

การใช้ β -blocker ในการรักษาผู้ป่วย Chronic Congestive Heart Failure

β -blocker Treatment in Chronic Congestive Heart Failure

กาญจนา นันทนีย์ พ.บ.

Kanchana Nuntanee M.D.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลนครปฐม

Department of Internal Medicine, Nakhon Pathom Hospital

β -blocker ในอดีตเป็นยาที่ห้ามใช้ในผู้ป่วย congestive heart failure (CHF) เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องอาศัยระบบประสาท sympathetic เป็นกลไกสำคัญในการปรับภาวะไหลเวียนโลหิตให้คงอยู่ได้ ดังนั้นการใช้ β -blocker ซึ่งมีฤทธิ์ปิดกั้นระบบประสาท sympathetic โดยตรง ย่อมทำให้ผู้ป่วย CHF มีอาการเลวลงได้ จากการศึกษามากมาย ในปัจจุบันพบว่าแม้ β -blocker มี negative inotropic activity จากการปิดกั้นระบบประสาท sympathetic ก็ตาม แต่สามารถลดอาการ CHF (symptomatic improvement) และมีชีวิตยืนยาวขึ้นในผู้ป่วย chronic CHF จำนวนหนึ่ง¹⁻³

ผลกระทบของการกระตุ้นระบบประสาท Sympathetic ในผู้ป่วย Chronic CHF

ผู้ป่วย chronic CHF จะมีการเปลี่ยนแปลงของระบบ neurohormonal เกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งจะมีการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic เพื่อพยายามปรับภาวะไหลเวียนโลหิตให้คงอยู่ได้ อย่างไรก็ตามในระยะยาวการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้ จะเกิดผลเสียตามมาซึ่งพบว่าถ้ามีการกระตุ้นให้ catecholamine หลั่งออก

มากจะยิ่งทำให้อัตราตายในผู้ป่วย CHF สูงขึ้นตามไปด้วย โดยผ่านกลไกดังต่อไปนี้

1. เมื่อมีการกระตุ้น β -receptor จาก catecholamine เป็นเวลานาน ๆ ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวลดลง (desensitization of β -blocker)⁴ ซึ่งประกอบด้วย

1.1 Down regulation of β_1 receptor พบว่าจำนวน β receptor ทั้งหมดจะลดลง โดยมีสัดส่วนของ β_1 receptor ลดลงเหลือเพียง 60% และเป็น β_2 receptor 40% ดังนั้นในภาวะ CHF จึงพบว่ากล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวลดลงในการตอบสนองต่อ catecholamine ในร่างกาย แม้ปริมาณสูงขึ้นก็ไม่สามารถกระตุ้นหัวใจให้บีบตัวมากขึ้นได้

1.2 Uncoupling mechanism of β -receptor เป็นปรากฏการณ์ที่ catecholamine ไม่สามารถกระตุ้น β -receptor ที่มีอยู่ให้ทำงานได้ ส่วนใหญ่เกิดขึ้นกับ β_2 receptor ดังนั้น receptor ที่ยังเหลืออยู่ก็ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ส่งผลให้การทำงานของหัวใจไม่ดีขึ้นเท่าที่ควร แม้จะมีสัดส่วนของ β_2 receptor เพิ่มขึ้นแล้วก็ตาม

นอกจากนี้ จากการศึกษานี้ในผู้ป่วย dilated cardiomyopathy พบ autoantibody ต่อ β_1 -adrenergic receptor ในกระแสโลหิต ประมาณ 25% ของผู้ป่วยใน

การศึกษานี้ ซึ่งทำให้ β -receptor ทำหน้าที่ได้ลดลง (functional impairment of the receptor)^{5,6}

2. เมื่อมีปริมาณ catecholamine สูงขึ้นย่อมก่อให้เกิดภาวะ myocardial ischemia, hypokalemia (จากการกระตุ้นผ่าน β_2 receptor), left ventricular hypertrophy (LVH) และ abnormal automaticity สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้ล้วนชักนำให้เกิด cardiac arrhythmia ได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม⁷ ที่สำคัญคือ ventricular tachycardia (VT) และ ventricular fibrillation (VF) ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วย CHF

3. ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจตายเพิ่มขึ้นผ่านกลไกสรุปได้ 3 ประการคือ

3.1 เมื่อมีการกระตุ้น β -receptor จาก catecholamine เป็นเวลานาน ๆ จะส่งผลให้มีการสะสมของปริมาณ calcium ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น ทำให้เซลล์ขาดพลังงานและตายไปในที่สุด⁸

