

ЛЕВОКАМЕРНА ФУНКЦИЯ И ДИСФУНКЦИЯ – КАКВО НОВО?

Новото е добре забравеното старо.
Д-р Сотир Марчев

София, 2007 г.

ЛЕВОКАМЕРНА ФУНКЦИЯ И ДИСФУНКЦИЯ – КАКВО НОВО?

Автор:

Д-р Сотир Марчев

Клиника по Кардиология, V МБАЛ

бул. Ген. Столетов 67 А

София 1233

e-mail: sotir@4xm.com

web: www.4xm.com

2007, София, България

Второ издание

Българска

Подготвена за печат от „Арбилис“ ООД

Издава се със съдействието на ТП „Берлин - Хемис АГ“

Всички права са запазени. Никаква част от това издание не може да бъде възпроизвеждана или разпространявана под каквато и да било форма или по какъвто и да било начин – електронен, механичен, фотокопирен, звукозаписен или друг, без изричното писмено съгласие на автора и издателя.

СЪДЪРЖАНИЕ

| | |
|--|---------|
| Простите неща са най-трудни за откриване | стр. 4 |
| Сърцето не променя външния си обем през сърдечния цикъл | стр. 6 |
| Двете сърдечни камери са изградени от един единствен мускулен сноп | стр. 8 |
| Електрическото активиране на сърцето е по хода на този мускулен сноп | стр. 13 |
| Механичното съкращение на сърцето е по хода на този мускулен сноп | стр. 14 |
| При терапията разменяме функционални възможности срещу години живот | стр. 18 |
| С какво да започнем – бета-блокери или ACE-инхибитори? | стр. 22 |
| Кой бета-блокери? | стр. 24 |
| Книгопис | стр. 26 |

Простите неща са най-трудни за откриване

Простите неща са най-трудни за откриване. Такова сложно нещо като рентгеновите лъчи, Ръонтген открива още през 1885 г. Такова сложно нещо като радиото Маркони изобретява още през 1897 г., осъществявайки първото радиопредаване. Такова сложно нещо, каквото е квантовата теория, Макс Планк разработва през 1900 г. А такова просто нещо, като чистачките на стъклата на колите е изобретено едва през 1903 г., независимо, че моторните превозни средства са били въведени много десетилетия преди това. Изобретяването на автомобилните чистачки се е оказало по-трудно от откриването на рентгеновите лъчи, от изобретяването на радиото, от разработването на квантовата теория, от откриването на радиоактивността, на алфа, бета и гама лъчите, от изобретяването на телевизионната антена!

Между другото, чистачките са открити от жена – от една американска домакиня, Мери Андерсон, майка на няколко деца, която през зимата на 1903 г. пътувала с влак от Алабама за Ню Йорк. Машинистът спирал много често, за да чисти предното стъкло от снега.

Мери Андерсон се замислила дали няма начин да пристигне по-рано и изобретила и патентовала автоматичните чистачки. Това е едно от големите изобретения, правени от жена.

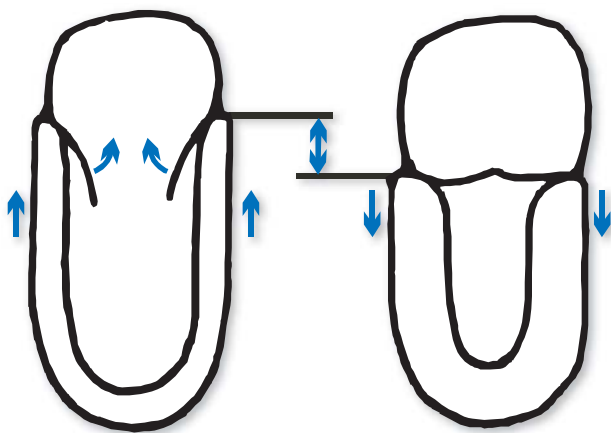
Съществуват легенди за полски музикант, който изобретил чистачките по аналогия с метронома, но Американското патентно ведомство е категорично – патентът е на Мери Андерсон.

Същото е и в кардиологията. Ние знаем от много отдавна много сложни неща за структурата, биохимията, молекулите и рецепторите в сърцето. Но други простички неща за сърдечната структура и функция научаваме едва сега. В следващите глави ще се спра на такива „прости“ неща за сърцето.

Сърцето не променя външния си обем през сърдечния цикъл

Едно просто нещо, което разбираме едва днес, е, че сърцето не променя външния си обем през сърдечния цикъл. През систолата камерите намаляват обема си, изхвърляйки кръв, но предсърдията се пълнят. През камерната контракция кухината на камерите намалява, но стените им задебеляват. Така външният обем на цялото сърце, камери и предсърдия, кухини и стени остава удивително постоянен (2). Систолният обем на цялото сърце се различава с не повече от 10 - 15% от диастолния. В това прозира мъдростта на природата – така сърцето изразходва цялата си енергия само, за да движи кръвта, не и за да придвижва съседните на сърцето структури (бял гроб, гръдна стена, медуастиnum). Затова ехографистът трябва да съди за кинетиката на сърдечните стени по движенията на ендокарда (колкото и трудно той да се визуализира), а не по движенията на ясно видимия перикард, който може изобщо да не се придвижи през целия сърдечен цикъл.

