

# Sistolik Kalp Yetersizliği Tedavisi

Ahmet OKTAY

VKV Amerikan Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Sistolik kalp yetersizliğinin (KY) ideal tedavisi altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Ancak değişik nedenlerden dolayı, özelliklede başlangıçta bu durum mümkün olmayabilir. İskemik kalp hastalığı ve kardiyomyopati gibi bazı durumlarda, ventrikül kasında oluşmuş harabiyet geri dönüşümsüz olabilir ve mevcut tedavi yöntemlerinden hiçbiri altta yatan kas zafiyetini geri döndüremeyebilir. Bazen da majör kalp cerrahisi gibi, tedavi için mutlak gerekli radikal bir yaklaşım, KY düzeltilmeden güvenli bir şekilde icra edilemez.

KY tedavisinin ana prensipleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:<sup>1</sup>

- Altta yatan hastalığın düzeltilmesi veya daha iyi bir düzeye getirilmesi
- KY'ni kolaylaştıran veya olumsuz yönde etkileyen faktörlerin ortadan kaldırılması
- uygunsuz fazla kiloları azaltarak ve fiziksel aktiviteyi kısıtlayarak kalp üzerine binen yükün azaltılması
- KY durumunun farmakolojik tedavi ile düzeltilmesi (özellikle de KY'de oluşan nöroendokrin ve renal yanıtların istenmeyen sonuçlarının geriye döndürülmesi).

KY tedavisinin iki ana amacı semptomları ortadan kaldırmak ve prognozu iyi yönde değiştirmektir.<sup>1</sup>

## Altta Yatan Nedenin Düzeltilmesi Veya Daha İyi Bir Düzeye Getirilmesi

KY, hipertiroidi veya hipertansiyon gibi bir nedene bağlıysa düzeltmeye yönelik bir tedavi hemen uygulanabilir. Önemli kalp kapak hastalığı veya konjenital kalp hastalığında cerrahi tedavi genellikle gereklidir; ancak cerrahi yaklaşımın hasta medikal tedaviyle en uygun duruma getirilene kadar ertelenmesi daha akılcı olabilir.

İskemik kalp hastalığında, KY nedeni genellikle devam eden iskemiden ziyade geçirilmiş miyokard infarktüsüdür. Koroner revaskülarizasyonun da infarktüse uğramış dokuya pek bir katkısı olmayacağı düşünülürse, bazı özel durumlar hariç revaskülarizasyon işlemlerinin KY tedavisindeki yeri oldukça tartışmalıdır.<sup>1</sup>

## KY'ni Arttıran veya Kolaylaştıran Faktörlerin Kontrolü

KY, sıklıkla altta yatan kalp hastalığının üzerine eklenen bazı faktörler ile alevlenir veya daha kötü bir aşamaya gelir.<sup>1-3</sup> Bunlar arasında aşağıdakiler sayılabilir:

- aritmiler
- infeksiyonlar
- pulmoner emboli
- anemi
- aşırı sodyum alımı
- aşırı egzersiz
- renal yetmezlik
- bazı ilaçlar (özellikle nonsteroid anti-inflamatuvarlar)

Kötü yönde etki yapan faktörlerin tanınması ve tespitinin KY tedavisinde büyük önemi vardır. Zira tabloya eklenmiş bu faktörlerin düzeltilmesi, sıklıkla semptomların da ortadan kalkmasına yol açar.

## Egzersiz

İstirahat kalbin yükünü azaltır; venöz basınçta düşmeye yol açarken pulmoner konjesyonu da geriletir. Renal kan akımında göreceli bir artışa imkan verirken, sıklıkla diürezi de kolaylaştırır. Ancak yatak istirahati, venöz tromboz ve pulmoner emboli gelişmesi olasılığını artırır. Bu nedenle özellikle hastanede yatan ve mobilitesi kısıtlı KY hastalarına venöz tromboemboli profilaksisi uygulanması gereklidir. Bu amaçla kullanılan en yaygın uygulama, profilaktik dozda subkütan heparin verilmesidir.

Fiziksel aktivitenin kısıtlanma derecesi KY'nin derecesine bağlıdır. Ağır pulmoner konjesyon veya periferik ödem varlığında, bir süre tam yatak istirahati gerekli olabilir. Bu dönemde hasta en rahat oturur veya yarı oturur pozisyonadadır. Tam yatak istirahati nadiren birkaç günden daha fazla gerekli olur. Daha sonra alınan tedavi yanıtına da bağlı olarak, aktivitenin tedricen artırılması desteklenmelidir.

Daha hafif derecelerde KY olan hastalarda, düzenli egzersizler teşvik edilmelidir. Düzenli yapılan egzersizin vagal tonusu artırırken, sempatik tonusu azaltarak otonomik kontrolü iyileştirdiği, kas gücü, vazodilatör

kapasite ve endotelial fonksiyonu iyi yönde etkilediği ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Düzenli egzersiz programlarıyla fiziksel kondisyonun artırılması, olağan tedaviyle karşılaştırıldığında mortaliteyi ve hastaneye yatışları azaltmakta ve egzersiz toleransı ve hayat kalitesini arttırmaktadır.<sup>4-8</sup> Egzersiz çok yorucu olmamalı, düzenli yapılacak yürüyüş veya yüzme gibi aerobik aktiviteler önerilmelidir. Başlangıç için tipik önermeler haftada birkaç kez 20 ila 30 dakikalık yürüyüşler şeklinde olabilir. KY hastalarının hareket kısıtlılığında katkısı olan iskelet kaslarındaki kondisyon bozukluğu, bu sayede geri döndürülebilir. Aşırı egzersiz ve izometrik egzersizden uzak durulması uygundur.

