

Kalp yetersizliğinde beta-bloker tedavisinin transmitral ve pulmoner ven akımları ile spontan eko-kontrast düzeyi üzerine etkisi

Effects of beta-blockers on transmitral, pulmonary venous flows, and spontaneous echo-contrast grades in heart failure

Sait Mesut Doğan, Mustafa Aydın, Metin Gürsürer, Aydın Dursun, Fatih Çam, Tolga Onuk, Hediye Madak
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada sinüs ritmindeki kalp yetersizliği olan hastalarda metoprolol tedavisinin transmitral ve pulmoner ven akımları ile spontan eko-kontrast oluşumu üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya kalp yetersizliği bulunan 24 hasta (yaş ortalaması 55±8 yıl) dahil edildi. Hastalara 1 ay süre ile metoprolol süksinat, kontrollü salınım tableti, 12.5 mg'dan başlanarak hedef doz 50 mg olacak şekilde titre edilerek uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası trans-toraksik ekokardiyografi uygulandı. Transmitral ve pulmoner venöz akımları ile spontan eko kontrast düzeyi değerlendirildi.

Bulgular: Kalp hızı anlamlı oranda azalma gösterdi. Ejeksiyon fraksiyonunda istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmedi. Tedavi sonrası önce-si ile karşılaştırıldığında izovolumik gevşeme zamanında belirgin azalma saptandı, (108±27ms'ye karşı 98±22 ms, p<0.05), mitral E dalgası ve E/A oranında anlamlı artış vardı (67±12ms'ye karşı 74±14ms, p<0.05 ve 0.9 ± 0.2'ye karşın 1.1 ± 0.1, p<0.05, sırasıyla). Metoprolol tedavi-si sonrası pulmoner ven sistolik hızında anlamlı düzeyde artış izlendi 50±12 cm/sn'e karşın 56±13 cm/sn, (p<0.05). Spontan ekokontrast dü-zeyinde ise değişim izlenmedi.

Sonuç: Metoprolol tedavisi erken dönemde transmitral ve pulmoner ven akımlarında düzelleme sağlayabilir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 178-81*)

Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, transmitral akım, pulmoner venöz akım, spontan eko kontrast, metoprolol

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate effects of metoprolol treatment on transmitral, pulmonary venous flows and spontaneous echo contrast in patients with heart failure.

Methods: Twenty-four patients (mean age: 55±8 years) with heart failure were enrolled to the study. All were given metoprolol succinate with titrated target dose of 50 mg/d controlled release tablets for 1 month. Transmitral flow and pulmonary venous flow, systolic, diastolic and atrial reversal flow velocities were measured, and compared with the pretreatment values.

Results: Heart rate significantly decreased. No significant change was observed in ejection fraction. When the post treatment values were compared with the pretreatment values, it was detected that isovolumetric relaxation time significantly decreased (p<0.05), mitral E wave and E/A ratio were significantly increased (p<0.05 and p<0.05, respectively) after the treatment. A significant increase was observed in pulmonary vein systolic velocity after metoprolol treatment (p<0.05).

Conclusion: Metoprolol treatment can cause an improvement in transmitral and pulmonary venous flows. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 178-81*)

Key words: Heart failure, transmitral flow, pulmonary venous flow, spontaneous echo contrast, metoprolol

Giriş

Kronik kalp yetersizliği (KY) bulunan hastalarda mitral doluş akımlarının prognoz üzerinde önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (1,2,3). Pulmoner venöz akımlar normalde sistol ve diastolde gerçekleşen ileri akım ve atriyumun kasılması esnasında oluşan geri akımdan oluşmaktadır (4,5,6). Pulmoner venöz akımlar pulsatildir, ve sol atriyum basıncı, kompliyansı, kontraktilitesi, kalp ritmi ve sol ventrikül kompliyansından etkilenir (7,8,9). Beta-blokerler kronik kalp yetersizliği tedavisinde mortalite üzerine en etkili medikal ajanlardır (10). Kalp yetersizliğinde, metoprolol kullanımının yararlı etkileri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir

(11,12). Beta-blokerlerin, transmitral akımlara etkisi kısmen araştırılmış olmakla birlikte pulmoner ven akımları ve spontan eko-kontrast (SEK) üzerine etkisi yeterince araştırılmamıştır. Metoprolol süksinat kullanan KY hastalarında, transmitral ve pulmoner ven akımlarındaki değişimler ile SEK oluşumu üzerine etkilerini araştırma amacıyla bu çalışma planlandı.

