	1,2 ± 0,17	1,20 ± 0,21	1,18 ± 0,18	AD
LVIDd	6,21 ± 0,87	6,07 ± 0,90	6,09 ± 0,82	AD
IVRT	83,4 ± 31,1	76,5 ± 18,4	82 ± 22	AD
LVEF	30,1 ± 6,3	33,8 ± 6,8	33,7 ± 6,7	*p:0,005, **p:0,01
Tei indeksi	0,50 ± 0,21	0,40 ± 0,15	0,40 ± 0,19	*p:0,006, **p:0,03

* Başlangıç ile 12. hafta , ** Başlangıç ile 24. hafta

LAD: Sol atriyum diameter, IVSd: İnterventriküler septum diyastolik çap, LVIDd: Sol ventrikül internal diyastolik çap, IVRT: İsovolumetrik relaksasyon zamanı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 2. Hasta grubunun kalp hızı değişkenlik analizi parametreleri

	Başlangıç	12. hafta	24. hafta	P değeri
SDNN	64,2 ± 30,3	89,5 ± 36,2*	93,5 ± 37**	*<0,001, **<0,001
SDANN	16,1 ± 8,3	22,8 ± 16,5*	20,6 ± 8,8**	*p:0,02, ** p:0,03
SDNN indeksi	30,3 ± 15,8	41,9 ± 25*	38,1 ± 19,7**	*p:0,002, **p:0,02
pNN50	5,2 ± 6,1	7,2 ± 11,2	4,78 ± 8,4	AD
RMSD	35,4 ± 22,4	43,1 ± 30,7	37,08 ± 23,1	AD
Ortalama kalp hızı	83,6 ± 14	77,7 ± 9,6*	75,3 ± 9,2**	*p:0,003, **p:0,004

* Başlangıç ile 12. hafta, ** Başlangıç ile 24. hafta

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına bakıldığında, ejeksiyon fraksiyonu 12. ve 24. haftalarda anlamlı olarak artmış bulundu (12. haftada EF, %30,1 ± 6,3 vs 33,8 ± 6,8, p:0,005, 24. haftada EF, % 30,1 ± 6,3 vs 33,7 ± 6,6, p:0,01).

Tei index ise yine sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi olduğunu gösterir tarzda anlamlı olarak azalmıştı (12. haftada 0,50 ± 0,21 vs 0,40 ± 0,15, p:0,006, 24. haftada, 0,50 ± 0,21 vs 0,41 ± 0,19, p:0,03) (Tablo 1).

Holter analizi

Başlangıçta 2 hastada kısa süreli atriyal fibrilasyon saptandı. On ikinci haftada yine 2 hastada atriyal fibrilasyon atağı görüldürken, 24. haftada hiç bir hastada atriyal fibrilasyon atağı saptanmadı.

Başlangıçta 8 hastada nonsustained ventriküler taşikardi atağı saptanırken, 12. haftada 5 hastada ventriküler taşikardi atağı saptandı. Yirmi dördüncü haftada ise 8 hastada ventriküler taşikardi atağı olduğu görüldü.

Ani ölümün önemli göstergelerinden olan HRV parametrelerinden SDNN (12. haftada, 64,2 ± 30,3 vs 89,5 ± 36,2, p<0,001, 24. haftada; 64,2 ± 30,3 vs 93,5 ± 37, p<0,001) ve SDANN da hem 12. haftada hem de 24. haftada anlamlı artma gözlemlendi (16,1 ± 8,3 vs 22,8 ± 16,5, p:0,02, 24. haftada; 16,1 ± 8,3 vs 20,6 ± 8,8, p:0,03). Diğer parametrelerde anlamlı değişiklik izlenmedi. (Tablo 2).

Sinyal ortalamalı EKG de 10 hastada saptanan geç potansiyel pozitifliği 12. haftada 8, 24. haftada 7 hastada gözlemlendi. (p:NS). Genel olarak bakıldığında total QRS de anlamlı azalma olduğu tespit edildi (120,6 ± 28,8 vs 116,3 ± 24,3, p=0,03).