## Su ve Tuz Tutulumunun Tedavisi

Su ve tuz tutulumu, KY hastalarında kalp debisindeki düşmeye nöroendokrin yanıtın bir parçasıdır.<sup>1</sup> Bu durum semptomların ortaya çıkmasına önemli katkıda bulunur. Bu nedendir ki tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi, semptomatik KY tedavisinde önemli rol oynarlar.

Tuzdan fakir diyetler KY'ni olumlu yönde etkiler. Ancak güçlü diüretik ilaçların varlığı, çoğunlukla aşırı bir tuz kısıtlamasını gereksiz hale getirmiştir. Bununla beraber bir miktar kısıtlama yapılması arzu edilir, zira KY'nin iyi kontrol edilememesinin sık karşılaşılan nedenlerinden birisi de hastanın tuz alımını yeterince azaltmamasıdır. Tüm hastalara yemeklerine tuz ekmemeleri ve bariz tuzlu gıdalardan uzak durmaları kuvvetle öğütlenmelidir. Hastalar sık tüketilen gıdaların tuz kapsamı hakkında aydınlatılmalıdır.<sup>2</sup> Bazen katı bir tuz kısıtlaması gerekli hale gelebilir. Su kısıtlaması nadiren gerekli olur, ancak dilüsyonel hiponatremi varlığında günlük sıvı alımını 1 litre ile sınırlamak yararlı olabilir. Bu hastalar konvansiyonel tedaviye yanıtız kalmaları ve düşük serum sodyum konsantrasyonları ile dikkat çekerler.

## Farmakolojik Tedavi

KY'nde ilaç tedavisinin iki ana amacı vardır. Bunlar semptomların iyileştirilmesi ve prognuzun düzeltilmesidir.<sup>1</sup> Bazı ilaçlar yalnızca semptomları iyileştirirken, diğerleri hem semptomları hem de prognozu düzeltirler (Tablo I).

## Diüretikler

Diüretikler, konjesyon belirti ve bulguları olan KY hastalarında önerilirler.<sup>1-3</sup> Bu ilaçlar, KY hastalarında pulmoner ve sistemik venöz konjesyona bağlı belirti ve bulguların gerilemesini sağlarlar.<sup>9</sup>

Kıvrım (*loop*) diüretikleri: furosemid, bumetanid, torsemid

Bu ilaçlar (furosemid hariç, ülkemizde pazarlanmıyor) proksimal ve distal tübüllerle birlikte Henle kulbunun çıkan kısmından su ve sodyum geri emilimini engeller. Önemli miktarlarda sodyum ve klor atılımıyla birlikte belirgin bir diüzeze yol açarlar. Oral yolla verildiklerinde etki yaklaşık 1 saatte başlar ve 6-8 saat kadar devam eder. İntravenöz verildiklerinde ise etki hemen ortaya çıkar. Genel olarak orta veya ağır derecede KY'nde kıvrım diüretiklerine gereksinim duyulur. Dozlar hastanın durumuna göre ayarlanmalı ve yakın klinik takip yapılmalıdır.

## Tiyazid grubu diüretikler

Hidroklorotiyazid, klortalidon, metolazon ve bir non-tiyazid sulfonamid olan indapamid bu başlık altında ele alınır. Metolazon ülkemizde pazarlanmazken, indapamid hariç diğerlerinin de kombine olmayan tek başına preparatları mevcut değildir. Bu ilaçların etkinlikleri ve etki süreleri farklılıklar gösterir. Hidroklorotiyazid için etki süresi 6-12 saat iken, klortalidonda etki 24-72 saat devam eder. Değişik etki yerleri olabilir de, asıl etkilerini distal kıvrımlı tübülden sodyum geri emilimini bozarak yaparlar.

Bu diüretikler kıvrım diüretiklerinden daha az etkili olmakla beraber daha belirgin hipokalemi nedenidirler. Birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACEI)/anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)/aldosteron antagonistleri kullanıldığında potasyum replasman tedavisi genellikle gerekmez. Ancak diüretik tedavi sırasında potasyum, sodyum ve kreatinin düzeyleri izlenmelidir.

Bu ilaçlar bazen hiperglisemi ve hiperürisemiye neden olurlar. Bu durum diyabetin ve klinik gutun ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir. Ara sıra görülen istenmeyen etkiler arasında agranülositoz, trombositopeni, bulantı,

**Tablo 1:** Kalp yetersizliğinde farmakolojik tedavi

İlaç	Semptomlarda iyileşme	Prognozda iyileşme
Diüretikler		
Kıvrım diüretikleri ve tiyazidler	+	-
Spironolakton	+	+
Eplerenon	+	+
Renin-anjiyotensin sistemi		
ACE inhibitörleri	+	+
Anjiyotensin II reseptör blokerleri	+	+
İnotroplar		
Digoksin	+	-
Dobutamin	+	-/↓
Beta-blokerler	+	+

karında rahatsızlık hissi, impotans ve cilt döküntüleri sayılabilir.

### Tiyazid ve kıvrım diüretici kombinasyonları

Refrakter ödemi olan hastalarda tiyazid ve kıvrım diüretiklerini kombine kullanmak faydalıdır. Bazen aşırı bir diürez yanıtı ve buna eşlik edebilecek intravasküler volüm azalması, ağır hipokalemi ve renal fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkabilir. Bu nedenle kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda yakın izlem şarttır.

Kronik KY'nde kullanılan diüretik dozları Tablo II'de verilmiştir.

### Potasyum tutucu diüretikler

Bu grup içinde iki ayrı sınıf ilaç vardır.

1. Aldosteron antagonistleri: Spironolakton ve eplerenon bu sınıfın temsilcileridir. Potasyum tutucu etkiyle beraber zayıf diüretik etkileri vardır.
2. Amilorid ve triamteren: Bu ilaçlar distal tübülüste sodyum-potasyum değişimini engellerler. Zayıf bir diüretik etkiye sahiptirler.

