پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال دوازدهم, شماره ۳, پي در پي ۵۷ ، صفحات ۲۲۱ تا ۲۲۷
مرداد و شهريور ۱۳۸۶

تاريخ دريافت مقاله ۸۵/۹/۱
تاريخ پذيرش مقاله ۸۶/۲/۳۱

بررسي تأثيركارو‌ديلول برفونكسيون سيستوليک قلبي دركودكان مبتلا به كارديوميوپاتي ديلاتيو ونارسائي قلبي

دكتر فريبا رشيدي قادر [۱*]، دكترفريدون مجتهدزاده [۲]

چكيده

سابقه و هدف: *نظر به شيوع نارسايي قلبي وكارديوميوپاتي ديلاتيو در كودكان و تحقيقات نادر در مورد تأثير كارو‌ديلول بر فونكسيون سيستوليک قلبي دركودكان و نيز گزارشات متفاوت از عوارض مصرف آن و به منظور تعيين تأثير كارو‌ديلول بر شاخص هاي فونكسيون سيستوليک قلبي كودكان اين تحقيق روي مراجعين بيمارستان بوعلي سينا درسال۱۳۸۴ انجام گرفت.*

مواد و روش ها: *تحقيق با طراحي كارآزمائي باليني از نوع دو سوكور روي تعداد ۳۰ كودک مبتلا به نارسايي قلبي يا كارديوميوپاتي انجام گرفت. بيماران پس از مشابه سازي از نظر سن, وزن و نوع بيماري به طور تصادفي به گروه هاي مورد و شاهد تقسيم شدند. درگروه مورد رژيم سه دارويي ديگوكسين, فوروزمايد, كاپتوپريل به همراه كارو‌ديلول و در گروه شاهد همان سه دارو به همراه دارونما داده شد. تأثير داروها بر تغييرات شاخص هاي اكوكارديوگرافيک فونكسيون سيستوليک شامل LVESV (LV End Systolic Volume)، LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) و LVEDV(LV End Diastolic Volume) و EPSS (E Point Septal Separation)، قبل و بعد از ۶ماه با آمار t-test وMann-Whitney مورد قضاوت آماري قرارگرفت و نيز ميزان هريک از شاخص ها در پيگيري ۶ ماهه گزارش گرديد.*

يافته ها: *تعداد ۱۴ بيمارگروه شاهد و ۱۶بيمار گروه كارو‌ديلول مشابه بودند. تغييرات درصد شاخص شامل افزايش LVEF درگروه شاهد برابر۱/۶۳± ۱/۲۱ و در گروه مورد ۱/۹۲± ۲/۶۹ بود (P<0.04). كاهش درشاخص EPSS درگروه شاهد معادل۱/۲۰±۱/۴۵ و درگروه مورد ۱/۵۴±۲/۸۹ (P<0.01) وافزايش در شاخص LVESV درگروه شاهد ۰/۶۰±۰/۲۴ و درگروه مورد ۱/۰۵±۱/۰۳ (P<0.02). درشاخصLVEDV تغيير معني داري ايجاد نشد. درهيچ يک از بيماران گروه هاي مورد و شاهد عوارض دارويي به وجود نيامد.*

نتيجه گيري: *كارو‌ديلول يک داروي مؤثر و كم عارضه دركودكان مبتلا به نارسايي قلبي وكارديوميوپاتي مي باشد.*

واژگان كليدي: *كارديوميوپاتي ، نارسايي قلبي ، بتابلوكرها ، كارو‌ديلول*

مقدمه

نارسايي قلبي يک سندرم باليني ناشي از نقايص ساختماني يا فونكسيون قلبي است كه توانايي بطن ها را براي پرشدن يا تخليه خون كم مي كند. نقايص ساختماني شامل شنت هاي چپ به راست، نارسايي دريچه ها يا در موارد پيشرفته تنگي دريچه ها و غيره و نقايص فونكسيونل شامل كارديوميوپاتي ايديوپاتيک ديلاتيو و restrictive وكارديوميوپاتي ثانويه به بيماري ايسكميک قلبي، كاوازاكي، ميوكارديت و تالاسمي مي باشند (۱). با وجود دريافت داروهاي استاندارد شامل ديگوكسين، ديورتيک و ACE Inhibitor ، نارسايي قلبي در اطفال همچنان يک بيماري آزار دهنده است كه عواقب سوء اقتصادي قابل توجهي را نيز در پي دارد (۳-۱). اين حقايق انگيزه اي

