

# Casi clinici

## Reversibilità della disfunzione ventricolare sinistra nell'anziano affetto da cardiomiopatia dilatativa sottoposto a trattamento con carvedilolo. Descrizione di un caso

Giovanni Cioffi, Carlo Stefanelli

Reparto di Cardiologia, Casa di Cura Villa Bianca, Trento

**Key words:**

Carvedilol;  
Congestive heart failure;  
Dilated cardiomyopathy;  
Left ventricular  
systolic dysfunction;  
Older age.

Owing to recurrent episodes of congestive heart failure, an 88-year-old man with moderate aortic stenosis and dilated cardiomyopathy was treated with carvedilol and closely followed up. At the beginning of the treatment the patient was in NYHA functional class IV and presented with severe global left ventricular hypokinesia with an ejection fraction of 15%. Carvedilol was started at a dose of 3.125 mg twice daily and progressively increased to 12.5 mg twice daily. Six months later the left ventricular volumes had become almost normal, wall motion abnormalities had completely reversed and the ejection fraction was markedly increased (62%). The patient was classified in NYHA functional class II. This case shows the recovery of left ventricular systolic function during the administration of carvedilol in an old patient with dilated cardiomyopathy and chronic congestive heart failure.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (6): 668-672)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 22 novembre 2000; nuova stesura l'8 gennaio 2001; accettato il 17 gennaio 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Cioffi

Reparto di Cardiologia  
Casa di Cura Villa Bianca  
Via Piave, 78  
38100 Trento  
E-mail:  
gcioffi@albaclick.com

### Introduzione

Alla luce dei risultati univoci di numerosi trial internazionali il carvedilolo rappresenta oggi un'opzione terapeutica non più alternativa nel paziente con insufficienza cardiaca cronica. Analizzando tuttavia più nei dettagli questi grandi studi controllati si evidenzia che le caratteristiche dei pazienti arruolati differiscono spesso in modo rilevante da quelle dei pazienti coinvolti nelle indagini epidemiologiche di comunità e che giungono al medico che opera sul territorio. Fatalmente, i trial sull'insufficienza cardiaca cronica oggi disponibili, "imbavagliati" da esigenze metodologiche (ineccepibili) di selezione della popolazione, trascurano i numerosi (e prevalenti) "sottogruppi" di pazienti con insufficienza cardiaca cronica quali quelli anziani, con comorbidità, con scarsa compliance ad eseguire trattamenti farmacologici e controlli medici per i quali non vi sono ancora indicazioni sufficienti riguardo alla tollerabilità ed efficacia della terapia betabloccante e del carvedilolo in particolare. Tale dicotomia è stata elegantemente puntualizzata da alcuni ricercatori italiani che hanno recentemente progettato alcuni studi osservazionali allo scopo di verificare i

risultati pratici (fattibilità, sicurezza) delle nuove terapie raccomandate dai trial sull'insufficienza cardiaca cronica<sup>1,2</sup>.

In queste pagine riportiamo il caso clinico di un paziente ultraottantenne con insufficienza cardiaca cronica nel quale la somministrazione di carvedilolo si associa a clamorose alterazioni della geometria del ventricolo sinistro e ad un completo recupero della funzione cardiaca. Tale paziente, che per l'età avanzata e la presenza di alcune patologie associate all'insufficienza cardiaca cronica non sarebbe mai stato arruolato in nessuno degli studi fino ad oggi intrapresi, rappresenta invece un paradigma nell'esperienza di un ambulatorio per lo scompenso cardiaco come il nostro che agisce sul territorio, se si considera che l'83% dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica gestiti dal nostro centro ha un'età > 70 anni, che l'80% di questi soggetti ha importanti comorbidità ed oltre il 50% rilevanti problemi assistenziali.

### Caso clinico

Riportiamo il caso di un paziente di 88 anni, che si era rivolto alla nostra struttura

per la prima volta nel 1993 a causa dell'insorgenza di attacco ischemico cerebrale transitorio associato a fibrillazione atriale persistente (la cui data di insorgenza non era nota) e blocco di branca sinistro completo.