Potasyum tutucu diüretikler tek başlarına kullanıldıklarında konjesyon semptomlarını kontrol etmekte genellikle yetersizdirler. Semptomatik açıdan KY'nde asıl kullanım alanları, potasyum kayıplarını önlemek açısından bir kıvrım diüretici veya tiyazid diüretikle kombine edilmeleridir. Ancak ACEI/ARB kullanımının KY tedavisin de rutin hale gelmesiyle, bu ihtiyaç oldukça azalmıştır.

### Aldosteron antagonistleri

Yakın zamanlara kadar, ACEI alanlarda teorik olarak anjiyotensin değiştirici enzim inhibisyonunun aldosteron düzeylerini de baskılayacağı ve spirolaktonun fazla ek bir yarar getiremeyeceği varsayıldı. Ancak KY'nde ACEI rağmen aldosteron düzeyleri yüksek kalabilmektedir. Spirolaktonun ağır KY de(NYHA sınıf III-IV)(EF

<%35)<sup>10</sup>; eplerenonun ise orta şiddette KY de (NYHA sınıf II) (EF <%35) standart tedaviye eklendikleri vakit mortalitede %25-30 kadar bir azalma sağladıkları gösterilmiştir.<sup>11</sup> Ayrıca eplerenonun miyokard infarktüsünü takiben EF<%40 ve KY olan veya diyabeti olan hastalarda mortalitede %15 kadar bir azalmayı sağladığı belirlenmiştir.<sup>12</sup>

Bu nedenle, kontrindikasyon veya intolerabilite bulunmadığı sürece, EF<%35 ve orta veya ağır derecede KY (NYHA sınıf II-IV) hastalarında, hiperkalemi ve önemli renal yetmezlik söz konusu değilse, standart tedaviye düşük doz bir aldosteron antagonistinin eklenmesi önerilmelidir.<sup>1-3</sup> Hiperkalemi, özellikle renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda potansiyel bir komplikasyondur. ACEI tedavinin üzerine aldosteron antagonistleri eklenen özellikle dikkatli olmak gereklidir. Spironolaktonun sık görülen ve can sıkıcı bir yan etkisi de ilacı kullanan erkeklerin takriben %10 kadarında jinekomasti veya meme ağrısına yol açmasıdır. Bu yan etki eplerenonda söz konusu değildir ve erkek hastalar için daha uygun bir seçenek olabilir.

### Renin-Anjiyotensin Sistemi Inhibitörleri<sup>1-3</sup>

KY'nde ortaya çıkan nörohumoral değişiklikler uzun vadede çoğunlukla olumsuzdurlar ve KY klinik sendromunun kötüye gitmesine yol açarlar. Renin-anjiyotensin sistemi bu açıdan özellikle önem arz eder. İki tür farmakolojik ajan renin-anjiyotensin sistemini engellemek için kullanılabilir.

ACEI'leri, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü inhibe ederler. ARB'leri, anjiyotensin II'nin vazokonstriktör ve diğer etkilerini bloke ederler. Her ne kadar ACEI ve ARB'ler benzer etkilere sahiplerse de, eşdeğer ve birbirlerinin tam yerine geçebilir değildirler. ACEI'leri, anjiyotensin II'nin oluşumunu tamamen engellemezler; zira bunu oluşturan ACE'den bağımsız başka yollar da mevcuttur. Bu açıdan ARB'lerin teorik

**Tablo 2:** Kalp yetersizliğinde önerilen oral diüretik dozları (ESC 20082 kılavuzundan yararlanılmıştır.)

Diüretikler	Başlangıç dozu (mg)		Günlük idame dozu (mg)	
<b>Kıvrım diüretikleri*</b>				
Furosemid	20-40		40-240	
Bumetanid	0.5-1.0		1-5	
Torasemid	5-10		10-20	
<b>Tiyazidler**</b>				
Bendroflumetiyazid	2.5		2.5-10	
Hidroklorotiyazid	25		12.5-100	
Metolazon	2.5		2.5-10	
İndapamid	2.5		2.5-5	
<b>Potasyum tutucu diüretikler***</b>				
	+ACEI/ARB	-ACEI/ARB	+ACEI/ARB	-ACEI/ARB
Spironolakton/eplerenon	12.5-25	50	50	100-200
Amilorid	2.5	5	20	40
Triamteren	25	50	100	200

\*Sıvı dengesi durumuna / vücut ağırlığına göre dozun ayarlanması gerekir; aşırı dozlar renal bozukluk ve ototoksisiteye yol açabilir.

\*\*Kıvrım diüretikleri ile birlikte kullanım dışında, eGFR<30mL/dak ise tiyazidleri kullanmayınız.

\*\*\*Aldosteron antagonistleri daima diğer potasyum tutucu diüretiklere tercih edilmelidir.

olarak ACEI'lerinden daha mükemmel bir anjiyotensin II blokajı yapması beklenir. Ancak ACEI'lerinin etkileri anjiyotensin II oluşumunun engellenmesi ile sınırlı değildir. ACEI'leri ayrıca bradikininin yıkımını da azaltırlar. Bradikinin vazodilatör etkilere sahiptir ve belki de ACEI bağı yararlı etkilerin bir kısmından sorumlu olabilir. ARB'lerin bradikinin düzeylerini artırıcı bir etkileri söz konusu değildir.

### Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI)<sup>1-3</sup>

ACEI'leri, KY hastalarında hem semptomların tedavisinde, hem de prognozu iyileştirmek için indikedir. ACEI'lerinin semptomatik iyileşme sağladığı genel kabul görmüş bir husustur. Ancak daha da önemlisi, çok sayıda iyi kontrol edilmiş klinik çalışmada ACEI'lerinin prognozu olumlu yönde etkilediği ortaya konmuştur.<sup>13-16</sup> Belirlenmiş bu yararların ışığında, ACEI'leri kontrindikasyonu olmayan semptomatik KY hastalarına ve semptomlardan bağımsız olarak EF<%40 tüm hastalara verilmelidir.<sup>2</sup>

Miyokard infarktüsünü izleyen dönemde, ACEI'leri özellikle yararlıdır. Yalnızca KY'nin tedavisi için değil, ventrikülün zaman içinde şeklinin değişmesinin (*adverse remodeling*) önlenmesinde de olumlu katkıları vardır. Pek çok çalışmada çeşitli hasta gruplarında ACEI'lerinin infarktüs sonrası dönemde sağ kalım süresini uzattığı gösterilmiştir.<sup>17</sup> Prognozdeki bu iyileşme, klinik KY kanıtları bulunan hastalar kadar asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olanlar (EF<%40) için de geçerlidir.<sup>2</sup>

ACEI'leri, mitral veya aort yetmezliğine bağlı olarak genişlemiş sol ventrikül zemininde ortaya çıkan KY'nin tedavisi için de oldukça yararlıdır. Öte yandan ağır mitral veya aort stenozu olgularında faydasız, hatta kontrendike olabilirler.<sup>1</sup>

ACEI'leri genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Ancak tedavi sırasında hipotansiyon, renal fonksiyonlarda bozulma ve öksürük gibi bazı sorunlarla karşılaşılabilir. İlaç başlamadan önce anjiyoödem hikayesi, bilateral renal arter stenozu, serum potasyumunun >5.0 mmol/L, serum kreatininin >2.5 mg/dL ve ağır aort stenozu bulunması kontrindikasyonlar olarak kabul edilir. Tedavi başladıktan 1 hafta sonra renal fonksiyonlar ve serum elektrolitleri kontrol edilmelidir. Bu kontroller 1, 3, 6 ay sonra tekrar yapılır ve 6 ayda bir tekrarlanır.

**Hipotansiyon:** KY hastalarının bir kısmında zaten düşük kan basıncı bulunması bu ilaçların kullanımını kısıtlayabilir. Semptomatik hipotansif etki (örn. baş dönmesi), özellikle başlangıçta daha belirgindir ve zamanla azalma eğilimindedir. Hipotansiyon problemini azaltmak için ACEI'lerinin başlangıç dozunu düşük tutmak ve diüretik dozlarını azaltmak (hatta 1 - 2 gün doz atlamak) yararlı olur. Ayrıca, tedavideki ARB/beta-bloker/aldosteron antagonist dışındaki tüm hipotansif ilaçların dozlarının azaltılması veya kesilmesi düşünülebilir. Asemptomatik hipotansiyon için müdahaleci olmak gerekli değildir.

**Renal fonksiyon bozukluğu:** ACEI'leri başladıktan sonra üre ve kreatininde bir miktar yükselme beklenen bir durumdur; çok hızlı ve belirgin olmadıkça klinik önem taşımaz. Tedavideki diğer nefrotoksik ajanların, özellikle de NSAID'lerin varlığı sorgulanmalıdır. Gerek duyulursa ACEI dozu azaltılabilir veya ilaç kesilebilir. Kreatininde başlangıç düzeyine göre %50'ye kadar artış veya mutlak değer olarak kreatininin 3.0 mg/dL'ye kadar yükselmesi kabul edilebilir sınırlardır. Kreatinin düzeyi 3.0 - 3.5 mg/dL arasına yükselirse ACEI dozu yarıya indirilmeli, 3.5 mg/dL'nin üzerinde ise ilaç kesilmeli ve kan değerleri yakın izleme alınmalıdır.

**Tablo 3:** Kalp yetersizliğinde sık kullanılan ilaçların önerilen dozları (ESC 20082 ve ACC/AHA 20093 kılavuzlarından yararlanılmıştır.)

	Başlangıç dozu (mg)		Hedeflenen doz (mg)	
<b>ACEI</b>				
Kaptopril	6.25	t.i.d.	50-100	t.i.d.
Enalapril	2.5	b.i.d.	10-20	b.i.d.
Lizinopril	2.5-5.0	o.d.	20-35	o.d.
Ramipril	2.5	o.d.	5	b.i.d.
Trandolapril	0.5	o.d.	4	o.d.
Perindopril	2.5	o.d.	10-20	o.d.
<b>ARB</b>				
Kandesartan	4-8	o.d.	32	o.d.
Valsartan	40	b.i.d.	160	b.i.d.
<b>Aldosteron antagonistleri</b>				
Eplerenon	25	o.d.	50	o.d.
Spironolakton	25	o.d.	25-50	o.d.
<b>Beta-blokerler</b>				
Bisoprolol	1.25	o.d.	10	o.d.
Karvedilol	3.125	b.i.d.	25-50	b.i.d.
Metoprolol süksinat	12.5-25	o.d.	200	o.d.
Nebivolol	1.25	o.d.	10	o.d.

o.d.: günde bir kez; b.i.d.: günde iki kez; t.i.d.: günde üç kez.

**Hiperkalemi:** Hiperkalemi yapabilecek diğer ajanlar (örn. potasyum preparatları ve amilorid gibi potasyum tutucu diüretikler) sorgulanmalı ve kesilmelidir. Serum potasyum düzeyi 5.5 mmol/L üzerine çıkarsa ACEI dozu yarıya inilmeli ve kan değerleri yakın izleme alınmalıdır. Serum potasyum düzeyinin 6.0 mmol/L üzerine çıktığı durumlarda ACEI derhal kesilmeli ve kan değerleri yakından takip edilmelidir.

**Öksürük:** Sıkıntı verici kuru bir öksürük, ACEI tedavisi alan hastaların %10'una kadar ulaşan bir oranda görülür. Bunun KY'ne bağlı veya primer akciğer hastalığı ile ilgili semptomlarla karışmamasına özen gösterilmelidir. Öksürük ortaya çıkması durumunda yapılması gereken ACEI'nü bir ARB ile değiştirmektir.