۱ * . نويسنده مسؤول: استاديار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشكي مازندران ،آدرس براى مكاتبه: ساري ، بلوار پاسداران، بيمارستان بوعلي سينا.
تلفن: ۶-۲۲۳۳۰۱۰-۰۱۵۱ ، دورنگار: ۰۱۵۱-۲۲۳۴۵۰۶ ، پست الكترونيك: **fashid83@yahoo.com**
۲ . استاديار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشكي مازندران

برای یافتن داروهاي مناسب جهت بهبود بیش تر علایم بیماري مي باشد (۱و۲).

اثر بتا بلوکر در بالغین مبتلا به نارسایي قلبي در جهت بهبود عملکرد بطن چپ و افزایش طول عمر مي باشد. تحقیقات صورت گرفته دراطفال دراین خصوص معدود است، که همان تحقیقات اندک نیز نشانگر اثرات مفید آن مي باشد. البته توصیه به شروع دارو با دوز کم و سپس افزایش تدریجي تا نیل به نتایج مطلوب شده است (۱۱-۴). داروهایي که بیش تر مورد استفاده قرارگرفته اند شامل متوپرولول (که یک آنتاگونیست انتخابي گیرنده بتا است) وکارودیلول (بلوک کننده گیرنده هاي آلفا و بتا و از بین برنده رادیکال هاي آزاد است) (۱۲).

کارودیلول یک بتا بلوکر نسل سوم است که حدود ۱۰ برابر قوي تر از پروپرانولول است و به طور کلي در دوزهاي درماني عوارض بسیار کمي دارد. این دارو سبب کاهش کارکرد قلب، وازودیلاتاسیون محیطي و مقابله با آریتمي، ایسکمي و هیپرتروفي قلب مي شود (۱۳). کارودیلول براي درمان نارسایي قلبي در بزرگسالان تأیید شده است. در بچه ها تجارب کافي در مورد این دارو وجود ندارد. یک مطالعه نشان داد این دارو سبب بهبود علایم و عملکرد بطن مي شود (۱۴). برخي از محققان معتقدند مکانیسم دقیق این دارو ناشناخته است و به رغم مفید دانستن آن در درمان نارسایي مزمن قلبي مشکلاتي نظیر تعریف دقیق مکانیسم عملکردي یا تعیین دوز درماني ایده آل براي این دارو مطرح است که نیاز به مطالعات بیش تر را ایجاب مي کند (۱۵). علاوه براین مطالعات انجام شده در مورد اثر بخشي این دارو در اطفال بسیار کم مي باشد.

به همین دلیل، ما بر آن شدیم که این مطالعه را براي تعیین اثر کارودیلول بر روي کودکان مبتلا به کاردیومیوپاتي دیلاتیو و نارسایي قلبي در بیماران مراجعه کننده به کلینیک هاي قلب اطفال ساري در سال ۸۴ انجام دهیم.

مواد و روش ها

این مطالعه یک کارآزمایي بالیني از نوع Double blind placebo-controlled بود. تعداد ۳۰ بیمار که بر اساس علایم بالیني و اکوکاردیوگرافي داراي تشخیص کاردیومیوپاتي دیلاتیو (اعم از تالاسمیك، مادرزادي، ویرال، کاوازاکي و سایر موارد) یا نارسایي قلبي به صورت افزایش بار حجمي بطن چپ (LV volume overload) ناشي از بیماري مادرزادي قلب وارد مطالعه نمودیم .

بیماران به دو گروه مورد و شاهد که از نظر سن، نوع بیماري مادرزادي قلبي، نوع ترکیب داروها و وزن همانند سازي شده بودند، تقسیم شدند. نوع بیماري قلبي با انجام اکوکاردیوگرافي مشخص مي گردید .LVEF< %۵۰ و عدم وجود بیماري ساختماني در قلب از قبیل شانت چپ به راست یا نارسایي مادرزادي یا روماتیسمال دریچه اي معیار تشخیص کاردیومیوپاتي دیلاتیو تعیین گردیدند. درمورد بیماري هاي مادرزادي قلبي نیز شانت هاي چپ به راست قلبي مثل مجراي شریاني (PDA)، نقص بین بطني (VSD) و نقص بین دهلیزي (ASD) درنظر گرفته شدند.