Un esame ecocardiografico evidenziava una normale geometria e funzione sistolica del ventricolo sinistro, la presenza di un piccolo difetto interatriale con shunt sinistro-destro non emodinamicamente rilevante, una lieve dilatazione biatriale e modeste alterazioni strutturali delle cuspidi aortiche che presentavano un'escursione lievemente ridotta in assenza di gradienti transvalvolari patologici. Fu iniziata, quindi, una terapia antiaggregante e digitalica.

Verificata la buona modulazione della frequenza di conduzione ventricolare con un monitoraggio ECG Holter delle 24 ore (che peraltro escludeva la presenza di aritmie ventricolari), il trattamento fu continuato a domicilio ed il paziente fu seguito con un follow-up clinico annuale.

Nei 6 anni successivi le condizioni cliniche si mantennero stabili, terapia e classe funzionale NYHA (II) erano immutate. Nel maggio 1999 il paziente fu ricoverato per un primo episodio di scompenso cardiaco congestizio. I principali parametri rilevati all'esame ecocardiografico ed al monitoraggio ECG Holter delle 24 ore effettuati all'ingresso sono riportati nella tabella I. Le gravi condizioni cliniche si associavano alla pre-

senza di una cardiomiopatia dilatativa (CMPD) con grave disfunzione sistolica del ventricolo sinistro in presenza di una diffusa grave ipocinesia e di indici diastolici Doppler indicativi di aumentate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro<sup>3,4</sup>. Coesistevano delle evidenti alterazioni strutturali delle cuspidi aortiche che si presentavano diffusamente ispessite, iper-ecogene ad escursione ridotta e che generavano gradienti transvalvolari (massimo 29 mmHg, medio 20 mmHg) indicativi di una stenosi aortica degenerativa calcifica emodinamicamente non ancora rilevante (area valvolare utile residua stimata con equazione di continuità 1.3 cm<sup>2</sup>). La presenza, tuttavia, di una grave disfunzione sistolica del ventricolo sinistro inficiava l'attendibilità della quantificazione del difetto valvolare che verosimilmente veniva sottostimato. Si rilevavano, inoltre, aritmie ventricolari anche complesse ed elevati valori di pressione arteriosa sistemica (165/90 mmHg) e di frequenza cardiaca. Patologie coesistenti con la grave cardiopatia erano una moderata anemia cronica iposideremica (valori stabili di emoglobina di 10 g/dl) gestita con terapia marziale *per os* ed una broncopneumopatia cronica che funzionalmente si esprimeva come sindrome disventilatoria mista di grado lieve a prevalente componente restrittiva; funzionalità renale, epatica e tiroidea erano nella norma. Risolta la fase acuta, il paziente fu dimesso in terapia con digitale, ACE-inibi-

**Tabella I.** Caratteristiche ecocardiografiche ed elettrocardiografiche del paziente studiato.

| Variabili  | Maggio 1999        | Aprile 2000        | Ottobre 2000 |
|--|--------------------|--------------------|--------------|
| Diametro TDVS (mm)   | 63                 | 64                 | 46           |
| Diametro TSVS (mm)   | 55                 | 55                 | 39           |
| Spessore TD del setto (mm)   | 11                 | 11                 | 13           |
| Spessore TD della parete posteriore VS (mm)                        | 11                 | 11                 | 13           |
| Spessore relativo di parete  | 0.35               | 0.33               | 0.56         |
| Massa VS (g/m <sup>2</sup> )                                       | 218                | 224                | 164          |
| Volume TDVS (ml/m <sup>2</sup> )                                   | 199                | 170                | 94           |
| Volume TSVS (ml/m <sup>2</sup> )                                   | 144                | 145                | 36           |
| Frazione di eiezione VS (%)  | 27                 | 15                 | 62           |
| Cinetica segmentale VS   | Ipocinesia diffusa | Ipocinesia diffusa | Normale      |
| Diametro tratto di afflusso del VD (mm)                            | 46                 | 46                 | 41           |
| Volume atriale sinistro massimo (ml)                               | 110                | 113                | 97           |
| Volume atriale destro massimo (ml)                                 | 75                 | 90                 | 53           |
| Insufficienza mitralica (score 1-4+)                               | +++                | +++                | ++-          |
| Insufficienza tricuspide (score 1-4+)                              | +++                | +++                | ---          |
| Gradiente picco VD-atrio destro (mmHg)                             | 47                 | 50                 | 34           |
| Gradiente picco transvalvolare aortico (mmHg)                      | 29                 | 21                 | 40           |
| Frazione sistolica del flusso venoso polmonare (%)                 | 28                 | 33                 | 64           |
| Tempo di decelerazione onda diastolica FTM (ms)                    | 98                 | 105                | 140          |
| Pendenza di decelerazione onda diastolica FTM (cm/s <sup>2</sup> ) | 7.1                | 8.3                | 5.1          |
| Calibro vena cava inferiore esp/insp (mm)                          | 28/23              | 29/24              | 11/4         |
| Indice di collassabilità vena cava inferiore (%)                   | 18                 | 17                 | 64           |
| Frequenza cardiaca media nelle 24 ore (b/min)                      | 95                 | 92                 | 70           |
| Pause di asistolia > 2 s (n/24 ore)                                | 0                  | 0                  | 0            |
| BEV (n/24 ore)   | 3580               | 2875               | 0            |
| BEV complessi (coppie, TVNS) (n/24 ore)                            | 15                 | 7                  | 0            |