В този постоянен външен обем на цялото сърце основното движение, което се наблюдава, е придвижването на равнината на атриовентрикуларните клапи. Тази равнина слиза надолу към върха по време на систолата със затворени клапи, което води до изтласкване на кръвта от камерите. През диастолата тази равнина се връща нагоре с отворени клапи, при което кръвта, която е била в предсърдията, се оказва в камерите. Така равнината на атриовентрикуларните клапи работи като буталото в помпата за детско колело (46).



Фиг. 1. Схема на помпената функция на сърцето, илюстрираща постоянния общ сърдечен обем, движението на базата към и от върха и реципрочните обеми на камерата и предсърдието.

Всъщност, новото е добре забравеното старо. Още Леонардо да Винчи е описал това движение напред – назад на равнината на атриовентрикуларните клапи в запуските си, писани огледално (46).

Двете сърдечни камери са изградени от един единствен мускулен сноп

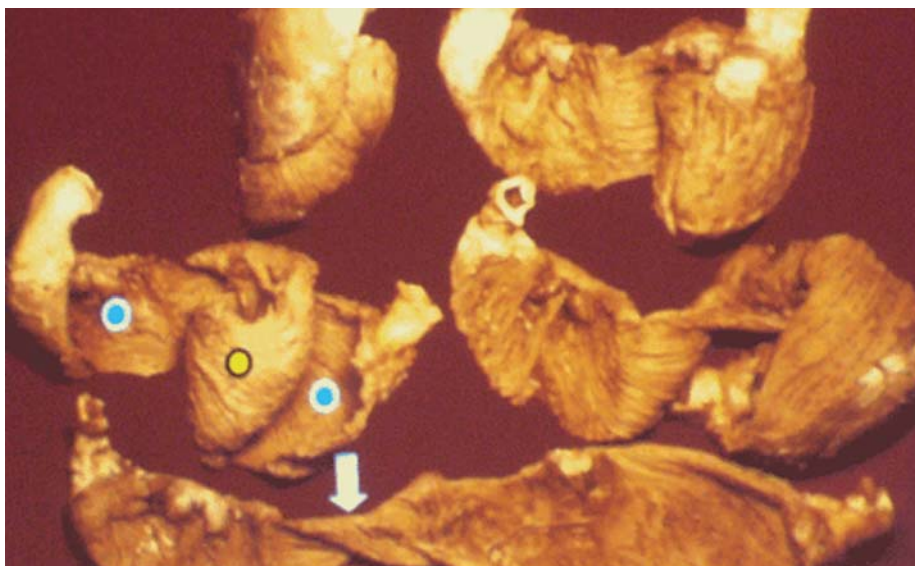
Друго просто нещо, което разбираме напоследък, е открито от испанския анатом г-р Франциско Торент Гуасп (40-44). Правейки дисекции на сърца, предварително обработени химично и термично, само с ръкавици, без да използва ножици, той установява, че двете сърдечни камери са изградени от усукването на една единствена мускулна лента.



Фиг. 2. г-р Франциско Торент – Гуасп (1932 – 27.02.2005)

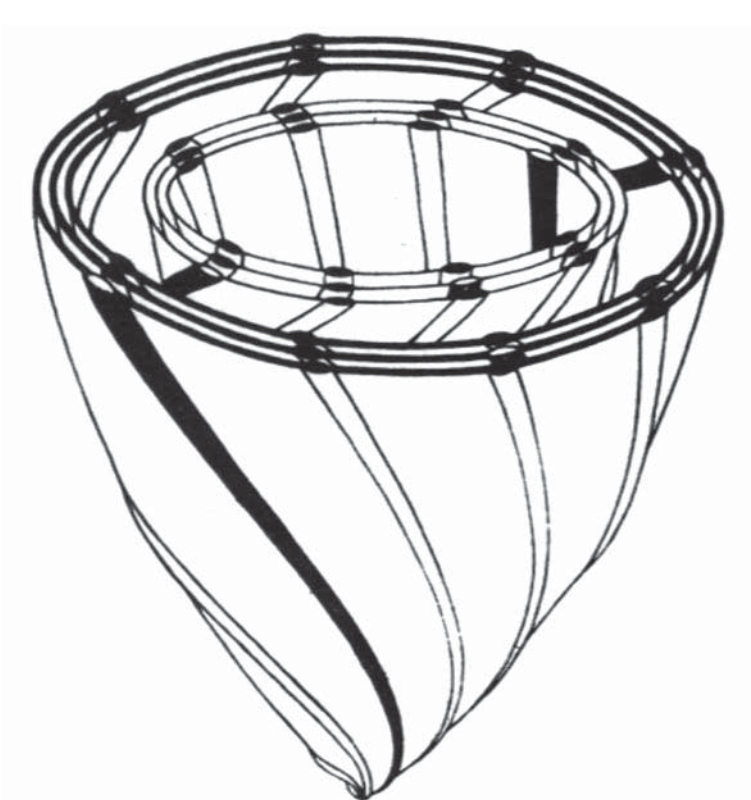
Първо, сравнително лесно се отделят предсърдията от камерите. А двете камери се оказват изградени от една лента, която има първо една хоризонтална бримка, започваща от дясната камера и преминаваща в свободната стена на лявата камера.

