

ISSN 2619 - 9734

YEAR 2018 VOLUME 1 NUMBER 1 APRIL

YIL 2018 CİLT 1 SAYI 1 NİSAN

UPDATES IN CARDIOLOGY

JOURNAL OF THE TURKISH
SOCIETY OF CARDIOLOGY

KARDİYOLOJİ GÜNCELLEMELERİ

TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ
DERGİSİ

EDITOR / Editör
Dr. Dilek Ural

ASSOCIATE EDITORS / Editör Yardımcıları
Dr. Uğur Canpolat
Dr. Meral Kayıkçioğlu
Dr. Kadriye Orta Kılıçkesmez
Dr. H. Murat Özdemir
Dr. Sabahattin Gündüz

PUBLISHING MANAGER / Yazı İşleri Müdürü
Dr. Dilek Ural

ILLUSTRATIONS / Çizimler
Dr. Serdar Payzın

Issued by the Turkish Society of Cardiology

Türk Kardioloji Derneği'nin yayın organıdır

Owner on behalf of the Turkish Society of Cardiology

Türk Kardioloji Derneği adına Sahibi
Dr. Mahmut Şahin

Corresponding Address / Yönetim Yeri Adresi

Türk Kardioloji Derneği

Niş İstanbul A Blok Kat: 8 No: 47-48
Çobançeşme, Sanayi Cad. 11,
Yenibosna, Bahçelievler 34196 İstanbul, Turkey
Tel: +90 212 221 17 30 - 221 17 38
Faks: +90 212 221 17 54
e-posta: tkd@tkd.org.tr URL: <http://www.tkd.org.tr>

Yayıncı / Publisher

KARE YAYINCILIK^[13. YIL]

www.kareyayincilik.com

Tel: +90 216 550 61 11 Faks: +90 216 550 61 12

e-posta: kare@kareyayincilik.com

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Baskı / Press

Neva Basım Yayın San. Tic. Ltd. Şti.

Baskım tarihi: Nisan 2018 Baskı adedi: 4000

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Permanence of Paper)

National Library of Medicine biyomedikal yayın organlarında asitsiz kağıt (acid-free paper / alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

Bu eser bilime katkı amacı ile Medtronic'in koşulsuz desteği ile hazırlanmıştır. İçeriğindeki tüm görüş ve iddialar editörlerin ve yazarların kendilerine ait olup, Medtronic ile ilişkilendirilemez.

 **TÜRK
KARDİYOLOJİ
DERNEĞİ**
TURKISH
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

No		No	
	Editör		Adrenerjik sistem üzerinden etki eden inotrop ajanlar
	Kısaltmalar		Fosfodiesteraz 3 inhibitörleri
2	Giriş		Levosimendan
	Yüksel Çavuşoğlu		Omekamtiv mekarbil
2	İleri evre kalp yetersizliğinin tanımı		Digoksin
	Dilek Ural		Vazopressörler
6	İleri evre kalp yetersizliğinde optimal farmakolojik tedavi		Akut ileri evre KY nedeni ile hospitalize edilmiş hastalarda mevcut tedavinin değerlendirilmesi
	Yüksel Çavuşoğlu		Kısa süreli mekanik destek cihazları
	Kanıtı dayalı ilaç tedavisi		Kısa süreli mekanik destek cihazlarının endikasyonları ve kontrendikasyonları
	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri		İntraaortik balon pompası
	Beta bloker tedavi		Perkütan kısa dönem mekanik destek cihazları
	Minerolokortikoid reseptör antagonistleri		Cerrahi olarak implante edilebilen mekanik destek cihazları
	İvabradin		Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
	Sakubitril/valsartan	36	Dirençli konjesyon ve hiponatremide tedavi yaklaşımları
	Hidralazin-İsosorbid dinitrat		Ahmet Temizhan
	Digoksin		Loop diüretikleri
	Diüretik/aquüretik tedavi		Ardışık nefron blokağı
	İntermittent inotropik tedavi		Yüksek doz furosemid ile hipertonic salin infüzyonu
9	İleri evre kalp yetersizliğinde implante edilen defibrilatörler, kardiyak resenkronizasyon tedavisi ve kalıcı kalp pili uygulamaları		Dopamin
	Bülent Özın		Renal replasman tedavileri; ultrafiltrasyon/diyaliz
	Implante edilen defibrilatörler		Periton diyalizi/ultrafiltrasyonu
	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi		Hiponatremi
	His demeti uyarımı	41	Uzun dönem mekanik destek cihaz (mdc) uygulaması ve kalp nakli için uygun hasta seçimi ve zamanlaması
14	İleri evre kalp yetersizliğinde ko-morbiditelere yaklaşım		Sanem Nalbantgil
	Neslişül Yıldırım		Mekanik Destek Cihaz Endikasyonları
	Anemi ve demir eksikliğine yaklaşım		MDC için hasta ve cihaz seçimi
	Solunumsal uyku bozukluklarına yaklaşım		Kalp transplantasyonu
	Diyabetes mellitusa yaklaşım		Kılavuzlarda MDC ve kalp transplantasyonu endikasyonları
	Kaşeksi/sarkopeniye yaklaşım	48	Uzun dönem mekanik destek cihazları ve kalp transplantasyonu
	Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarına yaklaşım		Gökçen Orhan
19	Ciddi pulmoner hipertansiyon ile seyreden ileri evre sol kalp yetersizliği hastasına yaklaşım		Tarihçe
	Bülent Mutlu		Günümüzde yaygın olarak kullanılan cihazlar nelerdir?
	Pulmoner hipertansiyon tanımı, sınıflandırması, tanı algortimaları ve tedavi		Sürekli akımın (CF) vücut üzerindeki etkileri
	PAH spesifik ilaçların Grup II PH hastalarında etkinlik/ güvenlikleri nedir?		Kalp nakli teknikleri
	Implante edilebilir hemodinamik monitörler ve pulmoner basıncın değerlendirilmesi	51	Uzun dönem kalp destek cihazı olan hastanın ve kalp transplant hastasının izlemi
	Spesifik hemodinamik monitörler		Çağatay Engin
	Ciddi pulmoner hipertansiyon ve kalp transplantasyonu		Sol ventrikül destek cihazları kısaca nedir?
23	İleri evre kalp yetersizliği hastasında sağ kalp yetersizliğine yaklaşım		Taburculuk sonrası izlem
	Bahri Akdeniz		Taburculuktan sonra sık karşılaşılan komplikasyonlar nelerdir?
	Pulmoner hipertansiyona bağılı gelişen sağ kalp yetmezliğinde patofizyoloji		Kalp transplantasyonu sonrası izlem
	Sağ kalp yetmezliği tanımı ve klinik özellikler	55	İleri evre kalp yetersizliğinde diğer tedavi yöntemleri
	Sağ kalp yetmezliğinde tanı ve değerlendirme		M. Birhan Yılmaz
	Sol kalp hastalığına bağılı gelişen sağ ventrikül yetmezliğinin medikal tedavisi	58	Kırılganlık (frailty) ve kognitif fonksiyonlarda bozulma ile mücadele
	İleri evre sağ kalp yetmezliğinde yoğun bakımda tedavi algoritması		Ahmet Çelik
	Sağ kalp yetersizliğinde kullanılan non-farmakolojik tedavi seçenekleri		Kırılganlık
28	Akut dekompanse ileri evre kalp yetersizliğinde hastane içi tedavi yaklaşımları		Bilişsel (kognitif) fonksiyonlarda bozulma
	Tolga S. Güvenç		Kalp yetmezliğine bağılı bilişsel bozukluk tedavi önerileri
	Risk stratifikasyonu	62	Palyatif ve yaşam sonu bakım
	Akut kalp yetersizliği ile prezente olan hastalarda tedavi yaklaşımı		Hakan Altay
	Solunum ve oksijenasyon		Semptom odaklı hasta yönetimi ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik önlemler
	Opiyatlar		Palyatif skorlama
	Vazodilatör tedavi		Hasta ve hasta yakınları ile iletişim
	Diüretik tedavi		Yaşam sonu bakım
	Inotropik ve vazopressörler		

Değerli meslektaşlarım,

Optimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen ilerleyici veya dirençli kalp yetersizliği (KY) semptom ve bulguları bulunan, sık hospitalizasyon gerektiren, NYHA III-IV, Evre D olgular ileri evre KY olguları olarak tanımlanır. KY’de hastane sonrası 1 yıllık mortalite %20 civarındayken, ileri evre KY olgularında 1 yıllık sağkalım sadece %25 olarak bildirilmektedir. Tüm KY hasta havuzunun %5–10’unu oluştursalar da sık hastane başvuruları, yoğun medikal tedavi, uzun hastane yatışları, komplike ve pahalı cihaz tedavileri nedeniyle klinik uygulamada bu hastalar ile daha çok karşılaşılmakta ve daha çok zaman harcanmaktadır.

Günlük klinik uygulamada bu olguların yönetiminde dirençli konjesyon, hiponatremi, renal fonksiyonlarda bozulma, pulmoner hipertansiyon, kırılabilirlik, kognitif fonksiyonlarda bozulma, komorbiditeler, uygulanan cihazların izlemi gibi birçok konuda önemli zorluklarla karşılaşılmaktadır. Bu nedenle söz konusu problemlerle mücadele ve hastaların ileri tedavi seçenekleri açısından değerlendirilerek yakın takibe alınması, gereken olgularda mekanik destek cihazı ile kalp transplantasyonu seçeneklerinin değerlendirilmesi ve evde bakım hizmetlerinin sunulması büyük önem arz etmektedir.

Bu rehberde, günlük klinik uygulamada ileri evre KY hastalarında karşılaşılan problemler ile bunlara yönelik yönetim stratejileri, mevcut literatür bilgilerine dayanarak uzman görüşü şeklinde ele alınmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu tarafından hazırlanan bu belge, KY alanında bilgi birikimi ve deneyim sahibi olan kişiler tarafından yazılmıştır. Kardiyolog, kardiyovasküler cerrahi uzmanı, iç hastalıkları uzmanı, kardiyoloji ile kalp ve damar cerrahisi asistanı, pratisyen hekim ve hemşirelerin yararlanabilecekleri bir belge olarak hazırlanmıştır.

Güncel klinik uygulamada ileri evre KY hastalarının yönetiminde sizler için yardımcı bir rehber olacağını ümit ediyoruz.

Sanem Nalbantgil, FESC

Avrupa Kalp Yetersizliği Birliği İleri Evre Kalp Yetersizliği Komite Üyesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Yüksel Çavuşoğlu, FESC, FHFA

Türk Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu Başkanı

Avrupa Kalp Yetersizliği Birliği Ulusal Dernekler Komite Üyesi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

UPDATES IN CARDIOLOGY

JOURNAL OF THE TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

ABBREVIATIONS / KISALTMALAR

ACCF	American Collage of Cardiology Foundation	KEF-KY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
ACEİ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü	KPET	Kardiyopulmoner egzersiz testi
AHA	American Heart Association	Kr	Kreatinin
AKY	Akut kalp yetersizliği	KrCl	Kreatinin klerensi
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri	KY	Kalp yetersizliği
ARNİ	Anjiotensin reseptör neprilisin inhibitörü	KV	Kardiyovasküler
BiVAD	Biventriküler destek cihazı	LVAD	Sol ventrikül destek cihazı (left ventricular assist device)
BTC	Adaylığa köprüleme (bridge to candidacy)	LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
BTT	Transplantasyona köprüleme (bridge to transplantation)	MDC	Mekanik destek cihazı (mechanical circulatory support)
BK	Beyaz küre	MLHFQ	Minnesota Living With Heart Failur Questionnaire
BNP	Brain natriüretik peptid	MRA	Mineralokartikoid reseptör antagonisti
CF-LVAD	Sürekli akım sol ventrikül destek cihazı (continuous-flow left ventricular assist device)	NYHA	New York Kalp Cemiyeti
CI	Conficence interval – Güvenlik aralığı	NT-proBNP	N terminal pro brain natriüretik peptid
DEF-KY	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği	OR	Odds ratio- risk oranı
DSÖ	Dünya sağlık örgütü	OUA	Obstrüktif uyku apnesi
E	Erkek	PAH	Pulmoner arterial hipertansiyon
EF	Ejeksiyon fraksiyonu	PF-LVAD	Pulsatil akım sol ventrikül destek cihazı (pulsatile-flow left ventricular assist device)
EMA	European Medicines Agency	PH	Pulmoner hipertansiyon
EQ-5D	Avrupa Yaşam Kalitesi-5 Boyutlu	PKSB	Pulmoner kapiller saplama basıncı
ESC	European Society of Cardiology	RKÇ	Randomize klinik çalışma
Fe	Demir	RR	Rölatif risk
FCM	Ferrik karboksimaltoz	RVAD	Right ventricular assist device
FDA	Food and Drug Administration	sağA	Sağ atrium
GIS	Gastrointestinal sistem	sağV	Sağ ventrikül
GFR	Glomerular filtrasyon hızı	solA	Sol atrium
Hb	Hemoglobin	solV	Solventrikül
HFSA	Heart Failure Society of America	SUB	Solunumsal uyku bozukluğu
Htc	Hematokrit	TAH	Total yapay kalp (total artificial heart)
INTERMACS	The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support	TDBK	Toplam demir bağlama kapasitesi
ISHLT	International Society of Heart Lung Transplantation	TSAT	Transferrin saturasyonu
IV	İntravenöz	Tx	Transplantasyon
K	Kadın	VO2	Pik O ₂ tüketimi
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire		

İleri evre kalp yetersizliği rehberi

Guide on advanced heart failure

**Dr. Sanem Nalbantgil,¹ Dr. Yüksel Çavuşoğlu,² Dr. Bahri Akdeniz,³ Dr. Hakan Altay,⁴ Dr. Ahmet Çelik,⁵
Dr. Çağatay Engin,⁶ Dr. Tolga Sinan Güvenç,⁷ Dr. Bülent Mutlu,⁸ Dr. Gökçen Orhan,⁷ Dr. Bülent Özün,⁹
Dr. Ahmet Temizhan,¹⁰ Dr. Dilek Ural,¹¹ Dr. Nesligül Yıldırım,¹² Dr. Mehmet Birhan Yılmaz¹³**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁵Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim dalı, Mersin

⁶Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

⁷Dr. Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

⁸Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

¹⁰Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

¹¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

¹²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

¹³Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas

ÖZET

İleri evre kalp yetersizliği (KY), optimal medikal, cerrahi, veya cihaz tedavisine rağmen ilerleyici veya dirençli KY semptom ve bulgularının bulunması durumu olarak tanımlanır. Tüm KY olgularının sadece %5–10'unda bulunsada da ileri evre KY, yoğun medikal tedavi, sık hospitalizasyon, uzun hastane yatışları ve noninvaziv mekanik ventilasyon, kısa ve uzun dönem mekanik destek cihazı veya kalp transplantasyonunu da içeren komplike tedaviler gerektiren bir durumdur. Günlük klinik uygulamada bu olguların yönetiminde birçok zorlukla karşılaşılmaktadır. Bunlar arasında dirençli konjesyon, hiponatremi, renal fonksiyonlarda bozulma, pulmoner hipertansiyon, kırılabilirlik, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve komorbiditeler sayılabilir. Bazı komplike hastaların ise daha ileri tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi amacıyla KY kliniklerine yönlendirilmesi gerekebilir. Bu rehberde, günlük klinik uygulamada ileri evre KY hastalarında karşılaşılan problemler ile bunlara yönelik yönetim stratejileri, mevcut literatür bilgilerine dayanarak uzman görüşü şeklinde ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: İleri evre kalp yetersizliği.

ABSTRACT

Advanced heart failure (HF) is defined as the presence of progressive and/or persistent severe signs and symptoms of heart failure despite optimized medical, surgical, and device therapy. Although roughly 5–10% of all HF patients have chronic advanced HF, this group of patients is required more intensive medical treatment, frequent hospitalization, long hospital stay and sophisticated device therapy including noninvasive mechanical ventilation, short and long term mechanical support device or heart transplantation. There are many difficulties in clinical practice in the management of advanced HF patients, including resistant congestion, hyponatremia, worsening renal functions, pulmonary hypertension, frailty, cognitive impairment and comorbidities. Some complicated advanced HF patients are required to be referred to HF clinics for consideration of further therapeutic options. In this paper, commonly encountered problems and management strategies for advanced HF patients in real life clinical practice have been addressed in the form of expert opinions based on the available data in the literature.

Keywords: Advanced heart failure.

Correspondence: Dr. Yüksel Çavuşoğlu. Department of Cardiology, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, 26480 Eskişehir, Turkey.

Tel: +90 222 - 239 29 79 e-mail: yukselc@ogu.edu.tr

© 2018 Türk Kardiyoloji Derneği



1.0 GİRİŞ – Yüksel Çavuşoğlu

İleri evre kalp yetersizliği (KY), optimal medikal, cerrahi, veya cihaz tedavisine rağmen ilerleyici veya dirençli KY semptom ve bulgularının bulunması durumu olarak tanımlanır. Genel olarak NYHA IIIB/IV, sık hospitalizasyon ihtiyacında olan evre D olguları kapsar. Gerçek prevalansı konusunda net veriler olmamakla beraber, kronik KY olgularını kapsayan büyük kayıt çalışmalardan gelen veriler, ileri evre KY prevalansının %5–10 olduğunu göstermektedir.^[1] Yeni yayınlanan EURObservational Research Programme Heart Failure Pilot Survey^[2] sonuçları kronik KY’de 1 yıllık mortalitenin %7.2 olduğunu gösterirken, ileri evre KY olgularında 1 yıllık sağkalım %25 olarak bildirilmektedir.^[3] Bu da ileri evre KY olgularında 1 yıllık sağkalımın pek çok kanserden çok daha kötü olduğuna işaret etmektedir.

İleri evre KY olguları her ne kadar KY hasta havuzunun %5–10’unu oluştursa da sık hastane başvuruları ve hospitalizasyon nedeniyle günlük klinik uygulamada söz konusu hasta grubu ile daha çok karşılaşmakta ve tedaviye dirençli olmaları nedeniyle daha çok zaman harcanmaktadır. Daha yoğun medikal tedavi, daha sık ve uzun yoğun bakım yatışları, otomatik implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD), kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), noninvasif mekanik ventilasyon, kısa dönem mekanik destek cihazı, uzun dönem mekanik destek cihazı gibi komplike ve pahalı tedavi gereksinimleri nedeniyle sağlık sistemleri üzerine yüksek maliyetler getirirler.

İleri evre KY olgularında yaşam kalitesini düzeltmek ve sağkalımı arttırmak için elimizde çok önemli tedavi yaklaşımları olmasına rağmen klinik uygulamada bu hastaların yönetiminde önemli zorluklarla karşılaşmaktadır. Dirençli konjesyon, hiponatremi, pulmoner hipertansiyon, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ve komorbiditelerle mücadele söz konusu önemli zorluklar arasında yer alan problemlerdir. Bu nedenle seçilmiş olguların KY uzman ve KY merkezlerine gönderilmesi, KY takımları tarafından hastaların ileri tedavi seçenekleri açısından değerlendirilerek takibe alınması, gereken olgularda CRT, ICD, mekanik destek cihazı ile kalp transplantasyonu seçeneklerinin değerlendirilmesi ve evde bakım hizmetlerinin sunulması büyük önem arz etmektedir. Bu rehberde; ileri evre KY’nin tanım ve risk sınıflaması, optimal medikal tedavi, CRT, ICD tedavi yaklaşımları, sık karşılaşılan dirençli konjesyon, hiponatremi,

pulmoner hipertansiyon, komorbiditeler, kırılgnalık, kognitif fonksiyonlarda bozulma ile mücadele, akut dekompanse kalp yetersizliği durumunda hastane içi tedavinin yönetimi ve uzun dönem mekanik destek cihazı ile kalp transplantasyonu açısından hasta seçim ve izlemi konuları ele alınmaktadır.

2.0 İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİNİN TANIMI – Dilek Ural

İleri evre kalp yetersizliği (KY); optimal tıbbi tedavi, cihaz tedavisi veya cerrahi girişimlere rağmen hastaların hafif efor ve/veya istirahat sırasında dahi yakınmalarının ve KY bulgularının devam ettiği, tekrarlayan hastane yatışları, inotropik tedavi gereksinimi, mekanik destek cihazlarının yerleştirilmesi veya kalp nakli gibi hastalığın yönetiminde birçok önemli kararın alınmasının gerektiği ve birçok hasta için sağkalımın önemli ölçüde kısaldığı bir dönemdir. ACCF-AHA sınıflamasına göre “evre D KY” veya “dirençli KY” olarak tanımlanan bu dönemin dikkatle yönetilmesi gerektiği için, ileri evre KY hastalarının erken dönemde belirlenmesi, uygun şekilde sınıflandırılması ve KY’de ilerleme olup olmadığının izlenmesi yaşamsal önem taşır.^[4] Terminolojiler arasında kesin bir fark olmamakla birlikte, “son dönem KY” tanımı, ileri evre KY’ye göre efor kapasitesi ve yaşam kalitesinin daha düşük olduğu, klinik belirti ve bulgularının nispeten geri dönüşümsüz şekilde bozulduğu, mortalite riskinin arttığı, geleneksel tedavi yöntemleri ile iyileşmenin sağlanamadığı ve palyatif tedavilerin ya da ventrikül destek sistemleri veya kalp naklinin gerekli olduğu bir dönem olarak kabul edilebilir.^[5]

İleri evre KY; çeşitli çalışmalarda en sık iki ölçütü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (genellikle <%35) ve fonksiyonel kapasitenin (NYHA III-IV) düşüklüğü ile tanımlanmıştır.^[6] Fonksiyonel kapasite ileri evre KY’nin önemli bir belirleyicisi olsa da, ileri evre KY ile New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf IV kavramı ile aynı değildir.^[7] NYHA sınıf IV hastalar kendi içlerinde oldukça farklı özellikler sergileyen bir olgu grubudur ve hastaların klinik gidişi cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, natriüretik peptid düzeyi, oksijen tüketimi, ACE inhibitörü veya beta-bloker gibi mortaliteyi etkileyen ilaçları kullanabilme gibi birçok etmene bağlı olarak değişir.^[8] NYHA sınıflamasındaki bu yetersizliği gidermek ve ilerlemiş ama son dönem KY olmayan hastaları sınıflamak için bir süredir NYHA IIIB terimi kullanılmaktaysa da, bu düzeltme de ileri evre KY hastalarını tanımlamak için yeterli

değildir.^[9] İdeal ileri evre KY tanımında, sürecin geri dönüşümlülüğü, pik oksijen kullanımı veya 6 dakika yürüme zamanı gibi hastanın fonksiyonel kapasitesini objektif olarak gösteren tetkikler, tekrarlayan hastane yatışlarının sayısı ve inotropik tedavi gereksinimi gibi ölçütler dikkate alınmalıdır.^[10-12]

Avrupa Kardiyoloji Derneğinin bir alt grubu olan Kalp Yetersizliği Birliği (Heart Failure Association – HFA) 2007 yılında bir durum raporu yayımlayarak ilerlemiş KY'yi nesnel ölçütlerle tanımlamaya çalışmıştır.^[13]

1. İstirahat veya hafif egzersiz ile (NYHA sınıf III veya IV) ortaya çıkan nefes darlığı ve/veya yorulma gibi şiddetli KY belirtileri
2. Sıvı tutulumu (pulmoner ve/veya sistemik konjesyon, periferik ödem) atakları ve/veya istirahatte azalmış kalp debisi (periferik hipoperfüzyon)
3. Şiddetli kardiyak işlev bozukluğunun aşağıdakilerden en az birisi ile nesnel kanıtı:
 - a. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%30
 - b. Doppler ekokardiyografide yalancı normal veya restriktif tipte mitral akım paterni
 - c. Yüksek sol ventrikül doluş basınçları (pulmoner arter kateterizasyonunda ortalama pulmoner kapiler tıkalı basıncının >16 mm Hg ve/veya ortalama sağ atriyum basıncının >12 mm Hg olması)
 - d. Kalp dışı nedenlerin yokluğunda yüksek natriüretik peptit plazma seviyeleri
4. Aşağıdakilerden biri ile gösterilen ciddi fonksiyonel kapasite bozulması:
 - a. Egzersiz yapamama
 - b. (Kadınlarda ve/veya 75 yaşın üzerindeki hastalarda) 6 dakikalık yürüme mesafesinin ≤300 m
 - c. Tepe VO₂'nin <12–14 mL/kg/dakika olması
5. Son 6 ay içerisinde ≥1 KY nedenli hastane yatışı
6. Tedaviyi diüretikler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri ve beta-blokerler gibi kılavuzlara uygun ilaçlar ve gerekirse kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile optimal hale getirme girişimlerine rağmen, yukarıdaki durumların devam etmesi.

Bu tanımlama ACCF/AHA 2009 kılavuzunda evre D dirençli KY olarak tanımlanan duruma denk gelmekte ve sıvı yükünü azaltıcı ek işlemler, sürekli inotropik infüzyonu, yenilikçi ve deneysel cerrahi girişimler, mekanik destek cihazları veya kalp nakli gibi tedavileri gerektirecek olguları ve son dönem bakım hastalarını da kapsamaktadır.

ACCF/AHA 2013 kılavuzu, evre D KY hastalarını maksimal medikal tedaviye rağmen, istirahatte belirgin semptomları olan veya nefes darlığı hissetmeden herhangi bir efor yapamayan ve özel girişimler gerektiren dirençli KY hastaları şeklinde ifade etmektedir. ACCF/AHA 2013 kılavuzunda HFA durum raporuna atıfta bulunulmuş ve bu tanımlamanın kullanışlı olduğuna işaret edilmiştir.

İleri evre KY'nin oldukça dinamik değişkenlik gösterdiği ve hastanın klinik özelliklerine göre KY ciddiyetinde gerileme veya ilerleme gözlenebileceği unutulmamalıdır. Hekimlerin hastalarının KY belirti ve bulgularının ilerlediğini anlamaları için aşağıdaki klinik olaylara ve bulgulara dikkat etmeleri yararlı olacaktır.^[14,15]

- Öykü: Günlük yaşam aktivitelerini uygulayamayan, on iki ay içerisinde ≥2 kez hastane yatışı veya planlanmamış viziti (örneğin acil ünitesi veya kliniğe) olan, tekrarlayan dirençli ventriküler taşitardiler, sık ICD şokları gelişen ve sistolik kan basıncı sıklıkla 90 mm Hg'nın altına düşen ve kardiyak kaşeksi gözlenen hastalar.
- Fonksiyonel kapasite: İlerleyici/ısrarcı NYHA sınıf III-IV semptomlar, giyinme veya banyo sırasında dinlenme gerektirecek şiddetli nefes darlığı, solunum sıkıntısı veya yorgunluk nedeniyle düz yolda 1 blok (~80–120 m) yürüyememe, zirve VO₂ <14 mL/kg/dk veya öngörülenin <%50 olması, 6 dakika yürüme zamanının <300 m olması.
- Biyokimyasal tetkikler: İleriyici böbrek veya karaciğer bozukluğu gibi uç organ hasarı, kötüleşen böbrek yetersizliği ile ilişkili diüretik direnci, ısrarcı hiponatremi (serum sodyumu <134 mEq/L).
- Ekokardiyografi: Kötüleşen sağ ventrikül işlevleri ve ikincil pulmoner hipertansiyon.
- Tedavi değişiklikleri: Son zamanlarda hacim durumunu korumak için diüretik dozunu art-

tırma, çoğunlukla günlük furosemid eşdeğer dozunu >160 mg/güne yükseltme ve/veya ilave metolazon tedavisinin kullanımına gerek duyma; semptomların rahatlatılması veya uç-organ işlevlerinin korunması için intravenöz inotropik tedavi gereksinimi; renin-anjiyotensin aldosteron inhibisyonu veya beta-bloker tedaviyi alamamaya neden olacak dolaşım veya böbrek işlevleri bozukluğu.

- KY sağkalım modellerine (örn. Seattle Kalp Yetersizliği modeli, Kalp Yetersizliği Sağkalım skoru, vb.) göre hesaplanan 1-yıllık mortalitenin yüksek olması (örneğin, %20–25).

Günümüzde ‘hangi ileri evre KY hastasına mekanik destek cihazı veya kalp nakli tedavisi gereklidir’ sorusuna yanıt verebilecek en uygun sınıflama INTERMACS sınıflamasıdır (Tablo 1). XXI. yy’ın ilk dekadında Amerika’da Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ileri KY tedavisinde kullanımı onaylanmış mekanik destek cihazları takılan hastaların ulusal bir kayıt sisteminde birleştirilmesi gerektiği duyulmuş ve Haziran 2006’da Mekanik Dolaşım Destek Cihazları Kurumlararası Kayıt sistemi (The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support - INTERMACS) oluşturulmuştur. Mekanik destek cihazlarının hangi hastalarda seçilmesi gerektiği, geliştirilen cihazlara yönelik düzenlemeler ve KY’ye ilişkin tedavilerin desteklenmesini amaçlayan bu kayıt sistemi, ileri evre KY hastalarını daha uygun şekilde sınıflayabilecek 7 hasta profili belirlemiştir:

INTERMACS 1 – Kardiyojenik şok: Artan katekolamin dozlarına veya mekanik dolaşım desteğine rağmen kan basıncı yaşamı tehdit edecek derecede düşüktür. Kritik organ perfüzyon bozukluğu ile seyreden bu hastalarda kötüleşen asidoz ve giderek artan laktat düzeyleri gözlenir. Ciddi ventriküler aritmiler gelişebilir. İnotropik ve mekanik destek cihazları ile tedavi gerektiren bu hastalar en kritik hasta grubu olup, kardiyopulmoner resüsitasyon gerektirebilirler.

INTERMACS 2 – Giderek kötüleşme: Kan basıncı IV inotropiklerle korunmakla birlikte böbrek işlevleri, beslenme durumu ve konjesyon bulgularında kötüleşme mevcuttur. Dirençli volüm yüklenmesi olan hastalar da, perfüzyon bozukluğu belirtileri varsa, taşikardi, iskemi veya başka bir nedenle inotrop ajan kullanamıyorlarsa bu grupta kabul edilebilirler. Geçici dolaşım destek cihazı gerektirebilirler.

INTERMACS 3 – Stabil ama inotrop bağımlı: Bu

hastalar düşük dozda veya aralıklı IV inotropiklerle klinik olarak stabil seyrederler. Ancak; hipotansiyon, kötüleşen belirtiler ve ilerleyici böbrek yetersizliği nedeni ile inotrop tedavi kesilemez. Profil 3 hastalarında beslenme, böbrek işlevleri, sıvı dengesi yakından izlenmeli ve INTERMACS 2. grup hastalarından ayırt edilmeye çalışılmalıdır. INTERMACS 3 profilindeki hastalar, eğer uygun koşullar sağlanırsa, evde de tedavi edilebilirler, ancak sık hastane yatışı, bazen geçici dolaşım destek cihazı gerektirebilirler.

INTERMACS 4 – İstirahatte yakınmalar: Bu hastalarda IV inotropikler aralıklı olarak kesilebilir. Ancak, evde oral tedavi altında iken kötüleşen belirtiler ve sıvı toplaması (ortopne, asit, ödem vb.) nedeni ile sıklıkla hastaneye başvurulur. Giyinme ve yıkanma gibi günlük özbakım aktivitelerini yerine getirememesi bu hasta profilinin özelliğidir. Günlük aktiviteler sırasında nefes darlığı, ortopne, gastroentestinal yakınmalar (bulantı, iştah kaybı, karında rahatsızlık hissi) olabilir. Bu hastalar daha yoğun tedavi yöntemlerinin gerektiği konusunda değerlendirilmelidir.

INTERMACS 5 – Egzersiz intoleransı: Hastalar fizik aktiviteyi nerede ise tamamen kesmiş ama istirahatte yakınmasızdırlar. Genellikle evde ve eve bağımlı yaşarlar. Belirgin konjesyon bulguları olmasa da, sıklıkla hafif derecede sıvı tutulumu ve bir miktar böbrek işlev bozukluğu mevcuttur.

INTERMACS 6 – Egzersiz kısıtlaması: İstirahat sırasında fizik aktivitede sorun yaşamazlar ve konjesyon bulguları yoktur. Ev dışında da belirli aktiviteleri (komşuya gitme, restoranta gitme, vb.) yapabilir, ancak birkaç dakikada yorulurlar.

INTERMACS 7 – İleri evre KY: Hafif fizik egzersiz ile semptomları başlayan, sıvı dengesi yakın zamanda veya tekrarlayıcı şekilde bozulma göstermemiş hastalardır.

INTERMACS sisteminin hasta tanımlama özelliklerini geliştirmek üzere, 2009 yılında üç klinik durum (1) geçici dolaşım desteği, (2) aritmi ve (3) sık hastaneye başvuru (frequent flyer – sık gelen misafirler) bilgileri ek düzenleyici etmenler olarak sınıflamaya katılmıştır.^[16] Geçici dolaşım desteği; mekanik destek cihazları takılmadan önceki dönemde intraaortik balon pompası, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu veya geçici ventriküler (sağ veya sol ventrikül) dolaşım desteği sağlanan profil 1-3’teki hastalarda kullanılır. Aritmi değiştiricisi, herhangi bir profile uygulanabilir ve tekrarlayan ventriküler taşiaritmileri

olan hastaları kapsar. Son olarak, “sık gelen misafirler” değiştiricisi, evde inotrop tedavi alan profil 3’teki hastalar ve 4.-7. profildeki hastalar için geçerlidir. “Sık gelen misafir” kavramı, kalp yetersizliği nedeni ile sık hastaneye başvuran (üç ayda ≥ 2 acil ünitesi/hastane ziyareti veya 6 ay içinde 3 vizit), IV diüretik, inotrop ve/veya ultrafiltrasyon da dahil olmak üzere KY yönetimi için girişim gerektiren hastayı belirtir.

Bütün bu farklı tanımlama çalışmalarına rağmen, ileri evre KY hastalarını kesin ölçütlerle belirleyecek bir tanımlamanın yapılması zor, belki de–durumun birçok etmenle ilişkili olması nedeni ile olanaksızdır. Deneyimli hekimlerin dahi, hastaların bireysel farklılıklarından ötürü, aynı hastayı farklı sınıflarda değerlendirdikleri gözlenmektedir. Bugün için en akılcı yaklaşım, kısıtlılıklarına rağmen INTERMACS sınıflamasının kullanılması, hekimlerin hastalarındaki değişiklikleri yakından izleyerek geleneksel tedavilerin yetersiz kaldığı dönemi olabildiğince erken belirlemeye çalışmalarıdır.

3.0 İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİNDE OPTİMAL FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Yüksel Çavuşoğlu

3.1 Kanıta dayalı ilaç tedavisi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), beta blokerler (BB), minerolokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü (ARNI) sakubitril/valsartan, ivabradin, diüretikler, hidralazin-isosorbid dinitrat-hidralazin (H-İSDN) kombinasyonu ve digoksin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlardır. Bunlar arasında mortalite yararı kanıtlanan ACEİ, BB, MRA ve ARNI kılavuzlar tarafından sınıf I endikasyon düzeyinde önerilmektedir.^[17,18] Söz konusu tedavilerin mortaliteye ek olarak semptomları ve yaşam kalitesini düzelittiği, hastaneye yeniden yatışları azalttığı, sol ventrikül sistolik disfonksiyon progresyonunu geciktirdiği, önlediği veya geri döndürdüğü gösterilmiştir. ACEİ’ye kontrendikasyon durumunda anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), hem ACEİ hem de ARB’ye intolerans veya kontrendikasyon durumunda H-İSDN alternatif tedavi olarak önerilmektedir.^[17] BB intolerans veya kontrendikasyonu durumunda ise BB yerine kalp hızı yüksek ve sinüste olan olgularda ivabradin; atriyum fibrilasyonu olanlarda digoksin kullanılabilir.^[19]

İleri evre KY olgularında söz konusu kanıta dayalı optimal temel tedavinin uygulanması esastır. Çoğu zaman günlük klinik uygulamada ileri evre KY hastaları hipotansiyon, hiperkalemi, kreatininde yükselme, semptomlarda kötüleşme korkusu nedeniyle daha fazla klinik yarar elde edecekleri ilaçlardan mahrum bırakılmaktadır. Her ne kadar bu olgularda hipotansiyon, böbrek disfonksiyonu, hiper/hipokalemi, ilaç intoleransı gibi hedef dozlarda optimal ilaç tedavisini kısıtlayan durumlar olsa da söz konusu kanıta dayalı ilaç tedavilerinin yüksek riskli KY olgularda (NYHA III-IV, renal disfonksiyon) daha fazla klinik yarar sağladığına ilişkin kanıtların olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, bu olgularda sağ kalımın uzatılması için kanıta dayalı ilaç tedavilerini, eşlik eden komorbid durumları da dikkate alarak tolere edilebilen optimal doz ve kombinasyonda uygulamak önem arz etmektedir (Tablo 2). Yönetimi zor olan yüksek riskli olguların (I NEED HELP – Tablo 3), KY yönetimi için özelleşmiş merkezlere gönderilerek tedavilerinin söz konusu merkezlerde yapılandırılması önerilmektedir.^[20]

3.2 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

İleri evre KY’de ACEİ’lerin klinik yararını tipik olarak yansıtan CONSENSUS çalışmasına ciddi KY bulunan NYHA IV olgular dahil edilmiş ve günlük 40 mg’a kadar çıkılan enalapril uygulaması plasebo ile karşılaştırıldığında mortalite 6 ayda %40 ($p<0.002$) ve 1 yılda %31 ($p<0.001$) azalmıştır.^[21] İlk 6 ayda mutlak mortalite azalması %14.6 olarak bulunmuştur. Enalapril ile anlamlı semptomatik düzelme sağlanmış ve NYHA sınıfı düzelmiştir. Olguların %49’unun aynı zamanda vazodilatatör tedavi ve >80 olgunun yüksek doz furosemid (200 mg) kullanıyor olması ileri evre KY olgularda ACEİ kullanımını cesaretlendirmektedir. Bu olgularda pik yapmış nörohormonal aktivasyonun kontrolü amacıyla ACEİ tedavisi tolere edilebilen maksimal dozlarda tutulmaya çalışılmalıdır.

3.3 Beta bloker tedavi

Beta blokerlerin ileri evre KY’de klinik yararına ilişkin en tipik çalışmalardan biri COPENICUS çalışmasıdır. Çalışmaya istirahat veya minimal egzersizde dispnesi olan (NYHA IIIb-IV), EF <25 , ACEİ ve diüretik kullanmakta olan 2289 olgu dahil edilmiştir.^[22] Plasebo ile karşılaştırıldığında 50 mg/gün kadar titre edilen karvedilol ile tüm nedenlere bağlı mortalitede %35 rölatif risk azalması ($p<0.00013$) ve %7.1 mutlak risk azalması sağlanmıştır. Ayrıca ölüm

Tablo 2. İleri evre kalp yetersizliği'nde ilaç tedavisi

İlaç grubu	İleri evre DEF-KY'de öneri	Uyarılar	İleri evre KY'de kanıt
ACEİ/ARB	Kontrendikasyon olmadıkça tolere edilebilen maksimal doz	Hipotansiyon, hiperkalemi, kreatinin artışı, GFR'de azalma	CONSENSUS (NYHA IV)
Beta bloker	Kontrendikasyon olmadıkça tolere edilebilen maksimal doz	Hipotansiyon, bradikardi, sıvı tutulumu, KY'de kötüleşme	COPERNICUS (NYHA IIIb-IV)
MRA	Kontrendikasyon olmadıkça tolere edilebilen maksimal doz	Hiperkalemi, kreatinin artışı, GFR'de azalma	RALES (NYHA III-IV)
İvabradin	Optimal tedaviyle semptomatik, sinus ritminde, KH >70/dk olguda	Bradikardi, atriyal fibrilasyon	SHIFT subgroup analizi (NYHA IV, EF <%20)
ARNİ	ACEİ/ARB'ye rağmen semptomatik, SKB >100 mm Hg olguda ACEİ yerine	Hipotansiyon, hiperkalemi, kreatinin artışı, GFR'de azalma	Veri yok
Digoksin	Optimal tedaviyle semptomatik, hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon	Digoksin intoksikasyonu	DIG subgroup analizi (NYHA III-IV, EF <%25)
H-ISDN	Optimal tedaviyle semptomatik, SKB >100 mm Hg olguda ek tedavi olarak	Hipotansiyon, baş ağrısı	A-HeFT (NYHA III-IV)
Diüretik	Konjesyon bulunan olgularda	Hipokalemi, kreatinin artışı	–
Tolvaptan	Dirençli konjesyon, hiponatremi	Kreatinin artışı	–
İntermittent inotrop	Kullanımı önerilmez	Kalp hızında yükselme, atriyal ventriküler aritmiler	LevoRep (End-stage KY) Küçük çalışmalar

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri; ARNI: Anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; GFR: Glomerular filtrasyon hızı; H-ISDN: Hidralazin isosorbiddinitrat; KH: Kalp hızı; KY: Kalp yetersizliği; MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonistleri; NYHA: New York Heart Association; SKB: Sistolik kan basıncı.

Tablo 3. KY merkezlerine sevk gerektiren hasta özellikleri**I – NEED - HELP**

I: IV inotrop tedavi

N: NYHA IIIb/IV veya yüksek natriüretik peptid

E: End-organ disfonksiyonu

E: Ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %35

D: Defibrilatör şokları

H: >1 hospitalizasyon

E: Artan diüretik doza rağmen ödem

L: Düşük kan basıncı, yüksek kalp hızı

P: Prognostik ilaçlara intolerans/doz azaltımı

veya rehospitalizasyonda %24'lük rölatif risk azalması saptanmıştır ($p<0.001$). İlginç olarak yüksek riskli KY olgularında (LVEF <15, pulmoner raller, asit, ödem, son 12 ayda >3 hospitalizasyon, inotrop veya

IV vazodilatör tedavi ihtiyacı olan olgularda) mortalite yararı hem çok daha fazla bulunmuş ($p<0.009$) hem de 8 hafta gibi kısa dönemde ortaya çıkmıştır. Ayrıca COMET çalışmasının verileri klinik durumu kötüleşerek dekompanse KY ile yatırılan olgularda hastane sonrası BB tedavisi kesilen veya dozu azaltılan olgularda mortalitenin dramatik olarak artışa geçtiğini göstermektedir ($p<0.01$).^[23] Bu sonuçlar ileri evre KY olgularında BB tedavinin daha fazla klinik yarar sağladığını ve durumu kötüleşen olgularda tolere edilebilen optimal dozlarda devamını desteklemektedir.

3.4 Minerolokortikoid reseptör antagonistleri

İleri evre KY'de MRA'ların klinik yararına ilişkin en tipik çalışma RALES çalışmasıdır. RALES çalışmasına ciddi KY bulunan (son 6 içinde NYHA IV yaşamış ve randomizasyon sırasında NYHA III veya IV olan), EF $\leq$ %35 olan ve ACEİ, diüretik, digoksin kullanan 1663 olgu dahil edilmiştir.^[24] Günlük 50 mg doza kadar

uptitre edilebilen spironolakton ile tüm nedenli mortalitede %30 rölatif risk azalması ($p<0.001$) ve %11.4 mutlak risk azalması sağlanmıştır. KY'de kötüleşmeye bağlı hospitalizasyon %35 daha az gerçekleşmiştir ($p=0.001$). Ek olarak spironolakton ile semptom ve NYHA'da düzelme ortaya çıkmıştır. Sonradan yapılan subgrup analizleri, spironolaktonun böbrek fonksiyonları kötü olan ($eGFR <60$ mL/dk) veya takipte kötüleşen olgularda çok daha fazla mortalite ve rehospitalizasyon yararı sağladığını göstermiştir ($p<0.001$).^[25] Bu sonuçlar renal disfonksiyon bulunsu bile MRA tedavisinin ileri evre KY hastaları için önemli olduğunu ve net kontrendikasyon olmadığı sürece yakın potasyum ve kreatinin takibi altında MRA tedavisi başlanması ve optimize edilmesini gerektirmektedir. KY'de kullanılan MRA dozları antifibrotik dozlar olduğundan hipotansiyon yapma olasılığı çok düşüktür.

3.5 İvabradin

İvabradinin ileri evre KY'de klinik yararına ilişkin kanıtlar SHIFT çalışmasının subgrup analizine dayanmaktadır. SHIFT çalışmasına dahil edilen 6685 olgu içinde, $EF <20$ ve/veya NYHA IV olan 712 ciddi KY olgusu ile ilgili analizler, ciddi KY sub grubunda ivabradinle KV ölüm veya KY hospitalizasyon, tek başına KY hospitalizasyon, tek başına KV ölüm ve KY'ye bağlı ölümlerde sağlanan azalmanın ciddi olmayan KY grubundan farklı olmadığını ve aynı oranda yarar sağladığını desteklemektedir.^[26] Ciddi KY olupta kalp hızı >75 /dk olanlarda ivabradin primer sonlanımı %25 ($p=0.045$), KY hospitalizasyonu %30 ($p=0.042$) ve KV ölümleri %42 ($p=0.034$) azaltmış ve NYHA'da plaseboya göre anlamlı düzelme sağlamıştır ($p=0.009$). Bu sonuçlar, ACEİ, BB, MRA tedavisine rağmen halen semptomatik, $EF <35$, sinüs ritminde ve kalp hızı >70 /dk ileri evre KY olgularda ivabradin tedavisini desteklemektedir. Özellikle hipotansiyon nedeniyle BB tedaviyi tolere edemeyen veya daha yüksek dozlara çıkılamayan olgularda kalp hızını kontrol etmek amacıyla alternatif veya BB'i tamamlayıcı tedavi olarak ivabradin kullanılabilir. İvabradinin kan basıncını düşürücü etkisi bulunmamakta ve böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilememektedir.