BEV = battiti ectopici ventricolari; FTM = flusso transmitralico; TD = telediastolico; TS = telesistolico; TVNS = tachicardia ventricolare non sostenuta; VD = ventricolo destro; VS = ventricolare sinistro/a.

tore (enalapril 20 mg/die), diuretico, canrenoato di potassio a basso dosaggio. Da segnalare che il paziente viveva solo al proprio domicilio ed un'assistenza privata diurna garantiva la corretta assunzione della terapia farmacologica.

In stabili condizioni cliniche per circa 1 anno (classe funzionale NYHA III), fu da noi ricoverato per un secondo episodio di scompenso cardiaco congestizio nell'aprile 2000. Come si evidenzia nella tabella I, i parametri strumentali misurati all'ingresso erano sovrapponibili a quelli rilevati nel precedente ricovero. In questa occasione, dopo aver effettuato una terapia diuretica e con nitroderivati somministrati per via endovenosa per ripristinare il compenso clinico, venne iniziata la somministrazione del carvedilolo partendo con bassi dosaggi ( $3.125 \text{ mg} \times 2/\text{die}$ ). Il farmaco fu ben tollerato e, quindi, somministrato a dosi progressivamente più elevate secondo il noto protocollo validato nell'insufficienza cardiaca fino a  $12.5 \text{ mg} \times 2/\text{die}$ <sup>5,6</sup>. Alla dimissione, in compenso clinico e classe funzionale NYHA III, il trattamento era identico a quello effettuato nei mesi precedenti se si eccettua l'aggiunta del carvedilolo.

Dopo circa 6 mesi il paziente entrò nuovamente nella nostra struttura, in questo caso, però, a causa di una grave perimplantite batterica dell'arcata dentaria inferiore con fistolizzazione cutanea resistente alla terapia antibiotica, per la quale si rendeva necessaria l'esecuzione di un intervento chirurgico urgente di rimozione degli impianti dentari. Nonostante l'infezione cronica, il paziente era in ottimo compenso clinico e riferiva un miglioramento della capacità funzionale da alcuni mesi (classe funzionale NYHA II).

Allo scopo di fornire all'anestesista informazioni aggiornate sulla nota patologia cardiaca, venne eseguito un ecocardiogramma ed un ECG Holter di controllo (Tab. I) che mostrarono una profonda variazione della geometria ventricolare sinistra e la normalizzazione degli indici di funzione cardiaca. Venne rilevata, infatti, la presenza di una moderata stenosi aortica (gradiente transvalvolare massimo 40 mmHg, medio 30 mmHg, area utile residua 1 cm<sup>2</sup>) ma associata ad un'adequata ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con normale frazione di eiezione (62 vs 15%). Rispetto al controllo precedente fu registrata la normalizzazione della cinetica e dei volumi del ventricolo sinistro, un significativo incremento degli indici di concentricità ventricolare sinistra (spessore relativo di parete 0.56 vs 0.33) legato sia ad un aumento degli spessori miocardici che ad un'evidente riduzione dei diametri cavitari, la sensibile riduzione del grado di insufficienza mitralica e tricuspide, delle pressioni polmonari, dei diametri delle cavità cardiache destre e della vena cava inferiore. La frequenza cardiaca media era significativamente inferiore rispetto ai controlli precedenti e non era evidenziabile alcun fenomeno aritmico a genesi ventricolare. All'atto del ricovero il paziente assumeva 25 mg/die di carvedilolo.