Yukarıda bahsedilen sorunların varlığı dışında, tedavi-deki amaç ACEI'lerini kanıta dayalı hedef dozlarda veya maksimal tolere edilebilen dozlarda hastaya vermektir (Tablo III). Doz titrasyonu başlangıçtan genellikle 2-4 hafta sonra yapılabilir. Renal fonksiyonlarda önemli bozulma ve hiperkalemi varlığında doz artımı düşünülmemelidir. Doz artırımından 1 hafta sonra renal fonksiyonların ve serum elektrolitlerinin kontrolü uygun olur. Yatan hastalarda veya yakından izlenen seçilmiş olgular-da doz yukarı titrasyonu daha hızlı gerçekleştirilebilir.

### Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)<sup>1-3</sup>

ARB'lerin kullanılması, KY hastalarında renin-anjiyotensin sisteminin inhibe edilmesi için ikinci bir seçeneği temsil eder. Prognostik yarar açısından ACEI'lere ait kanıtlar ARB'lere göre çok daha güçlüdür. Bu nedenle bu iki grup ilaç birbirinin eşdeğeri olarak düşünülmemelidir. KY tedavisinde ARB'ler, ACEI tedavisine toleransı olmayan, özellikle de öksürük nedeniyle ACEI kullanan hastalarda ikinci seçenek olarak kabul görürler.

ACEI'lerine toleransı olmayan hastalarda, ARB'lerin prognozu olumlu yönde etkilediğine ait kanıtlar vardır.<sup>18,19</sup> Mevcut ACEI tedavisinin üzerine ARB eklenmesinin semptomların azaltılması, hayat kalitesinin düzeltilmesi, KY'ne bağlı hastaneye yatırımların ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin azaltılmasında mütevazı katkılarının olduğu gösterilmiştir.<sup>20,21</sup> Bu nedenle, kontrindikasyon ve intolerans olmadığı sürece, EF<%40 KY hastaları optimal ACEI ve beta-bloker tedaviye rağmen semptomatik kalıyorlarsa (aldosteron antagonisti tedaviye eklenmemişse), tedaviye ARB ilavesi önerilir.<sup>2,3</sup>

ARB'ler, ACEI'lerine benzer insidansta renal fonksiyonlarda bozulma, hiperkalemi ve semptomatik hipotansiyona yol açarlar. Öksürüğe ise neden olmazlar. Anjiyoödem hariç ACEI'leri ile kontrindikasyonları aynıdır. Benzer şekilde sadece yeterli renal fonksiyonu olan, serum potasyumu normal sınırlardaki hastalarda kullanılmalıdır. Serum elektrolitlerinin ve renal fonksiyonların seri monitorizasyonu elzemdir; bu husus ARB'lerin ACEI'ler ile birlikte kullanılmasıyla daha da önem kazanır.

ARB tedavisinde de başlangıçta renal fonksiyonlara ve serum elektrolitlerine bakmak, düşük dozlarla tedaviye başlamak (Tablo III), 1 hafta sonra kan değerlerini kontrol

etmek, 2 - 4 haftalık aralarla yukarı doz titrasyonu yapmak, tedavide kanıta dayalı hedef dozları amaçlamak (Tablo III), doz artırımlarından 1 ve 4 hafta sonra yeniden renal fonksiyonları ve serum elektrolitlerini değerlendirmek, idame dozuna ulaştıktan sonra laboratuvar testlerini 1, 3, ve 6 aylarda ve her 6 ayda bir tekrarlamak standart tavsiyelerdir.<sup>2</sup>

### Beta-Blokerler<sup>1-3</sup>

Sempatik sistemin KY'nde aktive olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Sempatik aktivasyon başlangıçta yararlı bir adaptasyon mekanizması gibi görünse de, uzun dönemde miyokard disfonksiyonunun ilerlemesinde olumsuz bir rol oynar. Aşırı sempatik uyarılma birkaç yıldan KY'nin progresyonuna olumsuz katkıda bulunabilir. Bunlar arasında enerji gereksiniminde artış, miyokard hipertrofisi ve aritmiler sayılabilir.

Yüzeysel bir bakışla beta-blokerler KY tedavisinde uygun-suzmuş gibi düşünülebilir. Ancak çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmaların verileri beta-blokerlerin yararlarını ortaya koymuştur.<sup>22-26</sup> Beta-blokerler mortaliteyi %30'lar düzeyinde aşağı çekerler. Mortalitedeki azalma temelde ani ölümlerdeki azalmayla bağlantılıdır. Ventrikül fonksiyonlarında iyileşmeye yol açmaları diğer bir olumlu katkıdır. Ayrıca beta-blokerlerin semptomları geriletliği ve hastaneye yatışları azalttığı da gösterilmiştir. Beta-blokerlerin yararları NYHA sınıf II ve III hastalar dışında sınıf IV hastalarda<sup>25,26</sup>, ayrıca yaşlı hasta (>70 yıl) popülasyonunda da saptanmıştır.<sup>27</sup> İki beta-blokeri kafa kafa karşılaştıran bir çalışmada, karvedilol kısa etki süreli metoprolole göre hayatta kalmayı sağlama açısından daha başarılı bulunmuştur.<sup>28</sup> Genel olarak KY'nin derecesi ne kadar fazla, hastanın prognozu ne kadar kötüyse, beta- blokerden gelecek fayda da o kadar belirgindir.