TARTIŞMA

Kalp yetersizliği hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabet gibi hastalıkların artması sonucu insidansı giderek artan bir hastalıktır. Yeni tedavi yaklaşımlarının devreye girmesi ile ve yaşam süresinin artması nedeni ile prevalansı da gittikçe artmaktadır. Şüphesiz kalp yetersizliği tedavisinde en önemli atılımlar ACE inhibitörü ve ARB lerin tedaviye girmeleri ve özellikle son dekada beta-blokerlerin yaygın olarak kullanılır hale gelmeleridir.

Kalp yetersizliği tedavi stratejilerinde yaşam beklentisinde artmaya yol açan nedenler, sol ventrikül performansında artma, ani ölüme azalma ve aritmilerin önlenmesidir. Klasik beta-blokerlerden farklı olarak alfa reseptörlerde blokaj yaparak vazodilatasyon sağlayan karvedilolün kalp yetersizliğinde önemli çıkarı açacağı düşünülmekte idi. Yapılan çalışmalarda sol ventrikül performansını ve özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu arttırdığı (8), sol ventrikül çaplarında iyileşmeye neden olduğu (9,13), iyi tolere edildiği saptanmasına rağmen, yukarıda bahsedilen yaşam beklentisinde artmaya neden olan parametrelerin hangilerine etkili olduğu tam olarak ortaya konamamıştır. Bu çalışmada, kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılan karvedilolün hem sol ventrikül performansı (hem ejeksiyon fraksiyonu hem de Tei indeksi ile) hem de ani ölüm ve aritmeye neden olan parametreler üzerine olan etkisi birlikte değerlendirilmiştir.

Gerçekten de 24 haftalık kullanımda her iki yöntemle de hastalarda sol ventrikül performansında artma 12. haftadan itibaren saptanmıştır. Bu sonuç hastaların yaşam kalitesinde de art-

maya neden olmuştur. Sol ventrikül sistolik performansını EF ölçümleri ile değerlendiren çalışmalarda, karvedilolün etkili olduğu bildirilmiştir (11,13). Bir çalışmada ise EF düzelmeden önce, Tei indeksi ile değerlendirme yapılırsa düzelmenin daha erken olarak saptanabileceği bildirilerek Tei indeksi'nin EF ye göre daha hassas ve kullanışlı olduğu vurgulanmıştır (10). Çalışmamızda hem erken hem de geç dönemde 2 parametrenin de düzeldiğini saptadık.

Çalışmamızın başlangıcında 2 hastada saptanan atriyal fibrilasyon atağının 24. haftada hiçbir hastada saptanmaması ilk planda karvedilolün etkisine bağlanabilir. Ancak son zamanlarda bu tip hastalarda ACE inhibitörü ve ARB ler ile yapılan çalışmalarda atriyal fibrilasyonu önleyici etkiden bahsedildiği için ve hastalarımız bu ilaçları da kullandıkları için, bu etkinin karvedilolden mi yoksa ARB lerden mi kaynaklandığını söylemek kolay değildir. Ancak karvedilolün hem beta bloker özelliğinden, hem de iyon kanalları üzerine olan etkisinden dolayı atriyal fibrilasyon gelişimini önlediği bildirilmiştir (4).

