

Konjestif Kalp Yetersizliği Tedavisinde Beta-bloker İlaçların Yeri

Prof. Dr. Deniz GÜZELSOY, Uz. Dr. Zerrin YİĞİT
İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü

ÖZET

Tıptaki gelişmeler ve çok sayıda çalışmaya rağmen konjestif kalp yetersizliği tedavisi hala sorun olup yeni ilaç ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda konjestif kalp yetersizliği fizyopatolojisine yönelik araştırmalar nörohumoral aktivitenin prognostik önemini ortaya koymuştur. ACE inhibitörleriyle renin anjiotensin sistemi inhibisyonuyla semptomatik yarar sağlanacağı ve mortalitenin azalacağı gösterilmiştir. Çalışmalarda kronik kalp yetersizliğinde aşırı uyarılmış sempatik sistemin zararlı etkilerinin beta blokerlerle giderilebileceğine dair deliller elde edilmiştir. Çok sayıda kontrollü, çok merkezli araştırma sonuçları da beta blokerlerin özellikle dilate kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılmalarının yerinde olacağını düşündürmektedir. Carvedilolle elde edilen mortalite yararına ait veriler de umut vericidir. Bununla beraber, konjestif kalp yetersizlikli tüm hastalarda rutin kullanım için değişik etiyolojili çok sayıda hastada planlanmış ve sürdürülmekte olan çalışmaların sonucunu beklemek yerinde olacaktır.

Anahtar kelimeler: Konjestif kalp yetersizliği, nörohumoral aktivasyon, beta bloker ilaçlar.

Konjestif kalp yetersizliği (KKY) önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerindedir. 1985 yılında ABD'de KKY'de 5 yıllık mortalite %50 düzeyindedir (1). Diüretik ve digitalis gibi geleneksel ilaçlarla tedavide olumlu etkiler elde edilmesine rağmen, bu ilaçların yaşamı uzattığı gösterilememiştir (2-11). V-HeFT I çalışmasında (12) hidralazin ve isosorbid dinitrat gibi iki vazodilatör ilaç kombinasyonunun mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu (EF) hidralazinden daha fazla artırdığı saptanan minoxidil (13) ve önyük ve ardyük üzerine etkili bir vazodilatör ajan olan flosequinan'la (14) yapılan çalışmalarda umulan sonuçlar elde edilememiştir. Flosequina'nın mortalite üzerine etkisini araştırmak üzere planlanan PROFILE çalışması (15) ilacın mortaliteyi artırdığı yönündeki ön bulgular nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Son yıllarda kalp yetersizliği ile ilgili çalışmalarda hemodi-

namik bozukluklardan çok hastalığın fizyopatolojisinde nörohumoral mekanizmaların etkisi üzerine yönelinilmiştir. Angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleriyle renin-angiotensin sistemi (RAS) inhibisyonu sonucu kalp yetersizliğinden klinik düzelme ve mortalite azalması gösterilmiştir (16-20). Buna rağmen CONSENSUS I çalışmasında (18) ACE inhibitörüyle tedavi edilen ciddi kalp yetersizlikli hastaların 1/3'ünün 1 yıl içinde, SOLVD çalışmasında (20) orta derece kalp yetersizlikli hastaların 1/3'ünün 3 yıl içinde öldüğü bildirilmiştir. Bu durum kalp yetersizliği tedavisinde yeni arayışlara yol açmıştır. ACE inhibitörleri ile nörohormonal antagonizmle elde edilen olumlu sonuçlar yanında, nörohormonal antagonist etkili başka bir grup ilaç olan beta blokerlerle gerek kalp yetersizliği tedavisinde elde edilen ilk bulgular (21-24), gerek akut miyokard infarktüsü (AMİ) sonrası sağlanan yararlı sonuçlar (25-28), bu ilaçlarla ilgili çalışmaları yoğunlaştırmıştır. Bu derlemede kısaca konjestif kalp yetersizliğinin fizyopatolojisinden, daha sonra adrenerjik mekanizmaların kalp yetersizliğindeki rolü ve beta adrenerjik bloker ilaçların artmış sempatik aktivitenin zararlarını engelleyici etkilerinden ve KKY tedavisinde beta-bloker kullanımı ile ilgili klinik çalışmalardan bahsedilecektir.

