

小児の慢性心不全に対する $\beta$ 遮断薬療法の現状に関するアンケート調査結果片山 博視<sup>1)</sup>, 小野 安生<sup>2)</sup>, 松下 享<sup>3)</sup>大阪医科大学小児科<sup>1)</sup>, 国立循環器病センター小児科<sup>2)</sup>,  
大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座小児科<sup>3)</sup>

## Key words :

小児慢性心不全,  $\beta$ 遮断薬療法, アンケート調査**Beta-blocker Therapy for Congestive Heart Failure in Children:  
A Multi-center Survey Conducted in the Kansai District of Japan**Hiroshi Katayama,<sup>1)</sup> Yasuo Ono,<sup>2)</sup> and Tohru Matsushita<sup>3)</sup><sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Osaka Medical College, <sup>2)</sup>Department of Pediatrics, National Cardiovascular Center,  
and <sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Osaka University, School of Medicine, Osaka, Japan**Background:** Although beta-blocker therapy is effective for congestive heart failure in adults, the value of this therapy remains unclear in children. The goal of this study was to survey the current status of beta-blocker therapy for congestive heart failure in Japanese children.**Subjects and methods:** Patients under 18 years of age at the start of treatment who had received beta-blocker therapy from January 1996 to October 2000 were enrolled. A questionnaire was sent to 42 institutions in the Kansai district of Japan.**Results:** Replies were received from 35 institutions. Sixty-two patients had received beta-blocker therapy at 18 institutions. Fifty-five percent of the patients had idiopathic dilated cardiomyopathy, 23% had specific cardiomyopathy, and 13% were treated after surgery for congenital heart defects. At the start of beta-blocker therapy, 36% of patients were in NYHA class II, 50% in class III, and 14% in class IV. Metoprolol or carvedilol was employed in 53 patients (86%). The effectiveness of therapy was evaluated on the basis of the cardiothoracic ratio on chest X-ray film, LVDD and LVFS (or LVEF) on echocardiogram, plasma levels of natriuretic peptides (ANP and BNP), NYHA functional class, and other methods. As determined from these parameters, beta-blocker therapy was effective in 60% of the patients. Four patients (three with DCM and one with RCM) died after deterioration of ventricular contraction.**Conclusions:** The present survey conducted in Japan yielded important clinical information about current beta-blocker therapy for children with CHF. A randomized controlled study would contribute to a more precise evaluation of the effectiveness of this therapy.

## 要 旨

背景：小児の慢性心不全に対する $\beta$ 遮断薬療法の有効性はまだ明らかではない。本研究の目的は小児慢性心不全に対する本療法の現状を調査することである。

対象および方法：1996年1月～2000年10月までに本療法を受けていた治療開始時18歳未満の症例を対象とした。調査票は関西・東海・中国・四国地方の42施設に送付された。

結果：35施設中18施設で62例の患児が本療法を受けていた。基礎疾患の第一位は特発性拡張型心筋症(55%)であった。開始時のNYHA重症度分類は36%がII度, 50%がIII度, 14%がIV度であった。メトプロロールとカルベジロールが53例(86%)に使用されていた。効果判定の指標としてCTR, LVDD, LVFS/EF, ANP, BNP, NYHA重症度分類が用いられ, 60%で有効と評価された。死亡は4例(特発性拡張型心筋症:3例, 拘束型心筋症:1例)で, いずれも心室機能不全が原因であった。

結語：本調査はわが国の小児慢性心不全に対する本療法の現状を把握するうえで貴重な調査である。

## はじめに

小児においても慢性心不全の症例に対し,  $\beta$ 遮断薬療法が行われるようになってきたが, その適応, 投与方法, 効果などについては, 不明な点が多く, まだコンセンサスが得られていない部分が多い。このたび, 関西地方を中心とする各施設で,  $\beta$ 遮断薬療法がどのように行われているかを把握する目的で, アンケート調査を実施した。平成13年7月9日受付  
平成14年10月21日受理別刷請求先：〒569-8686 大阪府高槻市大学町2-7  
大阪医科大学小児科 片山 博視

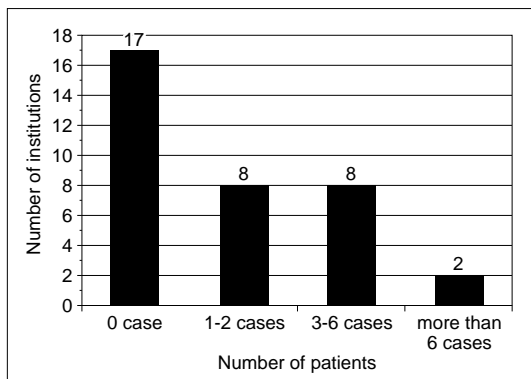


Fig. 1 Current status of beta-blocker therapy for congestive heart failure in children. Experience at 35 institutions in the Kansai district of Japan.