3.2 catecholamine ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจต้องบีบตัวแรงขึ้น เดินเร็วขึ้น systemic vascular resistance สูงขึ้น เป็นปัจจัยให้มีการเพิ่ม oxygen demand ในขณะเดียวกัน catecholamine ยังกระตุ้น adrenergic receptor ต่าง ๆ ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งมีผลต่อการเกิดกระบวนการ cardiac remodeling ที่สำคัญคือ myocyte hypertrophy เพิ่ม extracellular matrix และมี interstitial fibrosis ตามมา ผลเสียคือลด oxygen supply ผลรวมของความไม่สมดุลระหว่าง oxygen demand และ supply ของกล้ามเนื้อหัวใจนี้เอง ทำให้เกิดภาวะ myocardial ischemia มากขึ้น และอาจรุนแรงจนทำให้เซลล์ตายไปในที่สุด⁹

3.3 การกระตุ้นระบบประสาท sympathetic เป็นเวลานานจะส่งผลให้มีการเพิ่มระดับ renin และ angiotensin II ในกระแสโลหิต ผลเสียคือจะเร่งให้เกิดกระบวนการ oxidative stress เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับยีนและทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจตายมากขึ้นได้¹⁰

Effects of β -blockade in CHF

กลไกการออกฤทธิ์และผลที่ได้เกิดจากฤทธิ์ปิดกั้น β_1 receptor เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นจึงจัดได้ว่าเป็น class effect เพราะพบได้ทั้งชนิด β_1 selective และ nonselective โดยพบว่า ผลดีต่อภาวะ CHF เนื่องมาจาก¹¹⁻¹³

1. ช่วยการทำงานของหัวใจมีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น เพราะยาจะช่วยลด oxygen demand ของหัวใจ โดยผ่านกลไก

1.1 ลดอัตราการเต้นของหัวใจ

1.2 ลดความแรงในการบีบตัวของหัวใจ

1.3 ป้องกันกระบวนการเกิด cardiac remodeling ทำให้หัวใจไม่ขยายขนาดและไม่หนาตัวมากขึ้นจึงช่วยลด ventricular wall stress

2. ลดความรุนแรงและผลเสียจากปริมาณ catecholamine ที่สูงขึ้น จึงช่วยลดอุบัติการณ์ของ VT และ VF ช่วยลดจำนวนการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ

3. มีฤทธิ์ของ anti-ischemic effect ในผู้ป่วย ischemic heart disease (IHD) จากผลของการปรับสมดุลระหว่าง oxygen demand และ oxygen supply ของกล้ามเนื้อหัวใจ รวมทั้งยังช่วยลดอุบัติการณ์ การแตกของ coronary atherosclerotic plaque ได้อีกด้วย

4. ช่วยลดระดับของ renin, angiotensin II และ noradrenaline ในกระแสโลหิต จึงช่วยลดผลเสียจากการกระตุ้นระบบ neurohormonal ที่เปลี่ยนแปลงใน CHF ให้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

นอกจากกลไกข้างต้น ยังมีผลดีจากกลไกการออกฤทธิ์อื่น ๆ นอกเหนือจาก β -blockade effect คือ

1. Vasodilatation effect^{12,13} ยา β -blockade ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด และนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย CHF มีหลายชนิด โดยมีกลไกในการขยายหลอดเลือดแตกต่างกันออกไป ได้แก่ carvedilol ออกฤทธิ์โดยปิดกั้น α_1 receptor และขยายหลอดเลือดได้โดยตรง, celiprolol ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น β_2 receptor, bucindolol ออกฤทธิ์

โดยเป็นยายายหลอดเลือดได้โดยตรง

ผลที่ได้จากฤทธิ์ขยายหลอดเลือดเชื่อว่าทำให้ cardiac output ไม่ลดลง หรือกลับเพิ่มขึ้นได้ เพราะยาช่วยเพิ่ม coronary blood flow ช่วยลด preload และ after load นอกจากนี้ยังช่วยลดผลเสียอันเนื่องมาจากการปิดกั้น β_2 receptor จากยาที่มีฤทธิ์เป็น nonselective β -blocker อีกด้วย

2. Non-selective effect มีแนวคิดว่า การปิดกั้น β -receptor ร่วมด้วย อาจเกิดผลได้ เพราะเป็นที่ทราบกันดีว่าในภาวะ CHF จะมี β_2 receptor ในสัดส่วนที่มากขึ้น และการกระตุ้น β_2 receptor จะทำให้เกิดภาวะ hypokalemia ซึ่งอาจเป็นเหตุชักนำที่สำคัญของการเกิด cardiac arrhythmia ตามมาได้¹⁴