Semptomatik KY olan, EF<%40 tüm hastalarda (NYHA sınıf II-IV), kontrindikasyon veya intolerans yoksa beta-bloker tedavi verilmelidir. Ayrıca miyokard infarktüsü sonrası asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalarda da beta-blokerler indikedir.<sup>2</sup>

Beta-bloker tedavide hasta seçimi, diğer bir anlatımla hangi hastaya ve ne zaman verileceği son derecede önemlidir. Beta-blokerler yeni ortaya çıkmış veya kronik KY'nin alevlenmesi ile başvuran hastalarda uygun değildir. Beta-blokerler başlanmadan önce bu hastaların diüretikler ve ACEI'leri ile stabilize edilmeleri gereklidir. Beta-bloker başlanacak hastaların optimal dozlarda ARB ve/veya ACEI (ve indikasyon varsa aldosteron antagonisti) alıyor olmaları gereklidir. Kontrindikasyonlar; astım(KOAH kontrindikasyon değildir), 2. veya 3. derece kalp blokları ve sinus bradikardisidir (<50/dak). Bradikardi (<60/dak) ve hipotansiyon (sistolik kan basıncı <100 mm Hg) göreceli kontrindikasyonlardır ve ilaç başlarken dikkatli bir izlemi gerekli kılarlar.

Beta-bloker tedavi klinik çalışmalardaki deneyimler göz önüne alınarak çok düşük dozlarda başlanır (Tablo III). Daha sonra ilaç dozları yakın klinik gözlem altında, 2-4 haftada bir yukarı doğru titre edilir. Kötüleşen KY, semptomatik hipotansiyon (örn. baş dönmesi) veya aşırı

bradikardi (nabız<50/dak) varlığında doz arttırılmaz. Bu sorunlar söz konusu değilse, doz her kontrol vizitinde ikiye katlanarak çalışmalarda yararı kanıtlanmış hedef dozlara ulaşılması amaçlanır. Zira kanıtlanmış olumlu sonuçlar bu dozlar için geçerlidir (Tablo III).

**Semptomatik hipotansiyon:** Sıklıkla zaman içinde düzelir. ACEI/ARB haricindeki diğer hipotansif ilaçların (örn. diüretikler, nitratlar) azaltılması/kesilmesi düşünülebilir. Asemptomatik hipotansiyon müdahale gerektirmez.

**Kötüleşen KY:** Diüretik dozunun arttırılması(sıklıkla geçici bir süre) ve beta-blokere devam edilmesi(sıklıkla azaltılmış bir dozda) uygun olur. Bazen beta-blokeri bir süre kesmek gerekebilir.

**Aşırı bradikardi:** Kalp bloğunu ayıklamak için EKG (veya ritm Holter) çekilmelidir. Digoksin alan hastalarda bu ilacın kesilmesi düşünülebilir. Beta-bloker dozunun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması gerekli olabilir.

### Diğer Vazodilatörler<sup>1-3</sup>

ACEI'lerin tartışılmaz gereklilikleri ve yaygın kullanılmaları KY'nde diğer vazodilatörlerin önemini bir hayli azaltmıştır.

**Nitratlar** akut sol KY tedavisinde halen kullanılırlar. Acil tedavide dilatı nitrat uygulanıp hemen arkasından IV infüzyonla tedavi sürdürülebilir. Tedaviye rağmen semptomatik kalan kronik KY hastalarında, noktural dispneyi kontrol altına alabilmek amacıyla geceleri oral izosorbit mononitrat preparatları kullanılabilir. Nitratlar temelde venödilator, daha zayıf olarak da arteriyel dilatör ajanlardır.

**Hidralazin** (ülkemizde pazarlanmıyor) ise arteriyel bir vazodilatördür. İzosorbit dinitrat (ISDN) ile kombine edildiğinde, semptomları ve prognozu iyi yönde etkilediğini gösteren çalışmalar vardır.<sup>29,30</sup> Ancak ACEI ile karşılaştırıldığında yararları daha mütevazı kalmaktadır. Dolayısıyla ACEI kullanımının yaygınlaşmasıyla, bu kombinasyonun kullanımı çok kısıtlanmıştır. Semptomatik KY hastalarında (EF<%40), eğer hem ACEI hem de ARB'ne intolerans söz konusuysa, bir alternatif olarak hidralazin-ISDN kombinasyonu kullanılabilir. ACEI, beta-bloker ve ARB veya aldosteron antagonisti tedavisine karşın ısrarla semptomatik kalan hastalarda, bu kombinasyon tedaviye eklenebilir. Böyle bir yaklaşım bu hastaların ölüm riskini daha aşağıya çekebilir. Bu tedavide de ana sorun semptomatik hipotansiyondur. Bu nedenle küçük dozlarla başlanıp(hidralazin 37.5 mg + ISDN 20 mg t.i.d.), 2-4 haftalık aralıklarla doz hedef düzeylere (75 mg + 40 mg t.i.d.) titre edilir. Hidralazin, ayrıca lupus benzeri bir klinik sendroma neden olabilir.

### Digoksin<sup>1-3</sup>

Digoksin, uzun yıllar KY tedavisinin standart ilacı olarak kabul edilmiştir. Ancak diğer etkili tedavilerin ortaya çıkmasıyla, bu ilacın önemi bir hayli azalmıştır.

**Etki mekanizması:** Digoksinin pozitif inotropik etkisi sodyum / potasyum ATPaz pompasını inhibe etmesiyle ilgilidir. Bu durum hücre içi sodyumunun artmasına

yol açar ve sodyum-kalsiyum değişim sisteminin sonucunda kasılmayı aktive eden kalsiyum miktarı da hücre içinde artmış olur. Digoksinin ayrıca sempatomimetik ve parasempatik(vagal) etkileri de vardır. Vagal etki ön plandadır; sinüs hızının yavaşlamasına ve ileti gecikmelerine yol açabilir.