3.6 Sakubitril/valsartan

Sakubitril/valsartan KY tedavisine yeni giren ve PARADIGM HF çalışmasında^[27] ACEİ yerine kullanıldığında ACEİ tedavisine göre KV mortalite veya KY hospitalizasyonu %20 ($p<0.001$), tek başına KV mortaliteyi %20 ($p<0.001$), tek başına KY hospitali-

zasyonu %21 ($p<0.001$) ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %16 ($p<0.001$) azalttığı kanıtlanmış bir ajandır. PARADIGM HF çalışması başlıca NYHA II ve III olguları kapsadığından ileri dönem ciddi KY olgularında sakubitril/valsartanın ACEİ'ye üstünlüğüne ilişkin bir veri olmasa da sub grup analizlerinde $EF <28$ olgularda etkinliğinin korunduğu gösterilmiştir.^[28] Ayrıca düşük dozlarda (hedef dozun %50'si) bile ACEİ'ne göre daha fazla klinik yarar sağladığı rapor edilmiştir.^[29] Hem progressif KY'ye bağlı ölümleri hem de ani ölümleri anlamlı azalttığına ilişkin sonuçları nedeniyle KY kılavuzlarında ani ölümleri azaltan ilaçlar arasında sınıf IA endikasyonla yer bulmuştur.^[17] Tüm bu veriler dikkate alındığında ciddi KY tedavisinde yeterli kanıtı olmasa da diğer tedavilere yeterli yanıt alınamayan ileri evre normotansif KY olgularında semptomatik ve klinik yarar sağlamak amacıyla ACEİ yerine kullanılması düşünülebilir.

3.7 Hidralazin-İsosorbid dinitrat

Klinik çalışmalar, H-İSDN kombinasyonunun mortaliteyi ve KY yatışlarını azalttığı, ventriküler fonksiyon, semptom ve egzersiz kapasitesini düzelttiğini desteklemektedir. Siyah ırktan olguların oluşturduğu A-HeFT çalışmasında,^[30] diüretik, digoksin, ACEİ (ARB), BB ve spironolakton almakta olan NYHA III-IV ve EF düşük KY olgularına H-İSDN eklendiğinde 10 aylık mortalitenin %43 ($p<0.02$) ve hospitalizasyonun %33 ($p<0.001$) azaldığını göstermiştir. Son yayınlanan çalışmalar, düşük debili ($EF <17$, $CI <2.2$ L/dk/m²) ileri evre KY hastalarında ACEİ/ARB tedavisine eklenen H-İSDN'nin beyaz ırkta da tüm nedenli mortaliteyi %35 ($p=0.04$) ve tüm nedenli mortalite/KY hospitalizasyonu %28 ($p=0.03$) azalttığını ve kardiyak indeks ile sistemik vasküler rezistansda anlamlı düzelme sağladığını göstermiştir.^[31] Bu sonuçlar, standart tedaviye yanıt alınamayan veya standart ilaçlara kontrendikasyon/intoleransı olan ileri evre KY olgularında H-İSDN'nin klinik yararlar sağladığını desteklemektedir.

3.8 Digoksin

Digoksin ile 1990'lı yıllarda yapılan DIG çalışması diüretik ve ACEİ kullanmakta olan KY olgularının tedavisine eklenen digoksinin hastaneye yatışlar, semptom ve yaşam kalitesini düzelttiği ancak mortaliteye bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştu.^[32] Son yıllarda DIG çalışmasında yer alan yüksek riskli KY olgularında yapılan subgrup analizleri, digoksinin NYHA III-IV olgularda, $EF <25$ olanlarda ve kardiyotorasik

oranı >%55 olan olgu gruplarında KY hospitalizasyon veya KY mortaliteyi anlamlı azalttığını gösterdi (her bir subgrup için $p<0.001$).^[33] Söz konusu subgrup analiz sonuçları standart tedaviye yanıt alınamayan ileri evre KY olgularında digoksinin tedaviye eklenmesinin klinik yarar sağlayabileceğini desteklemektedir.

3.9 Diüretik/aquaüretik tedavi

Mortaliteyi azalttıklarına ilişkin kanıt olmasa da diüretikler, sistemik ve pulmoner konjesyonu olan semptomatik olguların tedavisinde kullanılan temel ajanlardandır. İleri evre KY olgularında sık rastlanan dirençli konjesyon durumunda furosemidin IV bolus veya infüzyon uygulamaları arasında bir fark olmadığı, yüksek doz verildiğinde renal fonksiyonlarda kötüleşme pahasına bir miktar diürezi artışı sağlanabildiği gösterilmiştir. Sıvı kısıtlaması, ardışık nefron blokajı amacıyla diüretik kombinasyonu, renal doz dopamin veya dobutamin gibi uygulamalar dirençli konjesyonu yenmek amacıyla önerilmekteyse de çoğunlukla yetersiz kalmaktadır. Bu durumdaki olgularda invaziv ultrafiltrasyona gitmeden önce, hiponatremi eşlik et-sin veya etmesin, vazopressin blokeri tolaptan uygulaması hastaların önemli bir kısmında soruna çözüm olabilmektedir. Mortaliteyi azalttığına ilişkin kanıt bulunmasa da EVEREST çalışması^[34] başta olmak üzere yeni yayınlanan SECRET-CHF^[35] ile TACTICS-HF^[36] çalışmaları akut dekompanseasyon ile yatan olgularda tolaptan uygulamasının standart diüretik tedaviye göre daha fazla vücut ağırlığında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Hipotansiyon ve renal disfonksiyon açısından diüretiklere göre daha güvenli olduğu da dikkate alındığında dirençli konjesyonu olan ileri evre KY olgularında diüretik tedaviyi de içeren standart tedaviye kısa süreli tolaptan tedavisi eklenebilir.

3.10 İntermittent inotropik tedavi

Yaşam kalitesi düşük, fonksiyonel kapasitesi belirlenmiş sık hastaneye yatışları olan (INTERMACS 4-5-6) ileri evre KY olgularında belirgin kanıt bulunmasa da intermitent inotrop uygulaması daima ilgi çeken bir tedavi yaklaşımı olmuştur. Başlangıçta küçük gruplarda yapılan çalışmalar, haftada 1 kez 8 saatlik inotrop uygulamalarının klinik yarar sağladığını desteklese de genel olarak inotrop ajanların mortaliteyi artırıcı etkileri ile yapılan çalışmaların olumsuz sonuçları nedeniyle intermitent inotrop uygulama ileri evre KY'de kendine yer bulamamıştır. Son yıllarda yeni bir inotrop ajan olan levosimendanın, NYHA III-IV son dönem KY olgularında, 2-3 haftada 1 kez 6

saatlik uygulaması ile yürütülen çalışmalar, inotropik destekle sağlanan hemodinamik yararın fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerine bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.^[37,38] Bugün için kardiyojenik şok, kalp nakli veya ventrikül destek cihazına köprü, organ disfonksiyonu tehdidi ile seyreden hospitalize son dönem KY olgularında kısa süreli uygulama hariç olmak üzere tek başına intermitent inotrop uygulama önerilmemektedir.^[18] Ancak son dönem, kardiyak debisi çok düşük, kliniği kötü olan seçilmiş olgularda palyatif amaçlı devamlı inotrop infüzyonu uygulanabileceği akılda bulundurulmalıdır.^[18]

4.0 İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİNDE İMPLANTE EDİLEN DEFİBRİLATÖRLER, KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ VE KALICI KALP PİLİ UYGULAMALARI – Bülent Özın

Kalp yetersizliği hastalarının prognozunu farmakolojik tedavinin yanı sıra implante edilebilen cihazlar da olumlu etkilemiştir. Kalp yetersizliğinin erken evrelerinde ani ölüme olan olumlu etkileri çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu bölümde kalp yetersizliğinde özellikle NYHA sınıf III ve IV hastalarda cihazların endikasyonları değerlendirilecektir.

4.1 İmplant edilen defibrilatörler

Kalp hastalıklarından ölümün yarısı ani kalp ölümü şeklinde olmaktadır. Ani kalp ölümünün yarısı kalp hastalığının ilk belirtisi olarak ortaya çıkmakta, diğer yarısı da kalp hastalığı olduğu bilinen kişilerde gözlenmektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda da ani ölüm oldukça sık görülmektedir ve bu hastaların yaklaşık yarısı ani ölümle kaybedilmektedir. Ani ölümün en önemli sebepleri, özellikle miyokart infarktüsü (Mİ) sonrası geç dönemde gözlenen uzamış monomorfik ventrikül taşikardileri (VT), kardiyomiyopatilerde gözlenen VT'ler ve her türlü yapısal kalp hastalığında gözlenen ventrikül fibrilasyonudur (VF). Yapısal kalp hastalığı varlığı, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu varlığı ile bunun derecesi ve bazı aritmik belirteçler en önemli ani ölüm risk faktörleridir.

İmplant edilen kardiyoverterler ile ilk çalışmalar kardiyak arrest gelişip resüsite edilen hastalar üzerinde yapılmıştır. Daha sonra ileri evre kalp yetersizliği olan hastaları da içeren düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) hastalarda ICD'lerin mortalite etkisi değerlendirilmiştir.

Düşük EF'li hastalarda ICD'lerin değerlendirildiği ilk büyük çalışma MADIT akronimi ile bilinen çalışmadır.^[39] Bu çalışmada daha önce Mİ geçirmiş, kısa ventrikül taşikardisi (NSVT) olan, EF %35 ya da altında New York Kalp Cemiyeti (NYHA) I, II ya da III hastalar elektrofizyolojik çalışma (EPS) ile değerlendirilmişlerdir. İndüklenebilir ve antiaritmiklerle baskılanamayan ventrikül taşikardileri olan hastalar ICD ve konvansiyonel tedavi gruplarına randomize edilmişlerdir. Ortalama 27 aylık takip sonrası ICD grubunda mortalitenin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (Risk oranı 0.46 $p=0.009$).^[39] Bir aşama sonrasında MADIT II çalışmasında Mİ geçirmiş, EF %30 ya da altında 1232 hasta 3:2 oranında ICD ve konvansiyonel tedavi gruplarına randomize edilmiştir.^[40] Bu çalışmada da ortalama 20 ay takip sonrası mortalite konvansiyonel tedavi grubunda %19.8, ICD grubunda %14.2 saptanmıştır (Risk oranı 0.69 $p=0.016$). Daha sonra yayınlanan bir alt grup çalışmasında da ICD ile sağlanan mortalite azalmasının tüm NYHA sınıflarında benzer olduğu belirtilmiştir.^[41]

Aynı yıl yayınlanan bir diğer çalışma SCD-HeFT çalışmasıdır. Bu çalışmada NYHA sınıf II ya da III kalp yetersizliği olan, EF %35 ya da altında 2521 hasta, *i*) konvansiyonel tedavi ve plasebo, *ii*) konvansiyonel tedavi ve amiodaron, *iii*) konvansiyonel tedavi ve ICD kollarına randomize edilmişlerdir.^[42] Çalışmada ortalama EF %25 bulunmuştur. Hastaların %30'u NYHA Sınıf III grubunda saptanmış ve %48'inde kalp yetersizliği nedeni noniskemik olarak değerlendirilmiştir. Ortalama 45 aylık izlem sonrasında mortalite plasebo grubunda %29, amiodaron grubunda %28 ve ICD grubunda %22 bulunmuştur. Plasebo ve amiodaron gruplarında mortalite istatistiksel olarak benzer bulunurken ICD grubunda diğer 2 gruptan belirgin olarak düşük bulunmuştur. İskemik ve non-iskemik kökenli hastalarda ICD yararı açısından bir fark saptanmamıştır ancak NYHA Sınıf III hastalarda ICD'nin plaseboya oranla bir mortalite yararı olmadığı bulunmuştur.^[42] İskemik olmayan kardiyomiyopati hastalarda yapılan DEFINITE çalışmasında da bu hastalarda ICD'lerin mortalite yararı sağladıkları gösterilmiştir.^[43]

Kalp yetersizlikli hasta gruplarında ICD'lerle yapılan çalışmalarda hedef hasta grupları olarak hiçbir zaman ileri evre kalp yetersizliği olan hastalar alınmamışlardır. Aksine NYHA Sınıf IV hastalar hemen her çalışmada dışlanmış, ileri evre olarak sadece NYHA sınıf III hastalara yer verilmiştir. NYHA I ve

II evre kalp yetersizliği olan hastalarda pompa yetmezliği belirgin değildir. Bu nedenle bu hastaların ilerleyici pompa yetmezliğinden ölme ihtimali oransal olarak daha düşük, ani ölümle kaybedilme ihtimali daha yüksektir. Aksine ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda ilerleyici pompa yetmezliğinden ölüm ihtimali çok yüksektir. Bu nedenle ICD'lerin düşük evre kalp yetersizliği olan hastalardaki etkinliğinden şüphe duyulmamakta ancak ileri evre kalp yetersizliği olan hastalardaki (NYHA Sınıf III) etkinliği sorgulanmaktadır. Bu amaçla yapılan bir meta analizde yukarıda bahsedilen MADIT, MADIT II, SCDHeFT ve DEFINITE çalışmaları NYHA sınıfı hastalara göre değerlendirilmiştir.^[44] Toplam 1867 NYHA sınıf II hastanın değerlendirildiği bu çalışmada ICD'lerin mortalite üzerine olumlu etkileri kesin olarak gösterilirken (Risk oranı 0.65 0.40–0.99 arası) NYHA sınıf III hastalarda bu etki daha az belirgin bulunmuştur (Risk oranı 0.76 0.48–1.24 arası). Her ne kadar ICD önerilerinde hiçbir zaman bu farklara yer verilmese ve hem NYHA sınıf II hem de III hastalarında aynı kriterler söz konusu edilse de ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda bu verilerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

İleri evre kalp yetersizliği olan hastalarda tartışmalı bir başka nokta da kalp yetersizliği etiolojisinin mortalite yararı ile ilişkili olup olmadığıdır. Her ne kadar SCDHeFT ve DEFINITE gibi çalışmalarda ICD'lerin iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalarda iskemik olanlara benzer şekilde mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olsa da bunun aksine de kanıtlar söz konusudur. Son 9 ay içinde tanı konmuş EF %30 ya da altındaki dilate kardiyomiyopati hastaların değerlendirildiği CAT çalışması buna bir örnek olarak gösterilebilir.^[45] Bu çalışmada ICD ve konvansiyonel tedavi kollarına ayrılan 104 hastanın hiçbirinde 22 aylık ortalama izlemde ani ölüm gelişmemiştir. Bir yıllık izlemde sadece 6 hasta kaybedilmiş (4 hasta ICD kolunda, 2 hasta kontrol kolunda) ve mortalite açısından fark saptanmamıştır.^[45] Kısa VT ve iskemik olmayan kardiyomiyopatisi olan toplam 103 hastanın değerlendirildiği AMIOVERT çalışması da ICD'lerin mortalite üzerine etkisinin gösterilememesi üzerine erken olarak sonlandırılmıştır.^[46]

DANISH çalışması bu konuda yapılan önemli prospektif çalışmalardan biridir.^[47] Bu çalışmada non-iskemik kardiyomiyopati, EF %35 ya da altında olan 1116 hasta ICD ve konvansiyonel tedavi kollarına randomize edilmiştir. Bu randomizasyon sırasında

resenkronizasyon tedavisi endikasyonu olan hastalarda bu tedavi uygulanmıştır. Ortalama 67 aylık izlem sonrasında tüm nedenlere bağlı ölümlerde gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak ani ölümlerin ICD takılan grupta belirgin olarak daha az olduğu (Risk oranı 0.5 $p=0.005$) saptanmıştır.^[47] Ancak bu çalışmada gruplar arası geçişin çok olması ve ICD takılmayan gruplarda resenkronizasyon özellikli kalıcı kalp pillerinin kullanılmış olması bazı eleştirilere yol açmıştır. Bu çalışmadan sonra yayınlanan 2 meta analizde ise noniskemik kardiyomiyopati hastalarında da ICD'lerin total mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.^[48,49]

Sonuç olarak, ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda ICD uygulamalarına yönelik özgün bir kılavuz bulunmamaktadır. Ancak bahsedilen çalışmalardan bu hastaların önemli bir bölümünde ICD'lerin endike olduğu anlaşılmaktadır. Evre IV hastalarda ICD uygulamaları konusunda ise (resenkronizasyon tedavisi hariç) bir veri bulunmamaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2015 yılında yayınlanan "Ventriküler Aritmiler ve Ani Kalp Ölümü" kılavuzunda ve 2016 yılında yayınlanan "Akut ve Kronik Kalp Yetersizliğinin Tanı ve Tedavisi" kılavuzlarında ICD endikasyonları aynı şekilde belirlenmiştir.^[17,50]

Yaşam beklentisi iyi bir fonksiyonel durum içinde en az 1 yıl olan, en az 3 ay optimal medikal tedaviye rağmen EF %35 ya da altında olan NYHA Sınıf II ya da III hastalarda ani ölümü ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmak için ICD önerilir. (İskemik kalp hastaları için sınıf I, kanıt düzeyi A; iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalar için sınıf I, kanıt düzeyi B önerisiyle). Resenkronizasyon, ventriküler yardımcı cihazlar ya da transplantasyon adayları dışında tedaviye dirençli ağır semptomları olan NYHA sınıf IV hastalarda ICD önerilmez (sınıf III, kanıt düzeyi C).^[17] Ayrıca vasküler giriş yeri sorunu olan hastalarda subkutan ICD, geri dönüşebilir nedenlere bağlı sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (örneğin peripartum kardiyomiyopati) giyilebilir defibrilatörler de kullanılabilir.

4.2 Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Kalp te kasılma ve gevşeme siklusu kalbin özelleşmiş ileti sistemi tarafından koordine edilir. Kronik kalp yetersizliğinde bu ileti sisteminde birçok aksama ve özellikle dal blokları sık görülür. Sol dal bloğu (LBBB) özellikle kalbin aktivasyon sıralamasının bozulmasına neden olarak ventriküler kasılmanın zamanlamasını ve sıralamasını bozar. Bunun sonucunda

eş zamanlı kasılması gereken septum ve lateral duvardan septum erken, lateral duvar ise belirgin olarak geç kasılır. Böylece ventriküler doluş bozulur, sol ventriküler kontraktilite azalır, diyastolik mitral yetersizliği gelişir ve paradoks septal duvar hareketleri olur.^[51,52] Bu ileti bozuklukları ventriküler dissenkroni olarak adlandırılır ve genellikle QRS süresinin 120 milisaniye ya da üzerinde olmasına neden olur. İleti bozuklukları sonucu oluşan mekanik dissenkroni 3 tiptir:

1. İntraventriküler dissenkroni: Sol ventrikül içinde farklı bölgelerin zamanlama olarak uygun-suz kasılması
2. İnterventriküler dissenkroni: Sağ ve sol ventrikül arası senkronizasyon bozukluğu
3. Atrioventriküler dissenkroni

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), sol ventrikülün geç aktive olan kısımlarının daha erken uyarılmasını ve atrioventriküler ileti zamanlamasının optimizasyonu ile kalbin sistolik fonksiyonlarını arttırmayı hedefleyen bir tedavi yöntemidir. Tüm kalp yetersizlikli hastaların %25'inde senkronizasyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir. İlk kez tüm tedavilere dirençli sol dal bloklu bir dilate kardiyomiyopati hastada 1994 yılında denenmiştir.^[53] Bu hastada sağ atriyal ve ventriküler elektrodlar subklavian ven aracılığıyla, sol atriyal elektrod koroner sinüsten ve sol ventrikül elektrodu epikardiyal olarak yerleştirilmiş ve hasta bu işlemten oldukça önemli klinik yarar görmüştür. Daha sonra bu teknikler tümüyle perkütan uygulanabilecek şekilde geliştirilmiştir. Günümüzde sağ atriyum ve sağ ventrikül elektrodu konvansiyonel yöntemlerle yerleştirilmekte, sol ventrikül elektrodu özel bir yerleşim sistemi yardımıyla koroner sinüs dallarına yerleştirilmektedir. (Şekil 1). Sol atriyal elektrod artık yerleştirilmemektedir. Bu elektrodlarda hem özel olarak geliştirilmiş kalıcı kalp pilleri hem de defibrilatörler kullanılabilir.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi alanındaki ilk çalışmalar az sayıda hastada ve genellikle semptomatik göstergeler (yaşam kalitesi, 6 dakika yürüme testi, NYHA sınıfı) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.^[54-57] Bu çalışmalarda yumuşak son noktalarda CRT grubunda olumlu etkiler gözlenmiştir. Bunun üzerine daha geniş çaplı mortalite çalışmaları planlanmıştır.

Bu alanda yayınlanan ilk büyük çalışmada iskemik ya da iskemik olmayan nedenlere bağlı gelişmiş optimal medikal tedavi altındaki ileri evre (NYHA III,

IV) kalp yetersizliği olan, EF %35 ya da altında olan ve QRS süresi 120 milisaniye ya da üzerinde olan 1520 hasta 1:2:2 oranlarında medikal tedavi, ICD ile resenkronizasyon tedavisi (CRT-D) ve kalıcı kalp pili ile resenkronizasyon tedavisi (CRT-P) kollarına randomize edilmişlerdir.^[58] Çalışma veri güvenliği ve izleme komitesinin önerisi üzerine erken olarak sonlandırılmıştır. Çalışma hastalarının yarısından fazlasında iskemik kardiyomiyopti mevcutken ortalama hastaların %70'inde sağ dal bloğu vardı. Optimal medikal tedavi ile karşılaştırıldığında CRT-P grubunda mortalite %24 oranında azalırken ($p=0.059$, CRT-D grubunda ölüm riski %36 oranında ($p=0.003$) azalmıştı.^[58] Özellikle hospitalize edilmiş NYHA sınıf IV hastalarda miyokard rezervinin çok azalmış olması ve resenkronizasyon işleminin hasta tarafından zor tolere edilebilen bir işlem olması nedeniyle belirgin fayda sağlayamayabileceği düşünülüyordu. Ancak CRT'nin olumlu etkileri NYHA sınıf III hastalar ile karşılaştırıldığında hem CRT-P hem de CRT-D gruplarında NYHA sınıf IV hastalarda daha belirgin olmuştur. Bu çalışma ile ilk kez geniş bir hasta grubunda CRT'nin mortalite üzerine etkisi gösterilmiş oldu. Daha sonra yayınlanan CARE-HF çalışmasında da benzer özellikteki 813 hasta medikal tedavi ve CRT-P kollarına randomize edilmiştir.^[59] Ortalama 29 aylık izlem sonrasında CRT grubunda 82 ölüm, medikal tedavi grubunda 120 ölüm gerçekleşmiş (%20 vs %30, risk oranı 0.63 0.48–0.85 $p<0.002$). Ayrıca medikal tedaviye göre CRT interventriküler mekanik gecikmeyi, sistolik sonu volüm indeksini, mitral regürjitan jet alanını azaltırken EF ve yaşam kalitesini arttırdı.^[59] Aynı çalışmanın daha uzun takiplerinde mortalite yararının devam ettiği ve 36 aylık izlemde %40'a kadar çıktığı izlenmiştir.^[60] COMPANION çalışmasının NYHA sınıf IV hastalarının değerlendirildiği uzun dönemli izlemlerde de bu hasta grubunda mortaliteye ve hospitalizasyonlara kadar geçen sürenin uzadığı ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir.^[61] Bu çalışmalardan sonra CRT çalışmalara daha çok düşük evre kalp yetersizliği olan gruplarda yapılmış ve bunlarda da olumlu sonuçlar alınmıştır.^[62-64]

En baştan itibaren CRT çalışmalarında dikkat çeken önemli bir özellik vardır. Bu tedavilerden hastaların üçte ikisi belirgin yarar görürken bazı hastalar hiç yarar görmemekte, hatta %10 hastada da CRT ile durum ağırlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda hastalarla ilgili bazı faktörlerin CRT'ye yanıt konusunda önceden fikir verebileceği izlenmektedir:

i) QRS morfolojisi: CRT çalışmalarında değerlendirilen hastaların tümü geniş QRS komplekslidir ancak tümünde tipik sol dal bloğu özelliği bulunmamaktadır. Sağ dal bloklu hastaların pek azında sol ventrikül içinde dissinkroni mevcuttur. İleri evre olmayan kalp yetersizlikleri olan hastaları değerlendiren çalışmalarda sağ dal bloklu hastalarda hastaneye yatışlar ve mortalitede azalma izlenmemektedir.^[62,64] Ana çalışmalardaki QRS morfolojisi tipine göre yapılan değerlendirmelerde LBBB dışı morfolojilerin CRT'den yarar görme şansını azalttıkları belirlenmiştir.^[65]

ii) QRS genişliği: Dar QRS'li hastalarda CRT'nin herhangi bir yararı olmadığı artık kabul edilmektedir. Çalışmalarda QRS süresi için sınır genellikle 120 milisaniye olarak alınmıştır ancak QRS süresi 120–149 milisaniye arasında olan hastalarda CRT'nin olumlu etkilerinin QRS süresi 150 milisaniye ya da daha üzerindeki hastalar kadar belirgin olmadığı gösterilmiştir.^[66]

iii) Kalp yetersizliği etiyolojisi: İskemik kökenli kalp yetersizliği olan hastalarda CRT başarısı daha düşük olarak izlenmektedir.^[67,68] Miyokard skar dokusunun yaygınlığı, özellikle en geç ventrikül aktivasyonunun olduğu bölgede skar dokusu varlığı gerçekten uyarılması gereken miyokard bölümünün uyarılmasına engel olarak yanıtı azaltabilecektir. Ayrıca CRT'nin uzun dönemli en önemli olumlu etkisi olan ters yeniden şekillenme geniş skarlar varlığında gerçekleşemeyecektir.

iv) Biventriküler uyarım yüzdesi: Atriyal fibrilasyon ileri evre kalp yetersizliğinin ayrılmaz bir parçasıdır ve kalp yetersizliği ağırlaşıkça prevalansı artar. İleri evre kalp yetersizliği olan hastaların %30'a yakınında atriyal fibrilasyon mevcuttur. Resenkronizasyon tedavileri ile ilgili çalışmaların bir kısmında atriyal fibrilasyonlu hastalar çalışmaya alınmamaktadır. Toplam 7945 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde atriyal fibrilasyonlu hastalarda mortalitenin daha yüksek ve CRT yanıtızlığının daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir.^[69] Atriyal fibrilasyonlu hastalarda resenkronizasyonun önemli bir parçası olan atriyoventriküler senkronin sağlanması mümkün değildir ve bu nedenle tam bir resenkronizasyon yapılamaz. Ayrıca CRT ile sağlanan fayda doğrudan biventriküler uyarım oranına bağlıdır. Hastanın tedaviden yarar görmesi için gün boyu biventriküler uygun uyarım oranının %95'in hatta %98'in üzerinde olması gerekmektedir.^[69,70] Atriyal fibrilasyon sırasındaki düzensiz ve hızlı RR aralıkları biventriküler uyarım oranını düşürür. Dahası,

füzyon vuruları nedeniyle bu durum cihaz sayıcıları ile net olarak değerlendirilemeyebilir. Bu gibi durumlarda atriyoventriküler düğüm ablasyonu sorunu çözebilir.^[71] Ayrıca bazı hastalarda sık ventriküler erken atımlar olmakta ve bunlar da biventriküler uyarım yüzdesini düşürebilmektedir. Bu hastalarda da ventriküler erken atımların ablasyonu CRT yanıtını düzeltebilir.^[72]

v) İşlem öncesi görüntüleme yöntemleri: İlk zamanlarda senkronizasyon bozukluğunun tanımlanması, uygun elektrod lokalizasyonlarının belirlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve özellikle tedavinin optimizasyonu için ekokardiyografi en çok kullanılan yöntemdi. Hemen tüm hastalarda cihazdaki kritik ayarlamalar (AV aralık, VV aralık) ekokardiyografi eşliğinde yapılmaktaydı. Ancak hangi ekokardiyografik yöntemlerin kullanılacağı konusunda fikir birliği yoktu ve farklı yöntemlerle farklı sonuçlar elde etmek mümkündü. Bu zorlukların aşılması için 12 farklı ekokardiyografik dissenkroni parametresinin değerlendirildiği PROSPECT çalışması planlanmıştır. Toplam 498 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada hiçbir ekokardiyografik parametrenin tedaviden yarar görecektir hastaları belirlemede yeterli olmadığı izlenmiştir.^[73] Günümüzde ekokardiyografik parametrelerin standart tedavide yeri yoktur. Ancak tedaviye yanıtı olmayan hastalarda cihaz optimizasyonunun ekokardiyografi eşliğinde yapılması önerilmektedir.

vi) İşlem ile ilişkili faktörler: İşlem sırasında elektrod yerleşiminin tedaviye yanıtı belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir. Lateral duvardaki elektrodların diğer yerleşimlere göre tedavi yanıtını arttırdığı,^[74] mid ve bazalden uyarımın apikal uyarıma göre daha etkin olduğu^[75] gösterilmiştir.

Bazı hastalarda mükemmel sonuç vermese de CRT, tüm ileri evre kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde çığır açmış olan bir gelişmedir. Resenkronizasyon tedavisi ile birçok hastanın kalp yetersizliği evresi düşürülmüş ve yüksek kaliteyle çok daha uzun yaşam sağlanmıştır. Yapılan çalışmaların sonuçlarıyla CRT, kılavuzlarda da hak ettiği yeri bulmuştur.

2013 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarına göre sinüs ritminde, yeterli medikal tedaviye rağmen NYHA Sınıf II, III ya da ambulator IV olan EF %35 ya da altında olan QRS süresi 150 milisaniye üzerinde ve LBBB olan hastalarda CRT endikasyonu Sınıf I kanıt düzeyi A olarak kabul edilmiştir. QRS süresi 120–150 milisaniye arasında olan hastalarda kanıt düzeyi B olarak belirlenmiştir. Aynı

özellikte QRS süresi 150 milisaniye üzerinde olan ancak tipik LBBB bulunmayan hastalarda CRT sınıf IIa / kanıt düzeyi B olarak endikasyonla yer almaktadır. Bu hastalara benzer ancak QRS süresi 120–150 milisaniye arası olan hastalarda CRT endikasyonu sınıf IIb kanıt düzeyi B olarak sınıflandırılmıştır. Dar QRS'li hastalarda CRT kontrendike olarak belirlenmiştir.^[76] Avrupa Kardiyoloji 2016 kalp yetersizliği kılavuzlarında da endikasyonlar benzer olarak sınıflandırılmış ancak 2013 kılavuzlarında 120–150 milisaniye arası olarak sınıflandırılan grup 130–149 milisaniye arası olarak gruplandırılmıştır.^[17]

Atrial fibrilasyonlu hastalarda ise yeterli medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf III ya da ambulator IV olan EF %35 ya da altında olan QRS süresi 120 milisaniye üzerinde olan ve %100'e yakın biventriküler uyarım sağlanabilecek hastalarda CRT endikasyonu sınıf IIa/ kanıt düzeyi B olarak kabul edilmiştir.^[76]

Uzun süreli sağ ventrikül apeksinden uyarımın ventrikül fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir. Bazal durumda sol dal bloğu olmayan, kalıcı kalp pili endikasyonu olan ve ventriküllerin yüksek oranda uyarılması beklenen hastalarda suni bir LBBB oluşacaktır. Özellikle başlangıçta sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu durum daha önemli olacaktır. Atriyoventriküler blok nedeniyle kalıcı kalp pili endikasyonu olan fonksiyonel sınıf I, II ya da III kalp yetersizliği olan ve EF %50'nin altında olan 691 hastanın 2 odacıklı ya da 3 odacıklı kalıcı kalp pillerine randomize edildikleri BLOCK HF çalışmasında, 3 odacıklı hastalarda klinik sonuçların diğer gruba göre belirgin daha iyi olduğu saptanmıştır.^[77] Benzer şekilde kalıcı kalp pili ya da ICD'si olan ancak cihazlar takıldıktan sonra CRT endikasyonu geliştiren hastalarda da ne yapılması gerektiği bir merak konusuydu. Bu konuda yapılan büyük randomize klinik çalışma olmamasına rağmen küçük çaplı bazı çalışmalar cihaz modunun yükseltilmesinin çok yararlı olduğunu göstermiştir.^[76] Bu nedenle kalıcı kalp pili takılması gereken ve yüksek oranda ventriküler uyarım beklentisi olan düşük EF'li hastalar ile kalıcı kalp pili ya da ICD takıldıktan sonra CRT endikasyonu ortaya çıkan hastalarda CRT önerilmektedir.^[76]

4.3 His demeti uyarımı

Kalıcı kalp pili endikasyonu olan ve yüksek oranda ventriküler uyarım beklentisi olan hastalarda bir diğer tedavi alternatifi de His demeti uyarımıdır. His demeti uyarımı özellikle şu durumlarda önerilmektedir:^[78]

- i) Yüksek derece AV bloğu olan dar QRS'li hastalar.
- ii) Sık ventriküler uyarım gerektiren ya da atriyo-ventriküler düğüm ablasyonu yapılmış atriyal fibrilasyonlu hastalar.
- iii) Sık ventriküler uyarım gerektiren geniş QRS'li atriyal fibrilasyonlu hastalar.
- iv) CRT'nin başarısız olduğu hastalar.

Sonuç olarak ileri evre kalp yetersizliği olan hastaların giderek artması ve birçok hastada farmakolojik tedavilerin yetersiz kalması ilaç dışı tedavilerin de klinik kullanıma girmesine neden olmuştur. Bunların arasından CRT çok önemli bir tedavi alternatifi olarak ortaya çıkmaktadır. İleri evre kalp yetersizliği olan hastaların bu tedaviler açısından değerlendirilmesi, yarar görecektir olguların tedaviden faydalandırılması sağlanmalıdır.

5.0 İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİNDE KO-MORBİDİTELERE YAKLAŞIM

Nesligül Yıldırım

Kalp yetersizliği seyrine eşlik eden nonkardiyak ko-morbiditeler oldukça sık olup; bunların KY ile ilişkili hospitalizasyon ve mortalite üzerinde önemli etkileri vardır. Anemi, renal yetmezlik, diyabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), santral ve obstrüktif uyku apne (UA) sendromu gibi respiratuar uyku bozuklukları (RUB) sık karşılaşılan ko-morbiditeler arasında olup; KY'ye yönelik tedavi ile birlikte bu durumların da tedavisi son derece önemlidir.

5.1 Anemi ve demir eksikliğine yaklaşım

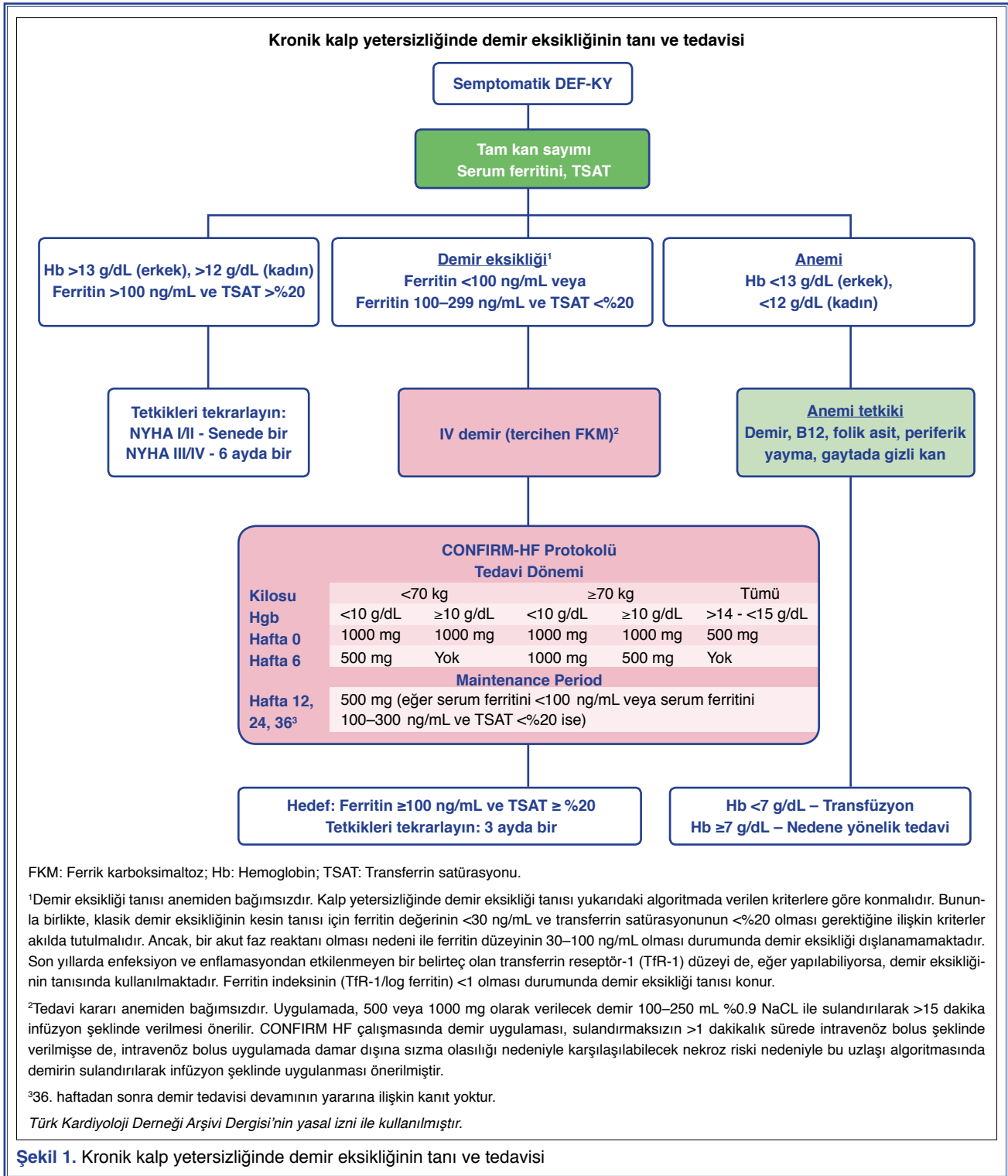
Dünya sağlık örgütünün kriterlerine göre anemi: Hemoglobin erkekte <13 g/dL, kadında <12 g/dL; KY'li hastalarda demir eksikliği ise: Ferritin düzeyinin <100 µg/L olması veya ferritin düzeyi 100–299 µg/L arasında ise transferin saturasyonunun <%20 olması şeklinde tanımlanmaktadır.^[17] Anemi, gerek düşük gerekse korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında sık görülen bir bulgudur. Farklı çalışmalarda sıklığı farklı bildirilmekle beraber (%15–61) özellikle KY'ye eşlik eden diyabet, yaşlılık, kronik böbrek yetmezliği, akut dekompanse KY gibi durumlarda görülme sıklığı artmaktadır.^[79] Buna karşılık KY'de anemi ile beraber veya tek başına görülen demir eksikliği prevalansı %37–%61 olarak bildirilmiştir.^[80] KY'de

demir eksikliği ve anemi etyopatogenezi kompleks ve çok faktörlü kabul edilmekte olup; inflamatuvar aktivasyon, yetersiz beslenme, intestinal ödem, renal disfonksiyon, hemodilüsyon, diyabet, bozulmuş kemik iliği fonksiyonu, renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi inhibitiörlerinin kullanımı ve gastrointestinal sistemden gizli kanamalar; üzerinde en çok durulan senaryolar arasında yer almaktadır.^[81] Son yıllarda yapılan araştırmalarda anemi ve demir eksikliğinin KY'de kötü prognoz için bağımsız prediktörler olduğu, yaşam kalitesini düşürdüğü, mortalite ve hospitalizasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir.^[17,81]

Son yıllarda yapılan çalışmalarda KY'de demir eksikliği ve/veya aneminin eritropoietin, oral demir veya intravenöz demir ile tedavisiyle klinik yarar sağlanıp sağlanamayacağı araştırılmış; eritropoietin ve oral demir ile yapılan çalışmalarda beklenen klinik yararlar elde edilememiş; hatta advers olaylarda artış gözlenmiştir.^[81,82] Buna karşılık demir eksikliği bulunan KY hastalarında anemi olsun veya olmasın intravenöz demir tedavisinin NYHA sınıfını düzelttiği, 6 dakika yürüme testi mesafesini artırdığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği, tüm sebeplere bağlı ölüm veya kardiyovasküler hospitalizasyon birleşik sonlanım noktası ile kardiyovasküler ölüm veya KY kötüleşmesine bağlı hospitalizasyon birleşik sonlanım noktası risklerini azalttığı saptanmıştır.^[81,82] Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti, 2016 yılında yayınladığı Kalp Yetersizliği Kılavuzunda, demir eksikliği tespit edilen semptomatik düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında semptomları azaltmak, egzersiz kapasitesini arttırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacı ile ferrik karboksimaltoz tedavisini sınıf IIa endikasyon ve kanıt düzeyi A olacak şekilde önermiştir.^[17] Kılavuzda tedavinin uygulama şekli ya da hedefinin ne olması gerektiği konusunda kesin kriterler bulunmamakta ise de mevcut kılavuza da yol gösteren büyük ölçekli çalışmaları dikkate alan Türk Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Çalışma Grubunun hazırladığı KY'li olgularda demir eksikliğinin tedavisine yönelik uzlaşım algoritması klinik pratiği güçlendirir niteliktedir (Şekil 1).^[81]

5.2 Solunumsal uyku bozukluklarına yaklaşım

Solunumsal uyku bozuklukları (SUB), KY'li hastalarda sık karşılaşılan ko-morbiditelerden biridir.^[83] SUB'un, obstrüktif uyku apnesi (OUA) ve santral uyku apnesi (SUA) olmak üzere iki fenotipi mevcut olup, KY hastalarının yaklaşık %50'sinde eşit dağılımda görülmektedirler.^[84] SUB ile KY arasında çift



yönlü bir ilişki olmakla beraber; genel görüş, OUA'nın KY'ye sebep olabileceği; SUA'nın ise KY'nin sonucu olarak görülebileceği şeklindedir.^[84] OUA genel popülasyonda da KY olmaksızın, sık görülen bir rahatsızlık iken; SUA daha sıklıkla KY ile ilişkili bir durumdur.^[84]

OUA, uyku sırasında farenksin tekrarlayan kollarına bağlı tam (apne) veya kısmi (hipopne) hava akımı kısıtlılığı sonucu gelişen hipoksi ve hava yolu obstrüksiyonunu sonlandıran arousal (daha hafif bir uyku evresine geçme) dönemleri ile karakterize bir durum-

dur.^[83-86] OUA, KY'li hastaların yaklaşık %35'inde görülür.^[83] OUA'nın, temel olarak, sempatik aktiviteyi arttırmak ve intratorasik basıncı düşürmek suretiyle KY etyopatogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Kapalı hava yoluna karşı yapılan zorlu inspiryum eforunun, negatif intratorasik basınçta ani ve geniş oynamalara yol açarak sağ ventriküle venöz dönüşü arttırdığı, interventriküler septumun sola doğru yer değiştirdiği ve böylelikle sol ventrikül dolumu engellenerek her apneik olay sırasında atım hacmi ve kalp debisinde düşmeye neden olduğu; sempatik aktiviteyi arttırmak suretiyle vazokonstriksiyon, hipertansiyon ve aritmileri tetiklediği ve eşlik eden oksidatif stres ve inflamatuvar mekanizmalar sonucu OUA'nın kardiyak stresi artırarak ventriküler yeniden şekillenme ve KY gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır.^[83-86]

SUA prevalansı, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında %30–50, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY'lilerde ise %18–30 olarak bildirilmiştir.^[83] KY ve SUA arasındaki ilişkinin fizyopatolojisi net anlaşılamamış olmakla beraber; KY hastalarında artmış santral ve periferik kemoreseptör sensitivitesi ile pulmoner konjesyonun hiperventilasyonu sonucu hipokapniye sebep olduğu ve apne eşiğinin altında kalan PaCO₂'nin santral apne gelişmesine yol açtığı öne sürülmektedir.^[83-86] SUA'nın eşlik ettiği KY hastalarında uykunun non-REM fazında ve bazen gündüz uyanırken, kresendo-dekresendo solunum paternini izleyen santral apne ve hipopneler ile karakterize, nonhiperkapnik bir solunum tipi olan Cheyne-Stokes solunumu izlenmekte olup; KY'deki mortalite ve morbiditeyi arttırdığı belirtilmektedir.^[83-88]

SUB olan hastaların belirti ve bulguları, OUA ve SUA karşılaştırmalı olacak şekilde Tablo 4'te özetlenmiştir. KY hastalarında, SUB eşlik etmeksizin, benzer semptomların görülmesi nedeniyle SUB çoğunlukla göz ardı edilmektedir. Bu nedenle KY'ye bağlı hafif semptomatik hastaların dahi rutin olarak SUB açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.^[83-85] SUB tanısında ve fenotiplerinin ayırt edilmesinde altın standart yöntem polisomnografidir. Bu tetkik ile SUB şiddetini, saat başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısına (apne-hipopne indeksi: AHİ) göre belirlemek mümkündür. AHİ=5-14 hafif, 15–29 orta şiddette ve ≥30 ise ağır UA olarak tanımlanır.^[83]

KY'ye eşlik eden SUB tedavisinde ilk olarak KY'nin etkin tedavisi önem arz etmektedir. Optimal KY tedavisine rağmen solunum paterni düzelmeyen olgularda non-invazif mekanik ventilasyon tedavileri olan pozitif havayolu basıncı (PAP) uygulamaları önerilmektedir. En sık kullanılan PAP yöntemleri, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ve bilevel pozitif havayolu basıncıdır (BiPAP).^[89] Hafif OUA'li olgularda kilo verme, supin pozisyonunda yatmaktan kaçınma, alkolden uzak durma gibi yaşam tarzı değişiklikleri yeterli iken; orta ve ciddi OUA ve semptomatik hafif OUA'da nazal CPAP tedavisi ilk sırada tercih edilmektedir.^[83] Yapılan çalışmalarda KY ve OUA görülen hastalarda CPAP tedavisi ile rekürren hipoksi ve nokturnal kan basıncı yükselmelerinin düzeldiği, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında iyileşme olduğu tespit edilmiştir.^[83-88] KY'ye eşlik eden SUA'da hali hazırda küratif bir tedavi yöntemi yoktur. CPAP uygulaması, OUA'dan farklı olarak sadece kısmen etkili

Tablo 4. Solunumsal uyku bozukluklarının belirti ve bulguları

Obstrüktif uyku apnesi	Santral uyku apnesi (CSS ile birlikte)
Erkeklerde sıklık	Erkeklerde sıklık
VKİ yüksektir veya küçük hava yolları abnormaldir	VKİ ve küçük hava yolları normaldir
Gürültülü horlama sıklık	Hiperventilasyon pikinde horlayabilirler
Tanımlı obstrüktif apne mevcuttur	Tanımlı santral apne mevcuttur
Gündüz uyku hali devam eder	Ortopne ve paroksizmal nokturnal dispne semptomları sıklık,
Genellikle HT/dirençli HT eşlik eder	Tekrarlayan pulmoner ödem atakları olur
Diastolik KY ve orta derecede ciddi sistolik KY eşlik edebilir	İleri evre KY mevcuttur
PaCO ₂ normal veya yüksektir	PaCO ₂ normal veya düşüktür
	Yoğun KY tedavisi ile şiddeti hafifler

CSS: Cheyne-Stokes solunumu; VKİ: Vücut kitle indeksi; HT: Hipertansiyon; KY: Kalp yetersizliği.

olup; sol ventrikül fonksiyonları ve 6 dakika yürüme testinde düzelme sağlanmakla birlikte; KY ilişkili hospitalizasyon ve prognozda iyileşme saptanmamıştır.^[17,90] Ancak CANPAP Çalışması'nda KY ve orta-ciddi SUA'lı hastalara uygulanan CPAP tedavisinin AHI <15 gerileyen hastalarda transplant olmaksızın hayatta kalmayı arttığı belirlenmiştir.^[91] CPAP tedavisini tolere edemeyen, CPAP tedavisine rağmen UA devam eden, hiperkapni görülen, solunum kas yorgunluğu ve beraberinde alveolar hipoventilasyon olan hastalarda BiPAP titrasyonuna geçilmesi önerilmektedir.^[89] Son yıllarda yapılan çalışmalar, KY'ye eşlik eden SUA'lı olgularda uygulanan transvenöz unilateral frenik sinir stimülasyonunun UA ciddiyetini azaltan, yaşam kalitesini iyileştiren, güvenli ve umut vaat eden bir yöntem olduğunu desteklemektedir.^[17,90]

5.3 Diyabetes mellitusa yaklaşım

DM, KY gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olup; Framingham çalışmasında DM'li hastalarda KY gelişme riskinin erkekler için 2 kat, kadınlar için 5 kat arttığı gösterilmiştir.^[92] DM'de eşlik eden koroner arter hastalığı, hipertansiyon, renal yetmezlik gibi KY için tipik risk faktörleri olmasa dahi hiperglisemi ve insülin rezistansı; mikrovasküler endotel disfonksiyonu, miyokardiyal fibrosis, oksidatif stres artışı, renin-angiotensin sistemi ve sempatik sinir sisteminin lokal aktivite artışı ile kardiyak metabolizmada kullanılan birincil enerji substratının glukoza kıyasla daha az enerji veren serbest yağ asitlerine değişmesi gibi birtakım mekanizmaları tetikleyerek sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmasında rol oynar.^[92-94] Nitekim kronik KY'li hastaların %25'inde ve akut KY'li hastaların yaklaşık %40'ında DM'nin eşlik ettiği saptanmıştır.^[93] Öte yandan gerek düşük gerekse korunmuş KY'li hastalarda, eşlik eden DM varlığında, koroner arter hastalığı olsun/olmasın mortalite ve morbiditenin arttığı gösterilmiştir.^[92-94]

Bazı antidiyabetik ilaçların sol ventrikül fonksiyonları normal olan hastalarda dahi KY'ye bağlı hospitalizasyon ve mortalite riskini arttırması, KY tedavisinde kullanılan bazı ilaçların ise glisemik kontrolü bozması gibi nedenlerle KY hastalarında DM tedavisi ayrı bir önem arz etmektedir. ACE inhibitörleri ve ARB'ler, gerek KY gerekse DM tedavisinde mortalite ve hospitalizasyon riskini azalttığı kanıtlanmış ilaçlardır. Nonselektif beta blokerler glisemik kontrolü bozmaları ve yeni DM riskini arttırmalarına karşın; bisoprolol ve nebivolol gibi selektif beta blokerler ile

3. kuşak nonselektif karvedilolün bu tip etkileri daha azdır. Burada dikkat edilmesi gereken husus; KY ve DM'si olan hastaların tedavisinde DM'ye kıyasla daha kötü prognoza sahip KY'ye öncelik verilmesi ve KY'deki etkinliği hedef alınarak beta bloker tedavisinden kaçınılmamasıdır. Mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin kullanımı sırasında ise diyabetik nefropati sık görüldüğünden renal fonksiyonlar ve elektrolit imbalansı yönünden yakın takip önerilmektedir. Ivabradin ve LCZ696 moleküllerinin de gerek DM olan gerekse olmayan KY'li hastalarda etkinliği benzerdir ve faydası kanıtlanmıştır.^[17] Bu bağlamda KY tedavisinin, DM eşlik eden ve etmeyen hastalarda benzer olduğu, sadece bazı ajanların seçiminde ve kullanımı esnasında dikkat edilmesi gereken hususlar olduğunu akıldan tutmak gerekir.