3. Antioxidant effect^{15,16} ปัจจุบัน β -blocker ที่มีฤทธิ์ antioxidant โดยตรงพบว่า มีเพียง carvedilol ชนิดเดียว จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า oxygen free radical ทำให้เกิด cardiac arrhythmia, cardiac myocyte apoptosis และกระบวนการ cardiac remodeling ตามมา ซึ่งล้วนแต่เป็นผลเสียต่อหัวใจทั้งสิ้น สำหรับประโยชน์ในคนยังมีข้อมูลด้านนี้น้อย

ผลของการใช้ β -blocker ในการรักษาผู้ป่วย chronic CHF

1. อาการภาวะหัวใจล้มเหลวดีขึ้น ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจ^{3,17-19} เมื่อใช้ β -blocker ร่วมกับยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวตามมาตรฐานเดิมคือ diuretic, digoxin และ ACE inhibitor ทำให้ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยน้อยลง NYHA functional class ดีขึ้น ช่วยในการชะลอไม่ให้อาการ CHF เลวลง และยังทำให้ left ventricular ejection fraction (LVEF) ดีขึ้นอีกด้วย ผลดังกล่าวนี้จะเห็นชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ CHF จาก systolic heart failure ที่มี NYHA class II-III ทั้งนี้ไม่ว่าจะมีสาเหตุมาจาก Ischemic หรือ non-ischemic cardiomyopathy ก็พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกัน

2. สามารถลด morbidity และ mortality²⁰ การศึกษาที่ประเมินผลการรักษาในการลด morbidity และ mortality นั้นเป็นการศึกษาที่เลือกใช้ metoprolol และ bisoprolol ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น β_1 -selective β -blocker และยา carvedilol ซึ่งมีคุณสมบัติ non-selective ร่วมกับมีฤทธิ์ vasodilatation และ antioxidant

ข้อแนะนำการใช้ β -blocker ในผู้ป่วย chronic CHF²¹⁻²⁹

1. ควรเลือกใช้ β -blocker เฉพาะกลุ่มผู้ป่วย chronic CHF ที่มีข้อบ่งชี้เท่านั้น (ตารางที่ 1)
2. ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้
 - โรคหอบหืด
 - อาการผิดปกติทางหัวใจอันเนื่องมาจากภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ เช่นผู้ป่วย sick sinus syndrome
 - second degree หรือ third degree AV block
 - ภาวะ acutely decompensated heart failure หรือ pulmonary edema ที่ยังต้องการยาทางหลอดเลือด หรือปรับขนาด diuretic อยู่
3. ก่อนเริ่มให้ β -blocker ผู้ป่วยควรมีอาการของ CHF ที่คงที่มาก่อนแล้วอย่างน้อย 2-4 สัปดาห์ กล่าวคือ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ NYHA functional class และไม่ต้องปรับขนาด diuretic หรือ ACE inhibitor เพื่อควบคุมอาการ CHF
4. ควรเริ่มให้ยาในขนาดที่ต่ำสุดก่อนเสมอ แล้วเพิ่มอย่างช้า ๆ ทุก 2-4 สัปดาห์ จนได้ขนาดยาสูงเท่ากับในการศึกษาที่ผ่านมา ปัจจุบันแนะนำให้เลือกใช้ยาเฉพาะที่มีผลการศึกษายืนยันอย่างชัดเจนแล้วเท่านั้น คือ Metoprolol, Bisoprolol และ Carvedilol ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็น long acting β -blocker ที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดี (ตารางที่ 2)
5. ผลข้างเคียงสำคัญที่ควรทราบและแนวทาง

ตารางที่ 1 แสดงข้อบ่งชี้การใช้ β -blocker ในผู้ป่วย chronic CHF²¹

- ผู้ป่วย chronic heart failure จาก ischemic หรือ non-ischemic left ventricular systolic dysfunction ที่ stable และอยู่ใน NYHA class II หรือ III ควรได้รับ β -blocker ยกเว้นมีข้อห้ามใช้หรือไม่สามารถทนยาได้ β -blocker ต้องใช้ร่วมกับ diuretic และ ACE inhibitor
- ผู้ป่วยที่ได้รับ β -blocker ควรแนะนำ 1) ผลข้างเคียงที่อาจเกิดในระยะแรกของการใช้ยา 2) อาจต้องใช้เวลา 2-3 เดือน อาการจึงจะดีขึ้น 3) ลดความรุนแรงของโรคในระยะยาว แม้ว่าอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นไม่ชัดเจนก็ตาม
- ในผู้ป่วยที่ไม่ stable หรือ ผู้ป่วยที่มี NYHA class IV ต้องรอการศึกษามากกว่านี้
- β -blocker มีข้อบ่งชี้ระยะยาวในผู้ป่วย chronic heart failure ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการ heart failure เจ็บปวดัน รวมทั้งผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนักที่ยังต้องให้สารละลายและยาทางหลอดเลือดดำอยู่