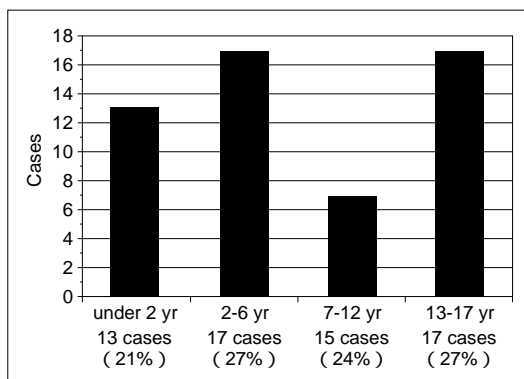


Fig. 2 Age at the start of beta-blocker therapy.

## 方法および対象

関西小児心筋症研究会の世話人が所属する関西・東海・中国・四国地方で42施設に協力を依頼した。対象は1996年1月～2000年10月までの期間にβ遮断薬を使用したβ遮断薬療法開始時の年齢が18歳未満の小児の慢性心不全症例で、tachycardia induced cardiomyopathyは除外した。

質問項目は症例数、基礎疾患、β遮断薬開始時年齢、β遮断薬開始時のNYHA重症度分類、β遮断薬の種類、投与方法(初期投与量、最終投与量、および増量方法)、効果判定の指標、有効性である。効果判定の指標はあらかじめ選択した10項目についてチェックする形式で回答を得た。その他の指標は具体的に記載してもらった。

## 結 果

35施設(有効回答率:83%)から62症例の報告があった。β遮断薬の使用経験のない施設が17施設、1～2例の使用経験の施設が8施設、3～6例の施設が8施設、7例以上が2施設であった(Fig. 1)。

### 1. 使用症例について

β遮断薬療法開始時の年齢は2歳未満が13例(21%)、2～6歳が17例(27%)、7～12歳が15例(24%)、13～17歳が17例(27%)であった(Fig. 2)。基礎疾患における心筋症の分類は1995年WHA/ISFCの分類<sup>1)</sup>に従った。特発性拡張型心筋症が34例(55%)、特定心筋症が14例(23%)、先天性心疾患8例(13%)、肥大型心筋症拡張相4例(6%)、拘束型心筋症1例(2%)、虚血性心疾患1例(2%)であった。先天性心疾患8例はいずれも術後症例であ

た(Fig. 3)。β遮断薬療法開始時のNYHA重症度分類はI度の症例はなく、II度が18例(36%)、III度が25例(50%)、IV度が7例(14%)であった(Fig. 4)。

### 2. 投与薬剤について

経過中、β遮断薬の変更のなかった症例は55例で、メトプロロールが26例(42%)、カルベジロールが24例(39%)、ピソプロロールが3例(5%)、プロプラノロールが2例(3%)であった。薬剤の変更があった症例は7例で、メトプロロールからカルベジロールへの変更が3例(5%)、カルベジロールからメトプロロールへの変更が3例(5%)、メトプロロールからピソプロロールへの変更が1例(2%)であった(Fig. 5)。

メトプロロールの投与量の記載は11施設からあり、そのうちmg/kgの表示は8施設、mg表示は3施設であった。mg表示の3施設はいずれも7歳以上の症例のみに使用している施設であった。初期投与量はmg/kg表示では0.05～1.0mg/kg、mg表示では2～5mgの範囲であった。最終投与量はmg/kg表示では0.33～8.0mg/kg、mg表示では5～25mgの範囲であった。増量間隔は3日～1カ月ごとと施設によりさまざまであったが、5～7日間の施設が多かった(Table 1)。カルベジロールの投与量の記載は9施設からあり、mg/kg表示は6施設、mg表示は3施設であった。カルベジロールの初期投与量はmg/kg表示では0.013～0.2mg/kg、mg表示では1～2.5mgの範囲であった。最終投与量はmg/kg表示では0.15～0.5mg/kg、mg表示では2.5mg～20mgであった。増量間隔は1～2週ごとの施設が多かった(Table 2)。ピソプロロールの投与量の記載は2施設で、初期投与量はmg/kg表示では0.005～0.02mg/kg、mg表示(13歳以上の症例)では1mgであった。また最終投与量はおのおの0.1～0.2mg/