KY tedavisinde digoksinin yeri uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. 1997 yılında yayınlanan ve bu tartışmayı noktlayan önemli klinik çalışmada, digoksinin semptomlar üzerinde olumlu etkisi gösterilirken hayatta kalıma bir katkısı bulunmadığı saptanmıştır.<sup>31</sup> Bu durum mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış ACEI/ARB, beta-blokerler ve aldosteron antagonistleriyle bir tezat teşkil etmektedir. Dolayısıyla digoksin tedavisi, diüretikler, ACEI/ARB ve beta-blokerler başlandıktan sonra gündeme gelebilecek bir tedavi olarak kabul edilmektedir.

Bugün için KY'nde digoksinin temel indikasyonu, hızlı ventriküler cevaplı atriyal fibrilasyon (AF) ritmindeki hastalardır. Özellikle istirahat ventriküler hızı > 80/dak veya egzersiz ventriküler hızı >110/dak olanlarda, beta-blokerlerle beraber veya tek başına hız kontrolü amacıyla kullanılırlar. Dekompanse KY hastalarında hız kontrolünü başlangıçta digoksin ile yapmak daha avantajlıyken, uzun vadeli kronik tedavide, beta-bloker tek başlarına veya digoksine kombine edilerek ön plana çıkarlar.

Sinüs ritminde ve EF < %40 KY hastalarında digoksinin kullanımı daha tartışmalıdır. Optimal doz ACEI ve/veya ARB, beta-bloker ve aldosteron antagonisti alan hastalar hala hafiften ağrıya kadar (NYHA sınıf II - IV) semptomatiklerse tedaviye digoksin eklenebilir. Pre-eksitasyon sendromu, hasta sinüs sendromu, 2. ve 3. derece kalp blokları kontrindikasyonları teşkil eder.

Stabil hastalarda genellikle yükleme dozları gerekmez. Normal renal fonksiyonlu erişkinlerde günde 1 kez 0.25 mg idame dozu standarttır. Ancak yaşlılarda ve renal yetmezliği olanlarda günlük idame dozu 0.125 veya 0.0625 mg'a düşülmelidir. Kronik tedavinin erken dönemlerinde ilacın serum düzeylerine bakılması önerilir. Terapötik serum konsantrasyonları 0.6 - 1.2 ng/mL'dir; bu sınırlar eski yıllarda önerilenlerden daha düşüktür.<sup>2</sup> Bazı ilaçların plazma digoksin düzeylerini arttırabileceği (amiodaron, diltiazem, verapamil, bazı antibiyotikler, kinidin) unutulmamalıdır.

Potansiyel yan etkiler arasında en önemliler sinoatriyal blok, AV blok, atriyal ve ventriküler aritmilerdir. Ayrıca konfüzyon, bulantı, iştahsızlık ve renkli görmelerde bozukluklar da ortaya çıkabilir.

## Ky Tedavisinde Önerilen Genel Tavsiyeler:<sup>1-3</sup>

### Kilo Kontrolü

Obez (vücut kitle indeksi >30 kg/m<sup>2</sup>) KY hastalarının kilo vermesi hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, semptomların azaltılması ve hastanın kendini iyi hissetmesi açısından tavsiye edilmelidir.

## Sigaranın kesilmesi

Sigara kardiyovasküler hastalıklar için bilinen bir risk faktörüdür. KY hastalarında sigaranın kesilmesinin etkilerini araştıran prospektif çalışmalar yoksa da, gözlemsel veriler sigaranın kesilmesiyle morbidite ve mortalitenin azaldığına işaret etmektedir. Bu açıdan hastalar sigara içmeme konusunda desteklenmeli ve motive edilmelidir.

## Alkol

Alkolün negatif inotropik etkileri olabilir. Ayrıca kan basıncını artırması ve aritmileri kolaylaştırması söz konusudur. Aşırı kullanılması zararlı olabilir. Bu nedenle alkol tüketimi 10 - 20 g/gün (1 - 2 kadeh şarap/gün) ile sınırlandırılmalıdır. Alkole bağlı kardiyomyopati düşünülen hastalarda alkol tamamen yasaklanmalıdır.

## İmmünizasyon

Bilinen kontraindikasyonu bulunmayan semptomatik KY hastalarında pnömokok aşısı ve yıllık influenza aşısı önerilmelidir.

## Halen İncelenmekte Olan İlaçlar ve Girişimsel Yaklaşımlar:<sup>3</sup>

**İvabradin:** Selektif sinüs düğümü inhibisyonu ile kalp hızını yavaşlatan ivabradinin KY hastalarının klinik gidişatına etkileri 2010 tarihli SHIFT çalışmasında incelenmiştir.<sup>32</sup> Kalp hızı >70/dak (beta-bloker tedavi altında) ve EF<%35 hastalarda ivabradinle mortalitede ve hastaneye yatışlarda anlamlı azalmalar saptanmıştır. Bu nedenle bu ilacın kalp hızı yavaş olmayan hasta gruplarında bir yer bulması kuvvetle muhtemeldir.

**Vazopresin reseptör antagonistleri:** KY ve sol ventrikül disfonksiyonu gösteren hastalarda sıklıkla vazopresin düzeyleri yükselmiştir. Bu gruptan ilaçların (örn. tolvaptan, konivaptan) verilmesi diürezi sağlar, kiloyu hızla aşağı çeker ve ödemi düzeltir; hiponatremik hastalarda serum sodyum düzeyini normale getirir.<sup>33,34</sup> Ancak bu etkilerin KY'deki uzun dönem morbidite ve mortalite sonuçlarını olumlu yönde değiştirmede 2007'de yayınlanan EVEREST çalışmasında gösterilmiştir.<sup>35</sup> Ülkemizde henüz pazarlanmayan tolvaptan, Mayıs 2009'da klinik açıdan önemli hipervolemik ve övolemik hiponatremi tedavisi için ABD'de FDA onayı almıştır.