ตารางที่ 2 แสดงขนาด β -blocker ชนิดต่าง ๆ ที่ใช้ในการรักษาภาวะ CHF²²

Drug	Starting dose	Target dose
Bisoprolol	1.25 mg OD	10 mg OD
Carvedilol	3.125 mg b.i.d.	25-50 mg b.i.d.
Metoprolol	12.5-25 mg OD	200 mg OD

แก้ไข

• ภาวะความดันโลหิตต่ำ มักเกิดภายในเวลา 24-48 ชั่วโมงหลังได้ยา โดยบางรายอาจเกิดเร็ว ภายใน 4-6 ชั่วโมง ดังนั้นในช่วงแรกของการเริ่มให้ยาควรมีการวัดความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด รวมทั้งสังเกตอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดจากความดันโลหิตต่ำ เช่น หน้ามืด เวียนศีรษะ หรือหมดสติ แก้ไขและป้องกันได้โดยเริ่ม β -blocker ในขนาดที่ต่ำสุดก่อนเสมอ ปรับลดขนาด diuretic ลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ไม่ค่อยบวมแล้ว และในกรณีที่ต้องรับประทานยาสีอื่นที่มีฤทธิ์ลดความดันโลหิตร่วมด้วย ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาพร้อมกัน เพราะจะยิ่งเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตในเวลาใกล้เคียงกัน ควรสลับเวลาในการให้ยาหรือพิจารณาขนาดของยาเหล่านั้นลง

- ภาวะน้ำและเกลือคั่ง รวมทั้งอาการของ CHF

เลวลงจากเดิม อาจพบว่าผู้ป่วยมีอาการบวมและหอบเหนื่อยมากขึ้น มักพบหลังจากได้ยาไปแล้วประมาณ 3-5 วัน โดยมีอาการเปลี่ยนแปลงเริ่มต้น คือ มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น จึงควรติดตามให้ผู้ป่วยชั่งน้ำหนักอย่างสม่ำเสมอ ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงควรรีบปรึกษาแพทย์ แก้ไขและป้องกันโดยลดปริมาณน้ำและเกลือที่รับประทานต่อวัน ปรับเพิ่มขนาด diuretic แต่ต้องไม่มากเกินไปจนเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำตามมา และปรับลดขนาด β -blocker จากเดิม

• ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ พบได้ประมาณ 5-10% ส่วนใหญ่ไม่เกิดอาการผิดปกติ แต่จะพบได้บ่อยขึ้นและอาจรุนแรงในผู้ป่วยที่มีชีพจรช้ามาก่อนหรือได้รับยาอื่นร่วมด้วย เช่น digoxin, amiodarone เป็นต้น แก้ไขและป้องกันได้โดย ปรับขนาดยาอย่างช้า ๆ ร่วมกับเฝ้าติดตามการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ รวมทั้งความ

ผิดปกติที่เกิดจากซีพจรเต้นช้าลงอย่างใกล้ชิดพิจารณาปรับลดขนาดยาอื่นที่มีผลทำให้ซีพจรช้าลง

ผลข้างเคียงดังกล่าวข้างต้น ถ้าไม่รุนแรงก็ไม่จำเป็นต้องหยุด β -blocker โดยทันที แต่ควรลดขนาดของ β -blocker ลง ร่วมกับปรับยาอื่น ๆ ตามแนวทางแก้ไขที่ให้ไว้ เพราะในที่สุดผู้ป่วยจะปรับตัวสามารถรับประทานยาต่อไปได้ การหยุดยาโดยทันทีหลังจากได้ยาไปแล้วระยะหนึ่ง อาจก่อให้เกิดปัญหาของ rebound effect ตามมาได้เช่นกัน