پس از توضیح طرح، رضایت نامه از والدین بیماران اخذ شد. به افراد مبتلا به نارسایي قلبي درگروه مورد رژیم ۳ دارویي شامل دیگوکسین، فوروزماید و کاپتوپریل به همراه کارودیلول و درگروه شاهد همان رژیم سه دارویي به همراه پلاسبو و به بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتي دیلاتیو در گروه مورد رژیم ۵ دارویي شامل دیگوکسین، فوروزماید، کاپتوپریل، کارنیتین و ASA به همراه کارودیلول و درگروه شاهد همان رژیم ۵ دارویي به همراه پلاسبو داده شد.

پلاسبو توسط آزمایشگاه فارماکولوژي دانشکده داروسازي دانشگاه تهران و کاملاً شبیه به کارودیلول ساخته شد. کارودیلول با دوز ۰/۱ mg/kg/Day شروع شد و ماهانه تا ۰/۳ mg/kg/Day افزوده و سپس ثابت ماند. سیر افزایش

دوز در تمام بيماران يکسان بود. اکوکارديوگرافي با دستگاه Ving Med 800 و پروب ۵ انجام شد و نتايج حاصل در پرسشنامه هاي مربوطه يادداشت گرديد.

متغيرهای فونکسيون سيستوليک قلب شامل ۴مورد ذيل بودند:

۱- Left Ventricular Ejection Fraction يا به اختصار LVEF (که يک اندکس فونکسيون سيستوليك قلب است که توسط اکوکارديوگرافي تعيين گرديده و بيانگر کسري از خون موجود در بطن که در زمان سيستول از آن خارج مي شود.) ۲- E Point Septal Separation يا EPSS (که اندکس ديگر فونکسيون سيستوليك قلب است که توسط اکوکارديوگرافي تعيين گشته و تخميني از حجم بطن چپ است. ۳- Left Ventricular End Systolic Volume يا LVESV و ٤- Left Ventricular End Diastolic Volume يا LVEDV . متغيرهای فوق الذکر در اکوکارديوگرافي اين بيماران اندازه گيري و در پرسشنامه ها ثبت شد. همچنين عوارض جانبي کارودیلول در هر ويزيت مد نظر قرارگرفت که درصورت وجود، در پرسشنامه قيد مي گرديد.

طول مدت مطالعه ٦ ماه بود. در طي درمان بيماران ماهيانه ويزيت شده و تحت اکوکارديوگرافي قرارگرفتند. نتايج حاصل از اکو وارد نرم افزار SPSS شد و با آزمون آماري Mann – Whitney Test مورد قضاوت آماري قرار گرفت.

يافته ها

تحقيق روي تعداد ۳۰ بيمار شامل ۱۶ نفر در گروه کارودیلول و ۱۴ نفر در گروه شاهد انجام گرفت. مشخصات فردي و باليني بيماران در جدول ۱ قيد گرديده است و نشان مي دهد که افراد دو گروه، به لحاظ سن، وزن، جنس و همچنين نوع بيماري مشابه بوده و اختلاف ناچيز آن ها به لحاظ آماري معني دار نبود (P < ۰/۸).

جدول ۱- توزيع کودکان مورد بررسي برحسب خصوصيات فردي وبيماري به تفکيک گروه درماني

گروه درماني	سن (ماه)	وزن (کيلوگرم)	جنس		نوع بيماري قلبي	
	Mean ± SD	Mean ± SD	دختر	پسر	کارديوميوپاتي	CHD*
فاقد کارودیلول (شاهد) (۱۴نفر)	۷۳/۱± ۳۷/۸	۱۰/۸ ± ۹/ ۶	۴	۱۰	۴ (۲۸/۶%)	۱۰ (۷۱/۴%)
کارودیلول (مورد) (۱۶نفر)	۶۲ ± ۳۵	۸/۹ ± ۶/۷	۱۰	۶	۴ (۲۵%)	۱۲ (۷۵%)