**Nesiretid:** Bu natriüretik peptid analogunun diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Akut KY tablosunda semptomları iyileştiren, ancak morbidite ve mortaliteye yararı gösterilemeyen bu ilacın<sup>36-40</sup> ilerlemiş evre kronik KY'de intermitan kullanımı araştırılmaktadır. Yararı ve emniyeti kanıtlanmadıkça, ülkemizde pazarlanmayan nesiretidin ayaktan sürekli veya aralıklı infüzyonu bugün için önerilmemelidir.<sup>3</sup>

**Solunum destek cihazları:** Semptomatik KY hastalarında uykuya ilgili solunum bozuklukları sık görülür.<sup>41</sup> Bunlar santral uyku apnesi (Cheyne-Stokes solunumu) ve obstrüktif uyku apnesi şeklinde olabilir. Bu durumların varlığı morbidite ve mortaliteyi artırabilir. Obezlerin zayıflatılması, sigaranın bırakılması ve alkolden uzak

durulması riski azaltabilir ve hastalara önerilmelidir. Polisomnografiyle obstrüktif uyku apnesi saptananlarda, sürekli pozitif basınç tedavisi (CPAP) düşünülmelidir.<sup>2</sup>

**Eksternal ters-pulsasyon (EECP):** Bu teknik, bacaklar etrafına sarılan ve kardiyak siklusla senkron olarak şişirilen indirilen manşonlar aracılığıyla kalbe venöz dönüşün artırılması ve diyastolde koroner perfüzyon basınçlarının artırılması esasına dayanır. Semptomatik koroner kalp hastalığında anginal atakların şiddet ve frekansını azalttığı kanıtlanmıştır.<sup>42</sup> KY hastalarındaki etkileri ise yeterince ortaya konamamıştır.<sup>43,44</sup> Bu gün için bu tekniğin rutin kullanımı önerilmemektedir.<sup>2</sup>

## Yararları Gösterilememiş ve Önerilmeyen İlaç ve Girişimler:<sup>3</sup>

**İntermittan intravenöz pozitif inotropik tedavi:** Bu tedaviler kısa ve uzun dönemde kardiyak performansı arttırsalar da, uzun dönemde semptomlar ve klinik durum üzerine olumlu bir etkileri saptanmamıştır.<sup>45-51</sup> Aksine özellikle ileri KY hastalarında mortaliteyi belirgin olarak arttırdıkları gösterilmiştir. Bugün için gerek dobutaminin, gerek milrinonun akut KY'nde kısa süreli kullanılması dışında kronik KY'nde, ileri evrelerde bile uzun vadeli kullanılması kesinlikle önerilmemektedir. Zira yararlı bir sonuç elde edilemediği gibi, hayatta kalım süresi belirgin azalmaktadır.<sup>3</sup>

**Nutrisyonel katkılar ve hormonal tedaviler:** Kanıtlanmış eksiklikler dışında rutin vitamin, nutrisyonel veya hormonal katkıların yararı gösterilememiştir ve verilmeleri kesinlikle önerilmez. Bunlar arasında koenzim Q10, karnitin, antioksidanlar, büyüme ve tiroid hormonları sayılabilir.<sup>3</sup>

## Kaynaklar

1. Julian DG, Cowan JC, McLenachan JM. Cardiology. 8<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2005, pp.135-158.
2. Dickenstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29:2388-2442
3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the international society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 2009;119:e391-e479.
4. Piepoli MF, Flather M, Costa AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. Eur Heart J 1998;19:830-841.
5. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. Am J Med 2004;116:693-706.
6. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. Eur Heart J 2001;22:125-135.
7. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure ((ExTraMATCH). BMJ 2004;328:189.
8. Rees K, Taylor RS, Singh S, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Sys Rev 2004;(3):CD003331.

9. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
11. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
12. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
13. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
14. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
15. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.
16. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318.
17. McMurray J, Cohen-Solal a, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur Heart Fail* 2005;17:710-721.
18. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
19. Pfeffer MA, McMurray JJ, Valezques EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
20. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-1675.
21. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitor: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.
22. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
23. 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.
24. 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 in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
25. 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.
26. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
27. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
28. 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): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
29. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
30. Loeb HS, Johnson G, Henrick A, et al. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studied Group. *Circulation* 1999;87(6Suppl):VI78-VI87.
31. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N. Engl J Med* 1997;336:525-533.
32. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivradradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
33. Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003;107:2690-2696.
34. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104:2417-2423.
35. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;293:1319-1331.
36. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. for the Nesiritide Study Group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000;343:246-253.
37. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Comparison of effects on left ventricular filling pressure of intravenous nesiritide and high-dose nitroglycerin in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:237-240.
38. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-1540.
39. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-1491.
40. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:1900-1905.
41. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998;19:99-113.
42. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and angina episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833-1840.
43. Soran O, Kennard ED, Kelsey SF, et al. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECP Patient Registry (IEPR). *Congest Heart Fail* 2002;8:297-302.
44. Soran O, Fleishman B, De Marco T, et al. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multicenter feasibility study. *Congest Heart Fail* 2002;8:204-208,227.
45. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, et al. for the Enoximone Multicenter Trial Group. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive

- heart failure. Lack of benefit compared to placebo. *Circulation* 1990;82:774-780.
46. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. for the Vesnarinone Trial Investigators. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1810-1816.
  47. Cowley AJ, Skene AM, for the Enoximone Investigators. Treatment of severe heart failure: quantity of quality of life? A trial of enoximone. *Br Heart J* 1994;72:226-230.
  48. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, et al. for the Vesnarinone Study Group. Effect of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993;329:149-155.
  49. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al. for the Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomized study of effect of ibopamine on survival in patients with advance severe heart failure. *Lancet* 1997;349:971-977.
  50. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996;76:223-231.
  51. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. for the PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1468-1475.