Yöntemler

Hastaların klinik özellikleri

Çalışmaya metoprolol süksinat uygulanan 24 KY hastası ortalama yaş 55± 8 yıl (erkek/kadın 14/10) dahil edildi. Kalp yeter-

sizliği sebebi olarak 8 hastada geçirilmiş miyokard infarktüsü, 7 hastada kronik iskemik kalp hastalığı, 5 hastada dilate kardiyomyopati, 4 hastada sistemik arteryel hipertansiyon vardı. Toplam 6 hastada diyabetes mellitus, 4 hastada geçirilmiş baypas öyküsü vardı. On iki hasta New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflamasına göre sınıf II, 9 hasta sınıf III ve 3 hasta sınıf IV idi. Hastaların tümü anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), 13 tanesi diüretik ve 12 tanesi digoksin almaktaydılar.

Ekokardiyografik olarak saptanan aort kapak hastalığı, ileri mitral yetersizliği, sol dal bloğu ve atriyal fibrilasyon (AF) hastaları çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara 1 ay süre ile metoprolol süksinat, kontrollü salınım tableti, hedef doz 50 mg olacak şekilde titre edilerek uygulandı. Tüm hastalara tedavi öncesinde transtorasik ekokardiyografi (TTE) uygulandı ve metoprolol süksinat tedavisinin birinci ayında işlem tekrarlandı. Tedavi sonrası elde edilen değerler tedavi öncesi ile karşılaştırıldı. Çalışmanın yürütülebilmesi için hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm hastalar bilgilendirildi ve onayları alındı.

Ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik değerlendirme, Vingmed Vivid Five Doppler ekokardiyografik görüntüleme sistemi ile yapıldı. Hastalar sol yan yatar pozisyonda oldukları halde parasternal uzun aks ve apikal görüntülerden M-Mod ve 2 boyutlu ekokardiyografik parametreler elde edilerek yapıldı. M-Mod ölçümleri, Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerdiği kriterlere göre yapıldı (13). Tüm ölçümler ve kayıtlar normal solunum sırasında ve ekspirasyon sonunda yapıldı. Modifiye Simpson metodu kullanılarak, apikal 2 ve 4 boşluk pencerelerden endokardiyal kenarlar tespit edilerek sol ventrikül diyastol ve sistol sonu volümleri ölçülerek sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı (14). "Pulsed wave" (PW) ve "continuous wave" (CW) Doppler ultrasonik incelemede 2.5 MHz transdüser kullanıldı. Apikal 4 boşluk pencerede PW-Doppler ile diyastol esnasında örnek volümü mitral kapakçık uçlarına yerleştirilerek elde edilen diyastolik mitral akım trasesi elde edildi. Trasesden mitral erken doluş (E), geç doluş (A) zirve hızları, E/A oranı ve mitral E dalgası deselerasyon zamanı (EDZ) ölçüldü. İzovolümetrik relaksasyon zamanı (İVRZ), mitral ve aortik akımların eş zamanlı kayıtları ile aortik akımın sonundan mitral akımın başlangıcına kadar olan süre olarak belirlendi.

Sonuçta transmitral ve pulmoner venöz akımlar aracılığıyla tüm diyastolik süreç değerlendirildi. Buna göre anormal relaksasyon paterni (evre I: transmitral E:A oranı <1, EDZ >220 ms, PVs:PVD oranı >1, PVA < 35 cm/s), psödonormalizasyon paterni (evre II: E:A oranı 1 – 2 aralığında, EDZ, 150 - 220 ms aralığında, PVs:PVD oranı <1, PVA >35 cm/s), ve restriktif patern (evre III: E:A oranı >2, EDZ <150 ms, PVs:PVD oranı <1, PVA >35 cm/s) olarak tanımlandı.