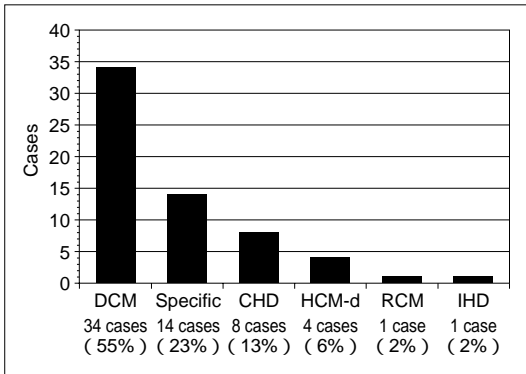


Fig. 3 Etiology.

Fourteen patients who had specific cardiomyopathy included six with toxic cardiomyopathy, three with inflammatory cardiomyopathy, three with cardiomyopathy secondary to muscular dystrophy, one with cardiomyopathy secondary to cardiac tumor, and one with hemangioma.

All patients with congenital heart defects were postoperative, including three Fontan procedures for TA(IIc), DORV, and SRV, one Senning procedure for d-TGA, one case of ICR for IAA (type A), one case of BT and central shunt for DORV, one case of coarctectomy and PAB for CoA, and one case of ICR for VSD.

DCM: idiopathic dilated cardiomyopathy, Specific: specific cardiomyopathy, CHD: congenital heart defect, HCM-d: dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy, IHD: ischemic heart disease, TA: tricuspid atresia, DORV: double outlet right ventricle, SRV: single right ventricle, TGA: transposition of the great arteries, ICR: intracardiac repair, IAA: interruption of the aorta, BT: Blalock-Taussig shunt, PAB: pulmonary artery banding, CoA: coarctation of the aorta, VSD: ventricular septal defect

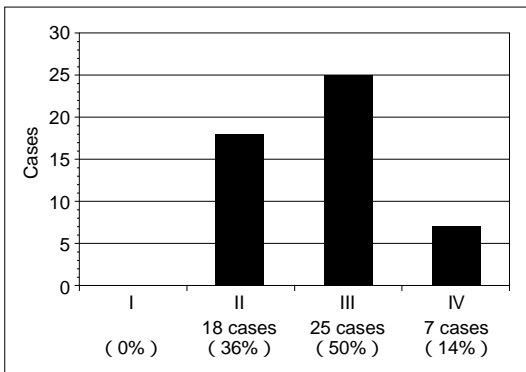


Fig. 4 NYHA functional class before beta-blocker therapy.

5例の投与中止の理由は、血圧低下が1例、血圧低下や徐脈以外の心不全の増悪が3例で、残りの1例は心移植施行のための中止であった。また中止に至らなかったが重篤な副作用が出現した例として、気道感染を契機に喘鳴が出現し一時的にカルベジロールからメトプロロールに変更した例、一過性の血圧低下を認めた例(ピソプロロール)、40~50bpmの洞性徐脈のため一時的に中止した例などが報告された。

#### 4. 死亡例について

死亡4例のうち3例は特発性拡張型心筋症で1例は拘束型心筋症であった。β遮断薬投与開始時年齢は、6カ月、2歳、3歳、および12歳であり、投与開始時のNYHA分類はII度が1例、III度が1例、IV度が2例であった。使用薬剤はメトプロロールが1例、カルベジロールが1例、プロプラノロールが1例で、もう1例はカルベジロールからメトプロロールに変更した症例であった。死亡原因はいずれも心室機能不全の増悪であり、コメントとして「β遮断薬使用開始時にすでに重症心不全の終末期であった」「ウイルス感染を契機にカテコラミン依存状態となり、β遮断薬を中止したが心室機能不全が進行した。その後、左室縮小手術を施行したが術直後に死亡した」「拘束型心筋症で以前よりAf、PSVTなどの頻脈発作を繰り返し、栄養障害が進行して、心室機能不全の増悪にて死亡した」「カルベジロールで開始したが、心不全症状が増悪しメトプロロールに変更したが、心室機能不全が進行し死亡した」などがあげられていた(Table 3)。