Konjestif kalp yetersizliğinin fizyopatolojisi

Koroner arter hastalığı (KAH), kardiyomiyopati, kalbin yüklenmesi veya aritmiler sonucu gelişen miyokard hasarı sol ventrikül fonksiyonunda ilerleyici bozukluğa neden olur. KKY'nin başlıca nedeni olan sürekli sol ventrikül disfonksiyonu sonucu yaşamsal önemi olan organlara giden kan miktarında azalma, nörojen ve humoral refleks yolların aktivasyonu ile bir seri kompensasyon mekanizmasını harekete geçirir. Başlangıçta dolaşım homeostazını sağlamaya yönelik RAS ve adrenerjik sistemlerin aşırı uyarılması kalp fonksiyonlarının giderek daha fazla bozulmasına yol açar (29,30).

Alındığı tarih: 24 Mart 1998
Yazışma adresi: Prof. Dr. Deniz Güzelsoy, Dr. Kemal Akgüder
Cad. Özlem Sokak, No 8, D: 18 Bostancı / İstanbul

fazla fonksiyonel düzelme saptamışlar, bu durum KKY'de beta reseptör kompleksinde meydana gelen değişikliklerin etyoloji ile ilgili olmasına bağlanmıştır.

Beta-blokerlerin kalp yetersizliğinden G protein düzeyleri üzerine etkisi konusunda kesin bilgi elde edilememiştir. Beta bloker sonrası dobutamin stimülasyonuna cevabın arttığının gösterilmesi, beta reseptör yoğunluk ve fonksiyonu yanında G protein düzeylerindeki değişikliklerin de etkin olduğunu düşündürmüştür (35).

Beta blokerlerin kalp yetersizliğinde sempatik sistemin aşırı aktivasyonunun etkilerini giderme dışında da yararlı etkileri vardır. Kalp yetersizliğinde aşırı aktive olan RAS ve endotelin gibi diğer nörohumoral sistemleri baskılayıcı etkileri de bildirilmiştir (51,52). Ayrıca beta blokerler sınıf II antiaritmik ajanlar olup kalp yetersizliğinde ventrikül aritmilerinin önemli ölüm nedeni olduğu da bilinmektedir.

Kalp yetersizliği tedavisinde beta bloker kullanımı ile ilgili çalışmalar

Son yıllara kadar kalp yetersizliği tedavisinde en çok araştırılan beta bloker ilaç intrinsik semptomimetik aktivitesi (İSA) olmayan selektif beta₁ reseptör blokeri olan metropol oldu. Gerek kontrolsüz çalışmalarda (22,46,52) gerek randomize kontrollü çalışmalarda (23,24,53,54) olumlu etkiler bildirilmiştir. Değişik derecelerde İSA'sı olan acebutolol (55), prenatalerol (56,57) ve xamoterol (58) dışında araştırılan nebivolol, celiprolol ve labetalol gibi beta bloker ilaçların (59-61) KKY tedavisinde yararlı olacağına dair deliller elde edilmiştir. Son yıllarda çalışmaya güçlü beta₁ selektif bloker olan bisoprolol (62), nonselektif beta bloker bucindolol (48,49,63-65) ve antioksidan ve alfa1 bloker özellikleri de olan non-selektif beta bloker carvedilol (66-71) üzerine yoğunlaşmış, elde edilen sonuçlar olumlu olarak bildirilmiştir.

Herhangi bir ilacın bir hastalığın tedavisinde yararlı olduğunu söylemek için, iyi tolere edilmesi, semptomları ve yaşam kalitesini düzeltmesi yanında, hastalığın ilerleyişini durdurması ve yaşam süresini artırması beklenir. Bu nedenle çok sayıda çalışmada elde edilen sonuçları bu parametrelere etkileriyle irdeleme yerinde olacaktır.