* بيماري مادرزادي قلب مثل **VSD, ASD, PDA**

جدول۲- ميزان تغييرات شاخص هاي فونکسيون سيستوليک قلبي برحسب گروه درماني

گروه درماني	ميزان شاخصهای فونکسيون سيستوليک قلبي (Mean ± SD)			
	LVEF (%)	EPSS (ميليمتر)	LVESV (سانيمتر مکعب)	LVEDV (سانيمتر مکعب)
دريافت کننده پلاسبو (۱۴نفر)	۱/۲۱±۱/۶۳	۱/۴۵±۱/۲۰	۰/۲۴±۰/۶	۰/۸۶±۱/۰۸
دريافت کننده کارودیلول (۱۶نفر)	۲/۶۹±۱/۹۲	۲/۸۹±۱/۵۴	۱/۰۳±۱/۰۵	۱/۳۸±۵/۳۴
نتيجه آزمون	P<۰/۰۴	P<۰/۰۰۸	P<۰/۰۲	P<۰/۶

ميانگين شاخص هاي فونكسيون سيستوليک برحسب ماه هاي پيگيري و به تفكيک گروه درماني در نمودار ۱ ارائه گرديده و نشان مي دهد كه ميزان LVEF در گروه دريافت كننده كارورديلول درتمام ماه هاي پيگيري بيش تر از گروه كنترل بود. شاخص EPSS مخصوصاً در۴ ماه اول، درگروه مورد بيش تر از گروه شاهد بود. ميزان شاخصESV در گروه كارورديلول، درتمام ماه ها كم تر از گروه شاهد بود و در مورد شاخصEDV در هر دو گروه، سير نسبتاً يكساني داشته است.

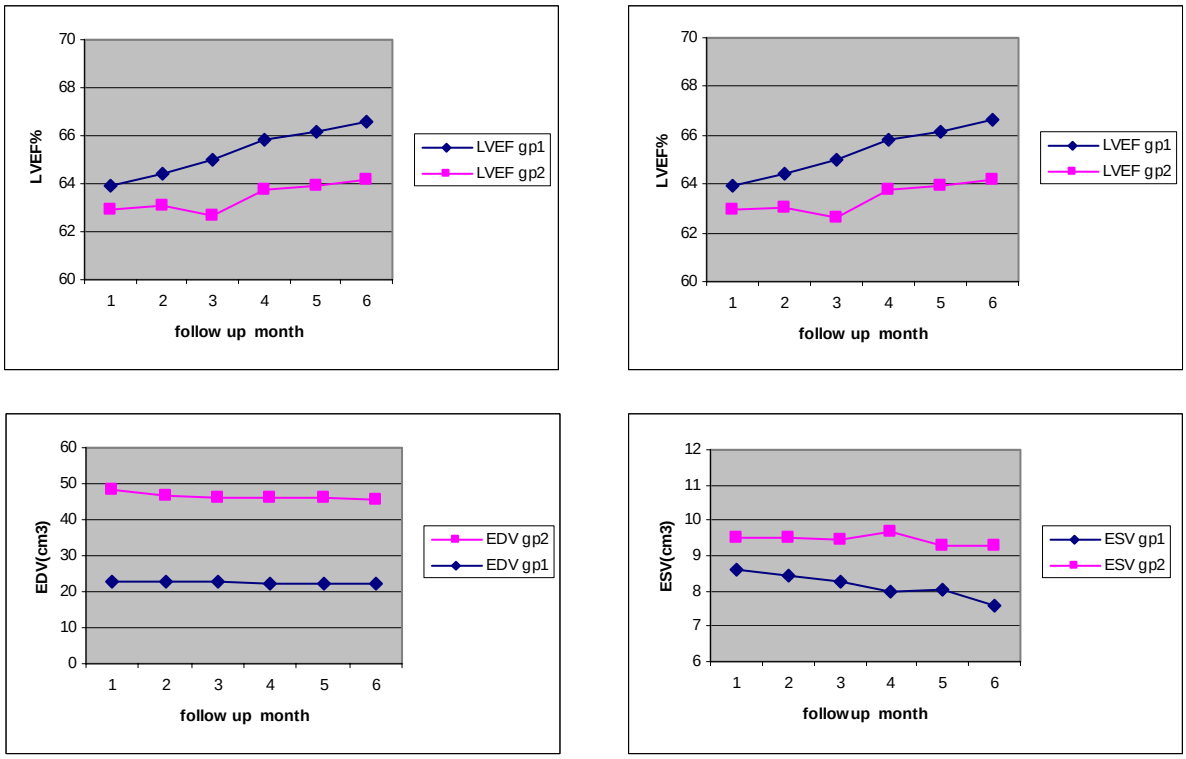
چنانچه مشاهده مي گردد سه اندكس فونكسيون سيستوليک قلبي شامل LVEF، EPSS وLVESV با اختلاف معني داري با داروي كارورديلول بهبود نسبي يافتند.