kg, 1.25mgであった。

#### 3. 有効性について

β遮断薬療法の効果判定の指標として何をを用いているかについてそれまでに使用経験のあった18施設から回答を得た。心エコーのLVFS/EFが17施設(94%)、胸部X線写真上のCTRが15施設(83%)、血中BNP濃度が14施設(78%)、LVDα(心エコー)が13施設(72%)、血中ANP濃度が11施設(61%)、NYHA重症度分類が11施設(61%)、MIBG心筋シンチが5施設(28%)、運動能(トレッドミルによる最大酸素消費量、6分間歩行テスト)が3施設(17%)であった(Fig. 6)。また有効性について62例中、37例(60%)が有効で、無効と判断されたのは10例(16%)、判定不能例は15例(24%)であった。無効10例のうち、死亡は4例であった。また投与中止は5例あり3例が無効、2例が判定不能と判断されていた(Fig. 7)。

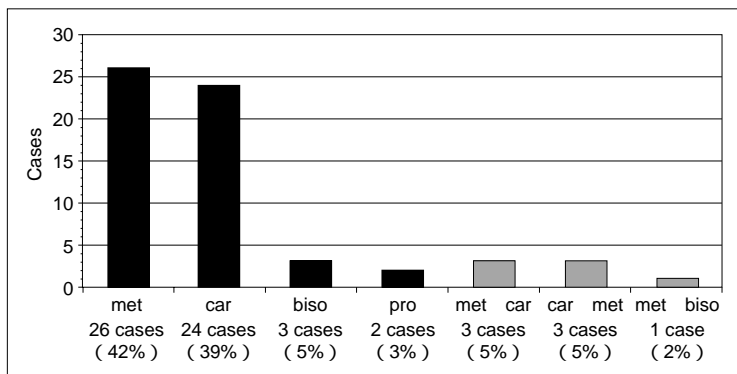


Fig. 5 Beta-blocking agents.

met: metoprolol, car: carvedilol, biso: bisoprolol, pro: propranolol

Table 1 Use of metoprolol

Institution	Number of patients	Initial dose (mg/kg)	Final dose (mg/kg)	Method of dose adjustment	Comments
A	8	0.5-1.0	2.0-3.0	Increased gradually based on symptoms, blood pressure, and heart rate	
B	4	0.7	1.7	Increased gradually every 3-4 days	
C	4	0.05	0.5-1.0	Increased gradually every 7 days	
D	3	0.5	1.0	Increased gradually every 5-7 days	
E	3	0.17-0.33	0.33-1.43	Increased by 2-5 mg every 5-7 days	
F	1	0.058	(0.137)	Increased by 0.01 mg/kg every 30 days	Discontinued
G	1	0.25	8.0	No description	
H	1	0.29	(0.58)	Increased twice every 5 days	Discontinued
I	3	5 mg	0.33-1.0	Increased by 2-5 mg every 7-14 days. Decreased after deterioration of CHF	Over 7 years old
J	3	2-5 mg	5-20 mg	Increased twice every 7 days	Over 7 years old
K	1	2 mg	25 mg	Increased by 0.7-1.3 mg every 14-19 days	Over 13 years old

Doses shown in italics are expressed in milligrams. Final doses for discontinued cases are shown in parentheses.

Table 2 Use of carvedilol

Institution	Number of patients	Initial dose (mg/kg)	Final dose (mg/kg)	Method of dose adjustment	Comments
A	8	0.05-0.1	0.2-0.3	Increased gradually based on symptoms, blood pressure, and heart rate.	
B	6	0.1-0.2	0.4-0.5	No description	
C	5	0.04	0.15-0.25	Increased by 0.05 mg/kg every 2 weeks. Resumed from half dose after discontinuation.	
D	1	0.05	0.4	Increased gradually every week	
E	1	0.03	0.34	Increased by 1 mg every 1-2 weeks based on symptoms, blood pressure, and echocardiographic findings	
F	1	0.0125	0.34	Increased by 0.25-0.5 mg every 1-4 weeks	
G	5	2-2.5 mg	2.5-20 mg	Increased twice every week	Over 7 years old
H	1	1 mg	15 mg	Increased twice every 2 weeks	Over 13 years old
I	1	No description	5 mg	No description	Over 7 years old

Doses shown in italics are expressed in milligrams.