Beta blokerlere tolerans

Çalışmaların çoğunda düşük dozlarla başlanıp doz yavaş yavaş artırıldığında ilaçların iyi tolere edildiği bildirilmiştir (46-49,67-72). Ancak ikram ve ark. (73) hastalarının %15'inin beta blokerleri tolere edemediğini, kalp yetersizliği derecesi arttıkça toleransın azaldığını belirtmişlerdir. Anderson ve ark. (24) da aynı gözlemleri nedeniyle, beta blokerlerle elde edilen yararlı sonuçların yüksek riskli ciddi KKY'li hastaların çalışmadan ayrılmasına bağlı olduğu şeklinde spekülasyon yapmıştır.

Beta blokerlerin yaşam kalitesi üzerine etkileri

Çalışmalarda yaşam kalitesi analizi için semptomların subjektif değerlendirmeleri, semptom skorlamaları veya NYHA sınıfı gibi ölçütler alınmıştır.

Beta, selektif ajanlarla yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda yaşam kalitesinde düzelme bildirilmiştir. Metoprolol ile yapılan büyük kontrollü çalışmaların tümünde yaşam kalitesinde olumlu yönde etkilenme saptanmıştır (23,24,53,54,74). CIBIS çalışmasında (62)'de bisoprolol ile fonksiyonel kapasite artışı görülmüştür. İSA'lı beta bloker olan acebutolol ile semptomlarda kötüleşme olmuş, güçlü İSA'lı xamoterol ile başlangıçtaki olumlu izlenime karşın benzer sonuç elde edilmiştir (55,58). İSA'lı beta blokerlerle elde edilen bu sonuçlar ilaç titrasyon fazı olmaması yanında, kalp hızında İSA sızlara göre daha az düşme yapmalarına bağlanmıştır (34).

Nonselektif beta blokerler olan bucindolol (49,63) ve nebivolol (59) ile yaşam kalitesi artışı gösterilememiştir.

Güçlü vazodilatör etkili carvedilol ile ilgili çalışmalarda iki çalışma (68,75) dışında semptomlarda gerileme bildirilmiştir (67,69-71). ANZ çalışmasında (68)'de 6 ay sonunda semptomlarda artış eğiliminin 18 ay sonunda ortadan kalktığı görülmüş, bu çalışmada pratik yarar gösterilmemesinin nedeni, çalışma grubunu hafif kalp yetersizlikli (%30 NYHA I, % 60 NYHA II) hastaların oluşturması şeklinde açıklanmıştır. Yaşam kalitesi olumlu etkilerin 3 aydan daha uzun süreli çalışmalarda görüldüğü bu nedenle ilaçların farmakolojik özellikleri yanında tedavi süresinin de dikkate alınması gereği vurgulanmaktadır (34,35).

Beta blokerlerin egzersiz toleransı üzerine etkileri

Çalışmalarda ilaçların egzersiz kapasitesi üzerine etkileri konusunda değişik sonuçlar elde edilmiştir.

Beta₁ selektif beta blokerlerden bisoprololun egzersiz toleransına etkisi araştırılmamıştır. Metoprololun uzun süreli kullanımında egzersiz kapasitesinin artırdığı gösterilmiştir (23,53). Acebutolol egzersiz kapasitesinde azalma saptanmıştır (55).

Non-selektif beta blokerlerden bucindolol ve carvedilolle yapılan çalışmaların çoğunda ne maksimal, ne submaksimal efor kapasitesinde artış görülmemiştir (49,64,67,71). Carvedilol ile yapılan bazı ufak çalışmalar (69,76) ve labetalol ile (60) egzersiz kapasitesi artışı görülmesi, alfa 1 bloker özelliği de olan beta blokerlerin egzersiz performansının artırdığını düşündürmüştür, ancak bu bulgu carvedilolle yapılan geniş çalışmalarda doğrulanmamıştır (68,70,71). Bir çalışmada (67) maksimal efor egzersiz süresi değişmemişken, submaksimal iş yükünde, başka bir çalışmada (69) da 6 dk yürüme mesafesinde plaseboya göre anlamlı artış saptanmıştır. Bununla beraber egzersiz kapasitesi ölçümlerinin fonksiyonel kapasite düzelmesi veya ilaç etkinliğini ölçmek için iyi bir yöntem olmadığı da belirtilmektedir (34).