Diğer yandan KY ve DM birlikteliği olan hastalarda hangi antidiyabetik ajanın seçilmesi gerektiği ve tedavi hedefi gibi konular halen tartışmalıdır. 34533 hastayı içeren bir meta analizin sonuçları, sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler riski azaltmadığını; aksine KY riskini %47 oranında arttırdığını göstermiştir.^[95] DM ve KY'li hastaları içeren bir populasyon kohort çalışmasında da HbA1c düzeyi ile mortalite arasında U şeklinde bir ilişkinin bulunduğu; en düşük riskin orta düzeyde glisemik kontrol (HbA1c %7.1–8.0) ve insülin sensitizörleri ile tedavi sonucu elde edildiği saptanmıştır.^[96] EMPA-REG OUTCOME Çalışması'nda tip 2 DM olan yüksek kardiyovasküler riske sahip hastalarda empagliflozin tedavisinin, KY'ye bağlı hospitalizasyon veya KV ölüm bileşik sonlanım noktasını azalttığı gösterilmiştir.^[97] KY ve DM olan hastalarda farklı glukoz düşürücü tedavi rejimlerinin etkileri ile KY arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların metaanalizinde metformin hem güvenli hem de etkin bulunmuştur.^[93] Ancak ciddi renal veya hepatik yetmezliği olanlarda, laktik asidoz riski nedeniyle kontrendike olduğu unutulmamalıdır.^[17] Alfa glukozidaz inhibitörlerinin sodyum ve su tutucu özellikleri olmadığından ve insülin sekresyonu ya da insülin etkisi üzerinde direk etkileri bulunmadığından KY'li hastalarda güvenle kullanılabilirler.^[93] Klinik araştırmalarda tiyazolidindionların sodyum ve su tutucu özellikleri ile sempatik sinir sistemini aktive etmeleri nedeniyle KY'ye bağlı hospitalizasyon riskini arttırdıkları tespit edilmiş olup; KY'li hastalarda kullanımları kontrendikedir.^[98] Hipoglisemiye yol açma risklerinin yüksek olduğu bilinen sülfanilüreler ile yapılan kohort çalışmalarında KY'yi kötüleştirdikleri bildirilmiş olmakla beraber;

bu risk, randomize klinik çalışmalar ile desteklenmemiştir. Yine de bu ajanların KY'li hastalarda dikkatli bir şekilde kullanımları önerilmektedir.^[17,93] Keza mitoglinidinler de su tutucu özelliklerinden ötürü KY'li hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.^[93] İncretin bazı ilaçlardan olan inkretinmimetikler (GLP-1 agonistleri) ve inkretin arttırıcı ajanların (DPP4 inhibitörleri, glipitinler) kardiyovasküler olayları azaltmadığı ve hatta KY'yi kötüleştirebileceği tespit edilmiş olup; KY'li hastalarda güvenli olduklarına dair yeterli veri mevcut değildir.^[17,93,99] Son olarak insülinin özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında renal sodyum retansiyonunu arttırarak sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda KY'yi kötüleştirebileceği akılda tutulmalı; doz-tip, uygulama şekli gibi insülin tedavi rejimi değişikliklerinde dikkatli olunmalıdır.^[100]

5.4 Kaşeksi/sarkopeniye yaklaşım

Kardiyak kaşeksi, son 6–12 ay içerisinde ödem-siz dönemdeki total vücut ağırlığının en az %6'sının istemsiz olarak kaybı şeklinde tanımlanmaktadır.^[17] Kardiyak kaşeksi, genellikle ileri evre KY'li hastalarda gelişen; özellikle iskelet kası, kemik (osteoporoz) ve yağ dokularında (enerji rezervi) kayıp ile seyreden multisistemik bir sendromdur.^[17,101,102] Kardiyak kaşeksi prevalansı, tanımlama farklılıklarına göre %8–42 arasında değişmekte olup; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, fonksiyonel kapasite gibi parametrelerden bağımsız olarak tek başına kötü prognoz ve sağ-kalım süresinin kısalmasıyla yakından ilişkilidir.^[101-103]

Sarkopeni, primer olarak yaşlanmayla ilişkili kas kitlesi ve gücünün kaybı olup; KY gibi birtakım hastalıkların eşlik etmesiyle seyri hızlanır.^[104] Yaşlı KY'li hastalarda prevalansının yaklaşık %20 olduğu bildirilmiştir.^[105] İleri evre KY'li hastalarda kaşeksiye bağlı kas kaybı ile sarkopeninin birbirinden ayırt edilmesi mümkün değildir. Ancak vücut ağırlığında bir değişiklik olmaksızın (yağ dokusundaki paralel artış nedeniyle) kas kitlesinin azalabileceği, dolayısıyla kaşeksi gelişmeden önce sarkopeni görülebileceği akılda tutulmalıdır.^[106] Kas kitlesi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, dual enerji X-ray absorbsiyometrisi ile değerlendirilebilmektedir.^[104-106] Sarkopeninin yorgunluk ve dispneyi arttırdığı, fonksiyonel kapasiteyi düşürdüğü ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[17,104-106]

Gerek kardiyak kaşeksi gerekse sarkopeniye yol açan patofizyolojik mekanizmalar tam bilinmemekle beraber metabolik, nörohormonal ve immün abnor-

maliteler ile katabolik/anabolik imbalansın rol oynadığı düşünülmektedir.^[101-104] Her iki durum için de spesifik korunma ve tedavi yöntemi bulunmamaktadır ancak iskelet kası kaybı kaşeksiyi tetikleyebileceğinden kas kitlesinin korunmasına yönelik stratejilerin uygulanması önerilmektedir.^[101] Henüz etkinlik ve güvenlikleri tam olarak ispatlanmamış olmakla beraber; nutrisyonel destek, iştah arttırıcılar, testosteron gibi anabolik ajanlar, fiziksel aktivite ve antiinflamatuar tedavilerin, standart KY tedavisine ek olarak verilebileceği öne sürülmektedir.^[17,101,104]

5.5 Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarına yaklaşım

KOAH ve KY klinik pratikte birlikte sık olan hastalıklardır. KY'li hastalarda KOAH prevalansı %20–32 olarak bildirilmiştir. KOAH'lı hastaların %20'den fazlasında da KY mevcuttur.^[107] Bu durumun en önemli nedenlerinden biri her iki hastalığın oluşmasında rol oynayan sigara, sistemik inflamasyon ve ileri yaş gibi patogenetik mekanizmalarının ortak olmasıdır. İlaveten uzun süreli KOAH hastalarında yükselen pulmoner arter basıncının önce sağ KY, takibinde sol KY ile neticelenebileceği de aşıkardır.^[107,108]

Benzer semptom ve bulgularının olması, KY'li hastalarda KOAH tanısını güçleştirmektedir. Öte yandan KY'de gelişen pulmoner konjesyona bağlı alveolar ve bronşial eksternal obstrüksiyon, spirometri sonuçlarının yanlışlıkla KOAH şeklinde yorumlanmasına sebep olabilmektedir.^[17] Bunun önlenmesi için KY'li hastalara, en az 3 ay övolemik kaldıktan sonra dekompanse KY yok iken spirometri yapılması önerilmektedir.^[17,109]

KOAH'lı KY hastalarının KY ve KOAH kılavuzlarına göre tedavi edilmesi önerilmektedir.^[17,107] Burada dikkat edilmesi gereken hususlardan biri, KY tedavisinin olmazsa olmazı beta blokerleri kullanırken, beta 2 agonist-bronkodilatör etkinliğin azalmasına bağlı KOAH'lı hastalarda bronkospazmın tetiklenebilmesidir. Beta blokerler, sadece astımda, rölatif olarak kontrendikedirler. Yine de KOAH'lı hastalarda kullanımları sırasında beta-1 selektif antagonist ajanların (bisoprolol, metoprolol süksinat, nebivilol) tercih edilmesi, düşük doz başlanıp yavaş yavaş doz arttırılması ve pulmoner fonksiyonlar ile semptomlarda hafif bozulmalara aldırış edilmeksizin tedaviye devam edilmesi tavsiye edilmektedir.^[17,107] KOAH alevlenmesi nedeniyle hospitalize edilen KY'li hastalarda dahi beta-1 selektif antagonistlerin kullanı-

mının güvenli olduğu gösterilmiştir.^[110] Diğer önemli husus, KOAH tedavisinin semptomatik düzelme açısından köşetaşı olan inhaler beta agonistlerin, KY’li hastalarda advers olay riskini arttırmasıdır. Mortalite üzerinde olumlu etkisi gösterilememiş olan bu ajanların KY’de kullanımı sırasında kar-zarar çizgisinin yeniden gözden geçirilmesinde yarar vardır.^[17,107] Oral kortikosteroidler, sodyum ve su retansiyonu nedeniyle KY dekompanzasyonuna yol açabilirler.^[17] İn hale steroidlerin bu yan etkisi daha minimal olup, kılavuzların önerisi doğrultusunda kullanılabilirler.^[107] KY’ye bağlı akut pulmoner ödem veya KOAH alevlenmesine bağlı akut respiratuar yetmezlik tablosu ile hospitalize edilen hastalarda noninvaziv ventilasyonun, konvansiyonel oksijen tedavisine kıyasla hastanede kalış süresini kısalttığı, semptomları iyileştirdiği, endotrakeal entübasyon ihtiyacını azalttığı ve mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir.^[111]

6.0 CİDDİ PULMONER HİPERTANSİYON İLE SEYREDEN İLERİ EVRE SOL KALP YETERSİZLİĞİ HASTASINA YAKLAŞIM

Bülent Mutlu

Pulmoner hipertansiyon (PH) birçok etiyolojik nedenin sonucunda oluşan, kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. En sık nedeni sol kalp hastalıklarıdır. Kalp yetersizliği olan hastalarda kötü prognozun göstergelerinden biridir. İleri evre KY hastalarında PH tedavisi günümüzün tartışılan konularından biridir. Kalp yetersizliğinde PH tedavi yaklaşımına geçmeden önce PH’nun tanım ve sınıflamasını değerlendirmek yerinde olacaktır.

6.1 Pulmoner hipertansiyon tanımı, sınıflandırması, tanı algortimalleri ve tedavi

İstirahatte ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) değeri 14 ± 3.3 mm Hg aralığında olup üst limit 20 mm Hg olarak belirlenmiştir. Buna rağmen PH; sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen, istirahat mPAP’ının 25 mm Hg üzerinde olması ile tanımlanır.^[112] mPAP değeri 21–24 mm Hg aralığında olan hastalar için mevcut bilgiler ışığında net bir patofizyolojik sınıflama yapılamamış olmasına rağmen sistemik skleroz hastalarında olduğu gibi birçok hastalıkta hafif düzeyde yükselmiş mPAP değerinin prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[113,114]

Hastalığın daha iyi anlaşılabilmesi ve optimum tedavi modalitesinin belirlenebilmesi adına pulmoner hipertansiyonun sınıflamasına kısaca değinmek

gerekecektir. Altta yatan nedenin ortaya konması hastalığa ve tedaviye yaklaşımı belirlemektedir. İlk PH sınıflaması 1973 yılında tanımlanabilir sebeplerin olup olmamasına göre primer ve sekonder olarak yapılmış, 2015 yılında ise sınıflandırma güncel şeklini kazanmıştır. Bu sınıflandırma ile klinik prezentasyondaki benzerlikler, fizyopatolojik mekanizmalar, histopatolojik özellikler, hemodinamik karakteristikler ve optimal tedavi stratejisi göz önünde bulundurularak 5 grup başlığı oluşturulmuştur.^[112] PH sınıflamasında kabaca ilk grup hastalar “pulmoner arteriyel hipertansiyon” grubu olarak tanımlanır ve idiopatik, herediter, ilaç ve toksin kaynaklı, bağ doku hastalıklarına bağlı, “HIV” enfeksiyonuna sekonder, portal hipertansiyon ile birlikte, doğumsal kalp hastalıkları nedeni, Shistosoma enfeksiyonuna sekonder PH hastaları gibi heterojen bir grup hastayı kapsar. Hastalığın tetikleyici mekanizması ne olursa olsun benzer patofizyolojik mekanizmalar ve hemodinamik özellikler göstermesi nedeni ile tedavide mevcut patogenezi tersine çevirecek PAH spesifik tedavi modalitelerinin kullanılması ve fayda sağlanması tüm bu farklı hastalık gruplarının benzer grup adı altında toplanmasına neden olmuştur. Sol kalp hastalığına bağlı PH (solKH-PH) 2. grubu, akciğer hastalıklarına bağlı PH 3. grubu, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) 4. grubu, tam olarak açıklanamayan veya multifaktöryel mekanizmalara bağlı PH ise 5. grubu meydana getirir. Tanıda altın standart sağ kalp kateterizasyonu olup pulmoner vasküler rezistans (PVR), diyastolik pulmoner gradient (DPG), pulmoner arteriyel kama basıncının (PCWP) gibi hemodinamik parametreler gruplandırma kolaylaştırıcı rol oynamaktadır (Tablo 5). Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ise; akciğere ait patolojiler, kronik tromboembolik PH, diğer nadir hastalıklar olmaksızın PCWP ≤ 15 mm Hg ve PVR ≥ 3 Wood ünitesi olması şeklinde tanımlanır.

SolKH-PH grubunu diğerlerinden ayıran başlıca parametre PCWB’ın >15 mm Hg olmasıdır. SolKH-PH sol kalbin artmış dolum basınçlarının pasif olarak geriye pulmoner ven ve kapiller yatağa yansımaya bağlı pulmoner venöz basıncın artması ile birlikte mPAP’da korele bir pasif basınç artışı izlenir. Artan venöz basınç pulmoner arteriyel yatakta vazokonstriksiyona bu durum da PVR’de artışla karşılık bulur. Bu mekanizma doğrultusunda gelişen PH; postkapiller PH veya venöz pulmoner hipertansiyon olarak adlandırılır. Böyle bir durumda altta yatan patoloji olarak sol kalp yetersizliğine yönelik tedavi verilir venöz

Tablo 5. Hemodinamik tanımlama

Tanım	Karakteristik	Klinik Grup
PH	mPAP ≥ 25 mm Hg	Tümü
Pre-kapiller PH	mPAP ≥ 25 mm Hg	Grup 1 PH (PAH)
	PCWP ≤ 15 mm Hg	Grup 3 PH
		Grup 4 PH (KTEPH)
		Grup 5 PH
Post-kapiller PH	mPAP ≥ 25 mm Hg	Grup 2 PH
	PCWP > 15 mm Hg	Grup 5 PH
İzole post-kapiller PH	DPG < 7 mm Hg	
	PVR ≥ 3 Wood Ünitesi	
Kombine pre+post kapiller PH	DPG ≥ 7 mm Hg	
	PVR ≥ 3 Wood Ünitesi	

PH: Pulmoner hipertansiyon; mPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı; PCWP: Pulmoner arteriyel kama basıncı; DPG: Diyastolik pulmoner gradient; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon.

yataktaki basınçta düşüş sağlandığı takdirde PH’de gerileme beklenmektedir. Ancak venöz hipertansiyonun kronikleşmesi ve damar yatağının uzun müddet yüksek basınca maruz kalması zaman içerisinde endotelden yeniden şekillenmeyi tetikleyecek mediatörlerin salınımına neden olarak kalıcı bir yapısal değişikliği doğurur, bu durumda pre+post kapiller PH’den söz edilir. Ayırıcı tanıda devreye DPG girer. DPG diyastolik pulmoner basınçtan PCWP’nin çıkarılması ile hesaplanır. Bu değer 7 mm Hg’nın altında ise burda PCWP’nin hakimiyeti söz konusudur ki izole post-kapiller PH düşünülür. > 7 mm Hg olduğu durumlarda ise eşlik eden pre-kapiller komponent, irreversibl değişiklikler bulunduğuna işaret eder.

Sol kalp patolojilerine bağlı PH (Grup 2 PH) hastalarında dehidratasyon veya diüretik tedavi sonrası yapılan sağ kalp kateterizasyonunda PCWP normal sınırlarda saptanabilir. Bu durumda 5–10 dk’lık süre içerisinde 500 cc bolus “sıvı yükleme testi” sonrası tekrarlanan ölçümlerde PCWP değerinde artış maskelenmiş sol kalp patolojisini göstermektedir.

PH hastalarında yapılan çalışmalar ışığında 5 ayrı grup hastalık için altta yatan mekanizmalara bağlı farklı tedavi stratejileri geliştirilmiş. PAH grubunda pulmoner vasküler yataktaki meydana gelen yeniden şekillenme ve bu mekanizmanın tetiğini çeken mediatörlere ilişkin PAH spesifik tedavi seçenekleri bulunurken, Grup 2 ve 3 için altta yatan patolojinin optimizasyonu önerilmektedir. Grup 4 ise operabl kabul edilen tek PH alt grubudur. Yapılan endarterektomi

haricinde inoperabl veya post-op rezidü PH olan hastalara uygun medikal tedavi rejimleri belirlenmiştir.

6.2 PAH spesifik ilaçların Grup II PH hastalarında etkinlik/ güvenlikleri nedir?

Sol kalp hastalığına bağlı PH (Grup II) vakalarında tedavinin esas hedefi; pulmoner hipertansiyona spesifik tedaviden ziyade pulmoner kapiller yataktaki basınç artışına yol açan sol kalp hastalığının tedavi edilmesidir. Bir diğer deyişle sonuç değil sebeplerle mücadele edilmesini gerektirir. Bu strateji, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin genişletilmiş optimal medikal tedavisi gibi kimi zaman farmakoterapiyi, kimi zaman minimal invaziv girişim veya kapak replasmanı, ventriküler destek cihazı, by-pass greftleme gibi cerrahi tedavileri barındırmaktadır.^[112] Supervize edilmiş egzersiz programı, gerekli durumlarda oksijen destek tedavisi, immünizasyon ve komorbid hastalıklarının optimizasyonu tüm PH hastalarında olduğu gibi Grup II hastalarına da uygulanmaktadır. Rutin anti-koagülasyon Grup II PH hastalarında test edilmemiştir. Hastaların bir kısmı hidralazin ve nitrat grubu spesifik olmayan vazodilatör tedaviden fayda görebilirler fakat bu stratejiyi destekler kanıtlar kısıtlı düzeydedir.^[115,116] İleri evre kalp yetersizliğinde volüm düzeyini kararlı seviyede tutmak kritik öneme sahiptir, takipte invaziv monitörizasyon gerekli olabilir.^[117] Bir diğer taraftan sol ventrikül destek cihazının implantasyonu sonrası sağ kalp yetersizliği riskini artırmaksızın pulmoner basınçların düşürülebildiği gösterilmiştir.^[118,119] Tedaviye refrakter semptomları

bulunan Grup II PH hastalarında PH'e katkıda bulunabilecek; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apne sendromu, pulmoner emboli gibi ek hastalıkların değerlendirmeye alınması gerekmektedir.

Grup II PH hastalarının PAH spesifik ajanlarla tedavi edilmesi fikri; daha çok hastalığın patobiyolojik modellemesi sonucu ortaya çıkmıştır. Sol kalp hastalığı bulunanlarda PH nedeninin endotel disfonksiyonu olduğu; bu duruma artmış endotelin-1 aktivitesi^[120,121] ve NO aracılıklı vazodilatasyon kaybının^[122] katkı sağladığı ileri sürülmüş, tedavinin hedef noktası bunun üzerine şekillendirilmiştir. Çalışmaların büyük bir çoğunluğu; Grup II PH hastalarında prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri (ERA), fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE-5i) ve çözünülebilir guanilat siklaz stimulatorleri (sGCs) ile uzun ve kısa vadede hemodinamik belirteçler, egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel kapasite değerlendirilerek yapılmıştır. Ne var ki bu çalışmalar küçük örneklemeye sahip olması, tek merkezli

dizaynı, randomize edilmemesi gibi ciddi metodolojik kısıtlamalar taşımaktadır. Bu durum PAH spesifik ajanların Grup II PH hastalarında kullanımının yeterli kanıt düzeyine ulaşamamasına neden olmuştur.

a) Endotelin -1 reseptör antagonistleri ve prostanoidler ile yapılan çalışmalar:

PAH spesifik ajanlar olan bosentan,^[123,124] epoprostenol,^[125] darusentan^[126,127] ile yapılan çalışmalar özet halinde Tablo 6'da sunulmuştur.

Tüm çalışmalardaki ortak sorunlar özetlenecek olursa; 1-nerdeyse tüm hasta grupları sistolik kalp yetmezliği hastalarından oluşmaktadır ki bu durum olumsuz sonuçları beraberinde getirmiştir, 2-tedavi öncesi hastaları volüm açısından kararlı duruma getirmek için optimizasyon gerekmiş ve ilaca bağlı yan etkilerin görülmesine yol açmıştır, 3-kalp kapak hastalığı olanlar çalışma dışında tutulmuştur, 4-çalışmaların büyük bir kısmı hastaları PH bulunup bulunmamasına göre

Tablo 6. KY hastalarında Prostanoidler ve Endothelin Receptör Antagonistleri kullanılarak tamamlanmış RKT'ler

İlaç/Yazar/Yıl	Çalışma ismi	Hasta sayısı	Çalışma dizaynı	Primer sonlanım noktası	Sonuçlar
Epoprostenol Califf 1996	FIRST ^[125]	n=471 İleri evre KY	1:1 randomizasyon olay güdümlü ortalama doz 4 ng/kg/min	Sağkalım	Erken sonlandırıldı (tedavi edilen grupta sağkalımın azalma eğiliminde olması)
Bosentan Packer	REACH-1 ^[123]	n=174 İleri evre KY	2:1 randomizasyon 26 hafta süresince 500 mg bid	Klinik iyileşme	Erken sonlandırıldı (tedavi edilen grupta ilaca bağlı sıvı retansiyonu)
Bosentan Kalra 2002	ENABLE ^[124]	n=1613 İleri evre KY	1:1 randomizasyon 18 ay süresince 125 mg bid	Mortalite, hastane yatışı	Etki yok
Darusentan Lüscher 2002	HEAT ^[127]	n=179 NYHA III	3:1 randomizasyon 3-hafta süresince 30, 100, 300 mg dozlarla	Hemodinamik değişimler (PAWP/CO)	Artmış CO PAWP' de değişiklik yok
Darusentan Anand 2004	EARTH ^[126]	n=642 NYHA II-IV	5:1 randomizasyon 6 ay süresince 10, 25, 50, 100, 300 mg dozlarla	MRG ile tespit edilen LV değişiklikleri, klinik olaylar	Etki yok

CO: Kalp debisi; KY: Kalp yetmezliği; LV: Sol ventrikül; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; NYHA: New York Heart Association functional class; PAWP: Pulmoner kapiller kama basıncı; RKT: Randomize kontrollü çalışma.

sınıflandırmamıştır. İki RKT (epoprostenol^[125] ve yüksek doz bosentan^[123]) tedavi edilen grupta sağkalımın azalma eğiliminde olması ve tedavi edilen grupta ilaca bağlı yan etki gözlenmesi^[123] nedeni ile erken sonlandırılmıştır. REACH-1 ve ENABLE çalışmalarında ise sistolik disfonksiyonu olan hasta grubunda etkinlik ve güvenilirlik açısından bosentan değerlendirilmiştir.^[123,124] REACH 1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure) çalışması yüksek doz bosentan (500 mg bid) a bağlı olarak yükselen karaciğer fonksiyon testleri sonucunda yarıda kesilmiştir.^[123] ENABLE çalışması ise mortalite ve hastane yatışı açısından herhangi bir fayda sağlamaması nedeni ile başarıya ulaşamamıştır.^[124] Etkinlik ve güvenilirlik açısından darusentan'ın değerlendirildiği RKT'lerde hemodinami ve klinik sonlanım değerlendirilmiştir. Kalp debisini artırmış olmasına karşılık pulmoner kapiller saplama basıncında değişiklik yaratmaması nedeni ile primer sonlanım noktası olan klinik olaylarda azalma veya MRI ile sol ventrikül fonksiyonunda artış kaydedilememiştir.^[127] 10 mg Macitentan ile fonksiyonel kapasitede iyileşme sonlanım noktası ile yapılan

pilot Melody-1 (NCT02070991) çalışması hedefe ulaşamaması nedeni ile sonlandırılmıştır.

b) Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE-5i) ve çözünebilir guanilat siklaz stimulatorleri (sGCs) ile yapılan çalışmalar:

Riociguat, çözünebilir guanilat siklaz stimulatorü sınıfında yer alan tek ilaç olup PAH^[128] ve kronik tromboembolik PH^[129] hastalarında 6 dk yürüme mesafesinde artış sağlamıştır. LEPHT^[130] çalışmasında $\%40 \geq EF$ ve $mPAP \geq 25$ mm Hg olan hasta grubunda kullanılmış, CI'de anlamlı artış, PVR ve SVR'de azalma kaydedilmesine rağmen primer sonlanım noktası olan mPAP'da düşüş gösterememiştir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HF-pef) kolunda yürütülen bir diğer çalışma^[131] da benzer şekilde mPAP'da azalma izlenmemiş, primer sonlanım noktasına ulaşamamıştır (Tablo 7).

Sistolik disfonksiyonu bulunan hastalarda sildenafil ile yapılan çalışmalarda egzersiz kapasitesinde artış,^[132,133] PVR'de azalma kaydedilmiş, mPAP'da değişiklik izlenmemiştir.^[133] Fakat bu çalışmaların tek

Tablo 7. KY hastalarında PDE-5i ve çözünebilir guanilat siklaz stimulatorü kullanılarak yapılan RKT'ler

Etken madde/ Çalışma ismi	Hasta popülasyonu	İlaç dozajı	Primer sonlanım noktası	Sonuçlar
Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği				
Riociguat LEPHT ^[130] (NCT01065454)	n=201 40% $\geq$ EF	0.5 mg tid-sabit doz 0.5 mg tid- 1 mg tid 0.5 mg tid- 1 mg tid - 2 mg tid	mPAP'da azalma	mPAP değişiklik izlenmemiştir CI artış PVR ve SVR azalma
Tadalafil PITCH-HF (NCT01910389)	n=2102 40% $\geq$ EF NYHA Class II-IV	Randomize 20 mg başlangıç dozu 40 mg 1*1	Yaşam kalitesi Fonksiyonel kapasite Hastane yatışı	Küçük örneklem nedeni ile erken sonlandırılmıştır
Sildenafil SIL-HF ^[134] (NCT01616381)	n=210 40% $\geq$ EF	40 mg tid	6 Dk. Yürüme Mesafesi	Etki yok
Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği				
Riociguat DILATE ^[135] (BAY63-2521)	n=46 EF $\geq$ 50%	0.5 mg tek doz 1 mg tek doz 2 mg tek doz	mPAP'da azalma	Etki yok
Sildenafil RELAX ^[136] (NCT00763867)	n=216 EF $\geq$ 50%	İlk 12 hafta 20 mg tid Sonraki 12 hafta 60 mg tid	Egzersiz kapasitesinde iyileşme	Küçük örneklem nedeni ile erken sonlandırılmıştır
CI: Kardiyak indeks; mPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; SVR: Sistemik vasküler rezistans; NYHA: New York Heart Association functional class; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; RKT: Randomize kontrollü çalışma.				

merkezli olması ve PAH grubunda kanıtlanmış tedavi dozunun üstünde bir tedavi dozu uygulanması nedeni ile daha geniş çaplı ve çok-merkezli, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur. SIL-HF^[134] çalışmasında maksimum 40 mg tid dozu ile yapılan çalışmada primer sonlanım noktası olan 6 dk yürüme mesafesinde artış kaydedilmezken PITCH-HF(NCT01910389) çalışmasında 20 mg ile başlanıp 40 mg doza çıkılan tadalafil ile primer sonlanım noktası olan yaşam kalitesi, fonksiyonel kapasitede iyileşme izlenmemiştir (Tablo 7).

6.3 İmplant edilebilir hemodinamik monitörler ve pulmoner basıncın değerlendirilmesi

Tekrar gerektiren invaziv hemodinamik ölçümler için implante edilebilen ve noninvaziv olarak bu parametrelerin sorgulanmasını sağlayan cihazlar: PH fizyolojisinin değişen koşullara (fiziksel aktivite, yüksek rakım, uyku vb.) bağlı gelişimini gözlemlemeye, tedavi modifikasyonu esnasında isteğe bağlı olarak hemodinamik değişiklikleri gözlemlemeye, belli aralarla yapılan sağ kalp kateterine kıyasla devamlı monitörizasyon yaparak değişen hemodinamikleri erkenden saptayabilmeye, sağ kalp kateteri ile kısa bir ekran resmi aldığımız koca PH tablosunun ardındaki hemodinamik yükü daha kapsamlı bir şekilde değerlendirebilmeye, PH tedavilerinin klinik çalışmalarında gerekli olan tekrarlanabilen invaziv parametreleri elde etmeye hizmet ederler.^[137]

6.4 Spesifik hemodinamik monitörler

CHRONICLE IHMTM (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) PH hastalarında çalışılan ilk implante edilebilir monitördür. Cihaz sağV içerisine transvenöz bir lead yerleştirilerek pacemaker gibi implante edilir. Hastalar atmosfer basıncını algılayarak kalibrasyon yapabilen eksternal basınç monitörü taşırlar. Bu cihazın konjestif kalp yetersizliği durumlarında sağV ve pulmoner arter basınçlarını oldukça doğru şekilde ölçtüğü gösterilmiştir.^[138,139] Cihaz; oldukça doğru ölçümler yaparak hasta evde iken dahi güvenilir bir “web” temelli sistem üzerinden sağlık hizmeti veren ekibe ölçümleri ulaştırabilir. Bu yakından takibin hastaların prognozunu iyi etkileyeceği düşünülüyor olsa da büyük çaplı çok merkezli çalışmalar dizayn edilemediği için PH grubunda bu monitörler henüz onay almamışlardır.

The CardioMEMS Inc., basınca duyarlı kristal içeren, vücudun çeşitli bölgelerine implante edilebilen bir cihazdır. Cihazın hafızası da bataryası da yoktur. Eksternal bir anten hastanın üstüne yerleştirildiğinde atımdan atıma olan güncel basınçları sorgulayabilir.

Yakın dönemde NHYA Klas III olan sol kalp yetersizliği hastalarında geniş skalası olan kontrollü bir çalışma ile test edilmiş, hastahane yatışlarını azalttığı tespit edilmiştir.^[115] CardioMEMS pulmoner arter basınç sensorünün sol KY’de onay almıştır.

6.5 Ciddi pulmoner hipertansiyon ve kalp transplantasyonu

Sol KY-PH hastalarında pulmoner vasküler hastalık gelişmesi durumunda kalp transplantasyonu yapılması; erken greft disfonksiyonu, sağV yetmezliği ve erken ölüm riski nedeni ile kontraendikedir. Dolayısıyla nakil adayı olan Sol KH-PH hastalarında PH’nin geriye dönüşümlü olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir. Hazırlık aşamasında her hastaya sağ kalp kateterizasyonu uygulanmalı ve hastanın durumuna göre 3–6 ay aralıklarla tekrarlanmalıdır. Sistolik pulmoner arter basıncı >50 mm Hg ve transpulmoner gradient (ortalma pulmoner arter basıncı - pulmoner kapiller saplama basıncı) >15 mm Hg veya PVR >3 Woods ünite ise ‘reversibilite testi’ uygulanmalıdır. Yapılan vazoreaktivite testi burada verilecek ilaç rejimini belirlemekten ziyade SolKY-PH hastasındaki PH in reversibl olup olmadığının araştırılması için kullanılmaktadır. Test sonunda sistemik kan basıncında düşme olmaksızın PVR <2.5 Wood ünitenin altına inmesi hastanın kalp transplantına uygun olacağını belirler. Vazoreaktivite testinde sıklıkla kullanılan nitrik oksit, iloprost, epoprostenol ajanları yerine nitroprusid tercih edilmektedir.^[140] Pulmoner basıncın yüksek olup vazodilatör teste cevap vermeyen olgularda PAH tedavisinde kullanılan ilaçların kullanılmasından kaçınılması gerektiğini vurgulamak yerinde olacaktır.^[112]

7.0 İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ HASTASINDA SAĞ KALP YETERSİZLİĞİNE YAKLAŞIM – Bahri Akdeniz

Sağ kalp yetersizliği sol kalp yetmezliğinde (solKY) sık rastlanılan bir durumdur. Sol kalp yetmezliğinin doğal seyrindesol ventrikül disfonksiyonu pulmoner hipertansiyona ve sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesine neden olur.^[141] Sol KH’da PH ve sağ kalp yetersizliği gelişmesi özellikle ileri evre refrakter kalp yetmezliğinde tıbbi ve cerrahi tedaviye yaklaşımı etkilemektedir. İleri yaş gurubunda görülen korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HFpEF) ve buna bağlı gelişen sağ ventrikül disfonksiyonu ile giderek daha sık karşılaşılmaktadır. Daha nadir izlenmekle beraber sağ ventrikülün primer olarak tu-

tulduğu kardiyomiyopatiler sağ kalp yetersizliği ile sonuçlanabilir. Grup 1 PH (Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon - PAH) ve grup 5 PH hastaları da ileri evrede sağ kalp yetersizliği ile komplike olmaktadır. Başarılı bir tedavi uygulayabilmek için sağ kalp yetersizliğinin altında yatan nedenin ortaya konması gerekmektedir. Ciddi PH varlığında sağ kalp yetersizliğine yaklaşım için patofizyolojinin anlaşılması önemlidir.

7.1 Pulmoner hipertansiyona bağlı gelişen sağ kalp yetmezliğinde patofizyoloji

Sağ ventrikül oldukça trabeküllü ve ince duvarlı yapısı ile soldan farklıdır. Bu özellikleri nedeniyle daha esnek olan sağV, ardyükünü oluşturan pulmoner vasküler yapının düşük direnç, yüksek kompliance özelliği nedeniyle sıvı yüklenmesine daha iyi adapte olurken basınç yükünden daha çok etkilenir. Her iki ventrikül aynı septumu ve devam edegelen aynı miyokart liflerini kullanması, aynı perikardın sınırlamasına maruz kalması ile bir organın iki parçası gibidir. Her bir parçadaki olumsuzluklar diğer parçayı da etkiler. SolV'nün tersine burkulma ve rotasyonel hareket kontraksiyonda önemli rol oynamaz, serbest duvardaki longitudinal lifler bazaldan apekse kasılarak kontraksiyonun önemli bir kısmını gerçekleştirir.

Düşük ard yüke karşı çalışan sağV kas kitlesi daha ince olduğu için basınç yüklenmesi karşısında duvar stresi daha çok olur ve daha çabuk dilatasyona uğrar. Kısa zamanda PVR artışı duvar stresinde akut artışa neden olarak akut dilatasyon ve sağV'de pompa yetmezliğinde neden olur. Akut pulmoner emboli bunun tipik örneğidir.^[116,142] Uzun dönemde tedrici ard yük artışlarına karşı sağ ventrikül adapte olmaya çalışır. Deneysel modellerde bu adaptasyon 2 tipte olabilir: Adaptif veya maldaptif.^[143,144] Erken dönemde sağV ile pulmoner arter arasındaki eşleşmeyi (coupling) sağlamak için 'homeometrik adaptasyon' ile sabit koroner perfüzyonda sağV dilate olmadan mükemmel bir adaptasyon ile kontraksiyon kabiliyetini 5 kat artırabilir.^[143] SağV konsantrik hipertrofinin (artmış kitle/hacim oranı) belirgin olduğu 'adaptif yeniden şekillenme'de sistolik ve diyastolik fonksiyonlar korunmuştur. Eisenmenger sendromunda gelişen PAH buna tipik örnektir. Yüklenmeye karşı sistolik fonksiyonların korunamaması durumunda maldaptif yeniden şekillenme gelişir, artan ardyükü yenmek ve atım volümdeki azalmayı sınırlamak yani sağV-PA eşleşmesini (coupling) sağlamak için zamanla sağV dilate olur kalp debisinin idamesi sağV'nün dilatasyonu pa-

hasına olur.^[144] Zamanla metabolik dengenin sağlanamaması, iskemi gelişmesi ile 'uncoupling' gerçekleşir, debi düşer ve sağV yetmezliği gelişir.^[145] Bağ dokusu hastalıklarına bağlı gelişen PAH bu grubun örneğidir.^[146,147] SağV yetmezliği gelişmesinde nörohumoral aktivasyon, inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması, apoptozis, kapiller kaybı, oksidatif stres, metabolik dengenin bozulması ile fibrozis ve hipertrofi gelişir.^[148]

Sağ ventrikülde dissenkroni ve homojen olmayan kontraksiyon maldaptif disfonksiyonun tipik bir sonucudur. Mekanik stres altındaki sağV'de kontraksiyon zamanı ve aksiyon potansiyel süresi uzar, PAH hastalarında sol ventrikül erken diyastol fazına girdiği sırada sağ ventrikül serbest duvarı henüz kasılmaya devam etmektedir, bu durum septumun geç sistolik döneminde sola hareketini ve D şekli oluşumuna neden olur.^[146] SağV'de sistol sonrası kontraksiyonun uzaması pulmoner kapak kapalı iken (diyastolin başında) devam etmesisağ ventrikül enerjisinin boşa harcanmasına neden olur. Anulus genişlemesi sonrası gelişen triksüpüt yetmezliği de akım rezervinin azalmasına neden olur. Artmış venöz konjesyon böbrek, intestinal ve karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya neden olur.

Uzun süre bu duruma adapte olan sol V, sağV yüklenmesi ortadan kalkınca (örneğin akciğer transplant sonrası) ön yük artışına karşılık veremeyip yetmezliğe girebilir.^[149] Sol ventrikülden farklı olarak SağV'de fibrozis yaygın olarak gelişmez, septal bileşke yerlerinde çok daha sınırlı alanda gelişir.^[150] Bu özellik, transplantasyon gibi ard yük baskısı giderildiğinde sağ ventrikülün kendisini toplamasına neden olur. Bu nedenle akciğer transplantasyonu yapılan PAH hastalarında ayrıca kalp transplantasyonuna ilaveten çoğu kez gerek kalmaz.

7.2 Sağ kalp yetmezliği tanım ve klinik özellikler

Sağ KY, kanın sol kalbe yeterince gönderilememesi ve artmış sağ ventrikül ard-yüküne karşı istirahat ve egzersizde sistemik venöz basıncın artmasını ifade eder. Klinikte çabuk yorulma ve sıvı birikmesi sık görülen 2 bulgudur. Egzersiz ile debinin artmaması ve iskelet kaslarında laktat birikmesi nedeniyle gelişen egzersiz kısıtlılığı erken dönemde gelişen en önemli semptomdur. Hastaların %10'unda gelişen supraventriküler aritmiler klinik durumu daha da kötüleştirir.^[151,152] Senkop ilerlemiş hastalıkta görülebilir, kötü prognoz göstergesidir. Uzun dönemde gelişebilen kronik böbrek yetmezliği, hiponatremi, konjestif karaciğer bozuklukları ve siroz gibi komplikasyonlar

volüm yükünü daha da artırarak morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkiler.^[153,154] PH hastaları akut sağ kalp yetmezliği ile de gelebilir, bu durumda mortalite %40 gibi yüksek oranlarda olabilir. Akut sağ kalp yetmezliğinin nedeni çoğu zaman konjesyona bağlı olup yoğun diüretik tedavi ile gerileyebilse de bir kısmı inotrop tedavi gerektiren düşük debiye bağlıdır.^[155] Ani kardiyak ölüm veya kardiyopulmoner resüsitasyon gerektiren durumlar olabilir. Bu durum ile karşılaşan hastaların %45'inin EKG'sinde sinüzal bradikardi, %28'inde elektromekanik disosiasyon, %15'inde asistoli, %8'inde ventriküler fibrilasyon, %4'ünde diğer aritmiler bildirilmiştir.^[155]

7.3 Sağ kalp yetmezliğinde tanı ve değerlendirme

Akut sağ kalp yetersizliğinde etiyoloji belirlenmelidir. Altta yatan nedenler Tablo 8'de özetlenmiştir. EKG, arter kan gazı, laktat düzeyi bakılmalıdır. Kardiyak yapı ve fonksiyonları değerlendirmede ve altta yatan nedenin ortaya konmasında ekokardiyografi klinisyenin en önemli yardımcısıdır. Perikardiyal tamonad gibi kliniği taklit eden diğer faktörlerin tanısında tahmini PAB ölçülmesinde, global ve segmental sağV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde BNP ve tropinin düzeyleri özellikle pulmoner embolide kullanılan ve sağV hasarını erken belirlemede faydalanan testlerdir.