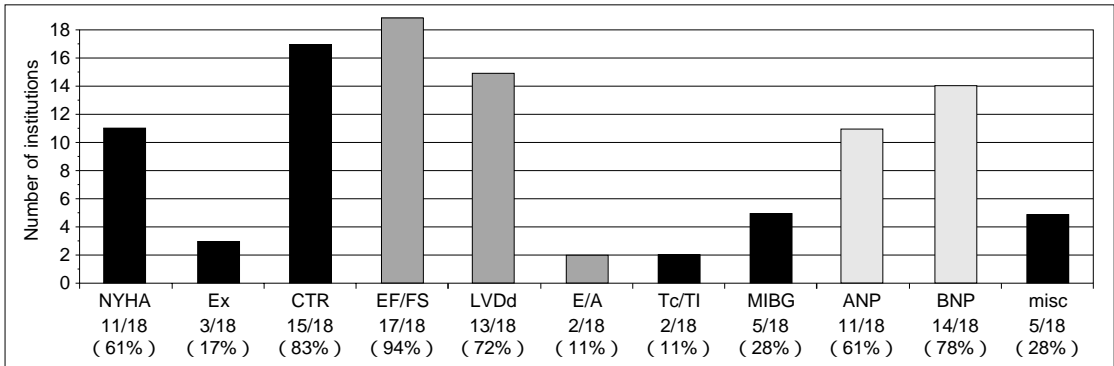


Fig. 6 Clinical indicators for beta-blocker therapy.

NYHA: NYHA functional class, Ex: exercise test (maximum oxygen consumption during the treadmill test, 6-minute walking test), CTR: cardiothoracic ratio, EF/FS: ejection fraction or % fractional shortening, LVDd: left ventricular diastolic dimension, E/A: E/A ratio of mitral flow on Doppler echocardiography, Tc/Tl: technetium or thallium myocardial scintigraphy, MIBG: MIBG myocardial scintigraphy, ANP: atrial natriuretic peptide, BNP: brain natriuretic peptide, misc: miscellaneous

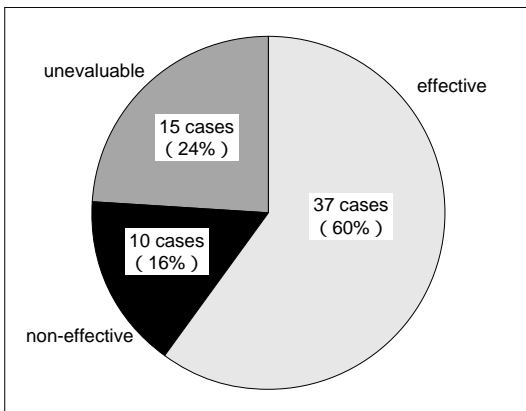


Fig. 7 Efficacy of beta-blocker therapy.  
All four deaths were evaluated as noneffective. Among five discontinuations, three were evaluated as non-effective, and two were classified as unevaluable.

## 考 察

### 1. 対象症例

西川らが報告した小児期心筋症の全国調査<sup>2)</sup>では65施設から回答があり、 $\beta$ 遮断薬は40例に使用されていた。この全国調査の調査期間は1993年1月～1997年12月までの5年間であり、今回の調査の期間(1996年1月～2000年10月)の4年10カ月とほぼ同等であった。また全国調査の対象疾患は心拡大、心不全を呈する心筋症であり、今回の調査対象と大部分で一致していると考えられた。今回の調査が関西地方を中心とした限られた地域での調査であるにもかかわらず、使用症例数は62

例と増加していた。しかし心移植指定医療機関の2施設を除く16施設では、使用経験が6例以下であり、うち8施設は1または2症例にすぎなかった。

基礎疾患は特発性拡張型心筋症が過半数を占めており、西川らの報告<sup>2)</sup>の疾患分布と同様の傾向を示した。また本調査では特定心筋症や先天性心疾患の術後症例にも使用されていた。一方、肥大型心筋症拡張相への使用は西川らの調査に比し少なかった。