Beta blokerlerin kalp yetersizliğinin ilerleyişine etkileri

Colucci ve ark. (77) nin standard tedavi altında hafif semptomlu, EF %35'in altında kalp yetersizlikli kişilerde hastalığın ilerleyişini değerlendirme amacıyla yaptıkları çalışmalarında, plasebo grubunda olguların %21'inde ölüm, hastaneye yatırılma veya ek tedavi gereksinimi ortaya çıkarken, carvedilol ile tedavi edilen grupta bu oran %11 olup fark anlamlı bulunmuştur.

MDC çalışmasında (53,74) metoprolol alanlarda hastaneye yatma ve transplantasyon gereksiniminde azalma bildirilmiştir.

CIBIS I çalışmasında (62) gerek iskemik, gerek dilate kardiyomyopati hastalarda semptomlarda kötüleşme nedeniyle hastaneye yatırılmada bisoprolol verilenlerde plaseboya göre anlamlı azalma saptanmıştır.

Hemodinamik parametreler değerlendirildiğinde, uzun süreli beta bloker tedavisiyle bu parametrelerde

düzelme birçok çalışmada bildirilmiştir (23, 48, 49, 52, 53, 60, 64, 65, 67-72). "Atım işi" indeksinde artış (48,64,67), pulmoner arter ve pulmoner arter tıkalı basınçlarında azalma gösterilmiştir (49,53,67,69,76). Sol ventrikül EF'inde plaseboya oranla %5-10 artış olmuştur (49,53,67-71,75-77).

Beta blokerlerin kalp yetersizliğinde sol ventrikül hipertrofisini geriletmediği de bildirilmiştir (47).

Beta blokerlerin kalp yetersizliğinde mortalite üzerine etkileri

Mortalite üzerine etkiyi araştırma amacıyla planlanmamış olmasına rağmen xamoterol ile tedavisiyle plaseboya göre anlamlı mortalite artışı saptanması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır (58). Metoprolol ile yapılan MDC çalışmasında (53,74), 383 hasta 12-18 ay süre ile izlenmiş, metoprolol kullananlarda plasebo alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan %19'luk mortalite artışı saptanmış ve yaşam beklentisi yararı konusunda karar verilebilmesi için daha fazla hasta randomizasyonu gerektiği belirtilmiştir.

CIBIS I çalışmasında (62) 2 yıllık izleme süresi içinde bisoprololle mortalitede plaseboya göre istatistiksel anlamı olmayan %20'lik düşme saptanmıştır. Plasebo ile beklenenden az mortalite görülmesinin sonucu etkilediği, plasebo ile saptanan mortalitenin SOLVD (20) ve V-HeFT II (78) de enalapril ile tedavi edilen gruplardaki mortalitelere eşit olduğu belirtilmiştir. Çalışmaya öngörülen %36-38'lik mortaliteye erişmek için yüksek oranda NYHA IV hasta alınması planlandığı ancak çeşitli nedenlerle grubun ancak %5'inin NYHA IV hastalardan oluştuğu bildirilmektedir. Bu çalışmada plasebo ile mortalite oranı öngörülen yakın (%33) bulunan Mİ hikayesi olmayan veya idiyopatik dilate kardiyomyopati grubunda bisoprololle istatistiksel anlamlı %50'lik mortalite azalması saptanmış, etyoloji ile ilgili etki farkının açıklaması yapılamamıştır. Aksine Mİ geçirmiş kişilerde beta blokerlerle 1 yıllık mortalitede %20-25'lik azalma beklenmektedir (26-28). Beta blokerlerin etkisiyle İKMP ve DKMP'de farklı derecelerde beta reseptör desensitizasyonu ve "uncoupling"i olmasının CIBIS sonucunda etkili olup olmadığı anlaşılamamıştır.