Pulmoner ven akımları örnek volümün sağ üst pulmoner venin sol atriyum orifisinden 5-10 mm içeri yerleştirilerek elde edildi. Pulmoner ven akım trasesinden pulmoner ven sistolik (PVs), pulmoner ven diyastolik (PVD) ve pulmoner ven atriyal geri akım (PVA) hızları ölçüldü. Üç atımdan elde edilen değerlerin ortalaması alındı.

Sol atriyal spontan eko-kontrast tanısı ekran kazanç ayarı yapılarak sol atriyal kavite içinde dinamik sigara dumanına benzer görünüme dayanarak yapıldı. Spontan eko-kontrast ciddiyeti şu şekilde değerlendirildi, SEK yok; dinamik sigara dumanı görüntüsü yok, hafif SEK: minimal ya da seyrek dağılmış eko görüntüsü, orta SEK: Tüm kardiyak döngü boyunca yoğun olarak girdap şek-

linde dağılan hızlı hareketli eko görüntüsü, ciddi SEK: Yoğun eko dansitesi ve çok yavaş hareket eden girdap görüntüsü vermesi (15). Sol atriyal eko kontrast görüntüsü birbirinden bağımsız iki ekokardiyografi işlemcisi tarafından derecelendirildi.

İstatistik inceleme

Veriler ortalama±SD veya yüzde olarak verildi. Metoprolol tedavisi öncesi ve sonrasının karşılaştırılmasında "paired t" testi, SEK değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 8.0 istatistik programı (ABD) kullanıldı.

Bulgular

Hastaların tedavi öncesi klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası transmitral, pulmoner ven akımları ile SEK değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Metoprolol süksinat tedavisi sonrası ile öncesi karşılaştırıldığında kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncında istatistiksel anlamlı azalma vardı (80 ± 13 atım/dk'ya karşı 68 ± 9 atım/dk, p<0.01, 126 ± 22 mm Hg ya karşı 112 ± 28 mm Hg p <0.05 ve 84 ± 11 mm Hg ya karşı 72 ± 15 mm Hg p<0.05, sırasıyla) Sol ventrikül diyastol sonunda minimal azalma ve EF'de minimal artış vardı. Ancak bu düzelmeler istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi. Tedavi öncesi 12 hasta fonksiyonel kapasite III ve IV iken tedavi sonrası 8 hasta fonksiyonel kapasite II ve IV idi (p<0.01). Tedavi sonrası değerler, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında İVRZ istatistiksel anlamlı azalma saptandı, (108±27ms'ye karşı 98±22 ms, p<0.05) Mitral E dalgası ve E/A oranında anlamlı artış olmasına karşın (67±12 cm/s'ye karşı 74±14cm/s, p<0.05 ve 0.9 ± 0.2 ye karşın 1.1 ± 0.1, p<0.05, sırasıyla). mitral A dalgasında ve E dalgası deselerasyon zamanında anlamlı farklılık gözlenmedi. Metoprolol tedavisi sonrası tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında pulmoner ven sistolik akım hızında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi (50±12 cm/s'ye karşı 56±13 cm/s, p<0.05). Bununla birlikte pulmoner ven diyastolik akım hızlarında istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmedi. Tedavi öncesi ve sonrası SEK saptanan hasta sayısında ve derecesinde değişiklik gözlenmedi.

Tartışma

Kalp yetersizliği olan hastalarda Doppler ekokardiyografi ile saptanan transmitral ve pulmoner ven akımlarının normale göre daha bozuk olduğu bilinmektedir. Sol ventrikül giriş akımları ve pulmoner ven akımları sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının

Tablo 1. Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların klinik ve bazal ekokardiyografik bulguları