$\beta$ 遮断薬療法開始時の年齢には偏りがなかった。Shaddyら<sup>3)</sup>は小児の慢性心不全に対する多施設 $\beta$ 遮断薬療法の結果を報告している。彼らの報告では2歳未満の幼児への投与がなかったのに対し、今回の調査では21%を占めた。2歳未満で発症するDCM症例は2歳以上で発症する症例に比べて、予後が良く正常領域まで回復する症例があると報告<sup>4)</sup>される一方、乳幼児期発症症例は症状の進行が急速であるとも報告されている<sup>5)</sup>。この年齢層での $\beta$ 遮断薬療法も含め、今後、詳細な検討が必要であろう。

$\beta$ 遮断薬開始時のNYHA重症度分類はII度およびIII度が大半を占め、IV度も少数見られた。この傾向は成人での $\beta$ 遮断薬療法の報告<sup>6-8)</sup>とほぼ同様である。

### 2. 投与薬剤

使用薬剤はメトプロロール(26例)とカルベジロール(24例)が大半を占めていた。メトプロロールとピソプロロールが内因性交感神経賦活作用を有さない $\beta_1$ 選択性であるのに対し、カルベジロールは $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 遮断作用に加え $\alpha$ 遮断作用による血管拡張作用を有し、さらに抗酸化作用による心筋保護作用も併せ持つ<sup>9)</sup>。今回の調査で

Table 3 Profiles of patients who died

Etiology	Age	NYHA class	Beta blocker	Initial dose( mg/dl )	final dose( mg/dl )	Dose adjustment	Cause of death	Comments
DCM	3 yr	2	Car Met	Car( 0.04 Met( 0.3	0.25 ) 3.0 )	( 1 )Increased Car by 0.5 mg every 1 month ( 2 )Increased Met by 5 mg every 3-4 days, decreased Car by 0.5-1 mg	Ventricular dysfunction	Ventricular function deteriorated after 2.6 years of Car therapy. Car was changed to Met. The patient died 3 months later.
DCM	2 yr	4	Met	0.06	0.14	Increased by 0.01 mg/kg every month	Ventricular dysfunction	The patient was already terminal before the start of beta-blocker therapy.
RCM	6 mo	4	Pro	0.6	1.0	Increased from 3 mg to 5 mg for 1 week	Ventricular dysfunction	The patient died of deteriorating ventricular function associated with cardiac cachexia and repeated tachyarrhythmic episodes.
DCM	12 yr	3	Car	0.03	0.34	( 1 )Increased by 1 mg every week to 7 mg ( 2 )Increased by 1 mg every 2 weeks to 9 mg ( 3 )Increased by 3 mg after 16 weeks	Ventricular dysfunction	The patient was catecholamine-dependent after viral infection, and beta-blocker therapy was stopped. The patient died of progressive CHF after partial left ventriculotomy.

DCM: Idiopathic dilated cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy, Car: carvedilol, Met: metoprolol, Pro: propranolol

は経過中、薬剤変更のあった症例のうちカルベジロールからメトプロロールへ変更された3例はいずれも血圧低下が理由であった。逆にメトプロロールからカルベジロールへの変更に血管拡張作用を期待した例が含まれていた。カルベジロールは血管拡張作用による前負荷、後負荷の軽減が期待できる一方、血圧低下に留意する必要がある。

初期投与量はメトプロロールもカルベジロールも施設間のばらつきが大きかった。Shaddyら<sup>3)</sup>はメトプロロール0.2~0.4mg/kgで開始している。今回の調査対象施設では、より少量から開始しているのが2施設、同程度の量が3施設、より多い量が3施設であった。また、いずれの薬剤も使用経験の少ない施設でより少量から開始する傾向がみられた。

### 3. 有効性

β遮断薬療法の効果判定の指標には、胸部X線写真上のCTR、心エコーのLVFS/EFとLVDD、NYHA重症度分類、血中ANP、BNP濃度などがあり、低侵襲的で簡便に繰り返し行える検査が用いられていた。

今回のβ遮断薬療法の有効性の評価は特に基準を設けず担当医の総合的臨床判断に委ねられた。結果、60%で有効であると判断された。西川らの調査<sup>1)</sup>で有効例が29%であったことを考慮すると、小児科医が本療法に手応えを感じていることをうかがわせる。しかし本療法の治療経験の少ない施設が多く、コントロールスタディによる客観的評価が必須である。