ABD'de carvedilol ile yapılan çalışmalarda 21 aylık izleme süresince doza bağlı %65'lik istatistiksel ola-

rak anlamlı ve İKMP ve DKMP etyolojisi ve başlangıçta NYHA sınıfından etkilenmeyen mortalite azalması saptanmış, etik nedenlerle çalışmanın erken sonlandırıldığı bildirilmiştir (70,79). Buna karşılık ANZ çalışmasında (68) 18 ay sonunda plaseboya göre %23'lük istatistiksel anlamlı olmayan mortalite azalması bildirilmiştir. ANZ çalışmasının hafif semptomatik kalp yetersizlikli hastalarda yapılması nedeniyle plasebo grubunda da mortalitenin düşük bulunuşu, ayrıca hasta sayısının ABD çalışmalarından az olmasının sonucu etkilediği düşünülmüştür (34). MDC, CISIS I, ANZ ve ABD carvedilol çalışmalarının birlikte değerlendirilmesinde toplam 2532 hastada ortalama 13.3 aylık izlemede plasebo ile %12.8'lik, beta blokerlerle %8.3'lük mortalite saptanmış, beta bloker tedavisiyle istatistiksel olarak anlamlı %35'lik mortalite azalması sağlandığı, 1000 hastanın beta blokelerle tedavisi ile yılda 41 ölümün engellenebileceği bildirilmiştir (34).

Kime, hangi beta bloker ve nasıl kullanılmalı?

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar, bronş astması gibi beta bloker kontrendikasyonu olmayan, özellikle DKMP'li olgularda, digitalis, diüretik ve ACE inhibitörlerine ek olarak beta bloker kullanımının yararlı olacağını düşündürmektedir. Ancak kalp yetersizliğinde başlangıçta nöro-hormonal aktivasyon kompensasyon mekanizması olarak işlediğinden bu dönemde beta bloker kullanılmaması mantıklı görünmektedir. Bununla beraber taşikardinin eşlik ettiği hafif-orta kalp yetersizliklerinde beta blokerlerden yarar sağlayabilir. İntravenöz pozitif inotropik desteğe ihtiyaç duyulan ciddi dekompanseasyon durumlarında, hastalar stabil hale gelip inotropik destek kesilinceye kadar beta bloker başlanmamalıdır. Ağır kalp yetersizliğinde beta blokerlerin verilmesiyle erken dönemde semptomlarda kötüleşme ve semptomatik hipotansiyon, hafif veya orta derece kalp yetersizliğine göre daha sık görülmektedir.

Değişik beta blokerlerin farmakolojik özelliklerinin kalp yetersizliği tedavisinde önemini karşılaştıran fazla çalışma olmamakla birlikte, ISA'lı beta blokerlerle elde edilen olumsuz sonuçlar, bu özelliğe sahip beta blokerlerden kaçınılması gerektiğini düşündürmektedir. Yetersiz kalpte kardiyak reseptörlerin %40 kadarı beta₂ olduğundan non-selektif beta blokerle-

rin tercih edilmesi de daha uygun gibi görünmektedir.

Vazodilatör etkisi olmayan beta blokerlerle akut dozlardan sonra kalp yetersizliğindeki kötüleşmeden sistemik damar direncinde artmanın sorumlu olabileceği düşünülmektedir (33,34). Alfa1 adrenerjik blokaj yoluyla vazodilatasyon yapan carvedilol ve labetalol ile sistemik damar direncinde azalma görülmüştür (60,69). Beta agonist etki ile vazodilatasyon yapan ilaçlarla kalp debisinde önemli bir değişiklik olmadan sistemik damar direncinde azalma bildirilmiştir (29). Ancak beta₂ reseptör stimülasyonu kalp yetersizliğinde kaçınılması gerekli bir özellik gibi görülmektedir. Beta agonist etki yerine alfa₁ blokajla (carvedilol) veya direkt etkiyle (bucindolol) vazodilatasyon yapan ilaçlar tercih edilmelidir. Bununla beraber vazodilatör özelliği olan beta blokerlerin kullanımının ek yarar sağlayıp sağlamadığı da henüz kesinleşmiş değildir. 1998'de yayınlanan ve metoprolol ile vazodilatör etkili celiprololun etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada celiprololun vazodilatör özelliğinin ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir (80). Metoprolol ile carvedilolun etkilerinin karşılaştıran geniş kapsamlı bir çalışma planlandığı da bildirilmektedir.