با توجه به ويزيت ماهيانه بيماران مورد و شاهد، در هيچ يک از بيماران گروه مورد عوارض دارويي شايع كارورديلول شامل سرگيجه، سردرد، خستگي و سرفه و عوارض نادرتر نظير اختلال خواب و اسهال مشاهده نشد (۱۶و۱۷).

ضريب همبستگي پيرسون براي تعيين ارتباط متغيرهاي مختلف محاسبه گرديدكه براي موارد ذيل معني دار بود؛

ارتباط جنس با دو متغير LVEF و EPSS با ضرايب همبستگي۰/۵۴۶ و ۰/۶۱۱ به ترتيب و با P-value هاي ۰/۲۹ و ۰/۰۱۲ به ترتيب مثبت بود كه به اين معني است كه جنس مذكر بهتر به درمان با كارورديلول پاسخ داده است.

ارتباط نوع بيماري با سه متغيرLVEF، EPSSوLVESV باضرايب همبستگي ۰,۵۶۲،۰,۸۹۷ و۰,۶۲۷ به ترتيب و P value هاي ۰,۰۲۳ ،۰,۰۰۰ و۰,۰۰۹ به ترتيب درجهت معكوس مثبت بود كه به اين معني است كه بيماري كارديوميوپاتي بهتر به درمان باكارورديلول پاسخ داده است.



نمودار ۱- دياگرام تغييرات ۴ متغير كمي (اندكس هاي اكوكارديوگرافيک فونكسيون سيستوليک قلبي) برحسب ماه هاي پيگيري دردوگروه مورد وشاهد (مورد=gp1 و شاهد=gp2)

بحث

اين تحقيق نشان داد كه طي يك دوره پيگيري ٦ ماهه سه اندكس اكوكارديوگرافيک فونكسيون سيستوليک قلبي شامل LVEF ، EPSS وLVESV در بيماران مبتلا به نارسايي قلبي و كارديوميوپاتي ديلاتيو با اختلاف معني داري با داروي كارورديلول بهبود نسبي يافتند. با توجه به افزايش تدريجي دوز دارو از ۰/۱ به ۰/۳ ميلي گرم به ازای هر كيلوگرم وزن، در طول ۶ ماه كه در تمام بيماران گروه مورد و شاهد يكسان بود، مي توان گفت كه كارورديلول باعث بهبود سه اندكس فوق پس از حدود ٦ ماه و احتمالاً با دوز بالاتر مي شود، اما اين بهبود در LVEDV معني دار نبود.

نتايج بدست آمده قابل مقايسه با نتايج مطالعات انجام شده توسط محققين ساير كشورها مي باشد. چنانچه در مطالعه اي كه در ايتاليا انجام شد و كارورديلول به درمان استاندارد ۹ كودك مبتلا به كارديوميوپاتي ديلاتيو (DCMP) افزوده شده پس از ۱۲ ماه در اكوكارديوگرافي، ديامتر انتهاي دياستول و سيستول كاسته و ميزان LVEF افزوده گرديد و هيچ عارضه جانبي كه منجر به كاهش دوز يا قطع دارو گردد مشاهده نگرديد (۱۷).

همچنين در مطالعه اي در آمريكا در ٤٦ بيمار كه ۸۰ درصد آن ها به كارديوميوپاتي ديلاتيو و ۲۰ درصد به نارسايي قلبي مبتلا بودند، كارورديلول به رژيم درماني استاندارد اضافه شد و در اكوي به عمل آمده پس از ۳ ماه LVEF از ۱٦/۲ درصد به ۱۹ درصد افزايش يافت. دارو با دوز اوليه ۰/۰۸ mg/kg/Day شروع و طي ۱۱/۳ هفته به ۰/٤٦ mg/kg/Day افزايش يافت. البته با افزايش دوز، در ٥٤ درصد از بيماران دچار عوارض جانبي دارو شامل سرگيجه، هيپوتانسيون و سردرد شدند كه اين عوارض به خوبي تحمل گرديد (۱۸).