Така тази начална хоризонтална бримка обвива устията на двете атриовентрикуларни клапи – трикуспидалната и митралната. След което тази една единствена мускулна лента се спуска спирално към сърдечния връх, изграждайки лявата половина на междукамерния септум. На сърдечния връх този единствен мускулен сноп се усуква, потъва в дълбочина, образува *vortex cordis* (водовъртежа на сърцето) и тръгва нагоре по дясната половина на междукамерната преграда като възходящ сегмент. И низходящият сегмент, и възходящият сегмент имат спирален ход, като тези две спирали са обратни една на друга. Низходящият сегмент е по-външно разположен и има по-хоризонтален ход (особено когато камерата се съкрати), а възходящият сегмент е по-вътрешно разположен и има по-вертикален ход.



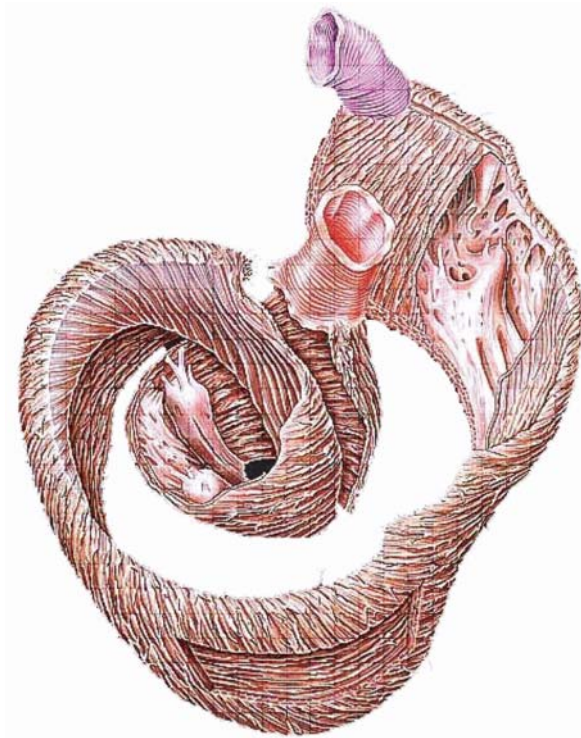
Фиг. 3. Разгъване на двете камери в една мускулна лента от белодробната артерия до аортата.

И тук новото е добре забравеното старо. Още гревните анатоми през 1669 г. описват, че сърцето се състои от мускулни влакна, които изграждат външен спирален слой. Тези влакна през vortex cordis преминават във вътрешен мускулен слой и описват обратната спирала (1, 22, 23).



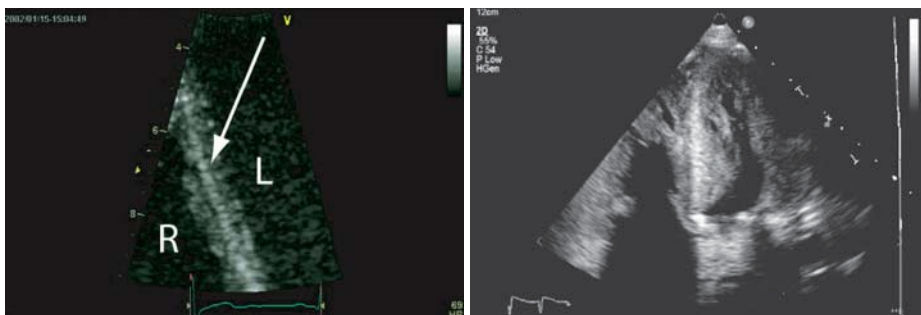
Фиг. 4. Сърдечната стена се състои от спирални мускулни пластове под ъгъл един спрямо друг, които на върха на сърцето чрез vortex cordis преминават един в друг.

Тоест сърцето, аналогично на молекулата на ДНК, на актина и миозина, също има спирална структура.



Фиг. 5. Спиралната структура на мускулния сноп, изграждащ двете камери, от белодробната артерия до аортата.

Междукамерният септум се състои от два слоя – низходящ сегмент откъм лявата камера и възходящ сегмент откъм дясната камера. Границата между тези два сегмента се вижда ехокардиографски като надлъжна ехогенна ярка ивица, преминаваща надлъжно по септума, като го разделя на лява и дясна половина. При някои пациенти с хипертрофична кардиомиопатия хипертрофията засяга само лявата половина на септума (вляво от ярката ехогенна ивица), при други – само дясната, а при трети – и двете половини. При някои септални инфаркти некротизира само едната половина на септума, което говори, че низходящият и възходящият сегмент се кръвоснабдяват от различни септални клонове на коронарните артерии.



Фиг. 6. През средата на септума преминава ехогенна ивица, която го разделя на лява и дясна страна.

Вероятно, добрият изход на сърдечните операции, например парциална вентрикулоектомия, зависи и от максимално възможното съхраняване на миокардната структура и последователност (1, 20).