Ekokardiyografi sağV'ü değerlendirmede klinik pratiğimizde en sık kullandığımız tanı yöntemidir. SağV'ün düzensiz şekilli ve trabeküllü yapısı 2 hatta 3 boyutlu ekokardiyografi ile sınır tespiti ve ölçülür-

ni zorlaştırmaktadır. Bu nedenle ekokardiyografi ile sağV ejeksiyon fraksiyonu ölçümü önerilmez. Amerikan Eko ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyetleri yayınladıkları yeni kılavuz ile sağV fonksiyonlarını kalitatif olarak en az 1 parametre ile değerlendirilmesini önermiştir.^[148,156] SağV fonksiyonlarını değerlendirmekte önerilen yöntemler Tablo 9'da özetlenmiştir. 3D volüm analizi ve MR ile daha iyi doğruluk oranı ile ölçülebilir.^[157]

7.4 Sol kalp hastalığına bağlı gelişen sağ ventrikül yetmezliğinin medikal tedavisi

Tedavide esas amaç altta yatan hastalığın giderilmesidir, kapak hastalıklarının cerrahi veya perkutan yollar ile tedavisi, sistolik kalp yetmezliğinin agresif tıbbi tedavisi ve risk faktörlerinin ve presipitan faktörlerin düzeltilmesi esastır. İleri evre hastalarda sol ventriküler veya biventriküler destek sağlayan MDC'lar kullanılabilir. Ciddi pulmoner hipertansiyon ve sağ yetmezlik gelişen hastalarda pulmoner vazodilatör tedavi akciğer ödemi riskini artıracığı için uygulanmamalıdır (ciddi PH ile komplike olan sol kalp yetmezliğinde PH'a yaklaşım yukarıda anlatılmıştır).^[147]

7.5 İleri evre sağ kalp yetmezliğinde yoğun bakımda tedavi algoritması

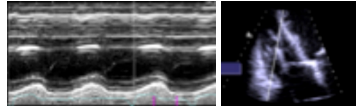
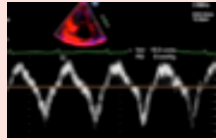
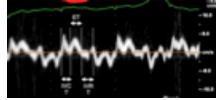
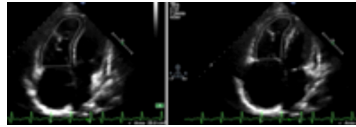
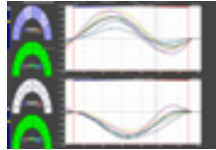
Sağ kalp yetmezliğinin tedavisi altta yatan nedene yönelik olmalıdır. Tedavi algoritması altta yatan hastalığa göre değişmektedir. Sağ ventrikül infarktüsünde koroner revaskülarizasyon, akut pulmoner embolide trombolitik tedavi gibi sağ yetmezliğe neden olan hastalığın tedavisi yapılmalıdır (Tablo 8). Uygulanacak medikal tedavide 3 temel prensip vardır.^[158,159] İlk tedavi prensibi venöz konjesyona sebebiyet vermeden kalp debisini koruyarak ön yükün uygun hale getirilmesi. Sıvı yükünün dengelenmesi çok önemlidir. Volüm yüklenmesi sağV'ün aşırı gerilmesine duvar tansiyonunu artmasına, triksüpit yetmezliğinin artmasına, ventriküler karşılıklı etkileşimin artarak, sol ventrikül doluşunun daha da azalmasına neden olur. Bu nedenle sağ kalp yetersizliğinde sıvı yüklenmesinden kesinlikle kaçınılmalıdır. Sıvı konjesyonu olan hastalarda diüretik tedavisi sağV fonksiyonlarını düzeltebilir. Sıvı retansiyonu kardiyak ultrason ile veya gerekirse invaziv monitorizasyon ile izlenmeli, venöz konjesyon diüretik ile çözülüyorsa gerektiğinde renal replasman tedavisi yapılmalıdır.

İkinci tedavi prensibi ise artmış olan ard yükün azaltılarak kalp debisini arttırmaktır. Pulmoner arteriyal hipertansiyona sekonder gelişen sağ kalp yetmezli-

Tablo 8. Akut sağ kalp yetmezliği etiyolojileri ve ayırıcı tanısı

Akut sol kalp yetmezliği
Sağ ventrikül iskemi ve infarktüsü
Akut Pulmoner ödem
Kronik akciğer hastalığı ve hipoksinin alevlenmesi
Akut akciğer hasarı ve ARDS
Sepsis
Kronik Pulmoner hipertansiyon
Perikardiyal tamponand
Aritmiler (SVT, VT)
Konjenital kalp hastalığı (ASD, Ebstein)
Kardiyomiyopatiler
Kalp cerrahisi transplantasyon ve SolV destek cihazı implantasyonu sonrası

Tablo 9. SağV disfonksiyonunu değerlendirmekte kullanılan ekokardiyografi parametreleri

Parametre	Normal değer (ortalama)	SağV disfonksiyon için eşik sınır	Kanıt düzeyi	Şekil
TAPSE (mm)	23	<14–16	Yüksek	
RV S' anulus (cm/sn)	15	<10	Yüksek	
Tei indeksi TDI	0.39	>0.24	Düşük	
Tei indeksi PWd	0.28	>0.15	Düşük	
RVFAC	49	<29.5–33	Düşük	
3D RVEF (%)	54	<45		
Sistemik RV GLS (%)	26.4	10–14.5	?	

ği en tipik durumdur. Bu durumda pulmoner vasküler direnci düşürmek amacıyla ile pulmoner vazodilatörler kullanılabilir. Şok ve hipotansiyonda olan hastaya hipotansiyonu derinleştirme riski olsa bile pulmoner vazodilatör tedavi düşünülmelidir.^[159] IV epoprostenol fonksiyonel kapasitesi 4 olan PAH hastalarının tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. IV Epoprostenol'u tolere edemeyen hipotansif hastalarda prostosiklin verilebilir. Özellikle postoperatif hastalarda nitrik oksid tedavisi verilebilir.

Üçüncüsü ise ard ve ön yüklerin azaltılmasına rağmen hemodinamik bozukluğu devam eden hastalarda inotropik tedavi ile sağ ventrikül kontraksiyonunun artırılmasıdır. Sistemik vasküler rezistansı düşük olan hastalarda inotrop tedavinin yanında vazopressör ilaçlar kullanılabilir. Vazokonstriktör olarak norepinefrin seçilmelidir. Bu ajan pulmoner vasküler direnci değiştirmeden ventriküler sistolik etkileşimi düzeltir, ve sistemik basıncı düzelterek diyastolik kan basıncı ile sağ atrium basıncı arasındaki perfüzyon basıncını artırarak koroner perfüzyonu düzeltir.^[159]

Katekolaminlerin pulmoner vazokonstriksiyon, aşırı taşikardi ve aritmi yapması kullanılmasını kısıtlayan noktalardır. Vazopressin ile ilgili veriler fazla değildir. Dopamin de taşikardi yapacağı için ön planda tercih edilmez. Pozitif inotrop olarak 3 ajan kullanılabilir. Dobutamin ve fosfodiesteraz III inhibitörleri (PDE IIIi -milrinon vs) kan basıncını düşürecekleri için norepinefrin ile birlikte kullanılmaları gerekmektedir. Özellikle sol kalp hastalığına bağlı olan sağ kalp yetmezliğinde PVR'yi artırmadan pozitif inotrop etki gösteren PDE-IIIi ve levosimendan için tercih edilmesi bazı kaynaklarda önerilmektedir.^[160,161]

PAH hastaları ilk başvuru esnasında veya hastalığın ilerlemesi ile sağ kalp yetmezliğine girebilir. Öncelikle olası tetikleyici nedenleri araştırmak, yeni gelişen enfeksiyon, tromboz, anemi, aritmi gibi faktörleri gidermek gerekir. Anemik hastalarda gerekirse IV demir tedavisi vermek gerekirse de tutulması gereken optimum hemoglobin seviyesi bilinmemektedir. Hipoksemi, hiperkapni, asidoz pulmoner vazokonstriksiyonu daha da artıracığı için düzeltilmelidir. Ok-

sijen tedavisi ile oksijen saturasyonu %90'ın üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Solunum yetmezliği devam ediyorsa ve özellikle hiperkapni varsa noninvaziv ventilasyon yapılmalıdır. SağV ardyükünü artıran pozitif basınçlı ventilasyondan kaçınılmalıdır. Bununla beraber dilate olmuş sağV'de sıvı yüklenmesi serbest duvarda koroner akımı bozması ve septumu sola itip sol ventrikülün diyastolik doluşunu daha da bozması nedeni ile çok zararlı etki edebilir.

7.6 Sağ kalp yetersizliğinde kullanılan non-farmakolojik tedavi seçenekleri

a) PAH'da atriyal septostomi: Atriyal septostomi (AS); sağdan sola şant meydana getirerek sağ ventrikülün üzerindeki volüm yükünü sola yönlendirerek sol ventrikül önyükünde artışa ve kalp debisinin artmasına, sağ yüklenme bulgularının gerilemesine zemin sağlayacak bir işlemdir. Klinik ve hemodinamik bulgulara düzelmeye sağlayan, transplantasyon için zaman kazandıran palyatif bir tedavi olarak önerilmekle birlikte, son yıllarda yaşam süresini artırıcı bir eğilim sağladığı da düşünülmektedir.^[162,163] Her ne kadar desatüre kan sistemik dolaşıma katılıyor olsa da sistemik kan akımının artması sonucu sistemik oksijen taşıma kapasitesinde artış meydana gelir.^[164] Doğal olarak şantın yönünün sağdan sola döndüğü Eisenmenger sendromlu hastaların prognozu ve yaşam süresi diğer PAH subgruplarına kıyasla daha olumludur.^[165] Tüm bu gözlemler, grup 1 PH hastalarda oluşturulacak bir sağ-sol şantın semptomatik katkısı olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Uygun hasta grubu, medikal tedaviye refrakter kalp yetersizliği bulunan, fonksiyonel kapasitesi kısıtlı, ileri sağV dilastasyonu sonucu sol ventrikül kalp atım hacmini etkileyerek tekrarlayıcı senkoplara neden olan ileri dönem PAH hastalarıdır. AS'den kaçınılması gereken hasta grubu ise bazal sağ atriyal basınçları 20 mm Hg ve üzerinde seyreden, istirahatte oda havasında oksijen saturasyonu %85'in altında olan, sol ventrikülün diyastol sonu basıncı 18 mm Hg üzerinde olan hastalardır.^[152] Oluşturulacak defektin büyüklüğü sağV önyükünü azaltıp sol ventrikül doluşunu artıracak miktarda volüm geçişine izin verecek şekilde ayarlanmalıdır. Haddinden fazla büyüklüğe sahip defektler sistemik saturasyonda düşüşe, artmış kalp debisine rağmen düşük oksijen transportuna neden olur. Bu nedenle defektin büyüklüğü; sistemik saturasyonda %5–10'u aşmayacak düşüşe izin verecek şekilde, sol ventrikülün diyastol sonu basıncını da 25 mm Hg üzerine çıkarmayacak bir aralıkta ayarlanmalıdır. Yüksek riskli bir işlem olmasına

karşın ileri dönem, medikal tedaviye refrakter PAH hastalarında; tecrübeli merkezlerde uygulandığında transplanta kadar zaman kazandıran aynı zamanda klinik ve hemodinamik bulgulara düzelmeye sağlayan alternatif bir terapidir.

b) Sağ kalp yetmezliğinde mekanik destek cihazları (MDC) ve transplantasyon: Tıbbi tedavi ile sağV fonksiyonları ve hastanın durumu stabil olmazsa MDC kullanmak gerekir. Hastanın demografik özellikleri (yaşı, komorbiditeleri), klinik seyir (akut / kronik), düzeltilebilir faktörlerin varlığı, transplantasyon adaylığı gibi faktörler karar aşamasında dikkate alınmalıdır.^[159] Bu kararı hastanın sağV fonksiyonları ve kritik organ hasarı gelişmeden erken evrede almak gerekir. Refrakter sağ ventrikül yetmezliğinde kısa süreli RVAD implantasyonu (İmpella-RP, TandemHeart), ECMO, TAH ve ya kalp transplantasyonu alternatif tedavi seçenekleridir. Sağ yetmezlik için uzum dönem destek sağlayan cihazlar mevcut değildir.

Kısa süreli mekanik dolaşım destek cihazları (MDC) sağ ventrikül infarktüsü, pumoner emboli, kalp transplantasyonu ve solV MDC implantasyonu sonrası akut gelişen sağV yetmezliği için gerekli olabilir. Hangi MDC'in takılacağını karar vermeden önce patolojik bozukluğu iyi bilmek ve seçilecek cihazı ona göre belirlemek gerekir. Ön ve ard yük, MDC'lerinde akımı belirleyen en önemli unsurlardır. Sağ kalbe uygulanan MDC'leri ile sağ atriumdan (sağA) alınan kan pulmoner artere (PA) bırakılır. Akut iskemi ile kontraktilitenin azaldığı sağV yetmezliğinde sağA-PA arasındaki gradiyent düşük olacağı için dakikada sabit rotasyon ile yeterli cihaz akımı sağlanır. İmpella-RP, TandemHeart kısa süreli sağ ventrikül desteği sağlayan cihazlardır. PAH'a bağlı sağ kalp yetmezliğinde ise sağA-PA arası basınç farkı yüksek olacağı için aynı rotasyon hızında akım düşük kalabilir. Bu durumda pulmoner arterden sol atriuma kanı pompasız olarak aktaran NovoLung gibi sistemler kullanılabilir.

Akut sağ kalp yetersizliğinde perkutan olarak takılabilen Ekstrakorproral Membran Oksijenizasyonu (ECMO) kullanımı giderek artmaktadır. ECMO kalbin ve akciğerlerin gereken fizyolojik desteği sağlamadığı durumlarda kardiyopulmoner destek sağlar. Venö-venöz (VV) veya venoarterial (VA) olarak uygulanabilir. VV ECMO, ARDS gibi hastalıklarda oksijenasyonun yetersiz kaldığı durumlarda hemodinamik destek olmaksızın gaz değişimi sağlar. Santral vene

çift lümenli kateter kanülasyonu ile yerleştirilen ve pompa gerektirmeyen VV ECMO'lar sadece solunum yetmezliği olan hastalarda kullanılırlar, primer sağV yetmezlikli hastalarda kullanılamazlar. VA-ECMO ise biventriküler ve ya sağ ventrikül yetmezliğinde hemodinamik destek için uygulanır.^[166,167]

Özetle sağ kalp anatomik fizyolojik olarak soldan farklı bir yapıdır, disfonksiyonu ve yetmezliği de farklı fizyopatolojik süreç ve tedaviler içerir. SağV yetmezliği farklı nedenler ile meydana gelebilen morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Özellikle PAH hastalarında sağ kalımı belirleyen en önemli unsurdur. Sağ kalp yetmezliğinin tedavisi önce etiyolojisinin belirlenmesine ve olayı tetikleyen etmenlerin tedavisine dayanmaktadır. MDC'ları ve transplantasyon ileri evre, medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda kritik organ hasarı gelişmeden bir ekip kararı ile verilerek uygulanmalıdır.

8.0 AKUT DEKOMPANSE İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİNDE HASTANE İÇİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI – Tolga S. Güvenç

Kalp yetersizliği (KY) hastalarında, farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler ne kadar yeterli olursa olsun hastalığın seyri esnasında çeşitli etmenlere bağlı olarak akut dekompanseasyon atakları görülebilir. Bu hastalarda dekompanseasyona yol açabilen etmenlerin

bir özeti Tablo 10'da verilmiştir. Alternatif olarak, bilinen kalp yetersizliği olmayan bazı hastalarda akut miyokard iskemisi, akut valvopati veya fulminan miyokardit gibi bazı sebeplerden dolayı ileri evre KYde novo olarak da gelişebilir.

8.1 Risk stratifikasyonu

Akut KY hem sağlık bütçesi açısından maliyetli hem de ölümcül bir hastalıktır. Hospitalizasyon sonrası akut KY mortalitesi 30 gün ve 1 yıl için sırasıyla %10.4 ve %22 olarak bildirilmiştir.^[169] Ancak bildirilen bu rakamlar tüm hastalar için geçerlidir. Altta yatan kronik ileri evre KY hastaları ile *de novo* fulminan seyirli KY ile prezente olan hastaların prognozları genel akut KY popülasyonuna nazaran daha kötüdür, çünkü bu hastalar sıklıkla kardiyojenik şok ile prezente olurlar.^[17] IABP-SHOCK II (Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock) çalışmasında, akut miyokard infarktı (AMI) zemininde kardiyojenik şok ile prezente olan hastalarda konvansiyonel tedavi ile 30 günlük mortalite %41.3 olarak bulunmuştur.^[170] Yine AMI sonrası kardiyojenik şok gelişen hastaları içeren bir Cochrane veritabanı derlemesinde, hastane için mortalite IABP desteği alan hastalarda %36.2 ve kontrol grubunda %39.4 olarak bulunmuştur. Bir yıl içerisinde ise her iki gruptaki hastaların yaklaşık yarısı ölmüştür.^[171] Başka bir seride, fulminan miyokardit sebebi ile inter-

Tablo 10. Akut kalp yetersizliğini presipite eden veya de novo akut kalp yetersizliğine yol açan etmenler

Kardiyovasküler sebepler	
Akut koroner sendromlar	Akut pulmoner emboli
Akut miyokard enfarktüsü sonrası mekanik komplikasyon	Akut valvopatiler
Bradikardi ve taşikardiler	Aort diseksiyonu
Hipertansif kriz	Kardiyak tamponad
Miyokardit	Pulmoner hipertansiyon
Nonkardiyovasküler sebepler	
Akut enfeksiyonlar	Anemi
Astım veya KOAH atağı	Ağır egzersiz
Renal disfonksiyon	Yoğun stres
Hipertiroidi	Hamilelik
Hipotiroidi	
Hastaya veya hekime bağlı sebepler	
Tedaviye uyumsuzluk	İlaçlar (NSAİİ, tiazolidinedionlar, steroidler)
Aşırı su ve tuz alımı	Alkol bağımlılığı
Cerrahi stres	Uyuşturucu bağımlılığı

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı; NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar. Farmakis D ve ark.'ndan uyarlanmıştır.^[168]

ne edilmiş de novo ileri evre KY hastalarında hastane içi ölüm ve transplantasyon oranı %25.5 olarak bulunmuştur.^[172] Kronik ileri evre KY hastalarını içeren kardiyojenik şok serileri mevcut olmasa da; fonksiyonel evre IV olan hastalarda 6 aylık ve 1 yıllık mortalitenin %44 ve %64 olarak bulunduğu düşünülürse, bu hastalarda akut dekompanseasyonun mortalitesinin oldukça fazla olacağı aşikardır.^[21] Akut KY sebebi ile acile başvuran hastalar için genel kullanımda olan risk skorlama sistemleri mevcut olmasa da, bazı klinik ve laboratuvar bulguları bu hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. ADHERE kayıt çalışmasında düşük sistolik kan basıncı (<115 mm Hg), yüksek kan üre nitrojeni (>43 mg/dL) ve kreatinin düzeyi (>2.75 mg/dL) kötü prognoz kriterleri olarak bulunmuş olup her üç kötü prognoz kriteri de mevcut olan hastalarda mortalite %21.94'tür.^[173] Benzer bir şekilde, küçük bir retrospektif çalışmada; AMI risk stratifikasyonunda kullanılan ve basit klinik parametreler ile hesaplanan TIMI risk indeksinin akut KY prognozunu belirleyebileceği bulunmuştur.^[174] Bu kriterler dışında düşük serum sodyum seviyesi, artmış kan natriüretik peptid düzeyi ve troponin seviyeleri de akut KY ile başvuran hastalarda kötü prognoz bulgularıdır.^[175] Tanımı gereği, ileri evre KY hastalarında fonksiyonel kapasite ileri derecede kısıtlıdır ve dekompanse durumda değilken bile ciddi hemodinamik bulgular (ileri derecede kısıtlı kardiyak indeks ve artmış sol ventrikül dolum basıncı) mevcuttur.^[176] Başta renal yetersizlik olmak üzere çeşitli uç organ disfonksiyonları klinik tabloya sıklıkla eşlik eder.^[177] Bu sebeplerden dolayı ileri evre KY hastalarında sıklıkla hospitalizasyon gereklidir. Hipotansiyon ile birlikte Beraberinde ciddi respiratuvar distress veya organ perfüzyon bozukluğu olan, hipotansif (sistolik kan basıncı 85 mm Hg ve altı) hastalar yoğun bakım takibi düşünülmelidir.^[178] *De novo* kalp yetersizliği tanısı konulan hastalarda, hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak hospitalizasyon önerilmektedir.^[179] İleri evre KY olmasına karşın başlangıç prezantasyonu normotansif olan ancak herhangi bir yüksek risk kriteri olmayan, ilk tedavi ile semptomları hızla gerileyen hastalarda 24–48 saat gözlem sonrası taburculuk düşünülebilir.^[179]

8.2 Akut kalp yetersizliği ile prezente olan hastalarda tedavi yaklaşımı

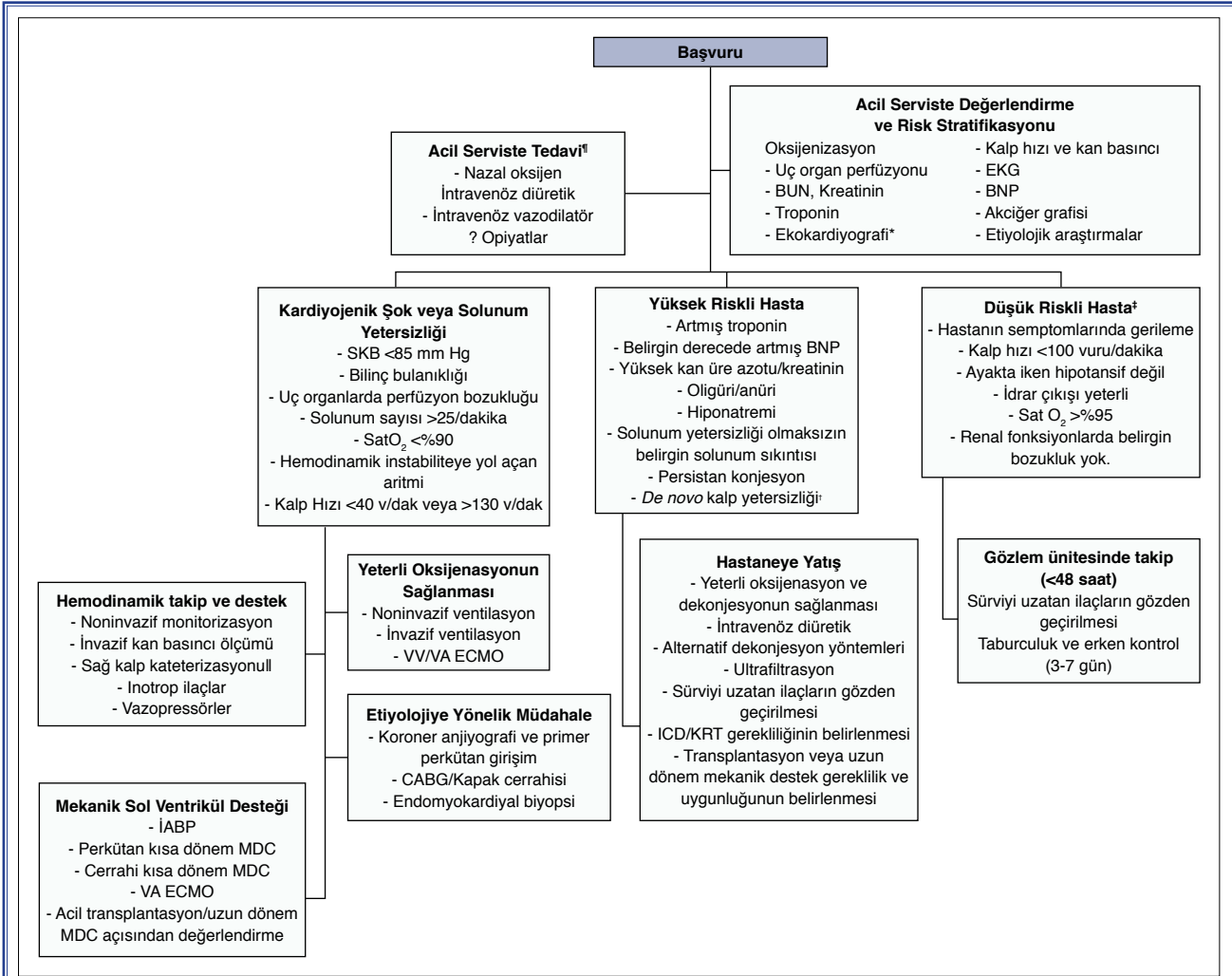
Akut kalp yetersizliği ile başvuran ileri evre kalp yetersizliği hastalarına başvuru sonrası yaklaşım, Şekil 2'de özetlenmiştir.

8.3 Solunum ve oksijenasyon

Hipoksemi ($sO_2 < \%95$ veya $PaO_2 < 60$ mm Hg) ile prezente olan hastalarda oksijen ya da mekanik ventilasyon düşünülmelidir. Başlangıçta solunum sıkıntısı olmayan ve normoksemik hastada rutin oksijen tedavisinin herhangi bir yeri olmadığı gibi, hiperoksemi hem reaktif oksijen türevlerini arttırabileceği hem de vital organlara giden kan akımını vazokonstriksiyon sebebi ile azaltabileceği için bu hastalarda oksijen desteğinden kaçınılmalıdır.^[180] Çeşitli çalışmalarda, hiperoksinin akut KY hastalarında sistemik vasküler direnci arttırdığı ve kardiyak çıktıyı düşürdüğü gösterilmiştir.^[181–183] Ancak hiperokseminin mortalite veya advers kardiyak etkiler gibi sert sonlanım noktalarına etkili olup olmadığını araştırmış herhangi bir randomize kontrollü çalışma olmadığı da hatırlatılmalıdır. Hipoksemik hastalarda ilk yaklaşım nazal kanül ile O_2 suplementasyonudur. İlk prezentasyonda ciddi solunum sıkıntısı (solunum sayısı 25/dakikanın üzerinde ve/veya O_2 saturasyonu %90'ın altında) eşlik ediyorsa erken dönemde noninvazif mekanik ventilasyon (NİMV) düşünülmelidir.^[179,180] NİMVentüasyon oranlarını düşürür vemortaliteye olan etkisi net olmamakla beraber, en az bir meta-analizde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.^[171,184,185] NİMV için devamlı hava basıncı (CPAP) veya çift seviyeli hava basıncı (BiPAP) yöntemleri kullanılabilir.^[186] Noninvazif ventilasyonun kontrendike olduğu hastalar ile başlangıçta bilinç bulanıklığı, solunum yetersizliği veya yaklaşmakta olan solunum arresti düşünülen hastalarda doğrudan invazif mekanik ventilasyon (İMV) düşünülmelidir.^[171,187] Kesin bir üst sınırı olmamakla beraber, 2.5 saat ve daha üzeri süredir NİMV altında solunum sıkıntısı gerilemeyen hastalarda İMV düşünülmelidir.

8.4 Opiyatlar

Akut dekompanse KY hastalarında inteavenöz morfin tedavisi preload ve afterloadı düşürür ve dispneyi azaltır, ancak aynı zamanda solunumu baskılar, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi arttırabilir.^[171] Akut KY tedavinde opioidler için öneri düzeyi 2016 yılında IIb olarak verilmiştir.^[17] İntravenöz opioidler özellikle ciddi solunum sıkıntısı olan hastalarda çok dikkatli bir biçimde kullanılmalıdır veya tercihen hiç kullanılmamalıdır. Bu nedenle, solunum sıkıntısı ve hipokseminin ön planda olabildiği ileri evre KY hastalarının büyük bir bölümünde, opioid tedavisi yerine alternatif ilaçları düşünmek daha yerinde olacaktır.



Şekil 2. İleri evre kalp yetersizliği hastalarında başvuru sonrası yaklaşım algoritması. Özellikle kardiyojenik şok ile başvuran hastalarda acil serviste değerlendirme veya tedavi ile fazla zaman kaybedilmemeli ve hasta hızlıca yoğun bakım ünitesine kabul edilmelidir. Kardiyojenik şok hastalarında ekokardiyografi hızlıca yapılmalıdır, diğer hastalar için taburculuk öncesi herhangi bir basamakta yapılabilir. Önerilen işlem sıralamaları kesin olmayıp başvuru bulgularına göre ve tedavi yaklaşımı farklılık gösterebilir. Mebaaza ve ark.dan^[179] uyarlanmıştır. *Eğer mevcutsa, ekokardiyografi yerine el ultrasonografisi kullanılabilir. Ekokardiyografik incelemede akciğer parankiminde sıvı varlığı da sorgulanmalıdır. ¹Acil servis veya gözlem odasında tedavi, solunum yetersizliği olmayan ve hemodinamik açıdan stabil hastalar için geçerlidir. Akut vazodilatör tedavi kan basıncı 90–110 mm Hg ve üzeri hastalarda uygundur. ²De novo kalp yetersizliği vakalarında, hastada başka risk kriteri olmasa dahi hospitalizasyon önerilir. ^[179] ³Her ne kadar değerlendirme algoritmasında düşük riskli hastalara yer verilmişse de, ileri evre kalp yetersizliği hastalarının büyük bir bölümünün başvuruda yüksek riskli olduğu akılda tutulmalıdır. ⁴Sağ kalp kateterizasyonu her hastada endike olmayıp yalnızca hemodinamik verilerin tedaviyi değiştirebileceği durumlarda kullanılmalıdır.^[17]

8.5 Vazodilatör tedavi

Akut KY sebebi ile acile başvuran hastaların büyük bir bölümünde başlangıç kan basıncı ölçümünde hipertansiyon (SKB >140 mm Hg) saptanır.^[188] Bu hastalarda temel problem volüm yüklenmesinden ziyade volüm redistribüsyonudur ve ön planda akciğer ödemi ile prezente olurlar.^[189] Düşük veya korunmuş ejeksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında sistemik dolaşımdaki direnç artışı sol ventrikül tarafından karşı-

lanamaz ve ventrikül içi end-diastolik basınç yükselir. Ayrıca splanknik alanda oluşan vazokonstriksiyon ile büyük miktarda sıvı akciğere yönelir ve artmış sol ventrikül ön yüküne sebep olur.^[190] Akut vazodilatör tedavi ile sol ventrikül ön ve ard yükünün azaltılması ile ventrikül içi basıncın düşürülmesi hedeflenir. Bu amaç için en sık kullanılan ilaçlar nitroglicerine, isosorbid dinitrat ve nitroprussid (Tablo 11). Akut kalp yetersizliği ile prezente olan hipertansif hastada

Tablo 11. Akut kalp yetersizliği tedavisinde parenteral yolla kullanılan akut vazodilatör, diüretik, inotrop ve vazopressörler ve dozları

İlaç adı	İlaç dozajı	Notlar
Akut vazodilatörler		
Nitrogliserin	5–10 µg/kg/dak, kan basıncına göre artırılabilir.	Hipotansiyon, baş ağrısı, PDE5i kullanan hastalarda kontrendike
Nitroprussid	0.3 µg/kg/dak, kan basıncı kontrolü altında 10 µg/kg/dak'a kadar çıkılabilir.	Nitrogliserinin yan etkilerineek olarak tiyosiyanat zehirlenmesi yapabilir.
Parenteral diüretikler		
Furosemid	Başlangıçta furosemid naif hastalarda 20-40 mg (0.5–1 mg/kg), max. doz 200 mg	Daha önce furosemide alanlarda oral dozun 2.5 katı ile başlanabilir Bulus verilişte ototoksiste daha fazla
Torsemid	10–20 mg, max doz 200 mg.	Furosemide göre daha potent
Bumetanid	1 mg bolus, 0.5–2 mg/saat idame.	Furosemide göre daha potent, akciğer ödeminde onayı yok.
Inotropolar		
Dobutamin	2–20 µg/kg/dak; max. 40 µg/kg/dak.	72 saatten fazla kullanımda tolerans, mortaliteyi artırır.
Levosimendan	Bolus 12 µg/kg (10 dakikada), infüzyon 0.05–0.2 µg/kg/dak infüzyon.	Ciddi renal veya hepatic yetersizlikte kullanılmamalı.
Vazopressörler		
Dopamin	0.5–50 µg/kg/dak, farklı doz aralıklarında farklı etkiler.	Vazopressör dozlarda noradrenaline kıyasla mortaliteyi arttırabilir.
Noradrenalin	Başlangıç: 8–12 µg/kg/dak, idame: 2–4 µg/kg/dak	

PDE5i: Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri.

damar yolu açılana kadar vazodilatör tedaviler sublingual yoldan verilebilir. Bu ilaçlar düşük dozlarda başlanır ve kan basıncı takibine göre doz ayarlaması yapılır. Erken dönemde kontregulatuar hormonların aktivasyonuna bağlı olarak kan basıncı yükselebilir ya da düşmeyebilir. Taşiflaksi sıklıkla 24–48 saat içinde görülür ve serbest radikal formasyonuna bağlıdır.^[191,192] Nitroprussid daha potent bir arteriyel vazodilatördür ve yoğun bakımda invazif kan basıncı ölçümü yapılmaksızın verilmesi önerilmez.^[191] Nitratlara ek olarak, sentetik natriüretik peptid analogu olan nesiritid de akut KY tedavisinde kullanılabilir. Her ne kadar vazodilatör tedavinin akut KY tedavisinde faydalı hemodinamik etkileri gösterilmişse de, ne nitratların ne de nesiritidin mortalite ya da morbiditeyi azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır.^[192,193]

İlk başvuruda sistolik kan basıncı 90–110 mm Hg ve altında olan hastalarda sistemik vasküler direncin daha fazla düşürülmesi kritik organların perfüzyon

basıncını düşürerek klinik gidişatın daha fazla bozulmasına yol açabilir. Kronik ileri evre KY hastalarında çoğunlukla semptomatik hipotansiyon (SKB <90 mm Hg) var olduğu ve vazodilatör tedavinin klinik faydasının belirsiz olduğu göz önüne alınırsa, vazodilatör tedavinin akut dekompanseasyon tedavisinde uygun bir yaklaşım olmayabilir. Eğer vazodilatörler kullanılacaksa kan basıncının sık takibi gereklidir.^[17]

8.6 Diüretik tedavi

Diüretikler, akut KY tedavisinde en sık başvuru- lan ilaçlardır.^[17] Akut dekompanseasyon tedavisinde sık kullanılan diüretikler ve dozları Tablo 11’de verilmiştir. Gerek etki başlangıcının daha hızlı olması, gerekse de gastrointestinal sistemde KY’ne sekonder konjesyondan etkilenmemesi sebepleri ile intravenöz kullanılabilen loop diüretikleri tercih edilir. Loop diüretikleri Henle’nin çıkan kulbunda bulunan Na⁺/K⁺/2Cl⁻ pompasını lümenal taraftan inhibe ederek Na

ve serbest sıvı atılımını arttırırlar. Bu grubun prototipi olan ilaç furosemid olmakla beraber, torsemid de intravenöz yolla kullanılabilir. Torsemid furosemide göre daha potenttir ve bazı küçük çalışmalar ve bir metaanalizde kronik KY olan hastalarda furosemide üstün olabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur.^[194,195] Ancak akut dekompanse hastada torsemid'in faydasını gösterecek veri yoktur.

İlk prezentasyonda diüretikler i.v. infüzyon veya bolus olarak verilebilir. Veriliş biçiminin klinik sonlanıma bir etkisi olmamakla birlikte, bolus olarak kullanımı daha fazla ototoksisteye yol açtığı bildirilmiştir.^[196,197] Öncesinde diüretik kullanmayan veya de novo kalp yetersizliği olan hastalarda 20–40 mg furosemid çoğunlukla yeterlidir, ancak kronik diüretik kullanımı olan hastalarda AKY varlığında en düşük doz hastanın oral olarak kullandığı doza eşit olmalıdır.^[17] Daha yüksek doz diüretik dispne daha hızlı azalma ile ilişkili olmakla beraber, daha sıklıkla renal fonksiyon bozukluğuna yol açar.^[196] İleri evre KY persistan konjesyon ve diüretik direnci ile karakterize bir durum olduğu için, yüksek doz diüretik kullanımı çoğunlukla gerekli olmaktadır. Bu hastalarda diüretik direnci, azalmış gastrointestinal emilime, azalmış renal akıma, azotemiye, hipoalbuminemi ve proteinüriye, kontregulatuvar hormonların hiperaktivasyonuna veya distal renal tübüler hipertrofiye bağlı olabilir.^[198] Akut dekompanseasyon ile hospitalize edilmiş ileri evre KY hastasında yeterli dekonjesyonu sağlayabilmek için, yüksek doz intravenöz diüretiklere ek olarak “Direnci konjesyon ve hiponatremide tedavi yaklaşımları” bölümünde değinilecek olan alternatif diürez stratejileri düşünülmelidir.

8.7 İnotroplar ve vazopressörler

Akut KY ile başvuran hastaların yaklaşık %5’inde prezentasyon düşük kan basıncı ile olur ve bu hastalarda sıklıkla düşük perfüzyon bulguları mevcuttur.^[178] İnotrop ajanlar akut KY hastalarında kardiyak outputu geçici olarak arttırır ve kritik organların perfüzyonunu düzeltir. İnotrop ilaçların büyük bir bölümü etkisini hücre içi kalsiyum miktarını arttırarak gösterir. Ancak hücre içi Ca^{++} seviyelerinde artış hem miyokardiyal O_2 tüketimini hem de aritmiye eğilimi arttırdığı için bu grup ilaçlar akut KY hastalarında mortaliteyi arttırırlar.^[199] Bu nedenle yıllarda hücre içi Ca^{++} miktarını arttıran ilaçlar yerine miyofilamanların Ca^{++} sensitivitesini veya miyofilamanların aktivasyon olasılığını arttıran yeni ilaçların gelişti-

rilmesi üzerine yoğunlaşmıştır.^[200] Ancak bu ilaçların da mortalite üzerine herhangi bir etkisinin henüz kanıtlanmadığı hatırlatılmalıdır. İnotrop başlamadan önce bu grup ilaçların yalnız düşük ejeksiyon fraksiyonu hastalarda etkili olduğu ve kısa dönem köprüleme amacı ile kullanılması gerektiği düşünülmelidir. Mortaliteyi arttırıcı etkileri sebebi ile Avrupa Kardiyo-loji Derneği akut ve kronik KY kılavuzunda seçili hastalarda inotropların kullanımı için IIB endikasyon seviyesi verilmiştir.^[17] Çeşitli kayıt çalışmalarında en az bir inotrop ajan kullanımının yüksek olması, inotropların endikasyonlara uygun olarak verilmediğine işaret etmektedir.^[201,202] Ülkemizde yapılmış olan TAKTİK çalışmasında, inotrop kullanımının %31 olduğunu ve önemli sayıda hastada ejeksiyon fraksiyonu düşmediği halde bu ilaçların başlandığını göstermiştir.^[203] İleri evre KY hastalarında inotrop kullanımının çoğu zaman gerekli olabileceği ortadadır ancak bu ilaçların kullanım süresinin olabildiğince kısıtlı tutulması ve bir planlama dahilinde başlanmaları akılda tutulmalıdır.

İnotrop ve vazopressör ilaçların bir listesi ve önerilen kullanım dozları Tablo 11’de verilmiştir.

8.8 Adrenerjik sistem üzerinden etki eden inotrop ajanlar

Dobutamin, kardiyak $\beta 1$ reseptörlerini doğrudan aktive ederek protein kinaz A üzerinden hücre içi Ca^{++} mobilizasyonunu arttırır. Yetmiş iki saatin üzerinde verildiği zaman tolerans gelişir.^[204] Ek olarak renal ve diğer splanknik damarlarda vazodilatasyona yol açar. Dobutamin ile yapılan FIRST çalışmasında, uzun süreli dobutamin infüzyonunun hastaların altı aylık mortalitesini arttırdığı gösterilmiştir.^[205] Bu nedenle kullanımı mümkün olduğunca sınırlı olmalı ve indüzyon süresi 72 saati aşmamalıdır. Dopamin, farklı dozlarda farklı biyolojik etkiler gösterir. 2 $\mu g/kg/dak$ ve altındaki dozlarda tercihi olarak renal dopamin $DA1$ reseptörlerini aktive ederek natriüretik ve diüretik etkinlik gösterir. Direnci konjesyonu olan hastalarda sıklıkla diürez arttırmak için kullanılsa da, DAD-HF 2 çalışmasında düşük doz dobutamin yüksek doz furosemide üstün bulunmamıştır.^[206] Daha yüksek dozlarda ise dopamin sırası ile $\beta 1$ ve $\alpha 1$ reseptörlerini aktive ederek pozitif inotrop ve vazokonstriktör özellik gösterir. Dopaminin direk reseptör aktivite edici özelliği olsa da, majör etkisini presinaptik veziküllerden noradrenalin salınımını arttırarak gösterdiğini işaret eden kanıtlar mevcuttur.^[207] Bu sebepten dolayı

transplantasyon sonrası denerve kalpte etkinliği büyük ölçüde azalır. Dopaminin hem kardiyojenik hem de diğer şok sebeplerine bağlı kullanımının mortaliteyi arttırdığına dair bulgular mevcuttur.^[208,209] Hem dopamin hem dobutaminin inotropik etkisi kardiyak $\beta 1$ reseptörü üzerinden olduğu için, $\beta 1$ reseptör blokeri kullanan hastalarda bu ilaçların etkinliği daha az olabilir.

8.9 Fosfodiesteraz 3 inhibitörleri

Fosfodiesteraz inhibitörleri olan milrinon ve enoximon etkilerini cAMP üzerinden hücre içi Ca^{++} düzeyini artırarak gösterirler. Her ne kadar levosimendan da fosfodiesteraz 3'ü inhibe edici özelliği varsa da, klinikte kullanılan dozlarda bu etkisi aşikar değildir. Periferik ve pulmoner arterlerde de hücre içi Ca^{++} artışına yol açtıkları için vazodilatasyon ve buna sekonder hipotansiyona yol açarlar. Akut dekompanse KY olan 949 hasta üzerinde yapılan OPTIME HF çalışmasında, milrinon alan hastalarda kompozit sonlanımın daha fazla olduğu ve mortalitede milrinon lehine artış trendi olduğu görülmüştür.^[210] Ancak aynı çalışmanın alt grup analizi bu bulguların ön planda iskemik etiyolojideki hastalar için geçerli olduğunu ve noniskemik hastalarda mortalite ve yeniden yatışın milrinon grubunda daha az olabileceğini göstermektedir.^[210] Pulmoner vazodilatasyon etkisinden dolayı milrinon sağ kalp yetersizliği olan hastalarda ön planda düşünülmesi gerekli bir ajandır ve özellikle tansiyonu kontrol altında tutulabilen hastalarda hastayı sol ventrikül mekanik desteğine köprülemek amacı ile kullanılabilir. 48 saatten uzun kullanımı ile ilgili veri olmadığı için milrinon desteği bu süreyi aşmamalıdır. Son olarak, hastayı milrinondan ayırırken rebound olarak klinik kötüleşme görülebileceği akılda tutulmalıdır.

8.10 Levosimendan

Levosimendan diğer inotroplardan farklı olarak etkisini Ca^{++} -troponin C kompleksinin troponin I'ya bağlanma afinitesini artırarak gösterir ve hücre içi total Ca^{++} miktarını değiştirmez.^[211] Bu sebeple levosimendanin aritmojenik etkilerden bağımsız bir inotrop olacağı düşünülmüştür. Levosimendan bu etkisine ek olarak vasküler ve mitokondriyel KATP kanallarını açarak vazodilatasyona ve apoptozun engellenmesine yol açar.^[212] Bütün bu etkileri sebebi ile levosimendan daha ideal bir inotrop olduğu ve akut KY mortalitesini azaltabileceği düşünülmüştür. Her ne kadar pilot LIDO çalışmasında elde edilen bulgular bu hipotezi desteklese de, SURVIVE (levosimendan ile mortalite

%26, dopamin ile %28, $p=0.40$) ve REVIVE-II çalışmaları levosimendanın mortalite üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.^[213] Yine de, hastalarda mortalite artışına sebep olmaması ve tekrarlayan kullanımının güvenli olduğunun gösterilmiş olması sebebi ile, ileri evre KY hastalarında levosimendanın tekrarlayan kullanımı düşünülebilir.^[214] İleri evre KY hastasında levosimendan, mekanik destek cihazı öncesinde hastada yeterli sağ ventrikül kontraktilesini sağlamak ve preoperatif dönemde ventrikül içi basıncı optimize etmek amacı ile çok sayıda merkezde kullanılmaktadır ancak henüz bu kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.^[215]

8.11 Omekamtiv mekarbil

Omekamtiv mekarbil (OMV), kontraksiyon siklünde myozin başının Pi 'den ayrılma sürecini hızlandıran yeni bir moleküldür.^[200] Bu basamak kontraksiyon siklünün hız belirleyici basamağı olduğu için, OMV kontraksiyon süresini ve gücünü artırır. Levosimendana benzer biçimde hücre içi Ca^{++} miktarını etkilemediği için aritmojenik etkisi sınırlıdır. İlaçın faz II çalışmaları tamamlanmış olup Faz III çalışmalar devam ettiği için henüz ticari olarak mevcut değildir.