در مطالعه ديگري كه توسط Shaddy و همكارانش در آمريكا انجام شد، به مدت ۸ ماه به كودكان مبتلا به نارسايي قلبي كه علايم سيستميك ناشي از نارسايي سيستوليك قلبي داشتند، كارورديلول به رژيم استاندارد معمول اضافه شد و بيماران مرتباً تحت پيگيري باليني و اكوكارورديوگرافي قرار گرفتند و با گروه شاهد كه پلاسبو دريافت مي كردند، مقايسه شدند كه در نهايت علايم سيستميك ناشي از نارسايي قلبي در بيماران گروه مورد كاهش يافت و مدت بستري و تعداد دفعات بستري در اين گروه نسبت به گروه شاهد كمتر شد. همچنين تغييراتي در سطح نوروهورمونال در بچه هاي مبتلا به نارسايي قلبي كه تحت درمان با كارورديلول قرار گرفتند ايجاد شد (۱۹).

يكي از يافته هاي مهم اين تحقيق، عدم مشاهده عوارض درماني در هر دو گروه مورد و شاهد بود. ما در بررسي مقالات، مطلبي كه بر مضر بودن و يا بي اثر بودن اين دارو در اطفال مبتلا به كارديوميوپاتي ديلاتيو يا نارسايي قلبي باشد، نيافتيم. در يك بررسي كه توسط Toyama و همكارانش در ژاپن صورت گرفت تأثير دو داروي بتا بلوكر كارورديلول و متوپرولول بر ۱۵ بيمار كارديوميوپاتي ديلاتيو با يكديگر مقايسه گرديد كه نتيجه آن با اندكس هاي اكوكارديوگرافي با هم مقايسه شد. پس از يك سال مشخص شد كه بهبود عملكرد سيستوليك قلبي و علايم باليني در هر دو گروه به ميزان مشابه بود (۲۰). اما با توجه به خواص آنتي اكسيداني قوي كارورديلول و تنظيم فاكتورهاي نوروهورمونال و با توجه به اين كه اين دارو در متابوليسم گلوكز و چربي نيز دخالت مي كند و متابوليسم آن ها را بهبود مي بخشد، به نظرمي رسد مصرف آن نسبت به متوپرولول مفيدتر باشد(۱٤). در بيماران مورد مطالعه ما پاسخ به كارورديلول در مبتلايان به كارديوميوپاتي ديلاتيو كمي بهتر از نارسايي قلبي بود كه به نظر مي رسد به علت اثرات ياد شده باشد.

در مطالعات مختلف، مشاهده شده كه در دوز بالاي ۰/٤ mg/kg/Day آن عوارضي نظير سردرد و سرگيجه و

هيپوتانسيون ايجاد مي شود (۲۱). ولي در مطالعه ما حداكثر دوز مصرفي، mg/kg/Day ۰/۳ بود و عوارض مشابه با مطالعه فوق را مشاهده نكرديم.

همچنين در يك Case Report ذكر شد كه يك بيمار به دنبال مصرف كارورديلول دچار اختلالات خواب گرديد. (۲۲) و در Case Report ديگري به دنبال مصرف توأم كارورديلول و فوروزمايد در يك بيمار، ديابت مليتوس ايجاد شد. به علاوه در يک Case Report ديگر ذكر شد كه به دنبال مصرف كارورديلول و بيزوپرولول، يك مورد فلج چهار اندام ايجاد شد (۲۳).

ما در مطالعه حاضر در هيچ يك از بيماران، عوارض نادر مشابه را مشاهده نكرديم .

نتيجه گيري

كارورديلول دارويي مفيد و كم عارضه است كه جهت افزودن به درمان هاي رايج فعلي در بيماران مبتلا به افزايش بارحجمي بطن چپ (LV volume over load) در زمينه بيماري هاي مادرزادي و كارديوميوپاتي مناسب است و در طول دوره چند ماهه سبب بهتر شدن پيش آگهي بيماران مي گردد. بديهي است در مواردي كه درمان قطعي و نهايي بيماري هاي مادرزادي قلبي (CHD) انجام جراحي قلب مي باشد، افزودن اين دارو درمان قاطع نخواهد بود. ولي در مورد اين دسته از بيماران نيز تجويز آن منطقي به نظر مي رسد زيرا با كاهش شدت بيماري از شدت علايم آن كاسته شده و بيمار وزن گيري بهتري خواهد داشت و زمان جراحي را مي توان به تعويق انداخت. لذا بيمار، سن بالاتر و وزن بهتري در هنگام جراحي خواهد داشت كه اين نكات سبب بهتر شدن نتايج عمل مي گردد.