	KY (n=24)
Yaş (yıl)	55±8
Erkek / kadın	14 / 10
Vücut yüzey alanı (m2)	1.7±0.3
Sol atriyal çap (mm)	45 ± 5
Sol ventrikül diyastol sonu çap (mm)	62 ± 7
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	32 ± 7
Kullanılan ilaçlar	
ACEİ (n)	24
Diüretik (n)	13
Digoksin (n)	12
ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, KY: konjestif kalp yetersizliği	

değerlendirilmesinde değerli birer araçtır. Beta-blokerlerin KY'de kullanılmasının mortalite ve semptomlar üzerine olumlu etkileri yayınlanmıştır. Çalışmamızda metoprolol verilen KY olan hastalarda bir aylık tedavi sonrası transmitral ve pulmoner akımlar ile SEK düzeyindeki değişimleri araştırılmıştır. Pulmoner ven sistolik akımı, atriyal relaksasyon ve kalbin bazalinin hareketiyle ilişkilidir. Pulmoner ven diyastolik akımı, (mitral kapağın açılmasını takiben sol atriyum sol ventrikül arasındaki basınç farkının hızla azaldığı) sol ventriküle kanın hızlı geçişi ile ilişkilidir. Atriyal geri akım atriyal sistol esnasında gerçekleşen geri akımla meydana gelmektedir (16).

Kardiyak etkileri ele alındığında beta blokerler; kalp hızını azaltırlar, diyastolik dolum süresini uzatırlar, sol ventrikül sistolik disfonksiyonunda etkili rol alan sempatik aktivasyonu da azaltırlar. Bunların yanında negatif atriyal inotropik etkinin, potansiyel olarak zararlı etki yapabileceği de bilinmektedir (17).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunda pulmoner ven akımlarında da bozulmaların olduğu saptanmıştır (18). Andersson ve ark.nın (19) yapmış oldukları çalışmadakine benzer şekilde pulmoner ven diyastolik akımda belirgin düzelme bulamadık. Ancak aynı çalışmada saptanan sonucun aksine bu çalışmada pulmoner ven sistolik akımda belirgin artış gözledik. Belirgin semptomatik hastalarda metoprololun pulmoner ven akımlarına etkisinin de daha belirgin olabileceği düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada; pulmoner ven diyastolik akımının sol ventrikül fonksiyonundan doğrudan etkilendiği ifade edilmiştir (6). Diyastol esnasında sol atriyumun adeta bir pasaj görevi gördüğü bu nedenle sol ventrikül fonksiyonunun doğrudan pulmoner vene yansıdığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda Pvd akımında metoprolol tedavisi ile anlamlı düzelme olmadı. Bu sonuçtan metoprololun sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda sol atriyumun pasaj fonksiyonunun etkilenmediği sonucuna ulaşılabilir.

Poulsen ve ark. (20) miyokard infarktüsü geçiren hastalarda metoprolol tedavisinin sol ventrikül diyastolik doluş, pulmoner

venöz akımlar ve sistolik fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçları restriktif doluş paterni özellikleri göstermekteydi. Tedavi sonunda EDZ uzamış, E/A oranı azalmış, İVRZ ise uzamış olarak saptanmıştır. Erken dönemde EF değişmemiş, uzun dönemde ise iyileşme göstermiştir. Bu sonuçlar restriktif paternde düzelme olarak yorumlanmıştır. Diyastolik akımlardaki düzelme erken dönemde (3 ayda), sistolik fonksiyonlardaki iyileşme ise uzun dönemde ancak gerçekleşmiştir. Bizim elde ettiğimiz sonuçlarda diyastolik akım örnekleri restriktif paternden daha çok anormal relaksasyonu tanımlıyordu, 5 hastada psödonormalizasyon örneği, 5 hastada ise restriktif patern gözlenmekteydi. Tedavi sonrası restriktif patern örneği izlenen hastaların sayısında anlamlı oranda düzelme saptandı. Buna karşın psödonormalizasyon örneği izlenen hasta sayısında anlamlı düzelme izlemedik. Bizim sonuçlarımızda metoprolol tedavisi ile İVRZ zamanı azaldı, E dalgası, E/A oranı ve pulmoner venöz akım sistolik hızı artış gösterdi. E dalgası deselerasyon zamanı normal sınırlara yakın düzeyde idi. E dalgası A dalgasından sınırdan küçük olarak izlenmekteydi.