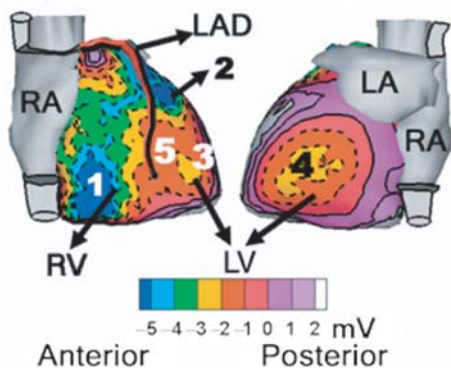
Възниква въпросът: защо сърцето е изградено от един единствен спиралноусукан мускулен сноп? Отговорът се крие в еволюцията. При най-просто устроените живи организми сърцето е един задебелен пулсиращ кръвоносен съд. В хода на еволюцията този пулсиращ кръвоносен съд се усуква спирално и изгражда по-сложно устроеното сърце при по-висшите организми. Тъй като онтогенезата повтаря филогенезата, през ембрионалното ни развитие се повтаря този ход – един съд се усуква спирално и изгражда сърцето ни (7).

Електрическото активиране на сърцето е по хода на този мускулен сноп

*Природата не е толкова сложна, колкото са учените.
д-р Франциско Торент Гуасп*

Следващото просто нещо, което разбираме напоследък, е, че електрическото активиране на сърцето върви по хода на този единствен, спирално усукан мускулен сноп. Във всички учебници по електрокардиография е описан реда на електрическо активиране на миокарда (3). Почти никои от нас не помни този ред, защото до скоро не познавахме логиката в него. Сега вече разбираме, че електрическото активиране е от началото на този сноп и върви по него към края му.

Epicardial potentials



Фиг. 7. Ред на активиране на миокарда – означен е с цифри: 1 – свободна стена на дясна камера, 2 – свободна стена на лява камера, 3 – низходящ сноп, 4 – зона над върха, 5 – възходящ сноп.

Nature Medicine 2004; 10:422-428

Механичното съкращение на сърцето е по хода на този мускулен сноп

Трябва да правим всичко максимално просто, но не повече.

Алберт Айнщайн

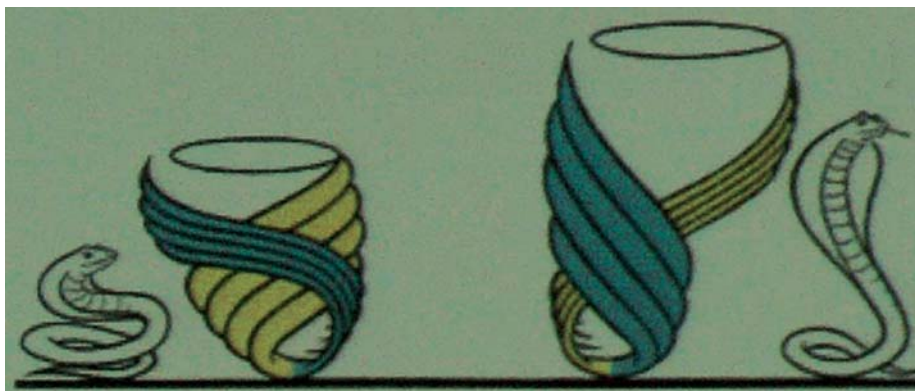
Следващото просто нещо, което разбираме сега, е, че механичното съкращение на сърцето също протича по хода на тази единствена усукана мускулна лента. И това е естествено, защото механичното съкращение се причинява от електрическото възбуждане (12). Първо се съкращава хоризонталната бримка около атриовентрикуларните клапи и това подпомага тяхното затваряне. След това се съкращава низходящият сегмент. Понеже той върви спирално от основата към върха, неговата контракция води до усукване на лявата камера – сърдечната база се ротира в едната посока, а върхът – в обратната.

Ако трябва да изстискаме една мокра кърпа, ние можем да я стиснем напречно – ще изстискаме някакво количество вода от нея. Можем да я стиснем надлъжно – същия резултат. Но най-добре ще я изстискаме, ако я усучем.

Така е и със сърцето – то има надлъжна и напречна контракция, но също така при съкращение се усуква. Това усукване е добре видимо в хода на сърдечните операции на открито при биещо сърце.

Това съкращение на низходящия сегмент протича през фазата на изоволуметрична контракция и през първата половина на систолата. То, усуквайки лявата камера, я скъсява и приближава равнината на атриовентрикуларните клапи към върха. Това води до повишение на налягането на кръвта в лявата камера и до нейното изтласкване в аортата (25, 26).

През втората половина на систолата и през изоволуметричната релаксация се съкращава възходящият сегмент на единствения мускулен сноп. Понеже той е със спирален ход от върха на сърцето към основата му, съкращавайки се, той разсуква лявата камера и така я удължава (равнината на атриовентрикуларните клапи се отдалечава от върха). Ще повторя – чрез съкращение се постига удължаване (така както навитата на спирала змия може чрез съкращение на мускулите си да се изправи и скочи към пляката си). Това води до понижение на налягането на кръвта в лявата камера от максимално в средата на систолата до леко отрицателно в края на изоволуметричната релаксация. Когато след това в началото на диастолата се отворят атриовентрикуларните клапи, кръвта от предсърдията бързо навлиза през отворените клапи в камерите, тъй като налягането в камерите е вече леко отрицателно. По този механизъм съкращението на възходящия сегмент подготвя камерите за последващото диастолно пълнене (19). Ние с Вас винаги сме знаели, че