تشكر و قدرداني

ازحوزه معاونت محترم پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي مازندران به جهت تصويب وتأمين بودجه اين مطالعه و از جناب آقاي مهندس ناصر ولائي و از پرسنل درمانگاه بيمارستان بو علي سينا تشكر مي گردد.

REFERENCES

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulation 2005;112(12):154-235.
2. Allen D, Catgece P, Clark EB, Driscall DJ. Dilated CMP. Moss & Adams Heart Disease in infant , Children and adolescents. 6th ed. Baltimore,MD: Lippincott Williams&Wilkins.2000; P:1187-96.
3. Bristow MR, Feldman AM, Adams KF, Goldstein S. Selective vs nonselective betablockade for heart failure therapy. J Card Fail 2003 Dec;9(6):444-453
4. Sauls JL, Rone T. Emerging trends in the management of heart failure: Beta blocker therapy. Nurs Clin North Am. 2005;40(1):135-48.
5. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity:beta blockers. Prog Cardiovasc Dis 2004;47(1):11-33.
6. Mohsin K, Akhtar N. Experience with beta blockers in long term management of peripartum cardiomyopathy. J Ayub Med Coll Abbottabad 2004;16(2):80-1.

7. Bauman JL, Talbert RL. Pharmacodynamics of beta blockers in heart failure: Lessons from the Carvedilol and Metoprolol Europian trial. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004;9(2):117-28.

8. Fabri G, Opasich C, Cafiero M, Carbonieri E, Gonzini L, Santoro D, et al. Beta blocker use in real world patients with severe heart failure. Eur J of Hear Fail 2004;3(1 suppl):38.

9. Di Lenarda A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Lutiger B, Metra M. Exchange of beta blocking therapy in heart failure patients. Eur J of Heart Fail 2004;3(1):39.

10. Yokota Y. How and to what extent has beta blocker treatment been established for chronic heart failure? J Cardiol 1996;28(2):99-112.

11. Communal C, Colluci WS. The control cardiomyocyte apoptosis via the beta adrenergic signaling pathways. Arch Mal Coeur Vaiss 2005;98(3):236-41.

12. Palazzuoli A, Quatrini I, Vecchiato L, Calabria P, Gennari L, Martini G, et al. LV diastolic function improvement by Carvedilol in advanced heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 2005;45(6):563-8.

13. Allen D , Catgece P, Clark EB , Driscall DJ. Dilated CMP. Moss & Adams Heart Disease in infant , Children and adolescents. 6th ed. Baltimore,MD: Lippincott Williams&Wilkins. 2000; P:1582- 7.

14. Cheng J, Kamiya K, Kodama I. Carvedilol: Molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. Cardiovasc Drug Rev 2001;19(2):152-71.

15. Rickli H, Steiner S, Muller K, Hess OM. Beta blockers in heart failure: Carvedilol safety assessment. Eur J Heart Fail 2004;6(6):761-8.

16. Yokota Y. How and to what extent has beta blocker treatment been established for chronic heart failure. J Cardiol 1996;28(2):99-112.

17. Giardini A, Formigari K, Bronzelti L, Prandstraller D, Donti A, Bonvikini M, et al . Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with Carvedilol. Cardiol young 2003;13(4):333-6.

18. Ross RD. Medical management of chronic heart failure in children. Am J Cardiovasc Drugs 2001;1(1):37-44.

19. Shaddy RE, Curtin E, Sower B, Tani LY, Burr J, LaSalle B, et al. The pediatric randomized Carvedilol trial in children with chronic heart failure; Rationale and design. Am Heart J 2002;144(3): 383-9.

20. Toyama T, Hoshizaki H, Seki N, Isobe N, Adachi H, Naito S, et al . Efficacy of Carvedilol treatment on cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with dilated cardiomyopathy: Comparison with Metoprolol Therapy. J Nucl Med 2003;44(10):1604-11.

21. Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, Shaddy KE, Pahl E, Blume ED et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: on initial multicenter experience. J Pediatr 2001;138(4):505-11.

22. Maebara C, Ohtani H, Sugahara H, Mine K, Kubo C. Nightmares and panic disorder associated with Carvedilol overdose Ann Pharmacother 2002;36(11):1736-40.

23. Izzedine H, Launay-Vacher V, Hulot JS , Sternberg D, Deray G. Beta – blocker – induced quadri paresis Ann Intern Med 2004;141(4):W 62.