8.12 Digoksin

Kalp yetersizliğinde ve kardiyojide kullanılan eski ilaç olan digoxin, zayıf inotropik etkisini hücre zarında bulunan Na^+/K^+ antiporterini inhibe ederek gösterir. Hücre içi artan Na^+ , hücre dışındaki Ca^{++} ile yer değiştirir ve bu da hücre içi Ca^{++} artışına sebep olur.^[216] Ayrıca semptaolitik etkisi sebebi ile kalp hızında azalmaya yol açar. Akut kalp yetersizliğinde digoksinin kullanımı, atriyal fibrilasyonu olan ve kalp hızı yüksek hastalar ile sınırlıdır.^[17] Bu endikasyon için dahi digoksinin fayda gösterdiğine dair kanıt mevcut değildir ve akut evreden sonra KY ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda digoksin kullanımı tartışmalı bir konudur.^[217,218] İleri evre KY hastasında digoksin kullanılacaksa, eşlik eden komorbiditeler ve özellikle serum potasyum düzeyi mutlaka göz önüne alınmalıdır. Bu hastalarda digoksin surviye veya rehospitalizasyon oranlarına etki etmediği için, uzun süreli dijitalizasyon yerine tedavinin yeniden değerlendirilmesi ve surviye etki ettiği kanıtlanmış ilaç ve yöntemlerin tedaviye eklenmesi daha uygun olacaktır.^[219]

8.13 Vazopressörler

İnotrop tedavi altında kritik organların perfüzyon basıncı yeterli değilse veya septik şok gibi sistemik

vasküler dirençte uygunsuz bir düşüşe yol açan durumların varlığında tedaviye vazopressör ilaçların eklenmesi gerekebilir. Vazopressör ilaçlar sistemik vasküler direnci ve dolayısı ile sol ventrikülün ard-yükünü arttırdığı için iki ucu keskin bir bıçaktır; uzun süre yüksek dozda kullanılmaları halinde sol ventrikülün kontraktilesinin daha fazla kaybına ya da kritik organ hasarına yol açabilirler. Vazopressör amaçla kullanılan iki ajan yüksek doz dopamin (10 µg/kg/dak veya daha fazla) ile noradrenalin'dir. Bir randomize kontrollü çalışmanın alt analizinde, dopamin alan hastalarda mortalite noradrenalin alanlara göre daha fazla bulunmuştur (p=0.03), ancak konu ile ilgili başka kapsamlı çalışma yoktur.^[209] Noradrenalinin dopamine kıyasla üstünlüğü tartışmalı bir konu olmakla beraber, Avrupa Kardiyoloji Derneği KY kılavuzu noradrenalinin öncelikli olarak düşünülmesini önermektedir.^[17] Fenilefrinin kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

8.14 Akut ileri evre KY nedeni ile hospitalize edilmiş hastalarda mevcut tedavinin değerlendirilmesi

Akut KY nedeni ile hospitalize edilmiş hastalarda mevcut sürviye etkili ilaçların hangi durumlarda kesilmesi veya doz azaltımı yapılması gerektiğine dair kanıta dayalı öneriler bulunmamakla birlikte, genel düşünce bu ilaçlara mümkünse ara verilmeden devam edilmesi ya da geçici olarak doz azaltımı yapılması yönündedir.^[179] OPTIMIZE-HF kayıt çalışmasında sürvisi en düşük olan grup β-bloker tedavisi hasta içinde

kesilen hasta grubu olarak bulunmuştur.^[220] Kardiyojenik şokta olan hastalar dışındaki hastalarda, yeni bir kontrendikasyon (ciddi bradikardi veya atriyoventriküler blok gibi) gelişmediği sürece β-bloker tedaviye güvenle devam edilebilir.^[221] Takipte ciddi kreatinin yüksekliği veya hiperkalemi olması durumunda ise ACE inhibitörü, anjiyotensin reseptör antagonisti ve mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin dozu azaltılmalı veya bir süre için bu tedavilere ara verilmelidir. Hipotansif hastalarda öncelikli olarak sürviye etki ettiği kanıtlanamamış (nitratlar gibi) ilaçların kesilmesi hasta açısından daha faydalı olabilecek bir yaklaşımdır.

8.15 Kısa süreli mekanik destek cihazları

Kısa dönem mekanik destek cihazları (MDC); kritik organlara yeterli perfüzyon sağlamayı, ventrikül ön ve ardyükünü düşürerek diyastol sonu basıncını ve O₂ tüketimini azaltmayı amaçlayan sistemlerdir. Kısa süreli MDC'ler intraaortik balon pompasını (IABP), perkütan veya cerrahi olarak yerleştirilen aksiyel veya sentrifugal ventrikül destek cihazlarını (VDC) ve ekstrakorporeal membran oksijenasyon sistemini (ECMO) içerir (Tablo 12). Bu cihazlar arasında yalnız ECMO dolaşıma ek olarak oksijenasyon desteği de sağlayabildiği için, refrakter kardiyak arrest, ciddi ve sürekli solunum yetmezliği (respiratuvar distress sendromu gibi) ve ciddi sağ ventrikül yetersizliği olan hastalarda kullanılabilecek tek seçenektir.

8.16 Kısa süreli mekanik destek cihazlarının endikasyonları ve kontrendikasyonları

Teorik olarak, inotrop tedaviye yeterli cevabı ver-

Tablo 12. Akut kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan mekanik destek sistemlerinin özeti

Mekanik destek cihazı	Notlar
İnteraortik balon pompası	Akım desteğinden ziyade kan akımın kolaylaştırıcı etkisi mevcut.
Impella	Perkütan olarak retrograd transaortik yerleştirilir. 2.5, 3.5 ve 5 Lt destek sağlayan formları mevcut.
TandemHeart	Giriş kanülü transseptal olarak sol atriyuma, çıkış kanülü femoral artere yerleştirilir. 5 Lt/dak destek sağlar. Ardyükü artırabilir.
Levitronix Centrimag	Cerrahi olarak yerleştirilir ve konfigürasyona göre sağ veya sol ventrikül desteği için kullanılabilir. 10 Lt/dak'a kadar destek sağlayabilir. Gerekli hallerde membrane oksijenatörü eklenerek solunum desteği sağlanabilir.
Berlin Excor Pedyatrik	Pnömatik olup pulsatil akım sağlar. Pedyatrik hastalar için Amerikan Yiyecek ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan tek cihazdır.
Ekstrakorporeal membrane oksijenatörü	Hem dolaşım hem solunum desteği sağlayan tek sistemdir. Uzun süre kullanımda ciddi komplikasyonlar görülebilir.

meyen veya hemodinamik destek için çok yüksek doz inotrop kullanımının gerekli olduğu tüm kardiyojenik şok hastaları kısa dönem MDC tedavisine adaydır. Önemli noktalardan bir tanesi, kısa dönem MDC'nin sürekli bir tedavi olmadığını hatırlamak ve iyileşmeye veya başka bir tedaviye köprü amacı ile kullanılması gerekliliğidir. Bu nedenle ciddi nörolojik hasarı veya çoklu geri dönüşümsüz organ yetersizliği olan hastalar ile terminal dönem kanser hastaları gibi sürevinin çok kısa olacağı hastalar MDC'ye aday değildir ve playasyon aacı ile izlem yapılmalıdır. Pratikte MDC'ye aday olan hastalar: *i)* post-MI kardiyojenik şok, *ii)* fulminant miyokardit, *iii)* kronik KY zemininde gelişen kardiyojenik şok (başka kontrendikasyon olmamak şartı mevcuttur) *iv)* kardiyopulmoner baypas cihazından ayrılamayan hastalar ile *v)* refrakter kardiyak arrest hastalarıdır.^[222]

8.17 İntraaortik balon pompası

İlk olarak geliştirilen perkütan MDC olan IABP, kan aktif olarak taşıyan bir sistemden ziyade sol ventrikülün ard yükünü azaltarak kontraksiyonunu kolaylaştıran bir sistem olarak düşünülmelidir. IABP ile elde edilen kan akımı 0.5 L/dak olup, bu miktar efektif bir destek için yeterli bir kan akımı değildir.^[223] Hem IABP-SHOCK, hem de IABP-SHOCK-2 çalışmasında IABP'nin standart medikal tedaviye herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir.^[224,225] Ancak her iki çalışma da yalnız post-MI hastalar dahil edilmiş, AMI sonrası komplikasyon gelişen hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca IABP-SHOCK-2 çalışmasında gruplar arası yüksek crossover oranı mevcuttur ve çalışmanın her iki kolunda mortalite kardiyojenik şoktan beklenebileceği düzeyde fazla değildir. Bu sınırlılıkları mevcut olmakla beraber, mevcut çalışmalar IABP'nin efektif bir MDC olmadığını ve sonlanımı düzeltmediğini göstermiştir. Yine de, ileri evre KY mevcut ancak hemodinamik instabilitenin daha "hafif" olduğu vakalar ile başka MDC takılma şansının olmadığı durumlarda, köprüleme için İABP halen bir alternatiftir.^[222] İABP'nin diğer MDC'lere göre bir avantajı, kullanımının hemen tüm kardiyolog ve kardiyovasküler cerrahlar için tanıdık olması ve komplikasyon oranlarının görece düşüklüğüdür.^[222,225]

8.18 Perkütan kısa dönem mekanik destek cihazları

Impella (Abiomed, Inc, Danvers, MA) ve TandemHeart (CardiacAssist, Inc, Pittsburgh, PA) cihazları, perkütan olarak takılabilen ve 2.5 ila 5 L/dak arası

akım üretebilen MDC'lerdir. Impella cihazı mikroak-siyel MDC olup aortadan retrograd olarak ilerletilir ve sol ventriküle yerleştirilir.^[226] Impella 2.5 ve CP (3.5 L/dak akım üretir) femoral arteerden Seldinger yöntemi ile yerleştirilebilirken Impella 5 için femoral cutdown gereklidir. Impella LD ise bir vasküler greft yardımı ile doğrudan asendan aortaya yerleştirilir. Impella cihazlarının yerleştirilmesi hem TandemHeart hem de cerrahi yöntemlere göre daha kolay olmakla beraber ciddi periferik arter hastalığı, ventriküler septal defekt veya ağır derecede kalsifik aort kapağı olanlarda kullanılamaz.^[223] Femoral yerleştirmenin bir diğer dezavantajı hastayı immobilize etmesidir. Impella 2.5 cihazının IABP ile karşılaştırıldığı PROTECT-2 çalışmasında, MDC ile hemodinamik bulgular daha iyi olmasına ve daha iyi bir sol ventrikül dekompresyonu elde edilmesine karşın klinik sonlanımda IABP'ye üstünlüğü gösterilememiştir.^[227] Impella 5 ve diğer modeller için yeterli veri henüz yoktur.

TandemHeart cihazı santrifugal bir pompa olup cihazın pompa kısmı ekstrakorporealdır. Cihazın bir kateteri foramen ovale aracılığı ile sol atriya, diğer kateteri femoral artere yerleştirilerek sol ventriküler dekompresyon ve artmış ileri akım sağlanır. Cihazın yerleştirme işlemi daha kompleks olduğu için daha fazla komplikasyon görülebilir.^[228] Impella'ya benzer biçimde ciddi periferik arter/aort patolojilerinde yerleştirilmesi kontrendikedir. Ayrıca ventriküler septal defekt veya ciddi aort yetersizliği varlığında yerleştirilmesi kontrendikedir.^[223] Ventriküler septal defekt varlığında sol ventrikül dekompresyonu şantın yönünün değişmesine yol açarken, ciddi aort yetersizliği de cihaz ile alınan kanın sol ventriküle geri dönmesine yol açar. Impella'ya benzer şekilde, TandemHeart cihazı da IABP'ye kıyasla hemodinamiyi daha iyi düzeltebilmesine karşın klinik sonlanımda herhangi bir değişikliğe yol açmamaktadır.^[229] TandemHeart sistemi kullanılırken sistemik heparinizasyon gereklidir.

8.19 Cerrahi olarak implante edilebilen mekanik destek cihazları

Günümüzde, cerrahi olarak yerleştirilen MDC'lerin çoğunluğu devamlı akım MDC'lerdir. Pulsatil MDC sistemleri pediatrik vakalarda kısa dönem destek için kullanılabilir. Levitronix Centrimag (Thoratec Corp, Pleasanton, CA) MDC sistemi bu amaçla en sık kullanılan sistemlerden bir tanesidir. Giriş kanülü cerrahi olarak sol atriya veya sol ventriküle, çıkış kanülü ise aorta (sıklıkla asendan aorta) yerleştirilir. Kanül

pozisyonu olarak sol ventrikül daha tercihtir çünkü sol atriya kanül yerleştirilmesi sonrasında tromboembolizme yatkınlık artabilir.^[230] Cihazın rotoru manyetik olarak havada tutulduğu için, bu kısım trombojenik değildir ve kan elemanlarının parçalanmasına yol açmaz. Ancak cihazın diğer kısımları (giriş çıkış kanülleri gibi) trombojenik olduğu için kullanım boyunca antikoagülasyon gereklidir.^[223] TandemHeart cihazından farklı olarak Centrimag 10 L/dak kadar yüksek akımlar oluşturabilir ve uzun süreli kullanım (100 günden fazla süre kullanımı bildirilmiştir) için daha uygundur.^[231,232] Cihaz cerrahi olarak yerleştirildiği için periferik arter hastalığı bir kontrendikasyon değildir ancak hastada anlamlı aort yetersizliği olmamalıdır. Centrimag cihazının bir avantajı, hem sağ hem sol ventrikül desteği için kullanılabileceği için biventriküler yetersizliği olan hastalarda geçici süre için tatmin edici bir destek sağlayabilmesidir. Gereklik halinde, cihaza bir membran oksijenatörü eklenerek ECMO'ya çevrilebilir.^[233] Centrimag cihazının yerleştirilmesi cerrahi olduğu için, operasyonu kaldıramayacak durumda olan hastalarda (INTERMACS I ve II) kullanımı çok uygun değildir.^[222] Bu hastalarda MDC implantasyonu sonrası sonuçlar tatmin edici olmadığı için, köprülenebilecek durumda olan hastaları organ disfonksiyonu gelişmeden MDC tedavisi açısından değerlendirmek gereklidir.^[233]

8.20 Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

ECMO sistemi, dolaşım ile beraber oksijenasyonu ağırladığı için tüm kardiyopulmoner sistemi bypass eder. Venoarteriyel kullanımı daha sıktır ve bu şekilde kullanıldığında giriş kanülü herhangi bir vene (genelde femoral ven veya sağ atriyum) ve çıkış kanülü herhangi bir artere (genelde femoral arter veya asendan aorta) yerleştirilebilir. Venövenöz kullanımında dolaşım desteği sağlamaz ve primer faydası ciddi solunum yetersizliği olan hastalarda geçici süre oksijenasyonu sağlamasıdır. Tüm solunum ve dolaşım ihtiyaçlarını karşılaması ve femoral arter-vene yerleştirilebilmesi sebebi ile sahadaki hastalara müdahale için kullanıma en uygun cihazdır.^[222] Ancak ECMO cihazı, özellikle uzun dönem kullanımda oldukça ciddi komplikasyonlara yol açabileceği için tecrübeli kardiyolog ve kal-damar cerrahisi takımlarınca kullanımı uygundur. Pompa yapısı ve membran oksijenatörü sebebi ile bu cihaz ile kanama, tromboembolizm, sistemik inflamatuvar aktivasyon ve enfeksiyonlara yatkınlık oldukça sıktır.^[234] Tromboembolizm riski sebebi ile sistemik antikoagülasyon gereklidir. Çıkış

kanülünün femoral artere yerleştirildiği durumlarda, sol ventrikülün ard yükü artacağı için pulmoner konjesyonda artışı ve beyne giden kan akımında azalma gibi ECMO'ya özgü komplikasyonlar görülebilir. Bir çalışmada, bu komplikasyonun ek İABP implantasyonu ile giderilebileceği ve kombine İABP – ECMO tedavisi ile cihazdan ayrılma (weaning) oranının daha yüksek olduğu (%61.7 vs. %48, p=0.008) bildirilmiştir.^[235] Femoral arter kanülü büyük (en az 16F) olduğu için ECMO ile desteklenen hastalarda aynı femoral artere antegrad perfüzyon için bir sheath konulmalıdır. 14 günün üzerinde kullanımlarda ECMO ile ilişkili enfeksiyon oranı %30'un üzerinde olduğu için, ECMO desteği alan hastalarda mümkünse erken dönemde başka bir tedaviye (kalp nakli veya kalıcı MDC) köprü yapılması düşünülebilir.^[236]

İleri evre KY hastasında akut KY durumunda tedaviye yaklaşım diğer KY hastalarına benzemekle birlikte, bu hasta grubunda risk faktörlerinin daha fazla olduğu, çoğunlukla bozuk perfüzyon bulguları ile başvurdıkları ve özellikle transplantasyona veya uzun dönem destek cihazına köprülenebilecek hastalarda MDC tedavisinin erken dönemde düşünülmesi gerektiği hatırlanmalıdır. İyileşme beklenmeyen ve komorbiditeleri sebebi ile transplantasyon veya uzun dönem destek cihazı tedavisine köprülenemeyecek hastalarda tedavi yaklaşımı palyatif olmalı ve mümkün olduğunca MDC düşünülmemelidir. Oral ve intravenöz tedavi altında persistan konjesyon ile başvuran hastalarda alternatif dürez yöntemleri düşünülmeli ancak her yöntemin faydası ve riski olduğu düşünülmelidir. İnotrop ve vazopresör tedavilerin mortaliteyi artırıcı etkileri unutulmamalı ve gerekli değil veya alternatif tedavi mevcut ise mümkün olduğunca bu tedavilerden kaçınılmalıdır. İleri evre KY hastasında “herkese uygun tek tedavi” yaklaşımından ziyade kişiye özel tedavi yaklaşımı, ciddi morbidite ve mortalite sebebi olan bu hastalığın tedavisinde en optimal sonuçları sağlayacaktır.

9.0 DİRENÇLİ KONJESYON VE HİPONATREMİDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ahmet Temizhan

Kalp yetersizliğinde dirençli konjesyon önemli bir mortalite göstergesidir.^[237] İnsidansı net olarak bilinmemekle birlikte her üç hastanın birinde geliştiği düşünülmektedir.^[238] Sağlıklı insidans verisinin olmaması tanımındaki karışıklıktan kaynaklanmaktadır.

Kalp yetersizliğinde konjesyon yönetiminin köşe taşı diüretik tedavisi olduğundan dirençli konjesyon ile diüretik direncini (DD) eş anlamlı kabul etmek yanlış olmaz. DD'ne etki eden birçok nedenin olması bu karmaşık durumun tanımını güçleştirmektedir (Tablo 13). Tuz ve sıvı alımı kontrol altında iken uygun dozlarda verilen loop ve loop olmayan diüretik tedavisine rağmen hücre dışı sıvı yükünün yeterli azaltılamaması durumu DD olarak kabul edilir. Bu basit tanımı fraksiyone sodyum atılımının %0.2'nin altında ölçülmesi ile teknik olarak desteleyebilirsiniz [fraksiyone sodyum atılımı: $100 \times (\text{idrar sodyum} \times \text{serum kreatinin}) / (\text{serum sodyum} \times \text{idrar kreatinin})$]. Bir diğer teknik tanım ise üç gün süreyle iki dozda verilen 160 mg oral furosemide rağmen sodyum atılımının 90 mmol altında olmasıdır.^[239]

Dirençli konjesyonu olan kalp yetersizliği hastalarında diüretik tedavisi hakkında kılavuzlarda kanıta dayalı öneriler bulunmamaktadır. Tedavisi klinik deneyimler ışığında ve yakın takibe bağlı olarak hastaya göre değişiklik gösterir. Loop diuretiklerin renal ve sistemik hemodinamikler üzerine doza, uygulama şekline, süresine ve eşlik eden komorbiditelere göre farklı etkinliği vardır. Diüretikler renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive edebildiği gibi vazodila-

tör özellik de gösterebilir. Dolayısıyla yüksek dozda intravenöz verilen loop diuretik arteriyel basıncı ve kalbin atım hacmini hem artırabilir hem de azaltabilir, hangi hastada nasıl davranacağını önceden kestirmek çoğunlukla mümkün olmaz.^[240] Elimizdeki mevcut tedavi yaklaşımlarını (Tablo 14) hastanın durumuna göre yani bireysel ayarlamamız gerekmektedir.

Ayaktan takip edilebileceğine karar verdiğimiz hastalarda (tedavi uyumu yüksek, böbrek fonksiyonlarının takibi düzenli yapılabilecek ve tGFR>30 mL/dk/1.73 m² olanlar) loop diüretikler yüksek dozlarda ve ardışık nefron blokajını sağlayabilecek kombinasyonlar ile oral olarak yapılır. Furosemid subkutan enjeksiyon formu (intarvenöz benzeri etki) halen çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada test edilmektedir (Clinical-Trials.gov numarası, NCT02877095). Olumlu sonuç gelmesi halinde ayakta takip hastalarında oral tedavinin yanı sıra parenteral tedavi imkanı da olabilecektir.

9.1 Loop diüretikleri

Furosemid iki dozda ve aç karna alınması rağmen yeterli dekonjesyonun (3–5 kilo/hafta) sağlanamadığı hastalarda oral doz iki katına çıkarılır. Oral furosemid maksimal dozu 2000 mg/gün olmakla birlikte klinik pratikte en fazla 600 mg/gün dozu denenmeli, cevap alınmaması halinde diğer loop diüretiklere (torasemid, bumetanid) geçilmelidir. Alternatif loop diüretiklere geçişte zaten kombine diüretik alan veya yüksek tablet sayısına uyum sorunu yaşayan hastalarda furosemid ≥600 mg/gün dozu beklenmeyebilir. To-

Tablo 13. Diüretik direncinin nedenleri

Uyumsuzluk

Hekimin diüretiğin yetersiz dozda verilmesi

Hastanın ilacı düzenli almaması ve/veya aşırı tuz (> 2 gr/gün) tüketmesi

Emilimi ve farmakokinetiği etkileyen etkenler

Bağırsak ödemi

Tok alındığında emilimin azalması (furosemid ve azosemid)

Hipoproteinemi

Kronik böbrek hastalığı

İleri yaş

İlaçlar

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar

Probenesid

Hemodinamik etkenler

Hipotansiyon

Renal kan akımının azalması

Nefronların yeniden şekillenmesi

Nörohumoral aktivasyon

Tablo 14. Dirençli konjesyonda (diüretik direnci) tedavi yaklaşımları

Loop diüretikleri

Furosemid dozunun artırılması

İntravenöz furosemid, devamlı infüzyon

Alternatif loop diüretiğine geçilmesi

Ardışık nefron blokajı

Tiyazid grubu diüretik eklenmesi

K⁺ tutucu diüretik eklenmesi

Karbonik anhidraz inhibitörü (Asetazolamid) eklenmesi

Hipertonik salin infüzyonu

Dopamin

Ultrafiltrasyon/diyaliz

Periferik

Peritoneal

rasemid ve bumetanid'in oral emilimi furosemid'de göre yüksek olduğundan aç karna vermek zarurieti yoktur, yarı ömürleri daha uzundur (torasemid 3–6, bumetanid 1.5–3, furosemid 1–2 saat) ve dolayısıyla “diüretik sonrası sodyum retansiyonu” özellikle torasemid ile daha az gelişir. Torsemid'in ayrıca miyokardiyal fibrozis, nörohormonal aks ve ventriküler yeniden şekillenmesi üzerine olumu ekileri vardır.^[241-244] Torasemid ve furosemid tedavisinin karşılaştırıldığı birçok küçük çalışmada^[194,245,246] ve bir metaanalizde^[195] torasemid'in daha etkin dekonjesyon sağladığı, yaşam kalitesini artırdığı, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış sıklığını ve süresini azlattığı belirtilmiştir. Ancak bunların hiç birisi torasemid'in mortalite ve morbidite üzerine etkisini gösterecek güçte çalışmalar değildir.

Oral tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda hasta yatırılarak intravenöz furosemid tedavisine geçilmiştir. Diuretic Optimization Strategies Evaluation (DOSE) çalışması sonuçları^[196] ve diğer veriler^[240,247] ışığında intravenöz tedavi şu şekilde önerilmektedir;

-Hastanın aldığı oral furosemid dozun 2.5 katı günde iki dozda devamlı infüzyon olarak başlanmalı, ilk gün iki doz bolus enjeksiyon (öceki oral doz ≤ 80 mg ise 40 mg, >80 mg ise 80 mg) yükleme dozu yapılmalıdır. Yükleme ile yapılan devamlı infüzyon sayesinde diüretiğin kararlı durum konsantrasyonuna daha çabuk ulaşılması, renal tubuluslara daha yüksek oranda ulaşması sağlanmış ve “diüretik sonrası sodyum retansiyonu” engellenmiş olur.

Bu yaklaşım ile renal fonksiyonlarda bozulma (72 saat sonra serum kreatinin'de 0.3 mg/dL artış) daha sık gelişmektedir. Ancak DOSE çalışmasının pos hoc analizine^[248] ve diğer verilere göre^[249,250] yeterli dekonjesyon sağlanmış ise serum kreatinin artışı olanlarda uzun dönem klinik sonuçları daha iyi olmaktadır. Yüksek doz diüretik tedavisinin RAAS aktive etme ihtimali olmakla birlikte DOSE çalışmasında bu artış saptanmamıştır.

9.2 Ardışık nefron blokajı

Uzun süre loop diüretik alan hastalarda hücre dışı sıvının azalmasına ikincil olarak “kırılma fenomeni” gelişir. Sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonunu da kapsayan bu fenomende kompensatuar olarak gelişen “distal tubüler hipertrofi” önemli bir rol oynar. Bu nedenle dirençli konjesyonu olan hastalarda distal tubüler hipertrofi akla gelmeli ve loop diüretiğe ilaveten başka grup diüretikler tedaviye eklenmelidir.

Ardışık nefron blokajı olarak adlandırılan bu yaklaşım için elimizde üç diüretik grubu vardır; tiazid diüretikler, K⁺ tutucu diüretikler ve karbonik anhidraz inhibitörü (asetazolamid).

Tiazid diüretikler distal tubulusta sodyum reabsorpsiyonunu inhibe ederek distal tubüler hipertrofiyi geriletip potent bir diürez sağlayabilir. Tiazid diüretiklere dair geniş bir klinik deneyim olmasına rağmen bilimsel desteği vakalara ve küçük çaplı gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmalarda hastaların %75–90'ında furosemide eklendiğinde tiazidlerin etkin diürez sağladığı gösterilmiştir.^[251] En çok kullanılan hidroklorotiazid 25 mg/gün ile başlanıp maksimum dozu olan 200 mg/gün'e çıkılabilir. Tiazid diüretiklerde sınıf etkisi olduğuna dair kanıtlara rağmen, distal tubulusun yanı sıra proksimal tubuluslarda da etki göstermesi nedeniyle^[252] metolazon daha potent bir diürez sağlar ve kalp yetersizliği uzanlarınca daha çok tercih edilir. Günde tek doz 5 mg genellikle yeterlidir. Bununla birlikte metolazon'un diğer tiazid diüretiklere üstünlüğü klinik çalışmalarda yeterince araştırılmamıştır.^[253] Tiazid grubu diüretiklerin tGDR <30 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Potasyum tutucu diüretikler içerisinde mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin (MRA) düşük ejeksiyon fraksiyon kalp yetersizliğinde (dEFKY) mortaliteyi ve morbiditeyi azaltıcı etkisi vardır. Bu etkilerin elde edildiği dozlar (25–50 mg/gün) diüretik etkinlik için yeterli değildir. Ardışık nefron blokajı amacıyla vereceksek –ki dEFKY hastalarında kontrendikasyon yok ise kullanıyor olmalıyız– spiranolakton ve eplerenon çok daha yüksek dozlara çıkmamız gerekir (Tablo 15). Hidroklorotiazid ile kombine preperatları ülkemizde mevcut olduğu için dirençli konjesyon tedavi pratiğinde spiranolakton eplerenon'a göre daha çok kullanım alanı bulmaktadır. Diğer potasyum tutucu diüretikler olan triamteren ve amilorid potent diüretikler olmasına rağmen mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin mortalite azaltıcı etkilerinden dolayı ve birlikte kullanımı kontrendike olduğu için bu grup hastanın tedavisinde çok yer bulamamaktadır. Potasyum tutucu diüretikler serum potasyum düzeyi >5 mEq/L ise başlanmamalıdır. Ancak kullanan hastada serum potasyumu $5 \leq 5.5$ mEq/L arasında bile yakın takiple tedaviye devam edilebilir.

Karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamid proksimal tubulusta sodyum emilimini engellemenin yanı sıra ayrıca alkali diürez yaparak loop diüre-

Tablo 15. Dirençli konjesyonda kullanılan diüretiklerin yüksek ve maksimum dozları

İlaç*	Oral		İntravenöz	
	Yüksek doz	Maksimal doz	Yüksek doz	Maksimum doz
Loop diüretikler				
Furosemid	600 mg/gün	2000 mg/gün	80 mg/saat/gün	160 mg/saat/gün
Torasehid	100 mg/gün	200 mg/gün	100 mg/gün	200 mg/gün
Bumetanid	5 mg/gün	10 mg/gün	5 mg/gün	12 mg/gün
Tiyazid diüretikler†				
Hidroklorotiyazid	50 mg/gün	200 mg/gün	–	–
Klortalidon	100 mg/gün	200 mg/gün	–	–
Metolazon	5 mg/gün	20 mg/gün	–	–
Potasyum tutucu diüretikler‡				
Sprironolaktin	100 mg/gün	200 mg/gün	–	–
Eplerenon	50 mg/gün	100 mg/gün	–	–
Triamteren	200 mg/gün	300 mg/gün	–	–
Amilorid	10 mg/gün	10 mg/gün	–	–
Karbonik anhidraz inhibitörleri				
Asetolazamid	250 mg/gün	500 mg/gün	250 mg/gün	500 mg/gün
Vazopressin				
Tolvaptan	45 mg/gün	60 mg/gün	–	–

*tGFR (mL/dk/1.73 m²) değeri ≤30 olanlarda hergün, >30 – <60 olanlarda haftada bir, ≥60 olanlarda 3 haftada bir renal fonksiyonlara, elektrolitlere bakılması önerilir. †Tiyazid grubu diüretikler tGFR≥30 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda tedaviye eklenebilir. ‡Serum potasyum düzeyi >5 mEq/L ise başlanmamalıdır.

tiklerin etkisini potansiyelize eder. Konjesyonu olan dEFKY hastalarında yakın zamanda yapılan prospektif bir kohort çalışmasında asetazolamid kullanımıyla ilgili ilginç veriler elde edilmiştir.^[254] Kan üre nitrojen/serum kreatinin oranı yükselmiş hastalarda intravenöz bumetanid ve oral klortalidon'a nazaran intravenöz bumetanid ve oral asetazolamid verilenlerde DD azalmış, daha etkin bir diürez sağlamış, nörohumoral aktivasyon daha az olmuştur. Asetazolamid renal fonksiyonları azalmış dirençli konjesyon olgularında 250–375 mg/gün veya günde bir dozunda kullanılabilir. Ancak metabolik asidoz riski nedeniyle kısa süreli verilmeli, asidoz ve elektrolitler yakın takip edilmelidir.

9.3 Yüksek doz furosemid ile hipertonic salin infüzyonu

Hipertonik salin infüzyonu (HSİ) temel olarak osmotik etki ile üçüncü alandaki sıvıyı vasküler kompartmana çeker. Plazma volüm ekspansiyonu baroreseptör refleksi aracılığıyla sistemik vasküler direnci azaltır.^[255] Ön yükteki hafif artış ve ard yükteki belirgin azalma neticesinde kardiyak output ve renal kan akımı artar.^[256] Böylelikle renal tubuluslarda furosemid konsant-

rasyonunun terapötik düzeylere çıkması kolaylaşır. Ayrıca vasküler volümdeki hızlı ekspansiyon ile peritubüler onkotik basıncı azaltırken hidrostatik basıncı artır ve proksimal sodyum reabsorpsiyonu azalır.^[257]

İntravenöz yüksek doz furosemid ile karşılatıldığında furosemid ile birlikte verilen HSİ'un diürezde artış, renal fonksiyonlarda koruma, kardiyak biyobelirteçlerde ve ekokardiyografik parametrelerde düzelme yaptığı, hastanede kalış süresini, tekrar başvuru sıklığını ve ihtiyaç duyulan furosemid dozunu azalttığı gösterilmiştir.^[258-260] Ancak bu çalışmalar kılavuz önerisine girecek güçte değildir ve daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinik pratikteki uygulamaya gelince çalışmalarda en çok test edilen dozajı önermek doğru olacaktır. Plazma sodyum değerine göre hipertonic solüsyon seçimi yapılır. Sodyum değeri <125 mEq/L ise %4.6 NaCl solüsyonu, 126–135 mEq/L ise %3.5 NaCl solüsyonu, >135 mEq/L ise %1.4–2.4 NaCl solüsyonu kullanılır. Hazırlanan 150 cc hipertonic solüsyon 250–1000 mg furosemid intravenöz bolus ile birlikte günde iki defa verilir.

9.4 Dopamin

İleri evre kalp yetersizliği hastalarında sıkça görülen hipotansiyon dirençli konjesyonun ve renal disfonksiyonun nedenlerinden birisidir.^[261] Kalp yetersizliği hastalarında dopamin dışındaki vazodilatör ilaçlar ile (nesiritid, nitrogliserin, dobutamin) renal fonksiyonların korunabildiği gösterilememiştir. Düşük doz dopamin ($4-5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$) infüzyonu ile dEFKY hastalarında renal kan akımı ve GFR artabilmektedir.^[262,263] Dopaminin bu etkisi geniş ve küçük rezistant renal vasküler yapılarda sağladığı dilatasyona bağlanmaktadır.^[264] Dirençli konjesyonu olan özellikle hipotansif hastalarda intravenöz furosemid tedavisine düşük doz dopamin eklenmesi renal fonksiyonları koruyarak diürez artışı sağlayabilecek bir yaklaşım olabilir. Bu yaklaşım sadece Amerikan Kalp Cemiyetinin 2013 kalp yetersizliği tedavi kılavuzunda sınıf IIb kanıt düzeyi B ile önerilmiştir.^[4] Dopamin uygulama süresiyle ilgili net bir öneri bulunmamaktadır.

9.5 Renal replasman tedavileri; ultrafiltrasyon diyaliz

Ultrafiltrasyon yarı geçirgen bir membran aracılığı ile transmembran basınç gradientine bağlı olarak plazma suyunun uzaklaştırılması yöntemidir. Potansiyel avantajları; daha hızlı ve daha yüksek miktarda sıvının uzaklaştırılması, daha yüksek miktarda sodyumun uzaklaştırılması ve nörohumoral aktivasyonun daha az olmasıdır. Potansiyel riskleri; hipotansiyon, kanama, hemoliz, katatere bağlı komplikasyonlar, alerjik reaksiyonlar, hava embolisi ve renal fonksiyonlarda bozulmadır. İşlem sırasında verilen sistemik antikoagulanlar nedeniyle sistemik kanama riski de vardır.^[265] Fayda ve yararı işlemi yapan merkezin tecrübesine göre değişkenlik gösterir.

Şimdiye kadar yapılan ultrafiltrasyon çalışmaları major klinik sonuçları ve uzun dönem (>90 gün) sonuçları gösterecek güçte değildir.^[266,267] Bu nedenle kılavuzlarda tüm diüretik stratejileri başarısız oldu ise dirençli konjesyonu olan hastalarda kısa süreli ve tekrarlayan ultrafiltrasyon uygulaması önerilmektedir.^[4,17,265]

Kalp yetersizliğinde ultrafiltrasyon'un etkinliğini daha iyi değerlendirmek için ileriki çalışmalarda göz önüne alınması gerekenleri şu şekilde özetleyebiliriz;

- Hasta seçiminde renal fonksiyonları bozulmamış olanların da alınması

- Renal disfonksiyonu tedavi etmek değil korumak amaçlanmalı
- Yavaş ve daha uzun süreli sıvı çekilmeli
- Laboratuvar değerlerinin değil klinik sonuçların hedeflenmeli
- Uzun dönem (>90 gün) sonuçlara bakılmalı
- Yan etkileri azaltmak için basit cihazların kullanılması ve daha iyi destek sağlanması.

Bu amaçları en çok kapsayan Peripheral Ultrafiltration for the Relief from Congestion in Heart Failure (PURE-HF) çalışması halen devam etmektedir (ClinicalTrials.gov numarası CT03161158). Buradan gelecek sonuçlar ışığında ultrafiltrasyonun kullanımı hakkında bilgilerimiz artacaktır.

Dirençli konjesyonu olan hastalarda tüm bu yaklaşımlara rağmen renal fonksiyonlar bozulabilir ve hemodiyaliz ihtiyacı olabilir. Kalp yetersizliğinde hemodiyaliz endikasyonları şu şekildedir,^[17]

- Oligüri
- Ciddi hiperkalemi ($\text{K}^+ > 6.5 \text{ mmol/L}$)
- Ciddi asidemi ($\text{pH} < 7.2$)
- Serum üre düzeyi $> 25 \text{ mmol/L}$ (150 mg/dL)
- Serum kreatinin $> 300 \text{ mmol/L}$ ($> 3.4 \text{ mg/dL}$)

Hemodiyaliz sırasında dehidratasyon, elektrolit imbalansı, angina, hipotansiyon ve aritmi gelişebilir.

9.6 Periton diyalizi/ultrafiltrasyonu

Dirençli konjesyon hastalarında, daha fizyolojik bir yöntem olan, devamlı veya aralıklı periton diyalizi/ultrafiltrasyonu (DPD-APD) tercih edilebilir. Bu yöntemin avantajları; günlük ve yavaş ultrafiltrasyon (hemofiltrasyon) yapabilmesi, renal fonksiyonları koruyabilmesi, hemodinamik stabilite ve sodyumu süzme özelliği sayesinde normonatremiyi sağlamasıdır. Ayrıca DPD-APD diğer ultrafiltrasyon/diyaliz teknikleri gibi kompleks teknoloji gerektirmez ancak hastanın iyi bir eğitim alması gereklidir. Çalışmalarda DPD-APD konjesyonu geriletmediği, fonksiyonel kapasiteyi, yaşam kalitesini, 6 dakika yürüme mesafesini düzeldiği, hastanede kalış süresini ve hastaneye başvuru sıklığını azalttığı gösterilmiştir.^[268-271] Dirençli konjesyonu olan hastalarda renal fonksiyonları bozulmamış olsa bile önemli ve mantıklı bir tedavi seçeneği olarak gözüken bu yöntemin daha geniş çalışmalara ile desteklenmeye ihtiyacı vardır. DPD-APD için özellikle bilinmek istenilenler; bu

teknikten optimal faydalanacak hasta profili, optimal ultrafiltrasyon rejimi, osmotik ajan olarak glüköz yerine diğer ajanların (icodextrin) tercihi, uzun dönem sonuçları ve mortaliteye etkisidir. DPD için sıkça uygulanan rejim konjesyonun derecesine göre günde 2–3 defa, APD için haftada iki veya üç defa diyalizat solüsyonunun (%1.36–2.27 glüköz) değiştirilmesi şeklindedir.

9.7 Hiponatremi

Hiponatremi serum sodyum değerinin <135 mmol/L olarak tanımlanır; 135–130 mEq/L ise hafif hiponatremi, 129–125 mEq/L ise orta hiponatremi, <125 mEq/L ise ciddi hiponatremidir. Hastaneye yatırılan kalp yetersizliği hastalarının %20'sinde görülmektedir.^[272] Kalp yetersizliğindeki gelişimi çok etkenlidir ancak tipik olarak efektif arteriel kan volümündeki azalmaya sekonderdir.^[273] Arteriyel volümün azalması ile arjinin-vazopressin, sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonu olur. Özellikle arjinin-vazopressin toplayıcı tubuluslerdeki V2 ve damar düz kasındaki V1a reseptörleri ile ilişkiye girerek vasküler tonusu korumaya çalışırken sıvı tutulumuna neden olur. Dolayısıyla üriner osmolalite ve sodyum düşer. Çoğunlukla hipervolemik hiponatremi olarak adlandırılan bu durumda aslında hipervolemi sadece venöz sistemdedir (sistemik venöz hipertansiyon), arteriel volüm düşüktür.^[274] Kronik hiponatremide (>48 saat) tedavi seçenekleri sıvı kısıtlaması, hipertonic solüsyon, diüretikler, vaptanlar ve kalp yetersizliği tedavisinin optimize edilmesidir.

Kılavuzlarda sıvı kısıtlaması (1–2 L/gün) hiponatremisi olan evre D kalp yetersizliği hastalarında sınıf IIa, kanıt düzeyi C ile önerilmektedir.^[4] En çok yapılan uygulama olmasına rağmen sıvı kısıtlamasının etkisi zayıftır, günde ortalama 2 mEq/L Na⁺ artışı olur ve günler geçtikçe bu etki de kaybolur.^[275] Ayrıca sıvı kısıtlamasının hasta açısından tolerasyonun zor olduğu unutulmamalıdır.

Diüretik tedavisine cevap vermeyen hafif-orta hiponatremi olgularında HŞİ uygun bir yaklaşımdır. Uygulama günde iki defa 100 mL %3 hipertonic NaCl solüsyonu ve 40 mg furosemid karışımı 160 dakikada intravenöz infüzyon (15 mg/saat) şeklinde yapılır. Cevaba göre furosemid dozu artırılabilir.^[197]

Vaptanlar diüretiklerden farklı olarak akuaretik etkiyle hemodinamiyi ve renal fonksiyonları bozmadan hiponatremiyi düzeltebilirler. Serum sodyumu <130 mmol/L olan kalp yetersizliği hastalarında klinik ve

laboratuvar bulgularında düzelme sağlaması nedeniyle dirençli konjesyonda tolvaptan cazip bir seçenektir.^[276,277] Ancak tolvaptan'ın uzun dönem sonuçları ve mortalite ile hastaneye yatışlar üzerine etkileri yeterince bilinmemektedir.

Tolvaptan kullanımının ağız kuruluğu, susuzluk hissi ve serum sodyumunda aşırı yükselme gibi etkileri vardır. Tehlikeli bir durum olan hızlı soyum yükselmesinden (sentral pontin miyelinoliz) korunmak için önerilen kullanımı şu şekildedir; serum sodyumu <125 mmol/L olanlarda hastanede düşük doz (15 mg/gün) başlanmalı, ilk günlerde sıvı kısıtlaması yapılmamalı, sekizinci saatte ve günlük serum sodyum takibiyle 6 mEq/L/gün geçmeyen sodyum artışıyla 3–4 gün içerisinde normonatremi sağlanmalıdır. Tolvaptan'ın maksimum günlük dozu 60 mg'dır.

Sonuç olarak; ileri evre kalp yetersizliğinde gelişen dirençli konjesyon baş edilmesi oldukça zor önemli bir sorundur ve yukarıda açıkladığımız gibi tedavi yöntemleri hakkında elimizde yeterli kanıt ve dolayısıyla kılavuz önerisi bulunmamaktadır. Eşlik eden birçok komorbid durum bu hastaların tedavisinde bireysel yaklaşımı ve yakın takiple yapılacak küçük dokunuşları ön plana çıkarmaktadır. Dekonjesyon tedavisinde en yönlendirici etkenler olan kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarına göre elimizdeki yöntemleri akılcı kullanmamız gerekmektedir (Tablo 16). Klinik deneyimler ve eldeki veriler eşliğinde uzman görüşü olarak hazırlanan bu akış hastanın vereceği cevaba göre değişkenlik gösterebilir.