## Discussione

Questo articolo è la prima testimonianza in letteratura della potenziale reversibilità della CMPD dell'anziano modulata dalla somministrazione del carvedilolo e stimola la discussione su alcune questioni oggi di attualità nel campo dell'insufficienza cardiaca cronica. La prima riguarda la capacità del farmaco di influenzare positivamente la geometria ventricolare sinistra ed il grado di disfunzione degli apparati valvolari atrioventricolari. Alcuni recenti studi<sup>7,8</sup> hanno dimostrato che la somministrazione del carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica era associata ad una riduzione del rigurgito mitralico, dei volumi e della massa del ventricolo sinistro e ad un aumento degli indici di concentricità ventricolare sinistra con conseguente riduzione dello stress parietale. Tali modificazioni geometriche producevano una parziale reversibilità della disfunzione cardiaca, un miglioramento delle condizioni cliniche e della prognosi. Questo processo iniziava ad essere visibile dopo circa 4 mesi di trattamento e continuava per circa 1 anno.

Nel nostro caso, contestualmente ad un quadro di miglioramento clinico ed emodinamico, abbiamo documentato a 6 mesi dall'inizio del trattamento il completo recupero della funzione miocardica e la reversibilità della CMPD a cui si è sostituita una (verosimilmente preesistente) ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro. Tale capacità plastica del miocardio di recuperare in modo assoluto una normale funzione in risposta alla somministrazione del carvedilolo è già stata aneddoticamente segnalata in letteratura in una donna di 64 anni affetta da CMPD idiopatica<sup>9</sup>. Nel caso da noi osservato, l'evoluzione positiva della patologia cardiaca è ancora più sorprendente ed inaspettata se si considera l'età del soggetto ed in particolare la gravità della disfunzione sistolica del ventricolo sinistro osservata durante gli episodi di scompenso. Quest'ultimo dato, in realtà, discosta, seppur solo parzialmente, il soggetto esaminato dal prototipo del paziente anziano descritto nelle indagini epidemiologiche di comunità sull'insufficienza cardiaca cronica che si distingue classicamente da quello dei trial per avere una funzione sistolica meno compromessa<sup>1,2</sup>.

Meno inaspettatamente, la somministrazione di carvedilolo ha portato alla cancellazione dei fenomeni aritmici ventricolari e ad una sensibile riduzione della frequenza di conduzione ventricolare della fibrillazione atriale, effetti probabilmente legati alla nota capacità del farmaco di attenuare l'attività neurormonale nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica<sup>10</sup>. L'efficacia del carvedilolo nel ridurre il numero e la complessità delle aritmie ventricolari nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica è stata recentemente dimostrata da uno studio clinico italiano<sup>11</sup>. Certo è che nel nostro paziente, il miglioramento delle condizioni emodinamiche consensuale al viraggio da uno stato del miocardio di elevato stress ad una condizione geometrica molto più

favorevole anche per la perfusione endocardica hanno giocato un ruolo importante nella normalizzazione del pattern aritmico.