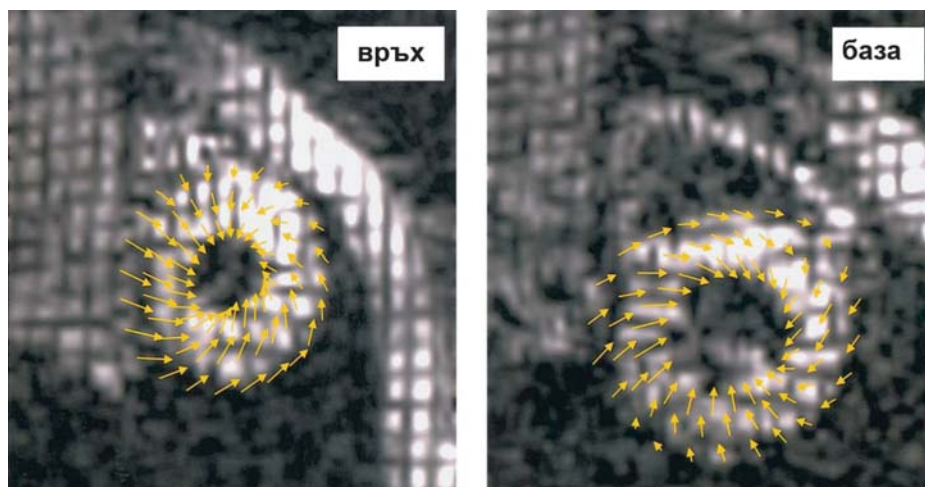


Фиг. 8. Удължаване на камерата чрез мускулна контракция. Възходящият сегмент (в синьо) съкращавайки се, удължава камерата.

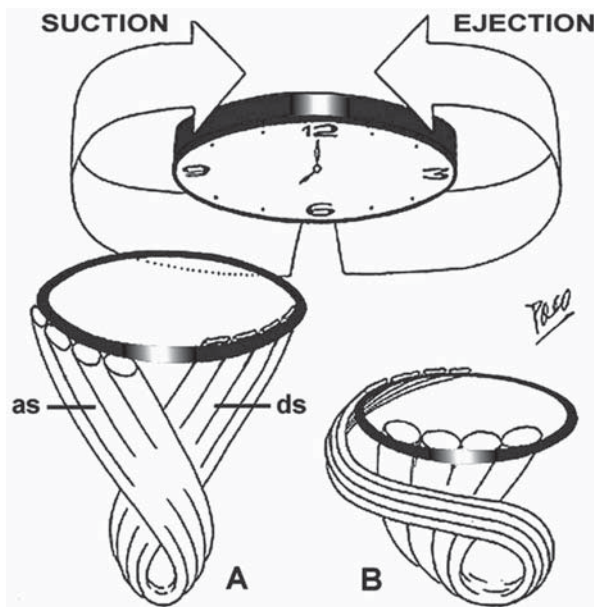
диастолата не е пасивен, а активен процес, изискващ кислород и аденозинтрифосфат. Сега вече знаем и точно коя част от сърдечния мускул е отговорна за това.

Възниква въпросът: щом през време на сърдечния цикъл лявата камера се усуква и разсуква, защо не виждаме това по време на ехокардиография? Отговорите са два. Първо, както още Вирхов е казал, човек вижда това, което знае. Когато знаем за тази ротация на лявата камера, ние я виждаме по време на ехокардиографското изследване – визуализира се как върхът се ротира в едната посока, а базата – в обратната.

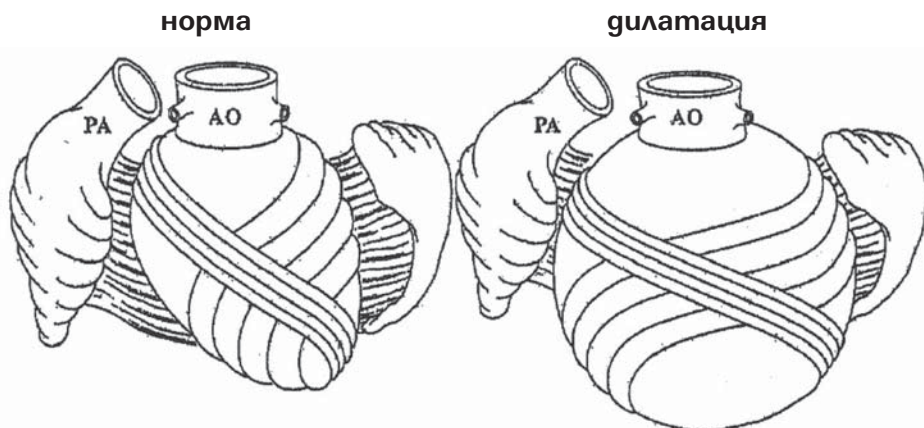
Втората причина да не се забелязва лесно тази ротация, е, че тя не е голяма – тя е около 8–10 градуса. При някои болести, например при аортна стеноза, ротацията нараства – например до 15 градуса (37). При други процеси – например при диастолна дисфункция тази ротация е отслабена (23).



Фиг. 9. Ротация на сърдечния връх обратно на часовниковата стрелка и на базата по часовниковата стрелка (гледани откъм върха) в здрав човек по време на контракцията на лявата камера. Регистрацията е с ядрено – магнитен резонанс (MR tissue tagging) (8,29)



Фиг. 10. Съкращението на десцендентния сегмент (ds) води до скъсяване на камерата по дългата ос и до нейното усукване. Съкращението на асцендентния сегмент (as) води до удължаване на камерата по дългата ос и до нейното разсукване.