Ventriküler taşikardi atakları açısından incelendiğinde, atakları azaltmada karvedilolün başarılı olduğunu söylemek kolay değildir. Tehlikeli aritmileri saptamada kullanılan geç potansiyel pozitifliğini azaltmasına rağmen anlamlı olarak azaltmaması da bu veriyi desteklemektedir. Holter çalışmalarında, beta blokerlerin ventriküler erken vuru sayısını azalttığı bildirilmiş (14) olmakla birlikte bu parametre çok değişken olduğu için çalışmamızda değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Otonom disfonksiyon kalp yetersizliğinde ani ölüme neden olma açısında oldukça önemli bir parametredir. Kalp yetersizliğinde HRV azalmakta, sempatik tonüs artmakta ve ciddi aritmilerin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (12). Çalışmamızda zaman alan analizlerinde, SDANN ve SDNN de anlamlı artışlar elde edilmiş olmakla beraber bu verilerin kliniğe nasıl yansıtacağını tahmin etmek kolay değildir. Ancak karvedilolün yaygın olarak kullanılması sonrasında, bu gibi etkileriyle özellikle artmış yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi üzerine olacak olumlu sonuçların daha rahat gözlenebileceğini söylemek pek yanlış olmaz. Gerçekten de beta blokerlerin özellikle frekans alan parametrelerinde sempatik tonusu azaltıcı etkisi gösterilmiş olmakla birlikte (7), kalp yetersizliğinde kullanılan karvedilolün HRV analizinde olumlu faydalar sağladığı ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (1,2). Bu çalışmalar sonucunda karvedilolün kalp yetersizliği olan hastalarda bozulmuş kardiyovasküler nöral regülasyonu normalleştirdiği gösterilmiştir. Bunun klinikte fayda sağlayıp sağlamadığı ise bildirilmemiştir. Biz de çalışmamızda HRV parametrelerinin normalleştiğini saptadık. Ancak bu iyileşmenin kompleks ve kompleks olmayan ventriküler aritmi yönünden herhangi bir faydası olduğunu tespit edemedik.

Sonuç olarak, karvedilol kısa ve uzun dönemde kalp hızını yavaşlatmakta ve sol ventrikül performansını artırmaktadır. Atriyal fibrilasyon gelişimini önlemekte, kalp hızı değişkenliğini artırmaktadır. Kalp yetersizliğinde ciddi aritmilere neden olabilecek patolojiler üzerinde bazı olumlu etkileri olmasına rağmen, ciddi aritmilerin gelişmesini önleyip önlemediğini ortaya koymak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bullinga JR, Alharethi R, Schram MS, Bristow MR, Gilbert EM. Changes in heart rate variability are correlated to hemodynamic improvement with chronic CARVEDILOL therapy in heart failure. *J Card Fail* 2005;11:693-699.
2. Chiu KM, Chan HL, Chu SH, Lin TY. Carvedilol can restore the multifractal properties of heart beat dynamics in patients with advanced congestive heart failure. *Auton Neurosci* 2007;132:76-80.
3. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, Colucci WS, Gilbert EM, Kinhal V, Krueger SK, Lejemtel T, Narahara KA, Packer M, Young ST, Holcslaw TL, Lukas MA. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *J Card Fail* 1997;3:173-179.
4. El-Sherif N, Turitto G. Electrophysiologic effects of carvedilol: is carvedilol an antiarrhythmic agent? *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:985-990.
5. Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings G. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80:7-14.
6. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghide M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy C, Young JB. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2007;153:1-11
7. Lin JL, Chan HL, Du CC, Lin IN, Lai CW, Lin KT, Wu CP, Tseng YZ, Lien WP. Long-term beta-blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure: a longitudinal heart rate variability study. *Am Heart J* 1999;137:658-665.
8. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1225-1231.
9. Palazzuoli A, Bruni F, Puccetti L, Pastorelli M, Angori P, Pasqui AL, Auteri A. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling and systolic function in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:765-770.
10. Pallosi A, Fragasso G, Silipigni C, Locatelli M, Cristell N, Pala MG, Alfieri O, Margonato A. Early detection by the Tei index of carvedilol-induced improved left ventricular function in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94:1456-1459.
11. Rahko PS. An echocardiographic analysis of the long-term effects of carvedilol on left ventricular remodeling, systolic performance, and ventricular filling patterns in dilated cardiomyopathy. *Echocardiography* 2005;22:547-554.
12. Ridha M, Mäkikallio TH, Lopera G, Pastor J, de Marchena E, Chakko S, Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Effects of carvedilol on heart rate dynamics in patients with congestive heart failure. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002 ;7:133-138.
13. Sanderson JE, Chan SK, Yip G, Yeung LY, Chan KW, Raymond K, Woo KS. Beta-blockade in heart failure: a comparison of carvedilol with metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1522-1528.
14. Senior R, Müller-Beckmann B, DasGupta P, van der Does R, Lahiri A. Effects of carvedilol on ventricular arrhythmias *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:117-121.