สรุป

ในปัจจุบันแม้ว่าจะมีข้อมูลสนับสนุนจำนวนมากถึงผลดีที่ได้จาก β -blocker แต่ในทางปฏิบัติจริงมีการใช้ β -blocker เพื่อรักษาภาวะ CHF ไม่มาก เพราะแพทย์เองยังขาดประสบการณ์ และมีความลังเลใจเนื่องจากถ้าเลือกใช้ไม่เหมาะสม อาจทำให้ภาวะ CHF เลวลงกว่าเดิมสร้างความยุ่งยากในการรักษาตามมาได้ ในทำนองกลับกันถ้าสามารถใช้ได้อย่างถูกต้อง ก็จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาได้มากขึ้น ดังจะเห็นได้ว่าในปัจจุบัน β -blocker ได้ถูกจัดเป็นยามาตรฐานตัวหนึ่งที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย CHF ชนิด systolic heart failure ที่มี NYHA FC II-III โดยจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยลดลง ทำให้การทำงานของหัวใจมีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น ช่วยลดจำนวนครั้งของการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะ CHF และที่สำคัญคือลดอัตราการตายได้ ซึ่งผลต่าง ๆ เหล่านี้เป็นผลที่ได้เพิ่มเติม หลังจากให้ยา ร่วมกับยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน คือ diuretic, digoxin และ ACE inhibitor ทั้งนี้ไม่ว่าผู้ป่วยเหล่านั้นจะเป็นเพศชายหรือหญิง สูงอายุหรือมีโรคเบาหวานร่วมด้วย และไม่ว่าภาวะ CHF นั้นจะเกิดจาก ischemic หรือ non-ischemic cardiomyopathy ก็ได้ผลดีในทำนองเดียวกัน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเท่าที่มีในขณะนี้ เป็นผลของการใช้ metoprolol, bisoprolol และ carvedilol เท่านั้น คงไม่สามารถอนุมานได้อย่างชัดเจนว่าจะเป็น class effect ของ β -blocker ทั้งหมดได้

หรือไม่ และยาใดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุดคงต้องรอการศึกษาในอนาคตต่อไป

References

1. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta-blocker therapy in mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997 ; 18 : 560.
2. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure : A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 27.
3. Lechal P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled randomized trials. *Circulation* 1998 ; 98 : 1184-1191.
4. Packer M. The neurohormonal hypothesis : A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 20 : 248.
5. Jahns R, Boivin V, Siegmund C, et al. Autoantibodies activating human β 1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* 1999 ; 99 : 649.
6. Podlowski S, Luther HP, Morwinski R, et al. Agonistic anti- β 1 adrenergic receptor autoantibodies from cardiomyopathy patients reduce the β 1-adrenergic receptor expression in neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation* 1998 ; 98 : 2470.
7. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD. Evidence of a selective increased in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Eng J Med* 1991 ; 325 : 618-24.
8. Mann DL, Kent RL, Pardon B, Cooper IV. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian car-

- diocyte. *Circulation* 1992 ; 85 : 790-804.
9. Francis GS, Mc Donald KM, Cohn JN. Neurohumoral activation in preclinical heart failure : remodeling and the potential for intervention. *Circulation* 1993 ; 87 (Suppl) : IV90-IV96.
 10. Tanl-B, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991 ; 69 : 1185-95.
 11. Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure : Principle, Progress and Practice. *Progress in cardiovascular disease* 1998 ; 41(Suppl I) : 39-52.
 12. Glibert EM, Abraham WT, Olsen S, Holtler B, White M, Bristow MR. Comparative Hemodynamic, Left ventricular, Functional and Antiadrenergic effects of chronic Treatment with Metoprolol versus Carvediol in the failing Human Heart. *Circulation* 1996 ; 94 : 2817-25.
 13. Di Lenarda A, Gilbert EM, Olsen SL, Bristow MR. Acute hemodynamic effects of carvediol versus metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 17 : 142A-150A.
 14. Cleland JGF, Dargic HJ. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. *Am J Cardiol* 1998 ; 62 : 55A-59A.
 15. Yue TL, Cheng HY, Lysko DG, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical-scavenger. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 ; 17 : 142A-150A.
 16. Marrick LK, Jill K, Robert HC, et al. Prospective, Randomized comparison of effect of longterm treatment with metoprolol or Carvedilol on Symptoms, Exercise, Ejection Fraction and Oxidative Stress in Heart Failure. *Circulation* 1999 ; 99 : 2645-51.
 17. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. For the US Carvedilol Heart Failure study Group Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996 ; 94 : 2800-6.
 18. CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II) : a randomized trial. *Lancet* 1999 ; 353 ; 9-13.
 19. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999 ; 353 : 2001-7.
 20. Peter EC. Beta Blocker Treatment in Heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1999 ; 41 : 301-21.
 21. Consensus Recommendations for the management of Chronic Heart failure : Management of Heart failure. *Am J Cardiol* 1999 ; 83(24) : 20A-22A.