10.0 UZUN DÖNEM MEKANİK DESTEK CİHAZ (MDC) UYGULAMASI ve KALP NAKLİ İÇİN UYGUN HASTA SEÇİMİ ve ZAMANLAMASI – Sanem Nalbantgil

Yeni farmakolojik ajanların klinik kullanıma girmesiyle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastaların tedavisinde büyük bir aşama kaydedilememesine rağmen düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda hastalığın prognozu belirgin olarak iyileştirilmiştir. 1980'li yıllardan sonra tedaviye giren ACEİ, beta-bloker ve MRA ve ICD/CRT ve en son olarak ARNİ grubu ilaç ve cihazlar özellikle kalp yetersizliği Evre B ve C hastada sağ kalımı uzatmıştır.^[278,279] Ancak Evre D aşamasına gelen hastalarda tedavi seçenekleri halen kısıtlıdır. Son evre kalp yetersizliği tedavisinin 'altın standardı' kalp naklidir.^[4,17] Ancak sınırlı olan donör sayısı bu tedaviden fayda görecektir hasta sayısını kısıtlı

Tablo 16. Dirençli konjesyonu olan ileri evre kalp yetersizliği nedeniyle hastanede yatan hastalarda kan basıncına ve böbrek fonksiyonlarına göre tedavi önerileri^a

tGFR değeri (mL/dk/1.73 m ²)	Normotansif	Hipotansif
tGFR >60	1: Loop diüretik 2: MRA, tiyazid 3: HSi ^c 4: Asetazolamid ^d 5: Hiponatremi varsa tolvaptan ^e 6: Periferik UF 7: Peritoneal UF (ayaktan takip aşamasında)	Vazoaktif ajan eşliğinde ^b ; 1: Loop diüretik 2: HSi ^c 3: MRA, tiyazid 4: Asetazolamid ^d 5: Hiponatremi varsa tolvaptan ^e 6: Periferik UF 7: Peritoneal UF (ayaktan takip aşamasında)
tGFR 30–60	1: Loop diüretik 2: MRA, tiyazid 3: Asetazolamid ^d 4: HSi ^c 5: Hiponatremi varsa tolvaptan ^e 6: Periferik UF 7: Peritoneal UF (ayaktan takip aşamasında) 8: İnotrop ihtiyacı var ise dobutamin/levosimendan/milrinon	Vazoaktif ajan eşliğinde ^b ; 1: Loop diüretik 2: HSi ^c 3: MRA, tiyazid 4: Asetazolamid ^d 5: Hiponatremi varsa tolvaptan ^e 6: Periferik UF 7: Peritoneal UF (ayaktan takip aşamasında)
tGFR <30	1: Loop diüretik 2: Asetazolamid ^d 3: Hiponatremi varsa tolvaptan ^e 4: Hemodiyaliz ^f 5: Peritoneal diyaliz (ayaktan takip aşamasında) 6: İnotrop ihtiyacı var ise dobutamin/milrinon	Vazoaktif ajan eşliğinde ^b ; 1: Hemodiyaliz ^f 2: Loop diüretik 3: Asetazolamid ^d 4: Hiponatremi varsa tolvaptan ^e 5: Peritoneal diyaliz (ayaktan takip aşamasında)

tGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon oranı; MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti; HSi: Hipertonik salin infüzyonu; UF: Ultrafiltrasyon.
a: dEFKY'de hipotansiyonun tanımı net yapılmamıştır. Ancak akut kalp yetersizliğinde hipotansiyon sınırı olarak kabul edilen sistolik kan basıncı değerini (<90 mm Hg) burada kullanabiliriz.^[17] Buradaki önerilerin birçoğu bir arada kullanılmaktadır ve etkinlik/güvenliğine ilişkin güçlü kanıtlar bulunmamaktadır
b: Dopamin veya norepinefrin ile birlikte inotropik ajan olarak dobutamin infüzyonu da düşünülebilir
c: Akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarında verilmemelidir, GFR değeri <30 (serum kreatinin düzeyi ≥ 3 mg/dL) olan dirençli konjesyon olgularında kullanımı hakkında yeterli veri yoktur.
d: Hiperkloremik/hipokalemik metabolik asidoz yönünde takibi gerekir
e: Serum Na değeri <125 mmol/L ise loop diüretiklerle birlikte veya tek başına ilk seçenek olarak verilebilir
f: Hemodiyaliz endikasyonlar: Oligüri, ciddi hiperkalemi (K^+ >6.5 mmol/L), ciddi asidemi (pH <7.2), serum üre düzeyi >25 mmol/L (150 mg/dL), serum kreatinin >300 mmol/L (>3.4 mg/dL).

tutmaktadır. Bu grup hasta için yeni bir umut uzun dönem mekanik destek (MDC) cihazları'dır. MDC teknolojisi son yirmi yıl içinde hızla gelişmiştir. Günümüz cihazlarının sağ kalıma olan olumlu etkilerinin ortaya konması ile son evre kalp yetersizliğinin tedavisinde yeni bir sayfa açılmıştır.^[280]

10.1 Mekanik Destek Cihaz Endikasyonları

MDC – LVAD uygulamasının medikal tedavi ile

karşılaştırıldığı ilk çalışma 2001 yılında yayınlanan REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Congestive Heart Failure) çalışmasıdır.^[281] Bu çalışmada transplantasyona uygun olmayan, ileri evre kalp yetersizliği olan 129 hasta LVAD ve ya medikal tedaviye randomize edilmişlerdir. LVAD uygulanan hastaların birinci yıl sonundaki sağ kalımı %52 iken medikal tedavi kolunda sağ kalım %25 bulunmuştur: LVAD tedavisi ile mut-

lak risk azalması %27'dir.^[280] Bu mutlak risk azalması bugüne kadar hiçbir ilaç/cihaz tedavisi ile sağlanamamıştır. Ancak LVAD hastalarında izlenen morbidite yüksekti ve buna bağlı korkular cihazların kullanımını sınırlı tutmuştur.

Geçen süre içinde cihaz teknolojisinde büyük adımlar atılmış, cihaz uygulaması sonrası sağ kalım uzamış ve morbidite azalmıştır. Bu gelişmeler bu cihazların kullanım alanını genişletmiştir. Özellikle Kuzey Amerika'da sayı hızla artmış, yayınlanan 7. INTERMACS raporunda uzun dönem cihazı olan kayıtlı hasta sayısının 15000 üzerine çıktığı ve yıllık implantasyon sayısının 2500'ün üzerinde olduğu bildirilmiştir.^[282]

Son yayınlanan Kuzey Amerika ve Avrupa kılavuzlarında MDC endikasyonları dört başlık altında toplanmıştır:^[4,17]

- i) Karar vermeye köprüleme (Bridge to decision making)
- ii) Transplant adaylığına köprüleme (Bridge to candidacy)
- iii) Kalp transplantasyonuna kadar köprüleme (Bridge to transplantation/BTT)
- iv) Uzun dönem tedavi (Destination therapy / DT)

MDC'nin en sık kullanım endikasyonu kalp nakline kadar bekleme amaçlı olmuştur. Özellikle yeterli sayıda donör bulunmayan ülkelerde hemodinamisi stabil olmayan hastayı kalp nakline kadar yaşatabilmek amaçlı MDC kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle Kuzey Amerika'da optimal medikal tedavide olmasına karşın yakınmaları giderilemeyen ve kalp naklinin kontrendike olduğu hastalarda bu cihazlar 'uzun süreli tedavi' olarak kullanıma girmiştir. İleri yaş, transplantasyon sonrası sağ kalım riskini olumsuz etkileyen komorbiditelerin varlığı DT endikasyonları olarak sayılabilir. Mevcut kanser tedavisi, ciddi pulmoner hipertansiyon gibi durumlarda hastanın transplantasyona uygun hale gelmesi için zaman gereken durumlarda MDC uygulanabilir (kalp transplant adaylığına kadar köprüleme). Sol kalp hastalığına bağlı ciddi pulmoner hipertansiyonu olan olgularda uzun süreli destek cihazı uygulaması ile sol ventrikülün basınçlarının azaldığı, pulmoner basıncın düştüğü ve bu hastaların kalp nakline uygun hale geldiği çalışmalarda gösterilmiştir.^[283-285]

10.2 MDC için hasta ve cihaz seçimi

Mekanik Destek Cihazlarını iki ana grup altında toplamak uygun olacaktır: I) kısa dönem MDC II) uzun dönem MDC

i) *Kısa dönem MDC*: Bunlar cihazlar kardiyojenik şok gibi yüksek risk taşıyan kalp yetersizliği olgularında uygulanan cihazlardır: vital organ perfüzyonunu sağlayarak sistemik şok tablosunu engeller, kardiyak doluş basınçlarını düşürerek konjesyon ve pulmoner ödemi giderir, sol ventrikül volüm, duvar stresi, miyokart oksijen tüketimini olumlu etkiler, koroner perfüzyonu düzeltir ve akut koroner sendrom durumunda infarkt alanını sınırlar.^[286] İABP, impella, TandemHeart, ECMO bu destek sistemleri arasında sayılabilir. Kısa süreli hemodinamik destek sağlarlar. Karar vermeye köprüleme (bridge to decision making) ve iyileşmeye (recovery) köprüleme amaçlı kullanılırlar.

ii) *Uzun dönem destek cihazları*: Bunlar uzun süreli destek sağlayan, cerrahi olarak uygulanan cihazlardır. Nakile köprüleme (BTT), nakil adaylığına köprüleme (BTC), ve uzun dönem tedavi (DT) amaçlı kullanılırlar. Cerrahi olarak implante edilirler. Günümüzde pulsatil akım sağlayan cihazlar tercih edilen sistemlerdir.

Uzun dönem destek cihazları ile günümüzde bir yıllık sağ kalım %80'e ulaşmıştır.^[282] Başarı ve sağ kalım için hasta seçimi büyük önem taşımaktadır. Aşağıda bahsedeceğimiz klinik durumlarda mortalite ve morbidite belirgin olarak artmaktadır. Bunun yanında implantasyon sonrası serebrovasküler olaylar, kanama, infeksiyon gibi komplikasyon oranları hala mevcut olup cihazların çok erken evrede uygulanması ise hastayı bu komplikasyonlara maruz bırakacaktır.

INTERMACS verileri incelendiğinde başarı için en önemli faktörlerinden birinin hastanın INTERMACS seviyesi olduğu görülmektedir: kardiyojenik şok tablosunda olan hastalarda (INTERMACS 1) öncelikli olarak kısa dönem cihazlar uygulanmalı, hastanın durumu düzeldikten sonra gerekiyorsa uzun dönem cihazlar açısından tekrar değerlendirilmelidir. Tedaviden yarar gören grup INTERMACS 2-3'dür. INTERMACS 1 hastalarında bir yıllık sağ kalım %76 iken bu INTERMACS 2 ve 3'te %80'e ulaşmaktadır. Yine INTERMACS IV-VII hastalarında sağ kalım %80'in üzerindedir.^[282] İmplantasyon sonrası erken dönemde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri gelişen sağ kalp yetersizliğidir. Aynı raporda INTERMACS seviyesinin sağ kalp yetersizliği

gelişimi açısından önemli olduğu, INTERMACS 1 olgularda insidansın diğer gruplardan belirgin olarak daha fazla olduğu, en iyi sonuçların ise INTERMACS 4–7’de elde edildiği görülmektedir.^[282]

İmplantasyon sonrası gelişen sağ kalp yetersizliği erken ve geç dönemde karşılaşılan problemlerin başında gelmektedir. Gerek pulsatil gerekse sürekli akım sağlayan cihaz çalışmalarında gelişebilecek sağ yetmezliği öngörebilmek için risk modelleri geliştirilmiştir.^[287] Bu çalışmalarda hastanın çoklu inotrop tedavi /İABP desteği altında olması, mekanik solunum desteğinde olması, asit varlığı, yüksek karaciğer fonksiyon testleri, yüksek bilirubin değeri, düşük albümin değeri, yüksek kreatinin değeri, yüksek sağ atrium ve ya CVP basıncı (>15 mm Hg), ekokardiyografide ciddi triküspid yetersizliği ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının ileri derecede baskılı olması risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.^[287] Kormos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk kez CVP (sağA) / PKSB basınç oranının 0.63 üzerinde olması sağ yetmezlik için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.^[288] Avrupa’nın veri kayıt sistemi olan EUROMACS verileri değerlendirildiğinde ki 3000’e yakın hasta dahil edilmiştir, ise benzer olarak hastanın çoklu inotrop tedavi altında olması, INTERMACS 1–3, sağA/PKSP basınç oranı >0.54, Hb <10 g/dL, ekokardiyografide ileri sağ kalp yetersizliği risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.^[289] Yost ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise son dönem karaciğer hastalığı için kullanılan MELD skorunu LVAD implantasyon sonrası sağ yetmezliği öngörebilmedeki değerini araştırmışlardır.^[290] MELD skor >9 olan hastalarda işlem sonrası sağ yetmezlik ve biventriküler destek ihtiyacı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla hasta klinik ve ya ekokardiyografik olarak sağ kalp yetersizliği ve ya sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmeden, INTERMACS 1–2 olmadan MDC-LVAD açısından değerlendirilmek üzere deneyimli merkezlerle yönlendirilmelidir. Risk altında olan hastalara Bi-ventriküler destek ve ya total yapay kalp (TAH) daha uygun seçenekler olabilir. Bu tip destek alan hastalarda kısa ve uzun dönem mortalite ve morbiditenin daha kötü olduğu unutulmamalıdır.^[282]

Böbrek yetersizliği sonuçları olumsuz etkileyen diğer bir komorbiditedir. Artan kreatinin değerleri ve özellikle dializ gereksinimi sağ kalımı olumsuz etkilemektedir.^[282,291] Mevcut böbrek disfonksiyonunun altında yatan neden, intrinsik bir böbrek hastalığı ve bu durumun geri dönüşümlü olup olmadığı işlem öncesi tetkik edilmelidir.

İleri yaş tanımlanmış diğer bir risk faktörüdür. Son INTERMACS ve geçen sene yayınlanan IMACS verilerinde 65 yaşın üstünde olmak olumsuz sağ kalım ve komplikasyonlar açısından risk oluşturmaktadır.^[282,292] IMACS verilerinde bir yıllık sağ kalım 60 yaşın altında %85 iken 70 yaşın üstünde %69 olarak bildirilmiştir.^[292]

Kırılganlık (frailty) değerlendirilmesi gereken diğer bir faktördür. Kırılganlığın nasıl değerlendirileceği halen tartışmalıdır: ‘hand-grip’ ve ‘gait speed’ gibi basitçe uygulanabilen testlerin bu hastada grubunda da yararlı olduğu bildirilmiştir. Kalp yetersizliğine bağlı kırılganlık ile diğer komorbiditelere sekonder gelişen kırılganlığın ayırt edilmesi önemlidir.^[293]

Kadın cinsiyet, geçirilmiş serebrovasküler olay, geçirilmiş kardiyak operasyonlar ve LVAD implantasyonu ile beraber uygulanması gereken kardiyak girişimler tanımlanmış olan diğer risk faktörleridir.^[282,292]

Girişim sonrası prognoza etki eden diğer bir durumunda LVAD implantasyonunun hangi amaçla uygulandığıdır. Yapılan çalışmalarda en iyi sağ kalımın ‘transplantasyona kadar köprüleme’ amaçlı yapılan uygulamalarda bulunmuştur. İki yıllık sağ kalım bu hasta grubunda %78 iken bu değer ‘adayağa kadar köprüleme’ için %70, uzun dönem tedavi (DT) amacı ile yapıldığında %61 bulunmuştur.^[294,295] DT hastalarının nakil için uygun olmayan ek komorbiditeleri olan hastalar olduğu düşünüldüğünde bu sonuç şaşırtıcı değildir. Dolayısıyla DT amaçlı seçilen hastalarda yukarıda tanımlanan risk faktörleri iyi bir şekilde değerlendirilmeli ve eğer yüksek ise bu tedaviden vazgeçmek daha uygun olacaktır. Özellikle DT amaçlı INTERMACS 1–3 hastalarının INTERMACS 4–7’ye göre belirgin kötü olduğunu hatırlamak uygun olacaktır.^[282,292]

Tartışılan diğer bir konu ise ambulatuvar kalp yetersizliği hastalarına MDC-LVAD tedavisi ne zaman uygulanmalıdır, medikal tedaviye üstünlük hangi hasta grubunda tanımlanmıştır. LVAD tedavisinin medikal tedavi ile karşılaştırıldığı prospektif çalışmalar azdır. REVIVE-IT çalışması bunlardan biridir. Bu çalışmada ağırlıklı olarak INTERMACS 7 hastalarının alınması ve medikal tedavi ile LVAD tedavisini karşılaştırmak amaçlanmıştı. Ancak hedeflenen hasta sayısına ulaşılmadan çalışma sonlandırılmıştır.^[296,297] Konu ile ilgili elimizde prospektif olarak yapılmış ve en kapsamlı veriyi sağlayan çalışma ROADMAP çalışmasıdır.^[298] Bu çalışmaya INTERMACS 4-7

olan 200 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın sonlanım noktası bir yıl sonundaki sağ kalım ve 6DYT'de ≥ 75 m'den fazla artıştır. LVAD tedavisi alanlar daha ağır hastalar olup INTERMACS 4 olan hasta oranı %52 idi. Medikal tedavi kolunda ise bu oran %25 olarak bildirilmiştir. Bir yıllık izlem boyunca medikal tedavi grubundaki hastaların yaklaşık %18'i durumlarının ağırlaşması nedeniyle LVAD koluna geçmiştir. Bir yıl sonunda sağ kalım LVAD grubunda 80 ± 4 iken medikal tedavi grubunda 63 ± 5 bulunmuştur. Yine 6 DYT ve hayat kalitesi değerlendirmesi LVAD grubunda belirgin daha iyi idi. Ancak cihazın komplikasyonları olan enfeksiyon, kanama, serebrovasküler olaylar LVAD grubunda daha fazla saptanmıştır.^[298] Çalışmanın iki yıllık sonuçları da açıklanmıştır. Benzer şekilde sağ kalım LVAD grubunda daha iyi bulunmuştur: LVAD grubunda 70 ± 5 , medikal tedavi grubunda 41 ± 5 idi. Medikal tedavi grubundaki olguların %22'si iki yıl içinde LVAD grubuna geçmiştir. LVAD grubunda ilk yıl içinde izlenen komplikasyonlarında ikinci yıl içinde anlamlı olarak azal-

dığı ortaya konmuştur.^[299] Bu çalışmanın sonunda araştırmacılar INTERMACS 4–7 olan kalp yetersizliği hasta grubuna MDC hakkında bilgilendirme yapılması: bu tedavi ile sağ kalım, fonksiyonel kapasite ve hayat kalitesinin daha iyi olduğu ancak cihaza bağlı gelişecek komplikasyonların olabileceğinin anlatılması ve kararın hastaya bırakılmasının doğru olacağı görüşünü savunmuşlardır. İki yıl içinde hastaların beşte birinin LVAD tedavisi almaları bu hastaların ne kadar yakın takip edilmesi gerektiğini de ortaya koymuştur (Tablo 17).

10.3 Kalp transplantasyonu

Kalp nakli halen tüm dünyada son dönem kalp yetersizliğinin tedavisinde 'altın standart' tedavi olarak kabul görmektedir. İşlem sonrası başarı için uygun hasta seçimi büyük önem taşımaktadır.

Tüm girişimsel tedavi (cerrahi ve ya cihaz) seçeneği dışlanmış ve optimal medikal tedavi almakta olan hastalar kalp yetersizliğini arttıracak tüm nedenler

Tablo 17. <70–75 yaş, OMM alıp ileri evre kalp yetersizliğinde olan hastaya yaklaşım

NYHA	INTERMACS	İlk seçilecek tedavi	İzlem tedavi seçenekleri
NYHA IV	1	Kısa dönem MDC*	Kısa dönem MDC sonrası uzun dönem MDC / tx / medikal tedavi
	2	Kısa dönem MDC* Uzun dönem MDC** (BTT, BTC, DT) Tx***	Kısa dönem MDC sonrası uzun dönem MDC / tx
	3	Uzun dönem MDC (BTT, BTC, DT) tx**	Uzun dönem MDC (DT) / tx
Ambulatuvar IV	4	Hasta ile seçeneklerin beraber değerlendirilmesi:	
	5	Uzun dönem MDC# (BTT, BTC, DT)	Klinik gidişe göre medikal tedavi / MDC / tx
NYHA III B	6	Medikal tedavi	
NYHA III A	7	Medikal tedavi	Klinik gidişe göre MDC / tx

*Seçilecek cihaz hasta özellikleri ve merkez deneyimine göre karar verilmeli, **hasta özelliklerine göre LVAD/ BiVAD veya TAH olabilir, *** tx için bekleme süresi uzun değilse özellikle INTERMACS 3'de MDC uygulanmaksızın denenebilir, #INTERMACS 4-6'da BiVAD ve TAH'tan kaçınmak uygun olacaktır.

MDC: Mekanik destek cihazları; BTT: Kalp transplantasyonuna köprüleme; BTC: Transplant adaylığına köprüleme; DT: Uzun dönem tedavi; Tx: Transplantasyon; INTERMACS: The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

Tablo 18. Kalp nakil (Tx) endikasyon ve kontrendikasyonları^[17]

Tx endikasyonları	1) Herhangi bir tedavi alternatifi olmayan ciddi, son dönem kalp yetersizliği semptomları olup prognozun kötü olduğu hastalar 2) Hastanın motive, emosyonel olarak stabil ve iyi bilgilendirilmiş olması 3) Nakil sonrası gerekli olacak olan yoğun tedavi ve takip sürecini devam ettirebilecek özellikte olan hastalar
Tx kontrendikasyonları	1) Aktif enfeksiyon varlığı 2) Ciddi, ileri periferik arter ve ya serebrovasküler hastalık olması 3) Farmakolojik tedavi ile geri döndürülemeyen ciddi pulmoner hipertansiyon 4) Kanseri 5) Geri dönüşümsüz böbrek yetersizliği 6) Çoklu organ tutulumu olan sistemik hastalık 7) Nakil öncesi vücut kitle indeksinin $> 35 \text{ kg/m}^2$ olması 8) Kötü prognoz ile seyreden diğer komorbiditeler 9) Nakil sonrası tedavi uyumu açısından sorun olacak sosyal destek yokluğu 10) Halen tütün ve ya alkol kullanımı

dışlandıktan sonra kalp nakli açısından değerlendirilmelidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından önerilen aday hasta özellikleri aşağıda tabloda sıralanmıştır (Tablo 18):^[17]

Endikasyonları daha iyi irdelemek için ISHLT (International Society of Heart and Lung transplantation) derneği tarafından hazırlanmış olan kılavuza bakmak gerekli olacaktır.^[140]

Bu kılavuzda ileri evre kalp yetersizliği ortaya konmuş bir hastada nakil zamanlaması açısından en önemli objektif veri sağlayan ‘kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET)’ ön plana çıkmıştır. KPET testinde nakil endikasyonu koyduran bulgular aşağıda sıralanmıştır:

- RER (respiratory exchange ration) değerinin >1.05 olması ‘optimal’ bir test için gereklidir
- Beta-bloker tedavisi almayan hastalarda dakikalık pik oksijen tüketiminin ($p\text{VO}_2$) $<14 \text{ mL/kg/dk}$ olması (sınıf I, kanıt düzeyi B) ve
- Beta-bloker tedavis alan hastalarda $p\text{VO}_2$ $<12 \text{ mL/kg/dk}$ olması (sınıf I, kanıt düzeyi B) nakil endikasyonu koydurur
- CRT olan ve ya olmayan hastalarda $p\text{VO}_2$ ayıdır, CRT olması endikasyonda farklılık yaratmaz (sınıf I, kanıt düzeyi B)
- Elli yaş altında ve kadın hastalarda öngörülen $p\text{VO}_2$ değerinin %50’nin altında olması (sınıf IIa, kanıt düzeyi B) nakil endikasyonudur

- Suboptimal test durumunda ($\text{RER} <1.05$) VE/CCO_2 (ventilation equivalent of carbon dioxide) eğimi’nin >35 olması kullanılabilir (sınıf IIb/kanıt düzeyi C)

Kalp yetersizliğinin diğer bulgu ve objektif kriterleri olmaksızın karar vermek için yalnız KPET kullanılması ise önerilmemektedir (sınıf III, kanıt düzeyi C).

HFSS, SHFM gibi kalp yetersizliği prognostik skorlarının endikasyon koymak için tek başına kullanılması önerilmemektedir (sınıf III/ kanıt düzeyi C). Bu testler KPET verilerini desteklemek için kullanılabilir.

Diğer komorbiditelere yaklaşım ise şu şekilde özetlenebilir:

Yaşın 70’in altında olması önerilmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi C). Ancak 70 yaş üzerine deneyimi olan merkezlerde seçilmiş olgularda nakil yapılabileceği belirtilmektedir (sınıf IIb/kanıt düzeyi C).

Obes olgularda, $\text{VKİ} >35$ ise transplant sonrası sonuçlar başırsı değildir. Nakil gereken olgularda operasyon öncesi $\text{VKİ} >35$ olması hedeflenmelidir (sınıf IIa, kanıt düzeyi C).

Kanser tanısı olan hastalarda hastalığın evrelemesi, hastanın prognozu onkolog ile tartışılmalı ve planlama yapılmalıdır (sınıf I/kanıt düzeyi C). Bekleme süresinde bu hastalara LVAD uygulanabilir.

Diabetes mellitus aday hastalarda sık karşılaşılan bir komorbiditedir. Diyabetik hastalarda proliferatif

olmayan retinopati dışında son organ hasarının bulunması ve ya kan şekeri regülasyonunun olmaması (HbA1c >%7.5) nakil için rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır (sınıf IIa/ kanıt düzeyi C).

Böbrek fonksiyonları hasta optimal medikal tedavi altında iken değerlendirilmelidir. Böbrek yetersizliği mevcut ise ileri tetkiklerle intrinsik böbrek hastalığı dışlanmalıdır. GFR <30 mL/dk/1.73 m² nakil için rölatif kontrendikasyondur (sınıf IIa / kanıt düzeyi C).

Ciddi serebrovasküler hastalığın olması nakil için kontrendikasyon iken nakil sonrası rehabilitasyonu engelleyip fiziksel aktiviteyi kısıtlayan periferik arter hastalığı rölatif kontrendikasyonlar arasında kabul görmektedir (sınıf IIb / öneri düzeyi C).

Kırılgnalık (frailty) kardiyolojinin her türlü girişiminde mortalite ve morbiditeyi arttıran bir durum olarak kabul görmektedir. İleri evre kalp yetersizliğinde kırılgnlığın nasıl değerlendirileceği halen tartışmalıdır. ISHLT kılavuzunda beş faktörden (kilo kaybı, kas kaybı, sınırlı fiziksel aktivite, düşük yürüme hızı) üçünün bulunması sınıf IIb/öneri düzeyi C ile rölatif kontrendikasyon olarak kabul görmektedir.

Nakil sonrası erken ve geç dönem mortalite ve morbiditeden sorumlu faktörlerden biri ciddi pulmoner hipertansiyondur. Hazırlık aşamasında her hastaya sağ kalp kateterizasyonu uygulanmalı ve hastanın durumuna göre 3–6 ay aralıklarla tekrarlanmalıdır (sınıf I/ öneri düzeyi C). Sistolik pulmoner arter basıncı >50 mm Hg ve transpulmoner gradient (ortalma pulmoner arter basıncı - pulmoner kapiller saplama basıncı) >15 mm Hg ve ya PVR >3 Woods ünite ise ‘reversibilite testi’ uygulanmalıdır (sınıf I/ öneri düzeyi C). Vazodilatör tedaviye rağmen pulmoner basınç tanımlanan değerlerin üzerinde ise nakilden kaçınmak uygun olacaktır. Bu hastalara uygulanan MDC sonrası pulmoner basıncın düştüğü literatürde tanımlanmıştır. Mevcut ‘Pulmoner Hipertansiyon’ kılavuzunda bu hastalara basıncı düşürmek amaçlı PAH spesifik tedavi uygulanması kesinlikle önerilmemektedir (sınıf III/öneri düzeyi C).^[112]

Hastanın alkol ve sigara tüketimi mevcut ise bu alışkanlıklarından vazgeçene dek nakil uygulanmamalıdır (sınıf III / öneri düzeyi C).

Psikososyal bozukluk mutlak kontrendikasyonların başında gelmektedir. Mental retardasyon ve demans ise iyi değerlendirilmelidir. Bu iki durum rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır. Sosyal destek nakil sonrası büyük önem taşımaktadır. Bu desteği olmayanlarda nakil uygulanmamalıdır.

10.4 Kılavuzlarda MDC ve kalp transplantasyonu endikasyonları

Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan son kılavuzda son evre kalp yetersizliğinde kalp nakli sınıf I/kanıt düzeyi C olarak önerilmektedir. Aynı kılavuzda nakil bekleyen düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda semptomların düzeltilmesi, hospitalizasyon riskinin azaltılması ve ölümün önlenmesi için MDC sınıf IIa/ öneri düzeyi C olarak önerilmektedir. Uzun dönem tedavi (DT) olarak MDC uygulaması optimal medikal tedavi altında olan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan seçilmiş hastalarda ölümü azaltmak amaçlı sınıf IIa/ öneri düzeyi B olarak önerilmektedir. Aynı kılavuzda MDC tedavisi için refere edilecek hastalar, iki aydan uzun süredir optimal medikal ve cihaz tedavisinde olmasına karşın ciddi semptomlara sahip olup aşağıdakilerden birden fazlasını karşılayanlar olarak tanımlanmıştır:^[17]

1. Sol ventrikül EF <%25 ve uygulanabiliyorsa KPET pVO₂ <12 mL/kg/dk
2. Son 12 ay içinde başka bir nedene bağlı olmaksızın ≥3 kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon
3. İV inotropik tedaviye bağımlı olmak
4. Artmış doluş basınçları ile beraber bozulmuş perfüzyona bağlı (PKSB ≥20 mm Hg ve sistolik KB ≤85–90 mm Hg ve ya Kİ ≤2 L/dk/m²) olarak gelişen progresif son organ hasarı (karaciğer ve böbrek)
5. İleri sağ kalp yetersizliği ve ciddi triküspid yetersizliğinin olmaması.

ACC/AHA tarafından hazırlanan kılavuzlarda da kalp nakli sınıf I/ kanıt düzeyi C ve MDC sınıf IIa/ kanıt düzeyi B olarak önerilmektedir.^[4]

Optimal medikal tedavi altında olup hala ciddi kalp yetersizliği yakınmaları olan hastalarda kalp nakli halen ‘altın standart’ tedavi olarak kabul edilmektedir. Ancak donör sayısının tüm dünyada yetersiz olması nedeni ile bu tedaviden yarar görecektir hasta sayısını kısıtlamaktadır. Mekanik destek cihazları teknolojisinde atılan büyük adımlar ise bu açığı kapatmaya başlamıştır. Son 10 yıl içinde kullanıma giren sürekli akım mekanik destek cihazlarının sağ kalım ve morbidite verileri bu cihazların uzun süre ile kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Fonksiyonel kapasitesi III –IV olan hastalarda bu cihazlar yeni bir umut olmaktadır. Bu te-

dauiden yarar görecek hastaları zamanında ilgili merkezler yönlendirmek başarı için çok önemlidir. Çok ileri safhada hastayı yönlendirmek başarıyı azaltmaktadır. Bu hastalarda özellikle son 6 ay içinde ≥ 2 hospitalizasyon, yeni gelişen ve sürekli sKB <90 mm Hg, sağ kalp yetersizliği gelişmesi, böbrek fonksiyonunun bozulması, karaciğer fonksiyonunun bozulması, hiponatremi, BB/ACEİ/ARB/ARNİ intolerans gelişmesi, eko'da sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesi, tedaviye yanıtızsız sık ICD şoklaması, aralıklarla inotrop ihtiyacı gibi klinik bulguların varlığı ileri tedavi seçenekleri için üst merkeze referasyonu düşündürmelidir.^[15]

11.0 UZUN DÖNEM MEKANİK DESTEK CİHAZLARI VE KALP TRANSPLANTASYONU – Gökçen Orhan

Kalp nakli ileri evre kalp yetersizliğinde, tedavisinde, altın standart tedavi yöntemidir. Ancak organ bağışısı ülkemizde ve dünyada istenilen düzeylerde değildir. Bu nedenle medikal tedavinin yetersiz kaldığı hastalarda, kalbin pompa işlevine destek olacak, kalp nakline geçiş sağlayabilecek ya da kalp naklinin yapılamayacağı hastalarda, kalıcı tedavi sağlayabilecek mekanik destek cihazlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

11.1 Tarihçe

İnsandan insana ilk kalp naklini 3 Aralık 1967 yılında Christian Barnard gerçekleştirmiştir. Ancak o dönemde kalp nakillerinin yıllık yaşama oranının %20 civarında olması nedeniyle, 70'li yıllarda terk edilmiş, buna rağmen immünoloji alanında araştırmalar devam etmiştir. 1980 yılında siklosporinin immüno-süpresif ajan olarak kullanıma girmesi ile kalp nakli, son dönem kalp yetersizliğinde tedavi seçeneği olarak tekrar gündeme gelmiştir. Yaşam oranı yükselmiş ve dünyada yılda 3000 civarında kalp nakli yapılabilir hale gelmiştir. Ülkemizde ise 1968 yılında ilk kez Dr. Kemal Beyazıt ve ardından Dr. Siyami Ersek birbirlerinden bağımsız olarak birer ortotopik kalp nakli gerçekleştirmişlerdir. Son yıllarda ülkemizde yılda yaklaşık 60 hastaya kalp nakli yapılabilmektedir.

“Yapay kalp” terimi ilk defa 1930 yılında OS Gibbs tarafından yayınlanan bir makalede kullanılmıştır. Hayvan deneyleri ile başlayan başarılı girişimler sonrası Michael DeBakey'in önderliğinde üretilen sol ventrikül destek cihazı, 1963 yılında E. Stanley Crawford tarafından, 42 yaşında aort kapak replasmanı ameliyatı sonrası kardiyak arrest olan bir hastaya takıldı. Ancak nörolojik komplikasyon gelişen, pulmoner

ödemi tamamen gerilemesine rağmen, şuuru açılmayan ve pulmoner komplikasyonlar gelişen hastadan, cihaz 4. gününde çıkartıldı ve hasta hayatını kaybetti. 1966 yılında DeBakey ilk defa parakorporeal bir pompayı akut kalp yetersizliği sebebiyle bir hastada kullandı. Ancak hasta uzun süre yaşatılamadı. 1969'da ise ventrikül anevrizması sebebiyle opere edilen 47 yaşındaki erkek hastaya, kardiyopulmoner baypastan çıkamaması üzerine Denton Cooley tarafından ilk yapay kalp takıldı. Hasta 72 saat yapay kalp ile yaşadı. Sonrasında kalp nakli gerçekleştirilen hasta allograft rejeksiyonu ve pnömoniden hayatını kaybetti.

2 Aralık 1982'de Willem Kolff önderliğinde Robert Jarvik'in tasarladığı Jarvik 7 yapay kalp cihazı, kalıcı tedavi amacıyla 60 yaşındaki bir hastaya takıldı. Hasta 112. günde tromboembolik komplikasyon sebebiyle kaybedildi.

Türkiye'de ilk yapay kalp uygulaması 27 Şubat 1989 tarihinde Ankara Üniversitesinde Hakkı Akalın liderliğindeki ekip tarafından 30 yaşındaki bir hastaya nakile köprü amacıyla Jarvik 7 takıldı. Hasta 31 gün yaşadı ancak uygun donör bulunamadığı için çoklu organ yetmezliği sebebiyle hayatını kaybetti.

CardioWest, FDA tarafından nakile köprü olarak kullanılmasına izin verilen ilk cihaz oldu. Bu teknoloji 2001 yılında SynCardia Systems, Inc. markası olarak ticarileştirildi. 2005 yılında ise Avrupa Birliği ülkelerinde kullanılmasına onay verildi. 2010 yılında batarya ile beraber hastane dışında yaşamaya imkân sağlayan, “Freedom” adı verilen mobil güç kaynağı kullanıldı ve CardioWest yapay kalbini taşıyan ilk hasta taburcu edildi. 30 Eylül 2010 tarihinde Ege Üniversitesi'nde Mustafa Özbaran ve ekibi tarafından Türkiye'deki ilk SynCardia sistemi takıldı.

Sol ventrikül destek cihazlarının (LVAD) tarihsel sürecine bakıldığında, bu cihazlar rotor (dönen aksam veya motor) rulmanlarının yapısına göre 1., 2. ve 3. kuşak olarak kategorilendirilmektedir. Diğer bir sınıflama ise merkezkaç akış (sentrifugal) ve eksenel akış (aksiyal) olarak yapılmaktadır. Ayrıca pompa çıkışındaki sıvı basıncı- debi ilişkisine göre yer değiştirmeli (displacement) ve dinamik (rotary) şeklinde de ayırmak da mümkündür.

1964-1990 yılları arasında geliştirilen pnömatik ya da elektrikli cihazlar “birinci kuşak” olarak adlandırılır. Bunlar, torba ya da diyafram tipi kan toplama-kan basma bölmeleri ve tek yönlü kan akış valfleri sayesinde, kalp kasının kasılıp gevşemesiyle paralel

olarak nabız basıncını yükseltip indirme ve dolaşıma hemodinamik destek sağlama prensibi (pulsatil akış, PF) üzerine tasarlanmışlardı. 1990 sonrasında geliştirilen 2. kuşak aksiyal veya sentrifugal LVAD tasarımı, tek basamaklı türbin prensibinden hareketle, diyafram ve tek yönlü valflere gereksinimi ortadan kaldırdı ve kan dolaşımına sürekli basınç-sürekli akım desteği (nonpulsatil, continuous flow, CF) sağladı. İkinci kuşak LVAD'lerinde, rulmanlar pompanın kan akış yollarında yer alıp kanla yağlandıklarından pulsatil pompalara oranla daha uzun çalışma ömrü sağlanabiliyordu. 2000'li yılların başında geliştirilen üçüncü kuşak LVAD'lerde ise manyetik veya hidrodinamik kuvvetlerle boşlukta askıda tutulan rulman teknolojisi kullanılmaya başlandı ve mekanik rulmanlardan kaynaklanabilecek arıza ve aksaklıkların tamamen ortadan kalkması sağlandı.^[300]

1998 yılında başlatılan REMATCH çalışması, Temmuz 2001 yılında LVAD takılan hastalara göre medikal tedavi yapılan hastalarda yüksek mortalite ve morbidite görülmesi nedeniyle durduruldu.^[301] Sonuçların analizi sonrası LVAD'lerinin kalp nakli yapılamayan hastalarda medikal tedaviye üstünlükleri kanıtlandı ve tüm kalp yetersizliği tedavi kılavuzları bu yönde değiştirildi. Yapay kalp destek cihazlarının gelişiminde önemli bir isim olan O. Howard Frazier, LVAD'lerin güvenilirliği ve maliyet etkinliği kanıtlandıktan sonra "cin şişeden çıktı" diyerek bu yeni tedavi metodunu tanımlamıştır.

11.2 Günümüzde yaygın olarak kullanılan cihazlar nelerdir?

Dünyada ve ülkemizde en sık kullanılan iki SVDC Heartware (HeartWare Inc, Framingham, MA) ve Heartmate III (St. Jude Medical, Inc., formerly Thoratec Corporation, Pleasanton, CA) pompalarıdır.

HeartWare sistemi ana bileşeni tamamen perikard

boşluğu içine implante edilebilen, sentrifugal kan pompasıdır. Dakikada 2400 ve 3200 devirle çalıştırılabilir, 10 litre/dakika ya kadar pompa debisi elde edilir. Impeller ile pompa gövdesi arasında herhangi bir temas yoktur. Tek hareketli parçası impellar bölgesidir. Kan akımı sırasında sürtünme en az seviyededir ve bu sayede cihaz içi tromboz görülme ihtimali düşüktür.^[302]

HeartMate III Sentrifugal, tamamen manyetik levitasyon sistemi ile çalışan, kan elemanları üzerinde minimal gerilim etkisi yaratan ve de cihaz içinde pulsatilitate sağlayabilen yeni nesil ventrikül destek sistemidir. Avrupa marketine 2015 yılında girmiş olan cihaz 2017 ağustos ayında FDA onayı almıştır. Yapılan prospektif randomize çalışmada şu ana kadar tromboz görülmemiştir. 10 lt/dakikaya kadar akım sağlayabilir. En önemli avantajlarından bir tanesi güç kablosunda enfeksiyon ya da herhangi bir nedenle sorun olduğunda cihazın gövdesine bağlı ünitiden ayrılarak değiştirilebilir olmasıdır.^[303]

Yeni nesil cihazlarda eski nesil cihazlar ile karşılaştırıldığında, kapak sistemi ve kanın toplandığı bir hazne olmaması, kanla temas eden yüzeyin az olması nedeniyle yeni nesil cihazlarda daha az tromboz görülmekte ve INR değerleri daha düşük düzeylerde tutulabilmektedir. Bu cihazların dayanırlıkları daha fazla, boyutları daha küçüktür. Daha küçük cihazlar olması sebebiyle cerrahisi daha kolay, enfeksiyon riski çok daha azdır. Ayrıca bu cihazlarda enerji tüketimlerinin daha az olmasından ötürü dış kontrol ünitesi daha küçük, taşınabilir, hastaların yaşam kalitesi açısından daha konforludur.

Yeni jenerasyon cihazların (Heartware, Heartmate3, Heart Assist5) tasarımları sayesinde (manyetik ve hidrostatik levitasyon sistemi) sürtünme ve kan elemanları üzerindeki gerilim kuvveti azalmıştır. Ci-

Tablo 19. Günümüzde yaygın kullanımda olan 3. nesil sol ventrikül destek cihazları (LVAD)

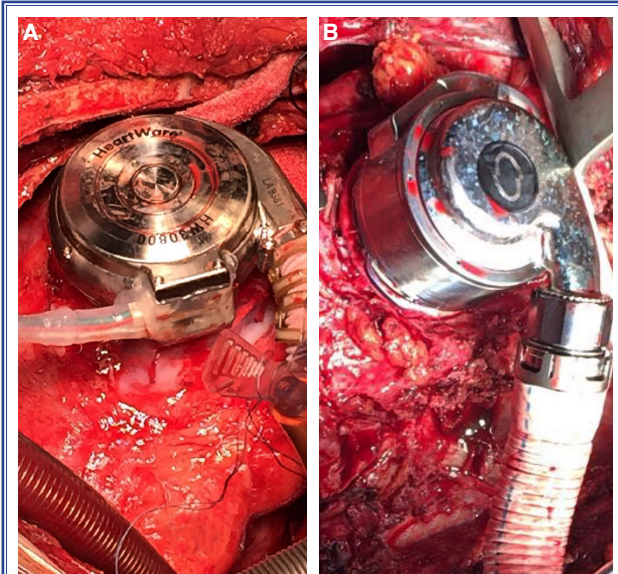
Pompa tasarımı	Cihaz	Akım tipi
Hidrostatik levitasyon	VentrAssist	Sürekli akım
Hidrodinamik levitasyon ve manyetik levitasyon	HeartWare Levacor Heart Assist5	Sürekli akım
Sadece manyetik suspansiyon sistemi	HeartMate III The Berlin Heart Incor DuraHeart	Sürekli akım

hazlar intraperikardiyal yerleştirilebildikleri için cerrahileri de kısmen kolaydır. Minimal invaziv cerrahi prosedürleri uygulanarak ya da kardiyopulmoner bypass pompası kullanılmadan cihazların yerleştirilmesi mümkün hale gelmiştir (Tablo 19).^[304]

Günümüzde 3. Kuşak yeni nesil pompalar gerek kalıcı gerekse köprü amaçlı kullanılmaktadır. Gelecekte güç kablosu ile ilgili sorunlar aşıla bilirse, driveline enfeksiyon riski ortadan kalkacaktır. Bu teknoloji son dönem kalp yetersizliği hastalarına, vücut dışından kablolu şarj edilebilen güç üniteleri ile, tamamen vücut içi yerleştirile bilinen destek cihazlarıyla, daha kaliteli, enfeksiyondan uzak yaşam sağlayabilecektir (Şekil 3).

11.3 Sürekli akımın (CF) vücut üzerindeki etkileri

Renal etki: CF-LVAD takılan kalp nakli bekleme listesindeki hastalarda yapılan çalışmalarda plazma renin ve anjiyotensin 2 seviyelerinde azalma olmaktadır. Bu azalma intravasküler volüm ve atrial natriuretik peptit düşüşünden daha önce gelişmektedir.^[305,306] Kısa dönemde renal fonksiyonlarda iyileşme sağlanmaktadır. INTERMACS verilerine göre CF-LVAD hastalarında tedavi öncesine göre GFR ilk 1 ayda artarken 1 yıl içinde düşme göstermiştir. Erken dönemde olan iyileşmelere bakılmaksızın 1 aydan 3 aya kadar olan dönemde GFR azalması gelişebilir.



Şekil 3. (A) Bivard implante edilen hastada sağ ventriküle yerleştirilen HeartWare pompa. **(B)** Redo hastada sol torakotomi ile sol ventrikül apeksine implante edilmiş HeartMate III pompa.

Cihazlara bağlı uzun dönemde renal komplikasyonlar sağ kalp yetmezliği ve mikro embolilere bağlı GFR düşüşü görülebilir.^[307]

Serebral etki: Nörolojik disfonksiyon LVAD hastalarında en sık emboli ve kanama nedenli olmaktadır. Nabızsızlık serebral sirkülasyondaki endotel fonksiyonlarını etkileyebilir ancak bu konuda yeterli çalışma yoktur. Nörolojik olaylarda kan basıncının yan etkileri çok faktörlüdür. Cihazlı hastalardan hipertansiyonu kontrol altından olanlarda nörolojik disfonksiyon daha az oranda görülmektedir.^[308] Bir diğer görüş kranial hiperperfüzyon durumudur. CF-LVAD hastalarında serebral perfüzyonun artması ile buna bağlı ödem ve kanama gelişebilir. Bu durumda cihaz akımının azaltılması önerilmektedir.^[309]

Endotel fonksiyonu: Nabız basıncının kaybolması açıkça endotel hücre fonksiyonlarını etkilemektedir. CF-LVAD hastalarında aorta medial dejenerasyon, düz kas hücre azalması, elastik lif parçalanması ve medial fibrosis olduğunu gösteren çalışmalar varken, bazı çalışmalarda ise değişiklik olmadığını belirtilmiştir.^[310] CF-LVAD akımına bağlı organlarda vazodilatasyon ve reaktif hiperemi gelişmektedir.^[311]

Hematolojik değişiklikler: Kazanılmış von Willebrand hastalığı LVAD hastalarında mevcut “shear stresi”ne bağlı olarak görülmektedir. Bu nedenle kanda VWF miktarı azalmakta ve kanamaya eğilime neden olmaktadır. CF-LVAD’lerin kemik iliği üzerine etkileri bilinmemektedir.^[312]

Gastrointestinal sistem: Kalp yetersizliği gastrointestinal sistem sonucu değişimler, fonksiyonlarda iyileşme uzun vadede görülebilir. CF-LVAD hastalarında barsaklarda A-V malformasyonların sık olduğu bilinmektedir.^[313]

Periferik dolaşım: Sadece bir çalışmada azalmış ekstremita perfüzyonundan ve bunun yan etkilerden bahsedilmektedir. Periferik dolaşım üzerine gözlemsel çalışma yoktur.^[314]

11.4 Kalp nakli teknikleri

Heterotopik kalp transplantasyonu: Alıcı kalbi çıkarılmadan verici kalbinin alıcının göğüs boşluğunun sağ tarafına yerleştirilmesidir.