### 4. 死亡症例

死亡4例のうち3例は特発性拡張型心筋症で、1例は拘束型心筋症であった。死亡原因はいずれも心室機能不全の増悪であった。使用されたβ遮断薬の種類や開始時の年齢に一定の傾向はなかったが、本療法開始時のNYHA重症度分類ではIV度が2例と、全体に比べて、重症例が多い印象であった。

### おわりに

本邦での小児の慢性心不全患者に対するβ遮断薬療法の多施設での調査はほとんどない。今回の調査は、β遮断薬療法が近年浸透しつつあり、使用経験のある小児科医が本療法の有効性に手応えを感じていること、しかし多くの施設でいまだ使用経験が少なく、その投与方法も手探りであることを物語っている。このような現状から、小児に対するβ遮断薬の基準となる投与方法の確立が望まれる。

本調査は現在の医療現場における実態調査であり、その有効性を論じるものではない。またそのデータは施設ごとの一括したものであり、症例ごとのデータではなかった。したがって本治療の有効性とその決定因子との関連(基礎疾患、開始時NYHA重症度分類、β遮断薬の種類、投薬方法、投薬期間、併用薬剤など)を検討することはできなかった。今後、ランダムイズド・コントロールスタディによる科学的な評価が小児においても必要である。

今回の調査の主旨は第10回関西小児心筋症研究会において報告した。

最後に、今回の調査にご協力いただいた以下の各施設の先生方に感謝いたします。

清水 達雄(生駒総合病院小児科), 佐野 哲也(大阪厚生年金病院小児科), 村上 洋介(大阪市立総合医療センター小児循環器内科), 中島 徹(大阪府立母子保健総合医療センター循環器科), 萱谷 太(同), 西岡 研哉(大津赤十字病院小児科), 大月 審一(岡山大学小児科), 寺口 正之(関西医科大学小児科), 池本裕実子(同), 荻野廣太郎(関西医科大学洛西ニュータウン病院小児科), 土井 拓(京都大学小児科), 浜岡 建城(京都府立医科大学小児疾患研究施設内科), 横山 達郎(近畿大学奈良病院小児科), 吉林 宗夫(同), 馬場 清(倉敷中央病院心臓センター小児科), 脇 研自(同), 横山 直樹(神戸大学小児科), 富田 安彦(神戸中央市民病院小児科), 越後 茂之(国立循環器病センター小児科), 長谷川 聡(同), 中川 雅生(滋賀医科大学小児科), 斎藤 彰博(静岡県立こども病院循環器科), 金 成海(同), 羽根田紀幸(鳥根医科大学小児科), 松島 正氣(社会保険中京病院小児循環器科), 鎌田 政博(社会保険広島市民病院小児循環器科), 瀬口 正史(聖隷浜松病院小児循環器科), 松村 正彦(天理よろづ相談所病院小児科), 松岡 儼(徳島市民病院小児科), 森 一博(徳島大学小児科), 片山 章(鳥取赤十字病院小児科), 辻 靖博(鳥取大学小児科), 奥野 昌彦(長浜赤十字病院小児科), 安田東始哲(名古屋大学小児科), 馬場 國蔵(西神戸医療センター小児科), 平海 良美(兵庫医科大学小児科), 槇野征一郎(兵庫県立尼崎病院心臓センター小児科), 坂 尚徳(同), 鄭 輝男(兵庫県立こども病院循環器科), 上村 茂(和歌山県立医科大学小児科), 武内 崇(同)  
(施設名アイウエオ順, 敬称略)

## 【参考文献】

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al: Report of the 1995 World Health Organization/Internal Society and Federation of Cardiology. Task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842
- 西川俊郎, 佐地 勉, 井埜利博, ほか: 小児期心筋症の全国調査結果. *日小循誌* 2000; 16: 223-229
- Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, et al: Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: A multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 269-274
- Burch M, Siddiqi SA, Celermajer DS, et al: Dilated cardiomyopathy in children: Determinants of outcome. *Br Heart J* 1994; 72: 246-250
- 衣川佳数, 中澤 誠, 門間和夫, ほか: 小児期発症の拡張型心筋症の自然歴. *日小循誌* 1992; 7: 504-509
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355
- Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al: Differential effects of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102: 546-551
- Eichhorn EJ, Bristow MR: Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 794-798