Un secondo importante argomento di discussione riguarda la tollerabilità e le modalità di somministrazione del carvedilolo nel paziente anziano con insufficienza cardiaca cronica. Nel nostro caso, infatti, il trattamento betabloccante era stato avviato in un paziente ultraottantenne in fase di scompenso congestizio cronico con aritmie ventricolari complesse. Le complicazioni cliniche associate all'inizio della somministrazione del carvedilolo e la sua efficacia nei pazienti in classe funzionale NYHA IV sono state valutate in un importante studio retrospettivo<sup>12</sup>, che stimolava ad utilizzare il farmaco anche in questa fase dell'insufficienza cardiaca con la condizione di eseguire un attento monitoraggio clinico. In questo studio, infatti, 3 pazienti su 4 tollerarono il trattamento betabloccante, che garantì un significativo miglioramento clinico a lungo termine. Tuttavia, a causa dell'età media relativamente giovane dei pazienti studiati ( $57 \pm 2$  anni), non è possibile esportare *tout court* questa esperienza applicandola alla popolazione generale dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (e tanto meno al nostro), che è composta da soggetti molto più anziani e con una frequenza nettamente superiore di comorbidità (e gravità di queste) che spesso ostacolano l'inizio della terapia betabloccante o ne sono causa di precoce interruzione. È proprio su questi soggetti, infatti, che costituiscono il sottogruppo di pazienti con insufficienza cardiaca cronica più numeroso ed in costante crescita, che mancano oggi informazioni sufficienti sulla fattibilità e sicurezza del trattamento.

Recentemente sono stati pubblicati i dati preliminari di un primo studio retrospettivo dedicato a valutare la tollerabilità del carvedilolo negli anziani con insufficienza cardiaca cronica<sup>13</sup>. Su 19 pazienti di età media di  $80 \pm 4$  anni, il farmaco è stato sospeso definitivamente in 6 (tollerabilità 68%).

Mancano dati, invece, sull'efficacia del trattamento. Nel nostro paziente, le patologie associate alla CMPD non erano gravi e non controindicavano in modo assoluto il trattamento con carvedilolo. In particolare si sottolinea che i parametri di funzione respiratoria lievemente alterati all'inizio della terapia non si sono modificati durante il periodo di osservazione.

In mancanza di indicazioni specifiche sulle modalità di somministrazione dei betabloccanti nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica, abbiamo dosato il carvedilolo usando lo schema applicato nei grandi trial sullo scompenso cardiaco. La scelta è giustificabile anche alla luce della dimostrata assenza di variazioni della farmacocinetica di questo betabloccante dipendenti dall'età<sup>14</sup>. Nel nostro paziente la corretta esecuzione delle indicazioni terapeutiche era garantita dalla presenza di un'assistenza domiciliare, condizione questa non sempre soddisfatta in una popolazione di soggetti spesso con scarsa capacità di

adattarsi a complessi schemi di politerapia farmacologica.

Numerosi studi sono stati dedicati alla valutazione dei criteri predittivi di una favorevole risposta alla terapia betabloccante nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica<sup>6,15-18</sup>. Alcuni di questi hanno evidenziato che la presenza di un'elevata frequenza cardiaca ed elevati valori di pressione arteriosa sistemica si associa a maggiori possibilità di successo della terapia.

Recentemente O'Keefe et al.<sup>15</sup> hanno individuato un sottogruppo di pazienti (quelli con recente diagnosi di insufficienza cardiaca cronica secondaria ad un'eziologia non ischemica) in cui il carvedilolo produce un sensibile incremento della frazione di eiezione ventricolare sinistra. L'argomento è tuttavia aperto per la mancanza di analisi condotte su grandi numeri di soggetti. Nel nostro paziente, la comparsa dei sintomi di insufficienza cardiaca cronica era relativamente recente (circa 17 mesi), la frequenza di conduzione ventricolare della fibrillazione atriale ed i valori di pressione arteriosa sistemica erano elevati, mentre dubbia restava l'eziologia della CMPD (come frequentemente accade nei soggetti anziani, non sistematicamente sottoposti a valutazioni diagnostiche invasive), anche se un importante ruolo era certamente rappresentato dall'evoluzione della valvulopatia aortica.

Ovviamente da questi dati "particolari" non si possono trarre regole generali ed il caso clinico sopra riportato resta, per quanto interessante, una semplice testimonianza. Questo nostro articolo, però, vuole anche richiamare l'attenzione su un tema della cardiologia moderna, quello della gestione del paziente anziano con insufficienza cardiaca cronica, che ha già oggi forti implicazioni di ordine morale, clinico ed economico e che sarà sempre più attuale negli anni futuri, nei quali potrà diventare un problema sociale drammatico se, nel frattempo, non saranno stati testati idonei percorsi terapeutici e sperimentati nuovi e specifici modelli assistenziali.