Ortotopik kalp transplantasyonu: Alıcı kalbinin çıkarılıp, verici kalbinin onun yerine takılmasıdır.

Günümüzde heterotopik kalp transplantasyonu çok nadir yapılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan tek-

nik ortotopik kalp transplantasyonudur.

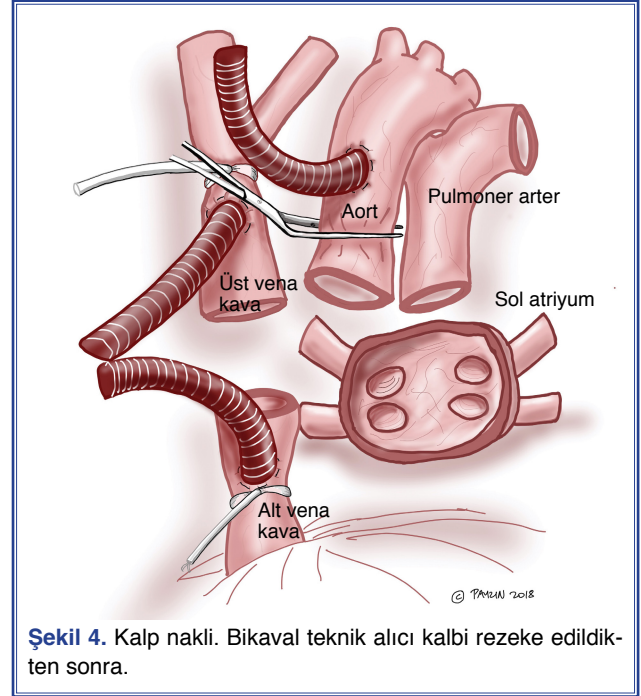
Ortotopik kalp naklinde ilk kullanılan metot Shumway ve Lower tarafından 1960 yılında bildirilen tarif edilen biatriyal tekniktir. Bu teknikte sol atrium pulmoner ven ağzlarından itibaren kesilerek alıcının sol atriumuna devamlı sütur tekniği ile anastomoze edilir. Sağ atriyum ise, alıcının vena kavalı atriyum üzerinde kalacak şekilde kesilir ve sağ atrium duvarları dikilir. Sırasıyla pulmoner arter ve aort anastomozları tamamlanarak kalp implantasyonu tamamlanır.

Bu teknikle ilgili bazı olumsuzluklar öne sürülmüştür. Yapılan geniş atriyal anastomozlara bağlı atriyumlar normal geometrilerini kaybederler. Geniş ve anormal geometriye sahip atriyumlara bağlı olarak zamanla atriyoventriküler kapaklarda (özellikle triküspid kapakta) yetmezlikler geliştiği gösterilmiştir.^[315,316] Yine bu teknik kullanılarak yapılan nakillerde sinüs nod fonksiyon bozukluğu ve kalıcı kalp pili gereksinimi daha yüksek oranda görülmüştür.^[317] Bütünüyle çıkarılmayan alıcı atriyumların, donör atriyumları ile asenkron olarak kasılması, interatriyal septal anevrizma veya atriyal trombüs gelişme riskini artırmaktadır.^[318,319]

Bu tekniğin kısa ve uzun dönemde yol açabildiği sorunlarını elimine edebilmek amacıyla geliştirilen ve günümüzde çok sayıda merkezce tercih edilen bi-kaval teknik geliştirilmiştir. Bu teknikte alıcı sağ atriyum üst ve alt kava hizasından tamamen rezeke edilmektedir. Sol atriyum anastomozu tamamlandıktan sonra, üst ve alt vena kavalı ayrı ayrı dikilmektedir. Teknik olarak kolay olmasına rağmen, süre olarak anastomoz sayısının fazlalığı nedeniyle ameliyat süresini uzatmaktadır. Bikaval teknik kullanıldığında sinoatriyal düğümün daha iyi korunduğu, mitral ve triküspid kapak yetersizliğinin daha az görüldüğü savunulmaktadır. Birçok çalışma bikaval tekniğin sol ve sağ atriyum boyutlarını anlamlı derecede küçülttüğünü göstermiştir. Bazı çalışmalarda bikaval teknikle sağ atriyum basıncı, pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncının daha düşük olduğu bildirilmektedir (Şekil 4).^[320,321]

Günümüzde kalp nakli yapılan merkezler tarafından daha çoğunlukla tercih edilen anastomoz tekniği bikaval tekniktir.

Sonuç olarak, kalp nakli altın standart tedavi olarak kabul edilse de donör sıkıntısı mekanik destek ci-



Şekil 4. Kalp nakli. Bikaval teknik alıcı kalbi rezeke edildikten sonra.

hazlarının kullanımını zorunlu kılmaktadır. Yeni nesil mekanik destek sistemleri komplikasyonlarının daha az olması ile gerek nakile köprü gerekse kalıcı tedavide son dönem kalp yetersizliğine çözüm getirmektedir.

12.0 UZUN DÖNEM KALP DESTEK CİHAZI OLAN HASTANIN VE KALP TRANSPLANT HASTASININ İZLEMİ – Çağatay Engin

Medikal tedaviye dirençli döneme gelindiğinde uygulanabilecek tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır ve en seçkin tedavi olarak görünen transplantasyon, donör organ sıkıntısı nedeniyle oldukça az bir hasta grubuna hizmet verebilmektedir. Teknolojik gelişmeler mekanik dolaşım desteklerinin artık sadece kalp nakline köprülemede değil uzun dönem (“destination”) tedavide de güvenle kullanılabilmesine olanak sağlamış, sağ kalımı ve yaşam kalitesini önemli ölçüde artırmış, ancak yeni ve az bilinen bir tıp alanı doğmasına neden olmuştur. Son on yılda sayıları katlanarak artan mekanik dolaşım destekli olguların izlemi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir ve ne yazık ki bu hastaların izlem kalitesi uzun dönem mortalite ve morbidite ile oldukça yakın ilişkilidir. Bu bölümde ventrikül destek cihazlı olguların komplikasyonları ve takibinde dikkat edilecek hususlar ile kısaca kalp nakli sonrası izlem ele alınacaktır.

12.1 Sol ventrikül destek cihazları kısaca nedir?

Sol ventrikül destek cihazı (LVAD), günümüzde en sık uygulanan mekanik dolaşım destek cihaz türüdür ve kabaca sol ventrikülden kanı alarak aortaya pompalayan mekanik dolaşım cihazı olarak tarif edilebilir. Bu cihazlar sağ ventriküle de kanı pulmoner artere iletmek üzere takılabilirler ve her iki ventriküle de implante edildiğinde işlem biventriküler destek (Bi-VAD) olarak adlandırılır. Eski nesil pulsatil akım üreten cihazlardan farklı olarak devamlı akım ürettiklerinden dolayı devamlı akım pompası (“continuous flow pump”) olarak bilinirler. Eğer cihaz sol ventriküldeki kanın büyük bir kısmını aortaya iletiyorsa veya sağ kalpten gelen kan yeterli değilse aort kapağı kapalı hale gelebilir ve bu hastalarda nabız trasesi alınamayacak kadar daralarak sistol ve diyastolü eşit veya birbirine çok yakın bir arteriyel tansiyon oluşur. Eğer aort kapağı açılıyorsa zayıf da olsa bir nabız ve pulsatile elde edilebilir. Vücut dışına genellikle karın bölgesine yakın bir yerden destek cihazına enerji aktarılan ince bir kablo dışarıya çıkar ve bu kablo pil ve kontrol ünitesinin yer aldığı hafif bir çantayla bağlantı halindedir. Kontrol ünitesinin ekranında destek cihazının dakikada ürettiği akım değeri, harcadığı güç ve pompa dönüş hızı görüntülenir. Hastalar operasyondan sonra önce heparin sonrasında INR değeri 2–3 arasında olacak şekilde varfarin sodyum ile antikoagüle edilirler ve genellikle aspirin 100–300 mg dozunda bu medikasyona eklenir. Hastalar cihazı nasıl şarj edeceğini, cihazı nasıl kullanacağını, hangi durumlarda ilgili merkez yetkililerini arayacağını, enerji kablosu çıkış yeri pansumanını nasıl yapacağını, antikoagülan ve kardiyak durumla ilgili diyetlerini öğrenerek 1–2 haftalık bir periyodun ardından taburcu olurlar.

12.2 Taburculuk sonrası izlem

Unutulmaması gereken en önemli nokta miyokardiyal iyileşme sağlanan çok az orandaki hasta dışında bu hastaların kalp yetersizliklerinin devam ettiğidir. Bu nedenle bu hastalar genel kalp yetersizliği tedavi kurallarına uygun bir yaklaşımla izlenmelidir. Hastalar on günden daha uzun olmayacak periyotlarda INR kontrolüne ihtiyaç duyarlar. Sık INR seviyesi takibinin nedeni diğer varfarin sodyum kullanan hastalara göre bu hastaların INR seviyelerinde daha fazla dalgalanma görülmesidir. Öte yandan hastane izlemi ayda bir olarak gerçekleştirilmekte, Ekokardiyografi 3–6 ayda bir veya hastanın herhangi bir kardiyak şikayetinde tekrarlanmaktadır.

12.3 Taburculuktan sonra sık karşılaşılan komplikasyonlar nelerdir?

Sık karşılaşılan majör problemler gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları, pompa trombozu, enerji kablo çıkış yeri enfeksiyonu, aort kapak yetmezliği, sağ kalp yetmezliği, nörolojik problemler ve aritmidir.

a) Gastrointestinal kanama

GİS kanamaları ventrikül destek sistemi takılan olgularda %20–40 ile en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir.^[322] Ne yazık ki GİS kanamalarından tek başına antikoagülasyonu sorumlu tutmak mümkün değildir ve varfarin sodyum kullanan diğer hasta gruplarına göre daha sık izlenmesi ile ilgili olarak 3 ana teori ortaya sürülmüştür. Bunlardan ilki cihaz hastalarında 1–2 ay içerisinde gelişen edinsel von Willebrand’s faktör eksikliğidir. Bu faktör trombositlerin endotele adhezyonunu kolaylaştırmaktadır ve 4 polimerden oluşur. Destek cihazının neden olduğu devamlı akım bu polimerlerden birinde malformasyona yol açar ve hastanın koagülasyonu bozulur. Diğer bir problem ise bu hastalarda devamlı akıma bağlı olarak gelişen mukozal arteriyovenöz (AVM) malformasyonlardır. Vasküler pulsatiletenin kaybı veya azalması ‘shear’ stresi artırır ve anjiyodisplaziyi indükleyerek AVM oluşumuna neden olur. Kapiller AVM’lar oldukça fragil bir yapıdadırlar ve antikoagülasyonunda etkisiyle kolaylıkla kanarlar. Son yıllarda eşlik eden sağ kalp yetersizliğinin de sorumlu olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir.^[323] Tedavide antikoagülasyon ve aspirin kesilerek düşük molekül ağırlıklı heparine geçilir ve endoskopi ile görülebilen noktalara müdahale edilebilir. Octreotid, talidomid ve östrojen tedavide ve rekürrens önlenmesinde kullanılan medikasyonlardan bazılarıdır.^[324] Ayrıca bazı merkezler pompa hızını azaltarak pulsatiletenin tekrar tesis edilmesinden bu hastaların fayda göreceğine inanmaktadır.

Günlük pratikte eğer bir destek cihazı hastası halsizlik ve derin anemi ile bir merkeze başvurmuşsa akla ilk önce GİS kanaması gelmelidir.

b) Pompa trombozu

Pompa trombozu kısaca destek cihazının mekanizmasında veya ‘inflow’ ile ‘outflow’ segmentlerinde trombüs oluşumu olarak nitelenebilir. Sıklıkla cihazın akım üretmek üzere dönen mekanizmasını etkiler ve cihaz parametrelerinden güç tüketimini artırır. Ayrıca Heartmate II ve Heart Assist 5 gibi aksiyel akım pom-

palarında akım değerlerinde düşme, HeartWare gibi sentrifugal pompalarda akım değerlerinde yanlış bir şekilde artışa neden olurlar. Sıklıkla kullanılan pompalardan biri olan HeartWare de nedeni anlaşılamayan akım yüksekliğinden sıklıkla pompa trombozu sorumludur. Bazen bu yükseklik cihazın ürettiği akım değeri olan 10 lt değerinin üstü olarak ekrana yansır. Klinik bulgularından en önemlileri kalp yetersizliği bulguları, hemolize bağlı çay rengi idrar ve laboratuvar değerlerinde LDH'nin normalin 3 katından fazla yükselmesidir. Plazma serbest hemoglobinin de oldukça yararlı bir testtir. Ekokardiyografide cihazda akım görüntülenemeyebilir. Böyle bir durumda kolaylıkla pompa trombozu tanısı konabilir ancak bazen trombozların tanısı zor klinik senaryolara da neden olabileceği unutulmamalıdır. Böyle şüpheli durumlarda RAMP testi tanıyı destekleyebilir.^[325] Bu çalışma ekokardiyografi altında yapılar ve sol ventrikül çap veya volümü cihazın hızı artırılarak ölçülür. Yeterli 'unloading' yani sol ventrikül boşalımı sağlanamayan hastalarda pompa trombozu tanısı desteklenmiş olur. Pompa trombozu etiolojisinde suboptimal INR ve hipertansiyon en önemli iki neden olarak karşımıza çıkmaktadır.^[326] Bu hastalarda hipertansiyonun tanımı bilinenden farklı olarak 90 mm Hg ve üstüdür. Hipertansiyonun cihaz içindeki akım hemodinamiğini etkilediği düşünülmektedir. Yine cerrahi teknik ile ilgili problemler, aktif enfeksiyonun varlığı, obezite ve kadın cinsiyet diğer risk faktörleri olarak bildirilmiştir.^[327]

Öte yandan kardiyak kaynaklı embolilerin de cihaz mekanizmasına giderek tromboza neden olduğu ve bu etiolojinin de azımsanmayacak bir yer tuttuğu düşünülmektedir. Trombolitik tedavi, pompa başı değişimi ve hasta şanslıysa kalp nakli sorunun çözümünde kullanılan tedavilerdir.

Günlük pratikte çay rengi idrarla başvuran bir hastada yüksek LDH değeri ve cihaz parametrelerinde değişiklik görülmesi halinde pompa trombozu düşünülmelidir.

c) Aritmi

Destek cihazı implantasyonu sonrasında da aritmi aynı preoperatif dönemde olduğu gibi sık görülür. Atriyal aritmiler %20 oranında görülür ve sıklıkla postoperatif ilk birkaç ayda cerrahinin miyokarda etkisi nedeniyle daha siktir.^[328] Atriyal aritmilerin cihaz olgularında sağ kalıma olumsuz bir etkisi gösterilememekle birlikte fonksiyonel sınıf ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, hastane yatış sayısını arttırmakta

ve kalp yetersizliği semptomlarına neden olmaktadır.^[329] Ventriküler aritmiler ise her 3 hastadan birinde izlenir. Önemli nedenleri cihazın sol ventrikül volümünde ani değişikliklere hatta tam olarak duvarların birbirine yapışmasına yol açması veya sol ventriküldeki dikişlerin skar ile iyileşmesidir. Bu nedenlerle sol ventrikül destek cihazları ventriküler aritmileri azaltmamaktadır ve hatta artırma potansiyeline sahiptirler.^[328,330] Aritmiler sağ kalp fonksiyonlarını bozarlar, pompa debisini düşürebilirler ve kalp yetersizliği semptomlarına neden olabilirler. Ancak ventriküler fibrilasyon ve asistol gibi hayatı tehdit edici bir aritmide dahi cihazın debisi nedeniyle hasta asemptomatik kalabilir.^[331] Ventriküler aritmiler cihaz olgularında ani ölüm nedeni değildir ve ICD'nin sağ kalıma olumlu bir etkisi yoktur.^[330] Ancak ciddi ventriküler ve atriyal aritmiler sağ kalp fonksiyonlarına olumsuz etkileri nedeniyle tedavi edilmelidirler. Mevcut Uluslararası Kalp Akciğer Nakli Derneği (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) kılavuzu bu hastaların ICD reaktivasyonunu implantasyon sonrasında önermektedir.^[332]

Günlük pratikte aritmi diğer hastalardan farksız bir şekilde tedavi edilmelidir. Ventrikül fibrilasyonuyla gelen bir olgu asemptomatikte olsa defibrile edilerek tedavi edilmeli, uygun medikasyon başlanmalıdır. Daha önce ICD'si bulunmayan olgularda sık ventriküler taşikardi veya fibrilasyon atağı durumunda ICD endikedir.

d) Aort kapak yetmezliği

Aort kapağında orta ve ciddi yetmezlik varlığında implantasyon esnasında aort kapağına müdahale gereklidir. Çünkü aort yetmezliğinde sol ventrikülden cihazın aortaya attığı kanın ventriküle geri dönüşü re-sirkülasyon ile hem cihaz debisinde hem de sistemik debide düşüşe yol açar. Bu durum sol ventrikülün efektif bir şekilde boşalamamasına neden olur. Postoperatif dönemde ise zamanla aort kapağında yetmezlik oluşabilir. Bunun nedeni aort kapağının mekanizmasında çok önemli olan hemodinamisinin bozularak dejenere olması ve asendan aortada yapısal değişikliklerle dilatasyon oluşmasıdır.^[333] Hasta aort yetmezliği nedeniyle ciddi semptomatik hale geldiyse aort kapağına müdahale veya kalp nakli düşünülmelidir. Aort kapak yetmezliği varlığında cihaz hızı optimal 'unloading' (boşalmayı) sağlanacak şekilde optimize edilmelidir. Bu her zaman cihazın hızının artırılması anlamına gelmemektedir, çünkü hız arttırımı kapağın

kapanması ile birlikte yetmezlik jetinin hem sistol hem de diyastolde meydana gelmesine neden olarak resirkülasyonu arttırabilir. Burada yapılacak işlem septumun ortada kalmasını sağlamak ve aort kapağının en azından birkaç atımda bir açılımını sağlamaktır. Ayrıca hipertansiyonun tedavisi de önem kazanmaktadır. Diüretiklerin arttırılması da fayda sağlayabilir. Tüm bu çabalara rağmen ciddi semptomatik olgularda aort kapağına girişimsel veya cerrahi tedavi düşünölmeli veya kalp nakli uygulanmalıdır.^[332]

Günlük pratikte destek cihazı mevcut bir olgunun aort kapak fonksiyonlarının izlemi önemlidir. Aort kapağında orta derecede kaçığı olan asemptomatik bir hasta destek cihazı hız optimizasyonu ile sık aralıklarla takip edilmelidir. Medikal tedaviye dirençli semptomatik olgularda ileri tedavilere ihtiyaç vardır.

e) Sağ kalp yetersizliği

Geç sağ kalp yetersizliği olguların %8'inde görölen bir durumdur ve postimplant dönemde uzamış inotrop ihtiyacı, geçici veya kalıcı sağ kalp destek cihazı ihtiyacıyla ortaya çıkan erken dönem yetmezlikten farklıdır. Genellikle ödem, triküspit yetmezliğinde artış ve hepatik konjesyon bulgularıyla kendini belli eder. Tekrar hastane yatış sayılarını arttırır, hayat kalitesini ve sağ kalımı olumsuz etkiler.^[334] Cihaz yönetimi, pulmoner vazodilatörler ve refrakter olgularda kalp nakli tedavi seçenekleridir.

f) Nörolojik olaylar

Nörolojik olaylar halen güncelliğini korumaktadır. Strok ilk yılda 100 hastada 1,6 olay/yıl oranında görölmektedir ve toplam mortalitenin beşte birinden sorumludur.^[282] Özellikle serebral kanamalar diğer antikoagölan kullanan hastalara oranla zamanla AV malformasyon gelişimi ve diyastolik hipertansiyon nedeniyle daha sıktır. Serebral kanamalı olgular sıklıkla izole baş ağrısıyla hastaneye başvurabilmektedirler ve bu semptomun önemsenmesi ve bilgisayarlı tomografi ile yapılacak bir tetkik hayat kurtarıcı olabilmektedir. Kanama ile karşılaşıldığında hızla İNR değerinin taze donmuş plazma ile düşürölmesi ve beyin cerrahisi uzmanlarınca değerlendirilerek bundan sonraki tedavinin birlikte yönetilmesi gerekmektedir.

g) Enerji kablosu çıkış yeri enfeksiyonları

En sık görölen enfeksiyöz hastalıktır ve önemli bir morbidite ve tekrar hastaneye yatış nedenidir. Yüz hastada 8 olay/yıl oranında görölmektedir.^[282] Çoğu kendini sınırlayarak cihaza ulaşmasa da son dönem-

de enfeksiyonların inflamasyonu arttırarak nörolojik olayları ve pompa trombozunu indükleyebileceğı ile ilgili şüpheler oluşmuştur.

h) Kalp yetersizliği yönetimi ve kan basıncı kontrolü

Cihazın kalp yetersizliğini tedavi etmediğı sadece sol ventrikölü desteklediğı daha önce belirtilmişti. Bu nedenle bu hastaların aynı preoperatif dönemde olduğu gibi kılavuzlara uygun bir şekilde kalp yetersizliği tedavilerini almalarının yararlı olacağı düşünölmektedir. ACE inhibitörleri ve reseptör blokerleri, beta blokerler, aldosteron inhibitörleri ile kötü yeniden şekillenmeye neden olan nörohumoral mekanizmaların düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Buna ek olarak volüm ayarlanması amacıyla diüretikler ve art yükün azaltılması ve pulmoner vasküler direncin düşürölmesi amacıyla vazodilatörler kullanılabilir. Kardiyak ve sistemik muayene, diğer kalp yetersizliği hastalarından farklılık göstermez. Kardiyak bakıda motorun sesi nedeni ile kalp sesleri çoğunlukla duyulmaz. Fonksiyonel durum, cihaz parametreleri ve alarmlar incelenmelidir. Pompa akımında düşüş sağ kalp yetersizliği, aritmi, volüm açığı veya pompa trombozu gibi bir kısmı ciddi problemlere işaret edebilir.^[335]

Pompa yönetimi kalp yetersizliği tedavisinde önemli bir yer tutar. Pompanın debisi sağ kalp yetersizliğine veya sol ventrikölün tamamen boşalarak "suction" yapmasına neden olmayacak şekilde en azından birkaç atımda bir aort kapağının açıldığı, konjestif semptomların olmadığı ayarda tutulmalıdır. Aşırı yüksek değerler sağ kalp fonksiyonlarını ve aort kapak yapısını bozarak ilerleyen dönemlerde aort yetmezliğine neden olabilir. Hız ayarlamaları ekokardiyografi eşliğinde yapılmalı, interventriköl septumun ortada olduğu optimal pozisyon, sol ventriköl çapı, mitral yetmezliğinin derecesi, sağ ventriköl fonksiyonları ve aort kapağının hareketleri bu esnada gözlemlenmelidir.

Hipertansiyonun tedavisi destek cihazı olgularında ayrı bir önem arz eder. Hipertansiyon kötü sağ kalıma neden olur ve birçok komplikasyonun hazırlayıcısıdır.^[332] Devamlı akım pompaları art yükten etkilenen cihazlardır ve artmış art yük cihaz debisini düşürür. Ayrıca cihaz içerisinde rölatif bir staz oluşturarak pompa trombozunu kolaylaştırır. İskemiye bağlı aritmii arttırır, aort yetersizliğine neden olur ve hem iskemik hem de hemorajik strok oranlarını arttırır. ISHLT kılavuzu ortalama arteriyel tansiyonun 80

mm Hg ve altında tutulmasını önermektedir. Bununla birlikte tansiyonun bu hastalarda nasıl ölçüleceği ayrı bir muammadır. Altın standart invaziv arter kanülü ile ölçümdür ancak bu yöntem ambulatuvar hastalar için gerçekçi değildir. Normal tansiyon aletlerinin yanlış ölçüm yapma ihtimalleri yüksektir ve bu durumda Doppler ile ölçüm daha güvenilirdir. Konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.^[336]

12.4 Kalp transplantasyonu sonrası izlem

Kalp nakli sonrası erken dönemde en sık izlenen komplikasyonlar primer allogreft disfonksiyonu, multiorgan yetmezlik, enfeksiyon ve akut rejeksiyondur. Primer allogreft disfonksiyon; sol, sağ veya her iki ventrikülde operasyonun hemen sonrasında izlenen işlev bozukluğudur. Çoğu zaman pulmoner hipertansiyon, uzamış iskemik süre, alıcı-verici boy ve kilo uyumsuzluğu gibi buna neden olabilecek bir durum mevcuttur. Herhangi bir neden ortaya konamadığında ‘primer’ olarak adlandırılır. Hastane içi mortalite yüksektir.

Erken dönemde takip edilmesi gereken diğer mortalite ve morbidite nedeni akut rejeksiyondur. Rejeksiyon atakları çoğunlukla asemptomatiktir. Dolaşısıyla tanının zamanında konabilmesi için özellikle ilk yıl içinde (bu süreyi iki yıla uzatan merkezlerde mevcuttur) rutin kardiyak biyopsi yapılması gereklidir. Klinik olarak anlamlı akut rejeksiyon durumunda mevcut ilaç dozları arttırılabilir, parenteral kortikosteroid veya sitolitik tedavi uygulanabilir. Hemodinamik bozukluğun eşlik ettiği ve medikal tedaviye yanıt vermeyen ataklarda plazmaferez, IV immunoglobulin gibi ek tedaviler denenebilir.

Uzun dönem izlemde akut rejeksiyon atakları azalmaktadır. Transplantasyon sonrası geç mortalitenin en önemli nedenlerinden biri ‘allogreft vaskülopati’dir. Allogreft vaskülopati koroner arterlerde diffüz konstantrik daralma, distal obstrüksiyon ve kollateral azlığı ile karakterli, bir tür kronik ret olan ve immünolojik hasar ile vasküler proliferatif yanıtın birlikte izlendiği dinamik bir patolojidir. İntima kalınlaşması, aterosklerotik plaklar ve lokal uyarılar sonucu oluşan yeniden yapılanma lümen daralmasına yol açar. Beş yıl sonunda hastaların yaklaşık üçte birini etkileyen kardiyak allogreft damar bozukluğu, on yıl yaşayan hastaların neredeyse yarısında görülür.^[337] Başlıca risk faktörleri yaşlı verici, verici ile alıcı arasındaki HLA uyumsuzluğu, CMV enfeksiyonu, yaşlı erkek alıcı, lipit bozuklukları, yüksek homosistein düzeyi,

uzun iskemi süresi ve sık akut ret ataklarıdır. Transplant edilmiş kalbin operasyon sırasında sinirsizleştirilmesi nedeniyle iskemiye bağlı ağrı şikayeti belirgin değildir ve sessiz bir klinik mevcuttur. Allogreft damar bozukluğunun başlangıç bulguları sıklıkla konjestif kalp yetersizliği, ventriküler aritmi ve ani ölümdür. Tanıda koroner anjiyografi yaygın kullanılmakla birlikte intravasküler ultrasonografi daha duyarlı bir incelemedir.^[338] Statinler kolesterol düşürücü etkileri yanında inflamatuvar aracı oluşumunu ve endotel fonksiyonu bozukluğunu önleyici etkileri nedeniyle patolojinin ilerleyişini önleyebilirler. TOR inhibitörü olan everolimus ve sirolimus damar bozukluğu gelişimini önleyici etkilere sahiptir.

Kalp nakli sonrası uzun dönemde sıklıkla izlenen problemler immünsüpresif ilaçların yan etkileri ve sonuçlarıdır. Bunlar hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kronik böbrek yetersizliği, kanser ve osteoporozdur. Hipertansiyondan özellikle kalsinörin inhibitörleri ve kortikosteroidler sorumludur ve hastaların yarısından fazlasında görülür. Kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri, ARB’ler, diüretik ve alfaadrenajik blokerler tedavide sıklıkla tercih edilirler.

Uzun dönemde bir diğer problem böbrek yetmezliğidir ve hastaların beşte birinde ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu izlenir.^[339] Bu durumda kalsinörin inhibitörleri dozunun azaltılması veya başka ilaçlarla değiştirilmesi gereklidir. Kalp transplantasyonu sonrasında uygulanan uzun süreli immünsüpresif tedavinin toplu etkisi özellikle deri kanserleri, lenfoproliferatif hastalık ve akciğer kanseri gibi kötücül hastalık gelişim riskini çok belirgin oranda artırmaktadır.^[340] Yoğun immünsüpresif tedavi, sitolitik ilaçlarla operasyon sonrası erken dönemde yapılan indüksiyon tedavisi, CMV (sitomegalovirüs) ve EBV (Einstein-Barr) enfeksiyonları özellikle lenfoproliferatif hastalık için risk faktörleridir.

13.0 İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİNDE DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

M. Birhan Yılmaz

İleri evre kalp yetersizliği (İEKY) yüksek mortalite ile seyreden bir hastalıktır. MDC’ndaki (mekanik destek cihaz) gelişmeler ve transplantasyonda elde edilen başarılı sonuçlara rağmen, her iki yaklaşımın da küratif olmaması, yeni tedavi seçeneklerinin günümüzde kalmasını sağlamaktadır. Kalp yetersizliği (KY), halihazırda küratif tedavisi gerçekleştirileme-

Tablo 20. KY'de yeni cihazlar

	Model	Etki mekanizması	Çalışmalar ve sonuçlar	Kısıtlılıklar
Nöromodülasyon	Karotis stimülasyon	Bozulmuş sempatik/ parasempatik tonusun düzeltilmesi	INOVATE-HF, NECTAR-HF, nötr, güvenli	Nonselektif uyarı dolayısıyla artmış vagal aktivitenin sonuçları
Sol ventrikül geometrisini düzeltici	Paraşüt cihazı, Acorn cihazı	Hemodinami açısından etkisiz bölgenin dışlanması	PARACHUTE çalışmaları	Seçilmiş anterior AMI dışında sınırlı
Kontraktilite düzenleyici	CCM	Mutlak refrakter periyotta uyarıcı olmayan elektrik sinyaller gönderilmesi	FIX-HF çalışmaları, güvenli, yaşam kalitesi iyileşiyor, alt grupta daha etkin?	AF ve sık ektopisi olanlarda etkili değil, ekstra tel
İmplant edilebilir hemodinamik monitör	Pulmoner arter veya sol atriyum	Pulmoner arteriyel veya sol atriya implant cihaz	CHAMPION çalışması; HOMEOSTASIS ve LAPTOP çalışmaları	İmplantasyon tekniği, fiyat

miş bir hastalık olarak, bilimsel gelişmelerin merkezinde yer almaktadır.

Kanıt dayalı tıp açısından İEKY tedavisinde KRT, ICD, LVAD ve kalp nakli etkinlik ve güvenilirliğini kanıtlamış tedavi seçenekleridir. Bu tedavi seçeneklerinin yanına yeni bazı cihaz tedavilerinin gelmeye başladığı gözlenmektedir (Tablo 20). Bu noktada klinik pratiğe en yakın olan cihaz tedavisi, invazif hemodinamik monitorizasyondur. CHAMPION çalışması ile pulmoner arter üzerinden gerçekleştirilen hemodinamik monitorizasyonun faydaları ortaya konulduktan sonra,^[341] direkt sol atriyal hemodinami takibi sağlayan cihazlar gelmiştir. HOMEOSTASIS ve LAPTOP-HF çalışmaları ile tekniğin fizibilitesi ve güvenilirliği ortaya konulmuştur. İEKY tedavisinde, klinik pratiğe giren diğer bir uygulama, kardiyak kontraktilite modülasyonu (CCM: Cardiac contractility modulation) cihazıdır. Prensip olarak, eksitasyona yol açmayan kısa süreli elektriksel uyarıların (20 msn) kalbe mutlak refrakter periyotta verilmesi prensibine dayanan bir uygulamadır. Bu uygulamanın ventrikül kontraktilitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Üstelik, KRT tedavisine ilave etki göstermektedir. FIX-HF çalışmalarında yöntemin fizibl ve güvenli olduğu, bazı alt gruplarda (EF >%25) faydalı olabileceği gösterilmiştir.^[342]

Kalp yetersizliğinde bozulmuş sol ventrikül geometrisini düzeltmek uzun süreden beri araştırılmaktadır. Mitral klip bu amaçla düşünülen tedavi seçeneklerinden

bir tanesidir.^[343] Öte yandan, özellikle yaygın anterior AMI sonrası akinetik-anevrizmatik bölgeyi izole edip geometriyi ve dolayısıyla sol kalbin boşalmasını toparlayan cihaz çalışmaları PARACHUTE çalışmaları olarak bilinmektedir ve özel endikasyonda etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.^[344] İKY tedavisinde en fazla ümit beslenen alanlardan bir tanesi, KY'de bozulmuş olan sempato-vagal dengeyi düzeltmeye yönelik tedavi yaklaşımıdır.^[345] Ancak gerek NECTAR-HF çalışması^[346] gerekse INOVATE-HF çalışması^[347] bekleneni vermemiştir. Konunun daha dikkatli ve hassas cihazlarla gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Kök hücre tedavisi, İEKY'de farklı açılardan güncel araştırma alanında yer almaktadır (Tablo 21). Geleneksel bilgi, kardiyomiyositlerin terminal farklılaşmasını tamamlamış oldukları ve iskemik veya apoptotik ölüm gelişmesi durumunda yerlerinin doldurulamayacağı yönündedir. Böylesi bir durumda, kök hücre temelli rejeneratif tedavi ile hasarlı ya da ölmüş kardiyomiyositlerin yerinin doldurulması önemli bir hedef olarak durmaktadır. Ancak, günümüzde erişkin kalbinde kardiyak kök hücreler tanımlanmıştır^[348] ve insan hayatı boyunca farklı hasarlara cevap olarak yeni kardiyomiyositlerin oluştuğu gösterilmiştir.^[349] Ancak bu yenilenmenin yıllık yüzde kaç olabileceğine dair farklı görüşler bulunmaktadır.^[350]

Öte yandan, yıllarca kök hücrelerin kalpte ihtiyaç bulunan bölgeye yerleştikleri ve terminal farklılaşma-

Tablo 21. Kök hücre tedavisinde farklı yollar

	Kök hücre tipi	Edinildiği doku	Faz	Genel sonuç	Olumlu/olumsuz yönler	Devam eden çalışmalardan örnekler
1. nesil hücresel tedavi	İskelet miyoblastı	İskelet kası	2	Pozitif	Eldesi kolay/ Aritmojenik	
	Kemik iliği mononükleer hücreler	Kemik iliği	3	Güvenilir/ nötr	Eldesi kolay/ Karmaşık hücreler	BAMI (NCT01569178)
	Spesifik kemik iliği kaynaklı hücreler	Kemik iliği	2-3	Güvenilir/ pozitif	Eldesi kolay/ kısa ömürlü	
	Mezenkimal kök hücreler	Kemik iliği, yağ dokusu	2-3	Güvenli/ pozitif	Eldesi kolay/ kısa ömürlü	
2. nesil hücresel tedavi	Kardiyak kök hücreler	Kardiyak biyopsi	2	Güvenli/pozitif	Eldesi zor/orta ömürlü	
	İndüklenmiş pluripotent kök hücreler	Erişkin somatik dokular	1	—	Eldesi kolay/İşlem zor	ESCORT (NCT02057900)
	Fenotipi modifiye edilmiş kök hücreler	Kardiopoetik mezenkimal kök hücreler	2-3	Güvenli/pozitif	Eldesi kolay/İşlem zor, aritmojenik potansiyel	
	Allojenik kök hücreler	Mezenkimal	2-3	Güvenli/pozitif	Eldesi çok kolay ve bol bulunabilir /İmmünojenisite	
3. nesil tedavi	Hücre destek sistemleri	Biyouyumlu malzemeler, şok dalgası, hidrojel vs.	Faz 2	Güvenli	Eldesi kolay, çok yeni, alternatif çok	CELLWAVE (NCT00326989)
	Hücresiz sistemler	Eksozom, miRNA,	Hayvan çalışması	Güvenli	Eldesi kolay/ pozoloji net değil	
	Direkt yeniden programlama	Gerek yok	Hücresel	Güvenli	Yolak tanımlı/ karmaşık	

ya uğrayarak erişkin kardiyomiyositlere dönüştükleri (kardiyogenez) varsayılmıştır. Halbuki, son yıllarda yapılan çalışmalarda, bu olayın istisnai derecede az olduğu, implante edilen kök hücrelerin haftalar içerisinde yok oldukları, asıl işlevin bu kök hücrelerden salınan materyaller (eksozom, diğer düzenleyici mekanizmalar) üzerinden olduğu (parakrin etki) fark edilmiştir.^[351] Bu sebeple, birinci nesil kök hücre teknolojisi artık modern dünyada giderek terk edilmeye başlamıştır. İkinci nesil kök hücre tedavisi iki ana gövde üzerinde ilerlemeye devam etmektedir. 2012 yılında Nobel ödülü almasına yol açan çalışmaları ile bu konuda öncülük yapan ve olgunlaşmış hücrelerin indüklenerek pluripotent hücrelere ve akabinde kardiyomiyositlere dönüşebileceklerini gösteren Shinya Yamanaka bu iki ana gövdeden bir tanesini temsil etmektedir.^[352] Erişkin somatik hücreler, otolog veya allojenik olarak kök hücrelere dönüştürülmekte ve daha sonra implante edilebilmektedir. Bu yol allojenik olsa bile güvenilir bulunmuştur çünkü haftalar içerisinde kaybolan hücreler immün sistem açısından büyük sorun oluşturmuyor gözükmektedir.^[353] Bu sis-

temde de, kardiyogenez olarak adlandırılan, kök hücreden terminal değişimini tamamlamış erişkin kardiyomiyosit oluşumu çok marjinaldir.^[351] Dolayısıyla ikincil faydaları daha ön planda tutan bu yaklaşım büyük miktarlarda elde edilebilme avantajına sahiptir. Öte yandan, ikinci nesilde diğer bir yolak, kardiyak kök hücre üzerinden ilerlemektedir. Yaşla azalmakla birlikte, normal kardiyak hücrelerin arasında seyrek yerleşim gösteren ve kardiyojenik hücrelere dönüşen kardiyak kök hücreler, kalp biyopsilerinden üretilmektedir. Dolayısıyla, otolog eldesi oldukça sorunludur. Burada da, allojenik yöntemler test edilmektedir.^[354] Kardiyak kök hücrelerin farklılaşma ve parakrin etkilerinin diğer kök hücrelerden daha iyi olduğunu gösteren hayvan çalışmaları vardır.^[344]

Kök hücre tedavisinde 3. nesil tedavi hücresiz-hücresele tedavi üzerinde odaklanmaya başlamıştır. Bu noktada birinci yolak, hücre destek sistemleri ile ikinci nesil kök hücre tedavisinin iyileştirilmesi, ikinci yolak, kök hücre tedavisinde etkili olan kimyasal-biyolojik materyallerin (eksozom, mikroRNA vs) hücresele elemanlar olmaksızın uygulanması üzerinde iler-

lemektedir.^[355] Bu noktada üçüncü yolak, Dr. Masaki Ieda ve ark.nın fibroblastları yeniden programlayacak kimyasal-biyolojik yolları tanımlamasıyla yeni bir boyut kazanan tedavi şeklidir.^[356] Bu sistemde, belli biyolojik ve kimyasal ajanları belli doz ve sürede uygulayarak fibroblastların erişkin kardiyomiyosite dönüşümündeki basamaklar teker teker tanımlanmış ve hayvan modelinde gösterilmiştir. Dolayısıyla, varsayımsal olarak fibrosis odaklarındaki kardiyak fibroblastları, hücresiz belli kimyasal ve biyolojik ajanlara maruz bırakarak, kök hücre yapısına dönüştürmeden erişkin kardiyomiyosit terminal farklılaşmasına taşımak mümkün gözükmektedir. Bu keşif, Dr. Ieda'nın 2010 yılında Cell dergisinde yayımlanan makalesinin ardından tüm dikkatleri üzerine toplamıştır.^[357]

İleri evre kalp yetersizliği, farklı tedavi seçeneklerinin kanıta dayalı tıp esaslarına göre hücre ve hayvan çalışmaları ve insan faz çalışmaları ile farklı gruplar tarafından denendiği bir hastalık olup, önümüzde yılların bu konuda büyük gelişmelere yol açması muhtemeldir.

14.0 KIRILGANLIK (FRAİLTİ) VE KOGNİTİF FONKSİYONLARDA BOZULMA İLE MÜCADELE – Ahmet Çelik

Kalp yetersizliği (KY) yönetimi ve öz bakım; yaşlanma, eşlik eden hastalıklar, kognitif fonksiyonlarda bozulma, kırılabilirlik ve kısıtlı sosyal destek ile komplike hale gelebilmektedir. Yaşlı olgularda KY önde gelen hastaneye yatış sebeplerinden biridir. Bu popülasyonda hastanede kalış süresi uzamakta, mortalite riski yüksek bulunmaktadır. Kırılabilirlik yaşlı yetişkinlerde yaygın rastlanan bir durumdur. Bazı araştırmalara göre 80 yaş üzeri KY hastalarının %70'inden fazlasında görülmektedir. Kırılabilirlik skoru yüksek olan KY hastaları uzmanlaşmış KY takımlarıyla yakın işbirliğinden oldukça fayda görebilmektedir. Kognitif fonksiyonlarda bozulma da KY hastalarında sık görülen bir durumdur. Akut deliryum tablosu özellikle ileri yaş akut dekompanse KY hastalarında sıklıkla görülmekte, mortalite artışı ve uzun hastane yatışları ile ilişkili bulunmaktadır. Bugün için KY tedavisinin klinik olarak kognitif fonksiyonlarda bozulma ya da düzelme yaptığına ilişkin güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. Ancak bu hastalarda multidisipliner KY takımlarının demans destek ekibi ve hasta ve hasta bakıcılarıyla iş birliği, KY tedavisine uyumu ve öz bakım uygulamalarını düzeltmektedir.

14.1 Kırılabilirlik

Kırılabilirlik vücut sistemlerinin sahip oldukları rezervleri giderek kaybetme durumudur. Kırılabilirlik aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasının olduğu klinik bir sendrom olarak tanımlanır.^[358]

- Son bir yılda istemsiz ≈ 4.5 kg verme
- Kendi kendine tükenmişlik bildirme
- Kavrama gücünde zayıflama
- Yavaş yürütme hızı
- Düşük fiziksel aktivite

Kırılabilirliği bulunan yaşlı insanlar, minör enfeksiyonlar veya yeni ilaç tedavisi gibi genel sağlığı etkileyen küçük olaylarla dahi fiziksel ve mental durumlarında ani ve dramatik değişimlerin riski altındadır. Deliryum ve immobilité sık görülen ani ve dramatik değişimlerdir. Yaşlı ve kırılabilir insanlarda uzun dönemde engellilik durumu, evde bakım ihtiyacı ve mortalite artışı söz konusudur. Uygun egzersiz ve beslenme, kırılabilirliği kararlı hale getirerek azaltabilir.^[359]

Kırılabilirliğin tanımlanmasında kullanılan birçok skora sistemleri bulunmaktadır. Bunlar arasında Yürütme Hızı (0.8m/s den az olması^[360] – 4 metreyi 5 saniyeden uzun sürede yürütme), TUGT (timed-up and go-test – 10 saniyeden uzun olması^[361]), PRISMA-7 anketi (3 veya daha üzeri skor alma^[361]), FRAIL skoru^[362] (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, and Loss) ve FRIED skoru^[358] (3 veya daha üzerinde skor alma- Tablo 22) sık kullanılan skorlamalardır. Farklı koşullarda farklı testlerin kullanılması önerilmektedir. Örneğin yürütme hızı ve TUGT testi rutin klinik personelin değerlendirmesi için daha elverişlidir, PRISMA-7 anketi ise bireysel değerlendirme için daha kullanışlıdır. Kırılabilirliğin yaygın klinik prezentasyonları (deliryum, düşme ve ani gelişen immobilité) sağlık ve sosyal bakım profesyonellerini olası kırılabilirliğin varlığı konusunda alarmla geçirmelidir.