Kronik kalp yetersizliğinde beta bloker tedaviye düşük dozlarda başlanarak 1-2 haftalık aralarla, her seferinde doz 2 katına çıkarılarak hedef doza çıkılması semptomatik hipotansiyondan kaçınmak için ağır kalp yetersizlikli kişilerde doz titrasyonunun daha yavaş yapılması önerilmektedir (34). Kalp yetersizliğinden en çok kullanılan beta blokerlerle ilgili başlangıç ve hedef dozları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kalp yetersizliğinde en çok araştırılan beta blokerler için önerilen dozlar

İlaç	Başlangıç dozu	Maksimum doz
Metoprolol	5-6.25 mg x 2/gün	50 mg x 2/gün
Bucindolol	6.25 - 12.5 mg x 2/gün	50 mg x 2/gün
Bisoprolol	1.25 mg/gün	5 mg/gün
Carvedilol	3.125 - 6.25 mg x 2/gün	50 mg x 2/gün

Sonuç: Klinik çalışmalar beta blokerlerin kalp yetersizliği tedavisinde, iyi seçilmiş hastalarda dikkatli doz titrasyonu ve yakından izleme koşuluyla, güven-

le kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak rutin kullanıma girebilmesi için her etyoloji ve her fonksiyonel sınıftan yeterli sayıda hastanın yer aldığı uzun süreli izlemenin planlandığı BEST (81), CİBİS II (82) ve diğer çalışmaların sonuçlarının beklenmesi yerinde olacaktır. Pratik açıdan da ülkemizde henüz bu-cindolol ve carvedilol gibi çok araştırılmış ve iyi sonuçlar elde edilmiş beta blokerler bulunmamaktadır. Metoprolol tabletleri de 100-200 mg'lık olup önerilen 5 veya 6.25 mg'lık başlangıç dozlarına bölmek mümkün değildir. Bu nedenle düşük doz içeren beta bloker formüllerinin piyasaya verilmesi de gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Smith WM. Epidemiology of heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 3A-8A
2. Lacey N, Waller D. Diuretics for heart failure. *Br J Cardiol* 1995; 2: 167-169
3. Channer KS, Mc Lean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146-150
4. Lee DC, Johnson RA, Bingham JB, et al: Heart failure in outpatients: a randomised trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med* 1982; 306: 699-705
5. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomised study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results of the PROVED Trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-962
6. Di Bianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright RA. A comparison of oral milrinone, digoxin and their combination in the treatment of the patients with chronic heart failure. *N Eng J Med* 1989; 320: 677-683
7. Packer M, Georghiade M, Young JB, et al. For the RADIANCE Study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *N Eng J Med* 1993; 329: 1-7
8. Cody RJ. Clinical trials of diuretics therapy in heart failure. Research directions and clinical considerations. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 165 A - 171 A
9. Yusuf S, Garg R, Held P, Gorlin R. Need for a large randomised trial to evaluate the effect of digitalis on morbidity and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 646-706
10. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533
11. Georghiade M, Hall VB, Jacobsen G, Alam M, Rosman H, Goldstein S. Effects of increasing

maintenance dose of digoxin on left ventricular function and neurohormones in patients with chronic heart failure treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1995; 92: 1801-1807

12. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veteran's Administration Cooperative Study. *N Eng J Med* 1986; 34: 1547-1552
13. Franciose JA, Jordan RA, Wilen MM, et al: Minoxidil in patients with chronic heart failure. Contrasting hemodynamic and clinical effects in a controlled trial. *Circulation* 1984; 70: 63-64
14. Massie BM, Berk MR, Brozena SC, et al: Can further benefit be achieved by adding flosequinan to patients with congestive heart failure who remain symptomatic on diuretic, digoxin and an angiotensin converting enzyme inhibitor? Results of the Flosequinan ACE inhibitor Trial (FACET). *Circulation* 1993; 88: 492-501
15. Packer M, Rouleau J, Swedberg K, Pitt B, Fisher L, Klepper M, and the PROFILE Investigators. Effects of flosequinan on survival in chronic heart failure. Preliminary results of the PROFILE Study (Abst). *Circulation* 1993; 88: 1-301
16. The Captopril - Digoxin Multicenter Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-544
17. Giles TG, Katz R, Sullivan JM, et al: Short and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*; 1989; 13: 1240-1247
18. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Eng J Med* 1987; 326: 1429-1435
19. Newman TJ, Maskin CS, Dennick LG, Meyer JH, Hallows BG, Cooper WH. Effects of captopril on survival in patients with heart failure. *Am J Med* 1988; 84: 140-144
20. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991; 35: 293-302
21. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnaas E, et al. β blockers in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-1036
22. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 117-133
23. Engelmier RS, O'Connell JB, Walsch R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: A double - blind, randomised, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72: 536-546

24. Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM et al. A randomised trial of low dose beta blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 471-475
25. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double blind randomised trial. *Lancet* 1981; 2: 823-827
26. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371
27. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta Blocker Pooling Project (BBPP): Subgroup findings from randomised trial in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 8-16
28. Beta Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714
29. Bristow MR: Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12c-22c
30. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. (in) *Heart Disease. a Textbook of Cardiovascular Medicine*. Braunwald (Ed) 5 th. Ed. Philadelphia 1997, p: 394
31. Cohn JN. Plasma norepinephrine and mortality. *Clin Cardiol* 1995; 18: (Suppl. I) I-9-I-12
32. Mancía G. Sympathetic activation in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1990; 11 (Suppl. A): 3-11
33. Fowler M. Cardiac adrenoreceptors in the failing heart: effect of intervention. *Eur Heart J* 1990; II (Suppl A) 13-18
34. Cleland JGF, Bristow MR, Erdman E, Remme WJ, Swedberg K, Waagstein F. Beta-blocking agents in heart failure. Should they be used and how? *Eur Heart J* 1996; 17: 1629-1639
35. Doughty RN, MacMahon S, Sharpe N. Beta-blockers in heart failure. Promising or proved. *J Am Coll Card* 1994, 23: 814-821
36. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. For the SOLVD Investigator. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A Substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729
37. Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN. The relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1982; 104: 725-731
38. Cohn JN, Levine B, Olvari MT, et al: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984; 311: 819-823
39. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, et al: Plasma norepinephrine, plasma renin activity and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): VI-40-VI-48
40. Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988; 62: 25A-30A
41. Imperato-McGinley F, Gautier I, Ehlers K, Zullo MA, Goldstein DS, Vaughan ED JR. Reversibility of catecholamine-induced dilated cardiomyopathy in a child with pheochromocytoma. *N Eng J Med*. 1987; 316: 793-797
42. Mann DL, Kent RL, Parson BG. IV. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocytes. *Circulation* 1992; 85: 790-804
43. Hammond HK. Mechanism for myocardial beta-adrenergic receptor desensitization in heart failure. *Circulation* 1993; 87: 652-654
44. Ungerer M, Bohur M, elce JS, Erdmann E, Lohse MJ. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta1 adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation* 1993; 87: 454-463
45. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valantine HA, Ginsburg R, Fowler MB. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; 79: 483-490
46. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh C, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effect of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* 1989; 80: 551-563
47. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, et al: Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1154-1161
48. Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, et al: Beta-blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 82: 2426-2441
49. Gilbert EM, Anderson JL, Deitchman D, et al: Long-term beta blocker. vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double blind, randomised study of bucindolol versus placebo. *Am J Med*. 1990; 88: 223-229
50. Eichhorn EJ. The paradox of beta-adrenergic blockade for the management of congestive heart failure. *Am J Med*. 1992; 92: 527-538
51. Stevenson LW, Fenarow GC. Endothelin and the vascular choir in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 854-85
52. Anderson B, Blomstrom-Lundqvist C, Hender T, Waagstein F, Exercise hemodynamics and myocardial metabolism during long-term beta-adrenergic blockade in severe heart failure. *JACC* 1991; 18: 1059-1066
53. Waagstein F, Bristow M, Swedberg K, et al:

Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446

54. Eichhorn EJ, Heesch CN, Barnett JH, et al: Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy: a randomised-double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1310-1320

55. Ikram H, Fitzpatrick D: Double-blind trial of chronic oral beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981; 2: 490-493

56. Lambertz H, Meyer J, Erbel R: Long-term hemodynamic effects of prenalterol in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1984; 69: 298-305

57. Currie PJ, Kelly MJ, Middlebrook K, et al: Acute intravenous and sustained oral treatment with beta-1 agonist prenalterol in patients with chronic severe cardiac failure. *Br Heart J* 1984; 51: 530-538

58. Nicholas G, Oakley C, Pouleur H, et al: Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336: 1-6

59. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al: Long-term (3 month) effects of a new beta-blocker (neбиволol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1094-1100

60. Leung WH, Lau CP, Wong CK, Cheng CH, Tai YT, Lim SP. Improvement in exercise performance and hemodynamics by labetalol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990; 119: 884-890

61. Heublein B, Modersohn D, Franz N, Panzner B. Acute hemodynamic profile celiprolol of in patients with coronary heart disease and hypertension: a double-blind comparison with metoprolol. *Eur heart J* 1991; 12: 617-623

62. CIBIS Investigators and Committees. A randomised trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773

63. Pollock SG, Lystash J, Tedesco J, Craddock G, Smucker ML. Usefulness of bucindolol in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 603-607

64. Eichhorn EJ, Bedetto JB, Malloy CR, et al. Effects of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure: improvements in hemodynamics, contractile and diastolic performance with bucindolol. *Circulation* 1990; 82: 473-483

65. Heesch CM, Marcoux L, Hatfield B, Eichhorn EJ. Hemodynamics and energetic comparison of bucindolol and metoprolol for the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 360-364

66. Rodriguez EA, Lahiri A, Hughes LO, et al. Antianginal efficacy of carvedilol, a beta-blocking drug with vasodilating activity. *Am J Cardiol* 1986; 58: 916-921

67. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind, randomised study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1226-1231

68. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol- a vasodilator beta blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-218

69. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-1506

70. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. *Circulation* 1996; 94: 1793-1799

71. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. For the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816

72. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, et al. Dose-response of chronic beta blocker treatment in heart failure from either idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 1632-1642

73. Ikram H, Fitzpatrick D, Crozier IG. Therapeutic controversies with use of beta-adrenoreceptor blockade in heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 71: 54c-60c

74. Wicklund I, Waagstein F, Swedberg K, Hjalmarsson A. Quality of life on treatment with metoprolol in dilated cardiomyopathy: Result from the MDC Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 361-368

75. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MA, et al: Effect of carvedilol in severe chronic heart failure (Abstr). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 169A

76. Metra M, Nardi M, Giubbini R, DeiCas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic, dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 27: 1678-1687

77. Colucci WS, Packer M, Bristow MR. For the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 7800-7806

78. Cohn JN, J, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991; 325: 303-310

79. Packer M, Bristow MR, Cohn JN. For the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effects of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Eng J Med.* 1996; 334: 1349-1355

80. Sanderson JE, Chan SKW, YU CM, et al: Beta blockers in heart failure: a comparison of a vasodilating beta blocker with metoprolol. *Heart* 1998; 79: 86-92

81. Domanski MJ, Anderson JL, Greenberg B, et al: Design of the beta-blocker evaluation survival trial (BEST). *Am J Cardiol* 1995; 75: 1220-1223

82. The CIBIS II Scientific Committee: Design of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). *Fundam Clin Pharmacol* 1997; 11: 138-142