## Riassunto

Per l'insorgenza di ricorrenti episodi di scompenso cardiaco congestizio, un paziente di 88 anni affetto da moderata stenosi aortica e cardiomiopatia dilatativa è stato sottoposto a trattamento con carvedilolo. All'inizio della terapia il paziente era in classe funzionale NYHA IV, il ventricolo sinistro presentava una grave ipocinesia diffusa con una frazione di eiezione del 15%. Il carvedilolo fu inizialmente somministrato ad una dose di  $3.125 \text{ mg} \times 2/\text{die}$ , che fu progressivamente aumentata fino a  $12.5 \text{ mg} \times 2/\text{die}$ . Sei mesi più tardi i volumi ventricolari sinistri si erano normalizzati, non erano evidenti le alterazioni della cinetica parietale del ventricolo sinistro precedentemente rilevate e la frazione di eiezione era salita al 62%. Il paziente era in classe funzionale NYHA II stabile. Questo caso dimostra il

completo recupero della funzione sistolica del ventricolo sinistro durante la somministrazione di carvedilolo in un paziente anziano affetto da cardiomiopatia dilatativa.

*Parole chiave:* Cardiomiopatia dilatativa; Carvedilolo; Disfunzione sistolica ventricolare sinistra; Età anziana; Scopenso cardiaco cronico.

## Bibliografia

1. Maggioni AP, Tavazzi L. Introducing new treatments in clinical practice: the Italian approach to beta-blockers in heart failure. *Heart* 1999; 81: 453-4.
2. Tavazzi L, Maggioni AP. La storia dello studio SET-UP (ovvero come è difficile la neutralità nella ricerca clinica). *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 582-3.
3. Temporelli PL, Scapellato F, Corrà U, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Estimation of pulmonary wedge pressure by transmitral Doppler in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 724-7.
4. Pozzoli M, Capomolla S, Cioffi G, et al. Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. (abstr) *Eur Heart J* 1996; 17: 76.
5. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1A-38A.
6. Sinagra G, Boccanelli A, Camerini F, et al. Beta blockers in heart failure. Experiences and recommendations for clinical use. ANMCO-Area Heart Failure. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 61-70.
7. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J* 2000; 139: 596-608.
8. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1201-5.
9. Ochiai N, Furukawa K, Ebizawa T, et al. Is myocardial impairment in idiopathic dilated hypertrophic cardiomyopathy reversible by carvedilol? A case report. *J Cardiol* 2000; 36: 183-9.
10. Fujimura M, Yasumura Y, Ishida Y, et al. Improvement in left ventricular function in response to carvedilol is accompanied by attenuation of neurohumoral activation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2000; 6: 3-10.
11. Cice G, Tagliamonte E, Ferrara L, Iacono A. Efficacy of carvedilol on complex ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2000; 21: 1259-64.
12. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyoun CL, Lund M, Amor R, McCaffrey DJ. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 924-31.
13. Owen A. Experience of commencing carvedilol in elderly patients with heart failure in a routine outpatient clinic. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 287-9.
14. Morgan T, Anderson A, Cripps J, Adam W. Pharmacokinetics of carvedilol in older and younger patients. *J Hum Hypertens* 1990; 4: 709-15.
15. O'Keefe JH Jr, Magalski A, Stevens TL, et al. Predictors of improvement in left ventricular ejection fraction with carvedilol for congestive heart failure. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 3-7.
16. Di Lenarda A, Gregori D, Lardieri G, et al. Metoprolol in dilated cardiomyopathy: is it possible to identify factors predictive of improvement? The Heart Muscle Disease Study Group. *J Card Fail* 1996; 2: 87-102.
17. Yamada Y, Fukunami M, Ohmori M, et al. Which subgroup of patients with dilated cardiomyopathy would benefit from long-term beta-blocker therapy? A histologic viewpoint. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 628-33.
18. Schwartz BM, Sackner-Bernstein J, Penn J, et al. Which patients with chronic heart failure are most likely to show hemodynamic and functional improvement following long-term beta-blockade? (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 341A.