Фиг. 11. При левокамерна дилатация ъгълът между низходящия и възходящия сегмент се променя и това влошава камерната функция.

При терапията разменяме функционални възможности срещу години живот

В дивата природа няма изявена сърдечна недостатъчност. Ако едно диво тревопасно животно развие клиника на сърдечна недостатъчност, то бива изядено от хищниците. А ако е хищник – остава без храна или бива изядено от по-големите от него хищници. Така в дивата природа животните са живи докато нямат сърдечна недостатъчност или маскират напълно началните ѝ прояви. Една от съществените функции на симпатико – адреналната система и на ренин – ангиотензин – алдостероновата система (РААС) е да маскират началните прояви на сърдечната недостатъчност чрез компенсаторни механизми. Например активирането на симпатикуса води до по-мощно сърдечно съкращение. Активирането на РААС води до задръжка на течности, което увеличава обема на циркулиращата кръв и сърдечното пълнене и по механизма на Франк – Старлинг увеличава ударния обем на сърцето.



Фиг. 12. В дивата природа няма изявена сърдечна недостатъчност.

Но тези компенсаторни механизми, които са загължителни за оцеляването в дивата природа, имат и неблагоприятни странични ефекти. Например, симпатиковото активиране повишава риска от внезапна сърдечна смърт, но в дивата природа рискът от внезапна смърт е нищожен спрямо риска животното да бъде изядено. Загръжката на течности от активирането на РААС в късните стадии на сърдечната недостатъчност води до белодробен и периферни отоци, но в дивата природа животните никога не достигат до късните стадии на сърдечната недостатъчност – те биват изядени още при първите изяви симптоми.

В условията на съвременното човешко общество фармакологичното блокиране на РААС блокира компенсаторните механизми на началната сърдечна недостатъчност. По този начин подобрява крайните терминални стадии на сърдечната недостатъчност и удължава живота (36). Днес, в нашето съвремие фармакологичното блокиране на симпатикоадреналната система намалява функционалните възможности на пациентите, но значимо намалява и риска от внезапна сърдечна смърт.

Защото бета-блокери разменят функционални възможности срещу намален риск от внезапна смърт. Прилагат се само при пациенти, които имат какво да разменят – тоест се назначават само при стабилизирани болни. Ако болният е декомпенсиран с белодробен оток – не можем да лекуваме с бета-блокери.

Защото ние не целим подобряване на функционалния клас при започването на бета-блокери, затова не се ориентираме за нужната доза по самочувствието на пациента.

Целта ни е да постигнем дозите, които в големите проучвания ефикасно са намалявали смъртността. Например за небиволол оптималната доза е 10 мг (две таблетки дневно).

Има данни, че първоначалното влошаване на пациента при употреба на небиволол е по-малко отколкото при употреба на други бета-блокери.

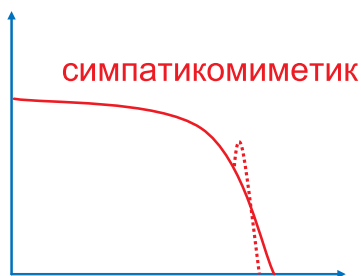
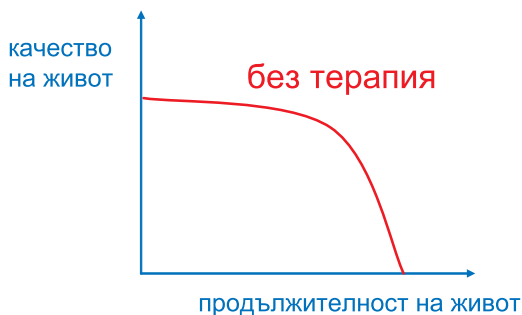
Защо в миналото са смятали, че бета-блокери са противопоказани при сърдечна недостатъчност? Защото не са знаели рецептата, как да бъдат понесени от пациентите със сърдечна недостатъчност. А тя е „започни с ниска доза и я увеличавай бавно“. По такъв начин се достига до дози на бета – блокера при сърдечна недостатъчност, които не биха могли да бъдат понесени от пациента, ако се започне веднага с тях. При небиволол стартовата доза е 1,25 мг (тоест четвърт таблетка) и тя се увеличава през 1-2 седмици.

| Бета – блокер | Стартова доза (mg) | Стъпала (mg/дневно) | Таргетна доза (mg/дневно) |
|---------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|
| Бизопролол | 1,25 | 2,5; 3,75; 5; 7,5; 10 | 10 |
| Метопролол сукцинат | 12,5 / 25 | 25; 50; 100; 200 | 200 |
| Карведилол | 3,125 | 6,25; 12,5; 25; 50 | 50 |
| Небиволол | 1,25 | 2,5; 5; 10 | 10 |

Таблица 1. Титриране на бета-блокери при сърдечна недостатъчност според актуалните европейски препоръки (28). Небиволол е с най-малко стъпала до достигане на таргетната доза.