Kalp yetersizlikli hastalarda diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) gibi konvansiyonel ilaçlar ile optimal tedavi almakta iken, eklenen metoprolol tedavisi mortalite ve morbidite üzerinde faydalı etkiye bulunmaktadır (21,22). Bu etki hastaların semptomlarında ve fonksiyonel kapasitelerinde belirgin düzelme sağlamaktadır. Hafif-orta derecede KY olan hastalarda standart tedaviye beta-bloker ilave edilmesinin fonksiyonel kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (23). Benzer şekilde bizim hastalarımızda metoprolol tedavisi ile fonksiyonel kapasitede belirgin düzelme saptadık. Tedavi öncesi NYHA'ya göre fonksiyonel sınıflaması sınıf III ve IV olan hasta sayısı 12 (%50) iken tedavi sonrası bu sayı 8 (%33)'e düşmüştür.

Andersson ve ark. (19) yaptıkları çalışmada beta bloker verilen KY'li hastalarda 24. haftada ejeksiyon fraksiyonu %33'ten %41'e ulaşmıştır. Çalışmamızda metoprolol tedavisiyle sol vent-

Tablo 2. Metoprolol tedavisinden önce ve sonra elde edilen ekokardiyografi sonuçları

	Tedavi Öncesi (n=24)	Tedavi Sonrası (n=24)	P
Kalp hızı (atım/dk)	80 ± 13	68 ± 9	<0.01
Sistolik kan basıncı(mm Hg)	126 ± 22	112 ± 28	<0.05
Diyastolik kan basıncı(mm Hg)	84 ± 11	72 ± 15	<0.05
Fonksiyonel sınıflama (Sınıf III-IV)(%)	12(50)	8(33)	<0.01
EF (%)	32 ± 7	33 ± 9	NS
Izovolumik gevşeme zamanı (ms)	108±27	98±22	<0.05
Mitral E dalgası (cm/s)	67±12	74±14	<0.05
Mitral A dalgası (cm/s)	70±13	68±12	NS
Transmitral E/A oranı	0.96 ± 0.4	1.1 ± 0.1	<0.05
E-dalgası deselerasyon zamanı (EDZ)	160±38	168±36	NS
Psödonormalizasyon paterni a (%)	5 (20)	5 (20)	NS
Restriktif doluş paterni b (%)	5 (20)	3 (12)	<0.05
Pulmoner ven akımları			
Sistolik akım hızı (cm/s)	50±12	56±13	<0.05
Diyastolik akım hızı (cm/s)	44±14	43±12	NS
Atriyal geri akım hızı (cm/s)	28±9	29±10	NS
PVs/ Pvd	1.17±0.12	1.25±0.14	NS
Spontan eko-kontrast (n)	7	7	NS

A: geç transmitral pik hızı. E: erken transmitral pik hızı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu, Pva: atriyal geri akım hızı, Pvd: diyastolik akım hızı, Pvs: sistolik akım hızı
aPsödonormalizasyon paterni, E/A oranı 1 - 2 aralığında, E-dalgası deselerasyon zamanı, 150 - 220 ms aralığında, Pulmoner ven sistolik/diyastolik hızları oranı <1, pulmoner ven atriyal geri akım hızı >35 cm/s. b Restriktif doluş paterni; E/A >2 veya E- dalgası deselerasyon zamanı <140 ms olarak tanımlandı.

rikül ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı düzelme olmadı. Bu durum muhtemelen sürenin kısa olmasına bağlıydı. Bununla birlikte hastalarda belirgin semptomatik düzelme kaydedildi. Fonksiyonel kapasitesi III ve IV olan hastaların oranı tedavi sonrası %50'den %33'e geriledi. Bu sonuç doğrudan ejeksiyon fraksiyonundaki iyileşmeden bağımsız olarak hastalardaki sempatik aktivasyonun kırılması, kalp hızı ve kan basıncındaki azalma ile sağlanmış olabilir. Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlar metoprololun SEK üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisi olmadığı yönündedir.

Bu çalışmada metoprolol süksinat tedavisi ile görece kısa bir zaman periyodu olan çalışma zamanında sol ventrikül giriş akımları ve pulmoner ven sistolik hızında iyileşmeler izlenmiştir. Konunun daha fazla hasta sayısı ve daha uzun süre ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmanın sınırlılıkları

Çalışma süresi olarak 1 aylık süreç kısa bir süre olarak değerlendirilebilir. Bundan dolayı uzun döneme genellenemez. Sonuçları ileri düzeyde etkilediğinden atriyal fibrilasyonlu hastalar çalışmaya alınmamıştır, bu yüzden de bu hastalardaki durum bilinmemektedir. Çalışma plasebo kontrollü bir çalışma olarak planlanmamıştır. Ayrıca pulmoner ven akımlarının değerlendirilmesinde daha duyarlı sonuçların elde edilmesine olanak sağlayabilecek olan transözofajiyal ekokardiyografi kullanılmamıştır.

Sonuç

Çalışmamızda metoprolol süksinat tedavisi sonrası kalp yetersizlikli hastalarda mitral E dalgası, E/A oranı ve PVs değerinde anlamlı iyileşme, IVRT değerinde ise azalma izledik. Bu bulgu metoprololun kalp yetersizlikli hastalarda mitral ve pulmoner ven akımlarına faydalı etkide bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu değişim sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve sol atriyum basıncındaki azalma ile ilişkili olabilir, sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve kalp yetersizliği semptomları metoprolol tedavisinden olumlu olarak etkilenmektedir. Sonuç olarak metoprolol tedavisi erken dönemde ejeksiyon fraksiyonunda belirgin artış sağlansa da mitral ve pulmoner ven akımları üzerine iyileştirici etki sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, De Maria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:132-9.
2. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90:2772-9.
3. Pozzoli M, Capomolla S, Sanarico M, et al. Doppler evaluations of left ventricular diastolic filling and pulmonary wedge pressure provide similar prognostic information in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *Am Heart J* 1995;129:716-25.
4. Rajagopalan B, Friend JA, Stallard T, Lee GD. Blood flow in pulmonary veins: I. Studies in dog and man. *Cardiovasc Res* 1979;13:667-76.
5. Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:379-92.
6. Keren G, Sherez J, Megidish R, Levitt B, Laniado S. Pulmonary venous flow pattern--its relationship to cardiac dynamics. A pulsed Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1985;71:1105-12.
7. Keren G, Meisner JS, Sherez J, Yellin EL, Laniado S. Interrelationship of mid-diastolic mitral valve motion, pulmonary venous flow, and transmitral flow. *Circulation* 1986;74:36-44.
8. Keren G, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. Mitral annulus motion. Relation to pulmonary venous and transmitral flows in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1988;78:621-9.
9. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1017-26.
10. Bristow M. b-Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558-69.
11. Tangeman HJ, Patterson JH. Extended-release metoprolol succinate in chronic heart failure. *Ann Pharmacother* 2003 May;37:701-10.
12. Herlitz J, Wikstrand J, Denny M, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL on mortality and hospitalizations in patients with heart failure and history of hypertension. *J Card Fail* 2002;8:8-14.
13. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
14. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-64.
15. Daniel WG, Nellessen U, Schroder E, et al. Left atrial spontaneous contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1204-11.
16. Klein AL, Bailey AS, Cohen GI, et al. Effects of mitral stenosis on pulmonary venous flow as measured by Doppler transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1993;72:66-72.
17. Pollak A, Falk RH. Aggravation of postcardioversion atrial dysfunction by sotalol. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 665-71.
18. Keren G, Sherez J, Megidish R, Levitt B, Laniado S. Pulmonary venous flow pattern — its relationship to cardiac dynamics. *Circulation* 1979;13:667-76.
19. Andersson B, Svealv BG, Tang MS, Mobini R. Longitudinal myocardial contraction improves early during titration with metoprolol CR/XL in patients with heart failure *Heart* 2002 ;87:23-8.
20. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Effects of long-term adrenergic beta-blockade on left ventricular diastolic filling in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;138:710-20.
21. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
22. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-302.
23. Terzi S, Dayi SU, Akbulut T, et al. Assessment of the efficacy of bisoprolol administration by cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3: 313-8.