Ако при поредното покачване на дозата на бета-блокера, пациентът се влоши, връщаме на предната доза, която се е понасяла и оставаме там. Тоест оптималната доза бета-блокери е непосредствено под дозата, която причинява влошаване. Защото ние разменяме функционалния клас на болния срещу намалена смъртност.

Симпатикомиметиците (допамин, агреналин и др.) имат обратния ефект – те водят до временно подобрене на пациента, но това води до скъсяване на продължителността на живота (39). Затова ги прилагаме, само когато през временното подобрене, причинено от тях, смятаме да направим нещо, което принципно ще промени ситуацията – например реваскуларизация, деинтоксикация и др.



Фиг. 13. Започването на бета-блоккер при сърдечна недостатъчност води до начално влошаване, но удължава скъсената продължителност на живота. Включването на симпатикомиметик има обратен ефект (36).

С какво да започнем – бета-блоккер или АСЕ-инхибитор?

Всички настоящи официални препоръки съветват лечението на сърдечната недостатъчност да се започне с АСЕ-инхибитор, дори при безсимптомна левокамерна дисфункция. Проучването CIBIS III (47) обаче, постави това под въпрос. В това проучване започването на лечението на сърдечната недостатъчност с бета-блоккер се оказа толкова ефикасно, колкото и стартирането с АСЕ-инхибитор. Логиката за този емпиричен факт е, че бета-блоккерите намаляват основно внезапната сърдечна смърт, докато АСЕ-инхибиторите намаляват главно помпената слабост. В началото на сърдечната недостатъчност рискът от внезапна смърт е релативно по-голям, а в по-късните стадии на болестта нараства вероятността за помпена слабост. Затова започването на терапията на сърдечната недостатъчност с бета-блоккер има своите основания.

С кое ще се започне първо, има значение за крайното дозиране. Медикаментът, който първо се назначи, е възможно да достигне до оптималната си доза, докато дозата на втория е вероятно да бъде ограничена от вече постигнатото понижение на артериалното налягане.

Започването с бета-блокери е уместно при пациенти с висока сърдечна честота, чести тахиаритмии, тежко влошена бъбречна функция и при слабо активиране на ренин-ангиотензиновата система (тоест при нужда от ниски дози диуретици). Стартирането с АСЕ-инхибитор е уместно при болни със значимо активиране на ренин-ангиотензиновата система (тоест при нужда от големи дози диуретици), нормална или леко увредена бъбречна функция, бавен пулс и липса на тежки аритмии.

Кой бета-блокер?

Понятието „бета-блокер“ е обобщаващо, подобно на понятието „превозно средство“. И колелото, и влакът са превозни средства, но за това, за което използваме колелото, не можем да използваме влака и обратно. Аналогично, различните бета-блокери се използват за различни цели и се различават в повлияването на сърдечната недостатъчност (например бучиндолол (6) не намалява смъртността).

За лечение на сърдечна недостатъчност се използват 4 бета-блокера: карведилол (5, 9-11,16), бизопролол (38, 45), метопролол сукцинат (13, 14, 17) и небиволол (15, 28). Когато пред нас имаме конкретен пациент, ние не можем да му дадем и четирите бета-блокера едновременно, а трябва да изберем един от тях.

Няма данни някой от тези четири бета-блокера да намалява смъртността при сърдечна недостатъчност повече от останалите. Всеки бета-блокер е желателно да се изписва при тази група пациенти, сред която е бил изпитан в проучванията, на базата на които е разрешен за употреба при сърдечна недостатъчност.

И четирите бета-блокера са изпитани при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, но най-голям опит при болни в IV^{та} функционален клас има с карведилол. Затова при тях предпочитаме него. Карведилол е ефикасен и при болни със сърдечна недостатъчност с изявени ритъмни нарушения.

В другата крайност е бизопролол. В проучването CIBIS III (47) той е започван като първи медикамент още преди АСЕ-инхибитора и затова е подходящ при пациенти с начална сърдечна недостатъчност.

Съвременната кардиология има голям опит с метопролол след миокарден инфаркт и при останалите форми на ИБС. Затова метопролол се предпочита при болни със сърдечна недостатъчност и активна ИБС, например при персистиращи стенокардни болки.

Небиволол в проучването SENIORS (15) е проследен при пациенти в напреднала възраст (≥ 70 год.) и при тях той се предпочита. Поради това, че небиволол стимулира отделянето на азотен окис в съдовата стена (4) и има вазодилататорни свойства, е подходящ при болни със сърдечна недостатъчност и периферни съдови проблеми. Небиволол е предпочитаният бета-блокер при пациенти със съпътстваща еректилна дисфункция (пак поради повишаване нивото на азотния окис), както и при пациенти с придружаващ захарен диабет.

При пациенти с диастолна дисфункция и запазена систолна функция предполагаме, че повечето бета-блокери ще са от клинична полза, но единствено небиволол е проучен и разрешен за употреба при болни със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Останалите три бета-блокера (бизопролол, карведилол и метопролол) са проучвани при сърдечна недостатъчност с понижена фракция на изтласкване.

Небиволол е подходящ при пациенти със сърдечна недостатъчност, развила се на базата на неоптимально лекувана артериална хипертония. Поради вазодилататорните си свойства, при артериална хипертония той намалява повече централното аортно налягане (налягането в проксималната аорта) отколкото бета-блокерите без вазодилататорен ефект. Небиволол дилатира бъбречните артерии и повишава бъбречния кръвоток.

В проучването SENIORS ползата от добавянето на небиволол за лечение на сърдечната недостатъчност е толкова по-голяма, колкото изходната бъбречна функция е по-лоша.

Затова днес, при комбинация от бъбречна и сърдечна недостатъчност се предпочита небиволол.

КНИГОПИС

1. Марчев С., Ал. Чирков, Вл. Овчаров Лявата камера – хармония между структура и функция. *Българска кардиология* 2005, 11:292 – 296
2. Марчев С. Въведение в тъканния доплер. *Българска кардиология* 2003 бр. 4 стр. 50 – 56
3. Марчев С. Как се разчита електрокардиограма. трето издание, Издателство „4xM“, София, 2001 г.
4. Марчев С., Ил. Томов. Лечение с нитрати. *Quintessence Interna* 1993, бр. 4 стр. 13 – 18.
5. Australia / New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet*. 1997;349:375–380.
6. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1659 –1667.
7. Buckberg G. Architecture must document functional evidence to explain the living rhythm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:202–9.
8. Carroll JD, Hess OM. Assessment of normal and abnormal cardiac function. p. 491 – 507 in Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Braunwald`s Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 7th edition. Elsevier Saunders 2005
9. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362: 14 – 21.
10. 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 – 2806.
11. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet*. 2001; 357:1385 –1390.
12. Editorial. The myocardial band: fiction or fact? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27:181 – 182.
13. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353:2001 – 2007.
14. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, et al. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23:943 – 950.

15. Flather MD, Shibata MC, Conns AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly persons with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215 – 25
16. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghide M. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1534 – 1541.
17. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al, for the MERIT-HF Study Group. 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). *JAMA.* 2000; 283:1295 – 1302.
18. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation.* 1995; 92:1499 – 1506.
19. LeWinter MM, Osol G. Normal physiology of the cardiovascular system. p. 87-112 in Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (ed.) *Hurst's The HEART.* 11th edition. McGraw-Hill 2004
20. Lunkenheimer PP, Redmann K, Anderson RH. The architecture of the ventricular mass and its functional implications for organ-preserving surgery. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2005; 27: 183 – 190
21. MacCallum J B. On the histology and histogenesis of the heart muscle cell. *Anat Anz* 1897; 13:609 – 620.
22. MacCallum J B. On the musculature architecture and growth of the ventricles of the heart. In: *Contributions to the Science of Medicine. Dedicated to W H Welch.* Baltimore 1900; p 307 – 335.
23. Mandinov L, Eberli F, Seiler C et al. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 45:813-825.
24. Mani V. Novel methods in imaging myocardial microarchitecture and mechanics. The 78th annual Scientific Meeting of Japan Society of Ultrasound in Medicine. Tokyo 20-22 May 2005. *Japanese Journal of Medical Ultrasonics* 2005; 32:S172
25. Mani V. The apical twist in health and disease: Beyond the descent of the base. The 78th annual Scientific Meeting of Japan Society of Ultrasound in Medicine. Tokyo 20-22 May 2005. *Japanese Journal of Medical Ultrasonics* 2005; 32:S173
26. McMurray J, Kober L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:525 – 530.
27. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei CL. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24:1678 – 1687.
28. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al. ESC Guidelines: Executive summary of the guidelines on diagnosis and treatment of acute heart failure. *European Heart Journal* 2005; 26:384 – 416.
29. Notomi Y, Setser RM, Shiota T, et al. Assessment of Left Ventricular Torsional Deformation by Doppler Tissue Imaging. Validation Study With Tagged Magnetic Resonance Imaging. *Circulation.* 2005;111:1141 – 1147.
30. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1225–1231.
31. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334: 1349 – 1355.
32. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344:1651 – 1658.

33. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344:1651 – 1658.
34. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE Trial: Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation.* 1996; 94:2793 – 2799.
35. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 362:7 – 13.
36. Rainer Dietz, *European Heart Journal.* 2004; 6:H43-H48
37. Stuber M, Scheidegger M.B, Fischer S.E., et al. Alterations in the Local Myocardial Motion Pattern in Patients Suffering From Pressure Overload Due to Aortic Stenosis. *Circulation.* 1999; 100:361 – 368.
38. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999; 353:9 – 13.
39. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet.* 1990; 336:1 – 6.
40. Torrent Guasp F (ed). *Estructura y mecanica del corazon.* Ediciones, 1987.
41. Torrent Guasp F. *Anatomia funcional del corazon.* Paz Montalvo: Madrid. 1957
42. Torrent Guasp F. *The electrical circulation.* Torrent Guasp: Denia, 1970.
43. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno A, Komeda M, Cox J, Flotats A, Ballester-Rodes M, Carreras-Costas F. Systolic ventricular filling. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(3):376–86.
44. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komeda M, Carreras Costa F, Flotats A, Cosin-Aguillar J, Wen H. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:191 – 201.
45. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al, for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 1993; 342:1441 – 1446.
46. Wandt B. Long-axis contraction of the ventricles: A modern approach, but described already by Leonardo da Vinci. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 699 – 706.
47. Willenheimer R, van Velhuisen D, Silke B, et al. On behalf of the CIBIS III investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS III). *Circulation* 2005; 112:2416 – 35