Kırılabilirliğin Yönetimi

Kırılabilirliği olan bir insanın bakımında altın standart Kapsamlı Geriatrik Değerlendirmedir (KGD).^[363] KGD, tedavi planı ve doktor, hemşire, fizyoterapist, mesleki terapist ve sosyal çalışanlardan oluşan multidisipliner bir takım tarafından düzenli değerlendirilmeyi içerir. KGD'nin hastaneye ve bakım evlerine başvuruyu azalttığı ve evde yaşama devam etme şansı

Tablo 22. FRIED Kırılganlık fenotipi

A. Kırılganlık karakteristikleri	B. Kardiyovasküler sağlık çalışması ölçüleri
Küçülme: kilo kaybı (istemsiz)	Son 1 yılda istemeden >4.5 kilo kaybı
Sarkopeni (kas kütlesi kaybı)	
Kuvvetsizlik	Kavrama gücü: en az %20 düşme (cinsiyete, BMI'e göre)
Tahammülsüzlük; tükenmişlik, yavaşlık	Tükenmişlik (kendi tarafından belirtilmiş)
Düşük aktivite	Kcal/hafta: en az %20 azalma
	Erkek: <383 kcal/hafta
	Kadın: <270 kcal/hafta
	C. Kırılganlık varlığı
	≥3 kriter varlığı: pozitif kırılganlık fenotipi
	1 veya 2 kriter varlığı: orta derece ya da kırılganlık başlangıcı

Tablo 23. Kırılganlığı olan KY hastalarının yönetimi^[17]

Kırılganlığı gözlemle, kırılganlık skorunda kötüleşmeye neden olan geri dönüşlü nedenleri (kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan) ara ve irdele

İlaç tedavisini değerlendir:

- KY ilaçlarını yavaş yavaş optimize et ve klinik durumu sık sık gözlemle
- Polifarmasiyi azalt: ilaç sayısı, doz ve zamanlama düzeni
- Semptomların kısa dönemde kaybolmasını sağlamayan ve yaşam kalitesini artırmayan ilaçları kesmeyi düşün (örneğin statinler)
- İnkontinans riskini azaltmak için diüretik zamanlaması ve dozunu değerlendir

Hastayı uzmanlaşmış yaşlı bakım takımına, pratisyen doktora veya sosyal destek uzmanına sevk etmeyi düşün (hastanın takip edilmesi, hasta ve ailesinin destek alması için)

sını artırdığını gösteren kanıtlar vardır.^[364] KGD'nin ana özelliği bütüncül bir medikal değerlendirme içermesidir. Britanya Geriatri Derneği kırılganlık ile yaşayan yaşlı insanlara bütüncül bir medikal değerlendirme yapılmasını önermiştir. Bunun için geriatri olmanın gerekmediği, pratisyen bir hekimin ya da bu konuda eğitilmiş ve hastayı bir geriatriste yönlendirebilecek bir hemşire tarafından da yapılabileceği belirtilmiştir.

Bir bütüncül medikal değerlendirme şunlardan oluşmalıdır;^[365]

- Tedaviyi optimize etmek ve bakım için bir plan yapmak için hastalığı teşhis etmek.
- Kanıta-dayalı medikal tedavi kontrol listesi hazırlamak (örneğin başlama/kesme kriterleri), kişisel öncelikleri ve kırılganlığın derecesini belirleyerek kılavuzlara göre sadece uygun ilaçları saptamak, gerekli olmayanları

ayırarak.

- Yaşlı ve kırılgan insanlarla ve bakıcılarıyla hastalığın gündelik hayata etkisini ve semptomlarını tartışmak.
- Bireyselleştirilmiş kapsamlı bakım ve destek planı oluşturabilmek için yaşlı insanlarla çalışmak. Bunun için kimin hangi işten sorumlu olduğunu tanımlamak gereklidir. Gelecekteki bakıda neyin önemli olduğunu aile ile paylaşmak.
- Öz bakı planı, gerginlik planı (neye dikkat etmek, kimi arayacağını saptamak) ve acil bakı planı (hastane bakımı gerekliliği var mı, bulunduğu yerde alternatif planlar) tanımlamak.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2016 yılında güncellediği KY Kılavuzunda yaşlı KY hastalarının izlemi ve takibine yönelik önerileri Tablo 23'te özetlenmiştir.^[17]

14.2 Bilişsel (kognitif) fonksiyonlarda bozulma

Bilişsellik bilgiyi algılama, öğrenme, hatırlama ve bunları problem çözümünde ve günlük hayattaki planlamalarda kullanmayı içeren bir superior kortikal fonksiyondur. Bilişsel fonksiyon bilişsel alan da denilen hafıza, icra fonksiyonu, psikomotor hız, dil/konuşma ve görsel/mekânsal becerileri içerir.^[366] Hafıza, dikkat, icra fonksiyonu ve psikomotor hızın bozulması KY hastalarının hastalığı yönetme becerisini, kötüleşen semptomları tanımlamalarını etkiler ve sağlıkları ile ilgili uygun tedavi seçeneklerini belirlemeyi zorlaştırır.^[367] Bilişsel fonksiyonlarda bozulma KY olan yaşlı hastalarda yaygın görülmektedir. KY olan hastalarda olmayanlara göre bilişsel bozukluk daha fazla oranda görülmektedir. Bilişsel bozukluk hem Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu KY (Düşük EF'li KY) hastalarında hem de Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu KY (Korunmuş EF'li KY) hastalarında görülmektedir.^[368] KY hastalarında bilişsel fonksiyonlarda bozulma prevalansı %25 ila %75 arasında değişmektedir.^[369] Bu kadar değişik prevalans dağılımı; çalışmalara deliryumun dahil edilmesi ve edilmemesinden, farklı hasta popülasyonlarının olmasından (yaş, KY tipi/ciddiyeti), hastanede yatan ve ayaktan takip edilen hastaların olduğu farklı çalışmaların olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında KY hastalarında ortalama %28 oranında bilişsel bozukluk görülürken, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında (KOA) %26, kanser hastalarında %23 oranında görülmektedir.^[370] Bilişsel bozulmanın spektrumu ise KY olmayanlardaki gibidir;^[368]

- Akut bilişsel bozulma (deliryum),
- Kronik bilişsel bozulma (hafif bilişsel bozukluktan demansa kadar).

Deliryum, aniden ortaya çıkan bilinç, dikkat, bellek, düşünce, algı, davranış ve uyku-uyanıklık döngüsündeki bozukluklarla özellikli dalgalanmalarla seyreden bir durumdur.^[371]

Hafif kognitif bozulma bir bireyin kognitif işlevlerinde, o birey için alışıldık olana nazaran bir miktar gerileme olması ama bu gerilemenin bir demans tanısı konmasına yetecek kadar şiddetli olmaması halini tanımlayan bir klinik tablodur.^[372]

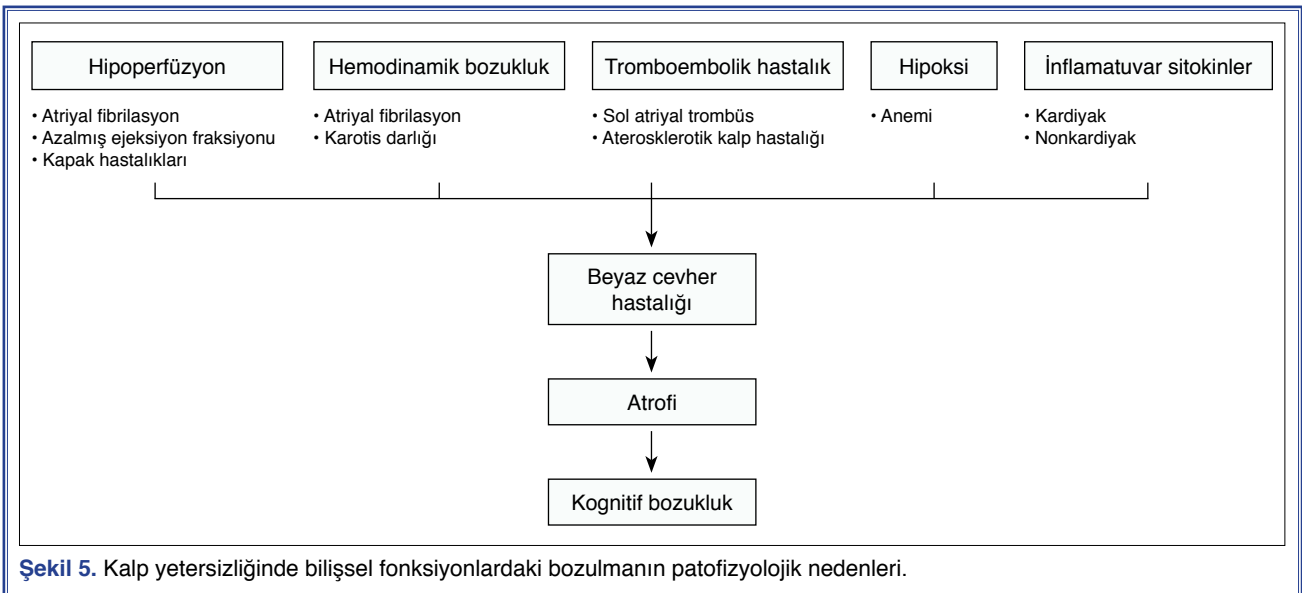
Demans ise kognitif işlevlerin (ör. bellek, lisan, dikkat, görsel-uzaysal ve yürütücü işlevler) kişinin gündelik yaşamını bağımsız olarak sürdürmesini engelleyecek kadar bozulmasıdır.^[373]

KY hastalarında bilişsel fonksiyonlardaki bozulmada etkili olan bir çok patofizyolojik neden gösterilmiştir. Şekil 5'te bu nedenler özetlenmiştir.^[368] Bilişsel fonksiyonları değerlendirmede bir çok test kullanılmakla birlikte en çok önerilen testler Mini-Mental Durum Testi^[374] ve Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği'dir.^[375]

14.3 Kalp yetmezliğine bağlı bilişsel bozukluk tedavi önerileri

Farmakolojik tedavilerin etkileri

Tarihsel olarak KY; ölüm, vasküler olaylar ve dekompanseasyon ile hastane yatışı gibi klinik sonuçlar



ile tanımlanmıştır. Demans ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde çok az durulmuştur. Aslında birçok KY çalışmasında bilişsel bozukluk ve demans dışlama kriteri olmuştur. Çalışmacıların KY tedavisinin bilişsel etkilerini tanımlamaya çalıştıkları noktalarda sonuçlar nötür bulunmuştur.^[376]

KY tedavisinin merkezini dikkatli biyokimyasal gözetim ve kendi kendini denetleme ile birlikte nispeten kompleks çoklu ilaç tedavisi oluşturmaktadır. En iyi sonuçları elde etmek için kanıta dayalı tedavileri çok iyi uygulamak gerekmektedir. Uyumun kötü olması, hastaneye yatış ve ölüm riskini arttırmaktadır oysaki uygun öz yönetim bu riskleri azaltmaktadır. Tedaviye uyum sağlanmasının ve kendi kendine yönetimin iyi olmasının bilişsel bozukluk durumunda zor olacağı aşikardır.

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri düşük EF'li KY tedavisinin esasını oluşturmaktadır. ADE, nörotransmitter modülasyonunda da önemlidir ve ADE'nin bilişsel gerileme üzerinde bir etkisi olabileceğine inanmak için teorik nedenler bulunmaktadır. Cardiovascular Health Study ve the Italian Longitudinal Study on Ageing bilişsel alt araştırmaları ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların diğer antihipertansiflerle tedavi edilenler ile karşılaştırıldığında benzer demans oranlarına sahip olduklarını bildirmiştir.^[377,378] Rajagopalan ve arkadaşları ciddi konjestif KY olan hastalarda kaptoprilin serebral kan akımını artırdığını göstermişlerdir.^[379] GIFA çalışmasında ADE inhibitör kullanımı, özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımda bilişsel fonksiyonlarda düzelme ile ilişkili bulunmuştur.^[380] Farmakoepidemiolojik bir kohortta digoksin alan hastalarda almayanlara göre bilişsel fonksiyonlarda düzelme gösterilmiştir. Digoksinin nöronal Na-bağımlı kalsiyum ve aminoasid tranportunu etkilediği bununla birlikte bilişsel fonksiyonlarda görev alan bir çok nörotransmitterin salınımı ve geri alımını etkilediği belirtilmiştir.^[381]

Düşük EF'li KY'nde diğer önemli tedaviler olan beta blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri de bilişsel fonksiyon üzerinde etkili olabilir. KY'ne özgü herhangi bir çalışma mevcut olmasa da, beta blokajın teorik bilişsel etkilerini ileri süren hipertansiyon literatürü vardır, ancak bunun klinik olarak önemli olduğuna dair kesin kanıt yoktur.^[382] Mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin kognitif etkileri hayvanlar üzerinde gösterilmiştir, ancak insan verileri sınırlıdır.^[383]

KY'de farmakolojik yeni yaklaşımlar geliştiri-

lirmekte olup natriüretik peptid sistemi önemli bir terapotik hedeftir. Endojen natriüretik peptidlerin parçalanmasını sağlayan bir enzim olan neprilysin inhibitörü olan sakubitril ile anjiotensin reseptör blokeri olan valsartanın kombinasyonu (ARNI) yapılan PARADIGM-HF çalışması enalapril ile göre ARNI'nin mortalite faydası sağlamasıyla ön plana çıkmıştır.^[27] Ancak elde edilen klinik yararlar potansiyel non-kardiyak, bilişsel fonksiyonlarda olabilecek yan etkilere dikkat edilerek sağlanmalıdır. Neprilysin genindeki mutasyonlar ailesel Alzheimer formlarıyla ilişkili olup, neprilisin eksikliği olan fareler bir Alzheimer Hastalığı fenotipi göstermektedir.^[384]

Kronik ARNI kullanımının bilişsel fonksiyonlarda bozulma, yaşla ilişkili maküler dejenerasyon, Alzheimer Hastalığı ve serebral amiloid anjiopati gibi olası yan etkileri tartışılmaktadır. PARADIGM-HF çalışmasında hafıza, bilişsel fonksiyonlar ve demans gibi olası uzun süreçte görülebilen yan etkiler hasta takiplerinin görece kısa süreli olduğu için incelenmemiştir. ARNI'nin NEP polimorfizmi gibi genetik varyantlarla ilişkili potansiyel yan etkileri henüz çalışılmamıştır. Spesifik bireyler veya toplumlarda ARNI'nin potansiyel yan etkilerini göstermede genetik incelemenin çok önemli rol oynayacağı düşünülmektedir. Yüksek riskli hastalarda kronik ARNI kullanımının potansiyel yan etkilerini değerlendirebilmek için genetik analiz yapılması düşünülmelidir.^[385] Halen devam etmekte olan ve ARNI'nin uzun dönemde bilişsel fonksiyonlar ve amiloid birikimi üzerine etkisini değerlendiren uluslararası çok merkezli PERPECTIVE çalışması söz konusu tartışmalı noktalara açıklık getirecektir.

Non-farmakolojik tedavilerin etkileri

Conti ve ark.nın yaptığı bir çalışmada Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (KRT)'nin uygulandığı hastalarda nörobilişsel fonksiyonlarda düzelme rapor edilmiştir.^[386] Diksit ve ark. da KRT sonrası hastalarda dikkat ve bilgi işlemlerinde düzelme olduğunu bildirmişlerdir.^[387] Hoth ve ark. KRT tedavisinden 3 ay sonra sadece sol ventrikül EF'si değil aynı zamanda özellikle vizuospanyal ve yönetsel bilişsel fonksiyonlarda da düzelme olduğunu göstermişlerdir.^[388]

İleri evre KY olan hastalarda ventriküler destek cihazlarının nörobilişsel fonksiyonlarda düzelme sağladığını gösteren veriler vardır.^[389] Grimm ve ark. kalp nakli sonrası 12 aylık takip döneminde hastaların bilişsel fonksiyonlarda düzelme olduğunu fakat sık-

losporin tedavisine devam edilen hastalarda muhtemel ilacın toksik etkisinden olduğu düşünülen bilişsel fonksiyonlarda gerileme olduğunu belirtmişlerdir.^[390]

Tanne ve ark. 18 haftalık bir egzersiz programının psikomotor hız ve dikkat aralığı gibi bilişsel fonksiyonlarda düzelme sağladığını göstermişlerdir.^[391] Kararlı kronik KY olan ileri yaşlı 80 hastada 6 dakika yürüme testi ile saptanan yürüme mesafesinin Mini Mental Durum Testi skoru ile ilişkili olduğu, daha iyi egzersiz kapasitesinin daha iyi bilişsel fonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[392] Bir çalışmada psikoloji danışma servisine konsülte edilen hastalarda bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın erkenden saptanabildiği, hasta ve ailenin eğitimi ile hastaneye tekrar başvuruların azaldığı gösterilmiştir.^[393]

Tedavi önerileri

Bilişsel bozukluğu iyileştiren asetilkolinesteraz gibi ilaçların kalp iletim sistemi üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Söz konusu ilaçlar; hasta sinüs sendromu, bradikardi, aşırı kolinerjik stimülasyon sonrası QT uzamasıyla sonuçlanan aritmilere yol açabilmektedirler. Yakın tarihli bir çalışmada, semptomatik kalp hastalığı bulunmayan hastalarda donepezilin güvenli olduğu ve subklinik KY hastalarında plazma beyin natriüretik peptid düzeylerini azalttığı gösterildi.^[394] Standart KY tedavisinin bilişsel faydalarına yönelik herhangi bir veri olmadığı gibi zararlı olduklarına ilişkin bir veri de bulunmamaktadır.

KY’de kılavuzların önerdiği farmakolojik tedavinin mortalite ve hastaneye yatış üzerindeki olumlu etkileri göz önüne alındığında, tüm KY hastaları için kanıta dayalı tıbbi müdahaleleri dikkate almak ve müdahaleyi hastaya uygun hale getirmek mantıklı görünmektedir. Sık yapılan inceleme ve ilaç titrasyonu ile birlikte olan multidisipliner yaklaşımlar mantıklıdır. Hekimler bilişsel bozuklukların diğer ilaç rejimleriyle uyumluluğu konusunda dikkatli olmalıdırlar. KY Yönetimi’ndeki amaç toplumdaki ve hastanedeki her hastanın iyileşmesini sağlamak için ‘kesintisiz bakım’ sağlamaktır. Yayınlar ve kılavuzların çokluğuna rağmen, veriler yaşlı hastalarda kanıta dayalı araştırmaların yetersiz olduğunu ve KY ile hastaneye yatış oranları ile mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Halihazırdaki bireysel ilaç kullanım yaklaşımından kaçınıp KY takımı ve Demans takımı işbirliği ile ortak bakım sistemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.^[395]

Kalp yetersizliği ve bilişsel bozukluk ile ilgili en önemli problem birincil veri eksikliği, mevcut araştır-

malarda metodolojik sınırlamalar ve çelişkili sonuçlardır. Bu konu hakkındaki bilgilerimizi artırabilmek için gelecekteki KY çalışmalarında bilişsel fonksiyonların değerlendirmesi gerekmektedir. Bilişsel bozukluğun KY’ndeki insidansı ve prevelansını daha iyi tanımladıktan sonra KY’deki önemini değerlendirmemiz gerekmektedir. KY’de bilişsel bozukluğun altta yatan mekanizmasını aydınlatmak tedavi konusunda yol gösterebilir. Beyin görüntüleme ve biyobelirteçlerdeki yeni gelişmeleri kullanarak KY hastalarındaki bu karakteristik hasta grubuyla ilgili çalışmalar yapılması gerekmektedir. Tüm bunlar KY takımı ve Demans takımları arasında multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir.

15.0 PALYATİF VE YAŞAM SONU BAKIM

Hakan Altay

Kalp yetersizliği (KY) kompleks ve kronik bir tıbbi problemdir. Hayat boyu tedavi gereksinimi, ölümcül olması, sık hastaneye yatma ihtiyacı, karmaşık ve pahalı cihaz tedavisi uygulamaları nedeniyle hem hastaların, hem hasta yakınlarının ve hem de sağlık çalışanları üzerinde çok ciddi bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle KY yönetimi ve bakımı zor bir klinik sendromdur. KY hasta popülasyonun çok fazla olduğu ve giderek daha da artmakta olduğu gerçeği gözönünde tutulursa yönetimi zor olan bu hastalığın bakımı çoklu profesyonel takımlarca organize bir şekilde verilebilirse alınacak sonuçlar çok daha yüz güldürücü olabilir. Bunun için de KY yönetim programının belirlenmesi öncelikli yaklaşımlardan biri olmalıdır.

Kalp yetersizliği tedavisinde önemli gelişmeler rağmen maladaptif yeniden şekillenme ve tekrarlayan miyokart hasarına bağlı önemli sayıda hasta ileri evre (evre D) KY safhasına geçer. İleri evrede, ciddi semptomlar, kötü hayat kalitesi yanında devamlı hastaneye yatma ihtiyacı nedeni ile hasta ve yakınlarında psikososyal stress meydana gelir. İşte bu aşamada semptomları azaltmak ve hem hasta hem de yakınlarındaki stresi azaltmak ve hastalığın diğer zorlukları ile mücadele etmek için KY yönetim ve bakımında önemli bir yer tutan palyatif ve yaşam sonu bakım desteği uygulanması devreye girmektedir. Fakat kronik KY yönetiminde yol gösterecek artan sayıda kılavuz ve algoritma önerisi varken, palyatif ve yaşam sonu bakımı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.

Palyatif bakım esas olarak semptomların azaltılmasına, hasta ve yakınlarının duygusal açıdan destek-

lenmesine ve onların sağlık çalışanları ile arasındaki iyi iletişime odaklanmıştır. Hastalığın ilerlemesini azaltacak tedavilerin ön planda olduğu stratejiden hayat kalitesinin optimize edilmesi planına geçiş kararının KY uzmanı, hemşiresi, hasta ve hasta yakını arasında tartışılarak verilmesi palyatif bakımın esasını oluşturur. Her ne kadar palyatif bakım KY'nin son döneminde uygulanır gibi görünse de Dünya sağlık örgütü 2002'de değişiklik yaparak palyatif bakımın KY'de diğer hayatı uzatan ve KY'nin seyrini değiştiren tedaviler ile birlikte eş zamanlı olarak hastalığın erken evresinde başlanması gerektiğini önermiştir.^[396] Palyatif bakım hastalık ilerledikçe artırılmalıdır. KY'nin erken evrelerinde hasta ve ailesinin KY hakkında bilgilendirilmeleri, eğitilmeleri ve hastalığın yönetiminde rol almalarının sağlanması palyatif bakımın ilk basamaklarını oluşturur.

Palyatif ve yaşam sonu bakım birçok disiplinin organize ve işbirliği içinde çalışmasını gerektirir. KY uzmanları ve kardiyologların başını çektiği bu takımın diğer önemli üyeleri arasında aile hekimleri, hemşireler, psikiyatristler, psikologlar ve sosyal destek uzmanları bulunmaktadır. Yine özellikle diğer disiplinler ile de koordineli bir şekilde çalışmak esastır. Bu disiplinler arasında transplantasyon ve sol ventrikül destek cihazlarının uygulanmasında önemli rol oynayan kalp damar cerrahları da bulunmaktadır.

15.1 Semptom odaklı hasta yönetimi ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik önlemler

İleri evre KY'de semptomlar genellikle egzersiz veya istirahatde nefes darlığı, ortopne, enerji yoksunluğu, yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı, depresyon, uyku bozuklukları, ağrı ve kognitif bozuklukları kapsar. KY'de semptomların etiyojisi kompleksdir ve anlaşılması zordur. Bu semptomların bir kısmı sol ventrikül dolum basınçları artışına bağlı iken, bir kısmı kardiyak debi azalmasına ve bir kısmı da yaygın miyopatiye bağlıdır.^[397] Nefes darlığı, sol ventrikül dolum basıncı ve pulmoner kama basıncı artışı sonucu gelişir. Yorgunluk ve enerji yoksunluğu multifaktördür. Kardiyak debi düşüklüğü ile birlikte kas kaybına, kondüsyon eksikliğine ve komorbiditelere bağlıdır (anemi, uyku bozuklukları, tiroid problemleri). Yine KY'de aktivitesi artmış nöroendokrin hormonal sistem ile birlikte sempatik sinir sistemi aktivasyonu oksidatif stress meydana getirerek yumuşak doku ve kemik kaybı meydana getirerek 'kardiyak kaşeksi' ile adlandırılan bir nevi tükenme sendromu oluşturur.

^[398] Yine enflamatuvar sitokinlerin KY'de artmış aktivasyonu insulin direnci, anoreksi ve kilo kaybı ile sonuçlanan katabolik bir durum meydana getirir.^[399] Hormonal sistem ile birlikte sitokinlerdeki değişiklikler hem iskelet kasında hem de solunum kaslarında atrofi ve zayıflık meydana getirerek fiziksel kısıtlılığı daha da artırır. Uyku bozuklukları ile ilgili solunum problemleri (hem obstriktif uyku apnesi hem de santal apne) KY hastalarının yarısında mevcuttur ve bu durum gün içindeki yorgunluğa katkıda bulunur.^[400] Bütün bu sözüedilen semptomlar özellikle yaşlılarda daha fazla bulunan komorbid problemler ile birleşerek daha da ciddi hale gelme eğilimindedir. Son evrede depresyon ve hastanın durum algısı, endişe hali meydana getirerek semptomları daha da kötüleştirir.^[401] Ayrıca KY hastalarında kognitif fonksiyonlar bozulma eğilimindedir ve bu da hastaların hastalıklarının kötüleştiğini algılama kapasitelerini azaltır ve kompleks KY tedavisine uyumlarını güçleştirir.

Palyatif bakımın temel amacı hastaların semptomlarının hafifletilmesidir. İleri evre KY'de semptomları azaltmak ve hastanın fiziksel kapasitesini artırmak için sol ventrikül dolum basınçlarını azaltmayı hedefleyen diüretik tedavi önemli rol oynar. Hastanın kuru ağırlığına ulaşmasına yardımcı olarak hem nefes darlığını azaltır hem de fiziksel kapasitesini artırarak yaşam kalitesini artırır.^[402] Hastanın kuru ağırlığını sağlayacak diüretik dozunu ayarlamak için hastanın sıvı hacim durumunun değerlendirilmesi tüm KY evrelerinde olduğu gibi son evrede de önemlidir. Hastalar ve yakınları devamlı kilo takibi yaparak hacim durumlarını belirlemeli ve buna göre diüretik miktarının ayarlanmasına yardımcı olmalıdır. Diyetde sodyum ve sıvı kısıtlamasının öneminin hastalara anlatılması hastalığın bu son evresinde daha fazla önem taşır ve semptomların hafifletilmesinde yardımcıdır.

Kanser hastalarından farklı olarak KY'nin son evresinde, kanıta dayalı ve hastalığın seyrini değiştiren tedavilerin kullanılmasına, sol ventrikül dolum basınçlarını azalttıkları ve kardiyak debiyi artırarak semptomların hafifletilmesine yardımcı oldukları için devam edilmelidir. Bu ilaçların başında ACEİ'ler gelir. KY'de fiziksel kapasiteyi artırdığı ve semptomları azalttığı gösterilmiştir.^[403] Bu ilaçların dozları hasta tolere edebilirse artırılarak kılavuzlarca hedeflenen dozlara çıkılmaya çalışılmalıdır. Beta blokerlerin (BB) KY'de semptom ve hayat kalitesine etkileri adrenerjik bloke edici özelliklerine göre değişmektedir. Küçük bir randomize çalışmada ileri evre KY'de kar-

vedilol ile semptomlarda önemli düzelme izlenmiştir.^[404] Yine çok merkezli randomize bir çalışmada karvedilol ile ileri evre KY hastalarının semptomlarında düzelme gösterilmiştir.^[405] İleri evre KY'de minero-lokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) NYHA sınıfında azalma sağlarken hastaların %41'inde semptomlarda düzelme ve %38'inde semptomlarda kötüleşmeye neden olmuştur.^[24] MRA'lar ile yapılan çalışmalarda spesifik semptomların değerlendirilmemiş olması nedeniyle bu ilaçların kullanımı özellikle semptomlar ve potasyum seviyeleri monitorize edilerek dikkatli yapılmalıdır. Kanıta dayalı optimal ilaç tedavisine rağmen nefes darlığı ve yorgunluğun devam ettiği hastalarda digoksin denenebilir.

Anjinası olan veya aşık volüm yükü olan hastalarda oral veya transdermal yama şeklinde nitratlar semptomların hafifletilmesinde ve fiziksel kapasitenin artırılmasında yardımcı olabilir. Opiyoidler, özellikle morfin, vasodilatasyon yaparak, beyin ve akciğerlerde opiyoid reseptörler üzerine etki ederek ve aynı zamanda anksiyolitik etkisi ile nefes darlığını azaltabilir. Nitekim, opiyoidlerin egzersiz kapasitesini artırdığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir.^[406] Yine opiyoidlerin endişeyi azaltıcı etkileri de mevcuttur. Morfin ve kodein, özellikle fazla kullanıldığında delirium yapıcı etkileri olduğu için KY'de aralıklı olarak kullanılması önerilmektedir. Ağrı kronik KY semptomları arasında sayılmaz fakat ileri evre KY hastalarında ağrı semptomları arasında önemli bir yer tutar. Eğer ağrı iskemik ise nitrat verilebilir. Diğer ağrılarda opiyoidler yine ilk tercihtir. Geçmeyen ağrılarda fentanil kullanılabilir fakat kanser dışı ağrılarda onayı yoktur. Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar ödem yapıcı etkileri nedeniyle kullanılmamalıdır.

Depresyon, KY'de semptomları daha fazla kötüleştiren, fiziksel kapasiteyi azaltan, tedaviye uyumu bozan ve hastane yatışlarını artıran bir durumdur.^[407] Özellikle KY'nin bu ileri evresinde depresyon daha fazla görülmektedir.^[408] Antidepresanlar ile depresyon kontrol altına alınabilirse semptomlarda azalma sağlanabilir. Hangi tip antidepresan kullanılması gerektiği konusunda çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Özellikle antidiüretik hormonu artırabildiği için ödem ve hiponatremi gelişimi açısından hastalar dikkatli monitorize edilmelidir. Trisiklik antidepresan kullananlarda elektrokardiyografide QT mesafesi uzaması açısından dikkat olunmalıdır. Hastalığın bu son evresinde endişe hali de giderek artan

bir durumdur. KY eğitimi ve hastaların tedaviye katılımları sağlanarak hastalığın kontrolünü ellerine almalarına imkan vererek bu endişe halinin azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir.^[409] Benzodiazepinler de dönem dönem kullanılarak endişenin azaltılması ve uykusuzluğun giderilmesinde kullanılabilir.

Egzersiz KY'de endüransı ve hayat kalitesini artırdığı gösterilmiştir. Yapabilenlere aerobik egzersiz ve düşük ağırlıklarla direnç egzersizleri önerilmelidir. Hastalığın bu evresinde çoğu hasta aktif egzersiz yapamaz. Bu hastalarda da inspiratuvar solunum kaslarının ve uyluk kaslarının pasif egzersizi ile hem dispne hem de egzersiz kapasitesinin iyileştirildiği gösterilmiştir.^[410,411] İleri evre KY'de anoreksi, malnutrisyon ve kaşeksi sık karşılaşılan bir durumdur. Bu hastalarda da yüksek enerjili besin ilaveleri yanında iştah artırıcılar verilebilir.

Kalp yetersizliğinde aralıklı, nokturnal veya devamlı oksijen desteği de nefes darlığını azaltabilir. KY'de uyku bozuklukları ile ilgili solunum problemlerinin varlığı açısından hastalar taranmalıdır.^[412] Devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisinin KY hastalarında tıkalı uyku apnesi varlığında semptomları azalttığı ve hayat kalitesini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur.^[413] Ancak ağırlıklı olarak santral uyku apnesi olan hastalarda yapılan SERVE-HF çalışmasında; düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında, medikal tedaviye eklenen servoventilasyon tedavisinin santral uyku apne sıklığını azaltmasına rağmen kardiyovasküler ölüm riskini %34 artırdığı, KY semptom ve hayat kalitesine de etkisi olmadığı gözlenmiştir.^[414]

İleri evre KY hastalarında aralıklı olarak hastane de veya evde intravenöz inotropik tedavi uygulanması semptomları azaltıp hayat kalitesini artırabilir. Fakat bu tedavinin mortaliteyi ve aritmiyi artırdığı hasta ve hasta yakınlarına anlatılmalıdır. İnotrop bağımlı olan fakat mekanik dolaşım desteği veya transplantasyon aday olmayan veya istemeyen hastalarda palyatif inotrop desteği evde verilerek hastanın hastane bağımlılığı ortadan kaldırılabilir. Evde devamlı inotrop desteği alan hastalarda yapılan bir çalışmada ortalama hayatta kalım 3.4 ay olmasına rağmen ölümler evde gerçekleşmiş ve hastane yatış süreleri %70 azalmıştır.^[415] Hasta ve yakınlarına evde inotrop tedavinin hastaneden çıkabilmek için palyatif bir yöntem olarak kullanıldığı ve sağkalım üzerine bir etkisi olmadığı iyice anlatılmalıdır. Ev içinde bu tedavide rol oynayacak

insanlara bu konuda ayrıntılı eğitim verilmelidir.

Hafif ve orta KY hastalarında ICD ‘nin mortaliteyi azalttığına yönelik kanıtlar varken, ileri evre KY’de bu yönde kanıt azdır.^[40] ICD, NYHA sınıf IV hastalarda eğer CRT-D endikasyonu yoksa takılmamalıdır.^[416] Daha önce ICD takılan hastalarda hastalığın ilerlemesiyle ortaya çıkabilecek tekrarlayan şoklar nedeni ile hastanın hayat kalitesini bozma ihtimali hastaya anlatılarak ICD deaktivasyonu tartışılmalıdır. İleri evre KY hastalarında kardiyak resenkronizasyon tedavisi semptomları ve hayat kalitesini iyileştirebilir.^[417] Yine seçilmiş hastalarda sol ventrikül destek cihazları da hayat kalitesinin iyileştirilmesine ve egzersiz kapasitesinin artırılmasına katkıda bulunabilir.^[281] Bu girişimin de kendine ait zorlukları olması nedeni ile hasta ve hasta yakınlarına bu zorlukların anlatılması ve söz konusu kompleks girişim tedavilerine karar verirken hasta ve yakınları ile birlikte hareket edilmesi palyatif bakımın bir parçası olarak düşünülmelidir.

15.2 Palyatif skorlama

Kalp yetersizliğinde, semptomlar ve hayat kalitesi zaman içerisinde değişebilir. Düzenli aralıklarla durum değerlendirmesi yapılması gerekmektedir. 2016 Avrupa KY kılavuzunda, son dönem KY hastalarının semptom ve ihtiyaçlarını objektif bir şekilde değerlendirmek ve performans durumlarını daha net ortaya koyabilmek için 3 farklı palyatif skorlama sistemi önerilmektedir.^[418] Palliative Care Outcome (POS) ölçeği, Karnofsky Performance Status (KPS) ölçeği ve Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Palliative Care (FACIT-Pal) ölçeğidir. Bu skorlama sistemleri son dönem hastalıklarda bakım veya tedaviler sonucunda zaman içinde değişebilen hastanın son durumunun değerlendirmesine olanak sağlar. Hastanın değişen ihtiyaçlarını belirler ve palyatif bakımın kalitesini artırarak hayat kalitesini en iyi şekilde artırmayı hedefler.

Palliative Care Outcome (POS) ölçeği 1999’da geliştirilmiştir ve ileri evre kanser hastaları için dizayn edilmiştir.^[419] Hastanın semptom ve psikolojisini, hasta ve yakınlarının palyatif bakım veren sağlık çalışanlarıyla iletişimini ve pratik destek ihtiyacını ölçer. KPS ölçeği de kanser hastaları için 1946 yılında geliştirilmiştir, özellikle hastaların performans durumunu ortaya koyarak konservatif tedavi veya konservatif olmayan tedavi tercihi yapılmasını sağlar. Aynı zamanda palyatif tedavi gerekip gerekmediği konusunda bilgi verir. İleri evre KY hastalarında KPS’nin NYHA

sınıflaması ile karşılaştırıldığı bir çalışmada KPS’nin NYHA ile ilişkili olduğu ve ileri evre KY hastalarında palyatif bakım ihtiyacının bu iki değerlendirme yöntemi birlikte kullanıldığında daha doğru belirlenebileceğini ortaya konulmuştur.^[420] NYHA sınıf IV olan bir hastada KPS skoru 60’ın altında ise palyatif bakım ihtiyacı olduğuna işaret eder. FACIT-pal’da son dönem hastaların hayat kalitesini değerlendirmek için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. Hastanın psikolojisini, ailesi ve arkadaşları ile ilişkisini, semptomlarını, hastalıkla ilgili bilgisini ve hastalığı hakkında tartışabilme ve karar verme yetisini ölçmeye çalışır.^[421]

15.3 Hasta ve hasta yakınları ile iletişim

Kalp yetersizliği bakımının tüm evrelerinde hasta ve hasta yakınlarının eğitimi, psikolojik ve sosyal desteği önemli bir yer tutar. KY eğitimleri sırasında hastalığın kötüleştiğini gösteren işaretlerin anlatılması, bu durumda ne yapmaları gerektiğinin açık şekilde öğretilmesi, hasta ve hasta yakınlarının hastalık ile mücadelede kontrolü ele almalarını ve rahatlamalarını sağlayacaktır. KY yönetiminde en önemli amaç tüm evrelerde ölümün engellenmeye çalışılmasıdır. KY’nin her evresinde ani ölüm veya kısa zaman içinde KY kötüleşmesine bağlı ölüm görülebilir. Bu nedenle, ölüm olasılığının açık bir şekilde KY’nin erken evrelerinde anlatılmaya başlanması gerekmektedir. Bu uyarı hasta ve hasta yakınlarının KY’yi ciddiye almalarını sağlar. Böylece diyeti, medikal ve cihaz tedavisini daha iyi kabullenmelerine neden olur ve özellikle hasta yakınlarının bu sona hazırlanmasına yardımcı olur. Prognoz ile ilgili konuşmalar dürüst olmalıdır ve belirsizliğin altı çizilmelidir. Son dönemde, tedavilerin faydasının düşük olduğu ve ileri KY tedavilerinin yüzcüldürücü olmayabileceği iyi bir şekilde anlatıldıktan sonra hasta ve yakınları yaşam sonu bakım hakkında bilgilendirilmelidir. İletişim ilk önce hasta ve yakınının anlatılanları ne kadar kavradığının test edildiği bir sorgulama ile başlamalı ve duygu durumu devamlı test edilerek bilgiler tüm açıklığıyla verilmelidir. Konuşmanın sonunda hastaya ne anladığı sorulmalı ve soru sorması için fırsat verilmelidir. Onkoloji doktorlarına hasta ve hasta yakınlarına kötü haber verilmesi ve hayatın sonlanması ile ilgili iletişim eğitimleri devamlı şekilde verilmektedir. KY’de palyatif ve yaşam sonu bakımda görev alacak tüm sağlık profesyonellerine de bu model eşliğinde eğitimler verilmelidir.^[422] Kötü haber veren sağlık çalışanının empati kurması ve üzgün olduğunu gösteren cümleler sarfetmesi önemlidir. Bazı hastalar prognoz-

ları ile ilgili bilgi almak istemeyebilir, önceden hasta sorgulanarak hangi bilgilerin verilmesini istediği anlaşılmaya çalışılmalıdır.

15.4 Yaşam sonu bakım

‘Yaşam sonu’ KY hastalarında kliniğe ve semptomlara bakılarak kolay karar verilebilecek bir olgu değildir. NYHA sınıf III veya IV hastalarla yapılan bir toplum çalışmasında semptom prevelansı 1–2 yıl içinde ölecek hastaları ölmeyecek olanlardan ayırmada üstün bulunmamıştır.^[423] Yine ileri evre KY hastaları ile yapılan bir ankette doktorların sadece %16’sı hastanın 6 ay içerisinde mortal seyredeceğini doğru tahmin edebildiğini göstermiştir.^[424] Bazı risk modelleri kullanılarak hastaların prognozu ve 6–12 aylık mortalite riski belirlenebilir. Bu risk modellerinden bir tanesi EFFECT (the Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment) modelidir. Bu modele göre skoru <60 olanlarda 1 yıllık mortalite <%8 iken, skoru 120–150 arasında olanların mortalitesi %59’dur ve ICD takılması için aday değildir, skoru >150 olanlar ise yaşam sonu bakım için adaydır.^[425] Bu risk modellerinin de kendilerine ait kısıtlılıkları mevcuttur. Bu kısıtlılıklardan dolayı palyatif bakım KY’de erken evrelerde verilmeye başlanmalı ve yine erken evrelerde hastalara KY’nin hayatta kalımı kısıtlayıcı bir hastalık olduğu bilgisi verilmeye başlanmalıdır.

Yaşam sonu döneme gelindiğinde diyet ve tedavi tekrardan gözden geçirilmeli ve hastanın semptomlarının hafifletilmesinde işe yaramayan ve hayat kalitesini bozan diyet ve tedavilere son verilmelidir. Nörohormonal ve sempatik sinir sistemini bloke edici tedaviler semptomları iyileştirmeye katkıda bulunduğu için kan basıncı izin verdiği ve hasta tolere edebildiği sürece devam edilmeye çalışılmalıdır. Eğer bu tedaviler hastanın hayat kalitesini bozuyorsa (hipotansiyon, maliyet veya polifarmasi nedeniyle) son dönemde bu tedaviler kesilebilir. Fakat bu öneri ile ilgili bilimsel bir kanıt yoktur. Bu dönemde psikososyal destek hem hastaya hem de yakınlarına daha fazla verilmelidir.

Son dönem KY’de ölüm riski yüksek olduğu için kalp durduğunda doğal ölüme izin verilmesi veya resusitasyon yapıp yapılmaması konusunda hasta ve hasta yakınları ile önceden mutlaka tartışma yapılmalıdır. Bu konuşma ‘tüm hasta ve yakınlarının acil bir durumda ne yapmaları gerektiği ile ilgili bir planları olmalı’ denilerek normalleştirilmeye çalışılabilir. Resusitasyonun yapıp yapılmaması ülkelerin sağlık po-

litikalarına da bağlıdır. Doktorların ICD deaktivasyonu kararı vermesi de zordur, özellikle son zamanlarda 5 veya daha fazla şok alan hastalarda hayat kalitesinin iyice bozulduğu gösterilmiştir.^[426] Hayat kalitesi tekrarlayan şoklarla bozulan ve yine tüm müdahalelere rağmen semptom ve hayat kalitesi düzelmeyen, kısıtlı bir zamanı kalmış olan son evre KY hastalarında hasta ve yakınları ile tartışılarak onların tercihleri doğrultusunda doğal ölüme izin vermek için ICD deaktivasyonu düşünülebilir. Defibrilatör takan merkezlerin deaktivasyon için daha önceden belirlenmiş bir protokolü olması gerekmektedir. Hastanın durumu, prognozu ve tercihi zaman içerisinde değişebileceği için hem ICD deaktivasyonu hem de resusitasyon kararı ara ara tekrar gözden geçirilmelidir.

Bu dönemde en zor verilecek kararlardan bir tanesi de yaşam sonu bakımının hastane dışında (evde veya bakımevinde) verilmesi ile ilgilidir. Buna karar verirken ülkelerin sağlık politikaları, sigorta sistemi ve hastanın ekonomik gücü etkili olmaktadır. Semptomları azaltmaya yarayan oral ilaçların birçoğu evde veya bakımevlerinde verilebilir fakat çok az bakımevinde veya evde intravenöz diuretik veya inotropik tedavi imkanı sağlanabilmektedir. Yapılan bir çalışma bu hastaların hastanede yatırıldıktan sonra bakımevine geçişlerinin az olduğunu ve bakımevine geçen ve hastanede kalanlar arasında fark bulunmadığını, sadece invazif girişimlerin hastanede daha fazla yapıldığını göstermiştir.^[427] Bu karar hasta ve hasta yakınları ile onların da tercihleri ve imkanları gözönünde tutularak ve tartışılarak verilmelidir. Hayatta kalımı iyice kısılmış bir hasta son dönemlerini evde geçirmek isteyebilir. Gerek evde gerekse bakımevlerinde bu hastalar ile ilgilenecek hasta yakınlarının veya hemşirelerin KY konusunda eğitilmeleri çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of “Stage D” heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J* 2008;155:339–47.
2. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–17.
3. Lee LM, Karon JM, Selik R, Neal JJ, Fleming PL. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984–1997. *JAMA* 2001;285:1308–15.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/

- AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–239.
5. Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, Heidenreich PA, Jaenicke C, Stough WG, et al.; Quality of Care Committee, Heart Failure Society of America. End-of-life care in patients with heart failure. *J Card Fail* 2014;20:121–34.
 6. Björk JB, Alton KK, Georgiopoulou VV, Butler J, Kalogeropoulos AP. Defining Advanced Heart Failure: A Systematic Review of Criteria Used in Clinical Trials. *J Card Fail* 2016;22:569–77.
 7. Udelson JE, Stevenson LW. The Future of Heart Failure Diagnosis, Therapy, and Management. *Circulation* 2016;133:2671–86.
 8. Chyu J, Fonarow GC, Tseng CH, Horwich TB. Four-variable risk model in men and women with heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7:88–95.
 9. Thibodeau JT1, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PP, Markham DW, Drazner MH. IIIB or not IIIB: a previously unanswered question. *J Card Fail* 2012;18:367–72.
 10. Yılmaz MB, Akar AR, Ekmekçi A, Nalbantgil S, Sade LE, Eren M, et al. Future of advanced heart failure and mechanical support devices: A Cardiology-Cardiovascular Surgery Consensus Report. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:175–88.
 11. Fishbein DP, Hellkamp AS, Mark DB, Walsh MN, Poole JE, Anderson J, et al.; SCD-HeFT Investigators. Use of the 6-min walk distance to identify variations in treatment benefits from implantable cardioverter-defibrillator and amiodarone: results from the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2560–8.
 12. Lin AH, Chin JC, Sicignano NM, Evans AM. Repeat Hospitalizations Predict Mortality in Patients With Heart Failure. *Mil Med* 2017;182:e1932–e1937.
 13. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9:684–94.
 14. Russell SD, Miller LW, Pagani FD. Advanced heart failure: a call to action. *Congest Heart Fail* 2008;14:316–21.
 15. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al.; Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2015;21:519–34.
 16. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535–41.
 17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
 18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1476–1488.
 19. Çavuşoğlu Y, Altay H, Ekmekçi A, Eren M, Küçüköğlu MS, Nalbantgil S, et al. Practical approaches for the treatment of chronic heart failure: Frequently asked questions, overlooked points and controversial issues in current clinical practice. *Anatol J Cardiol* 2015;15 Suppl 2:1–60.
 20. Yancy CW, Januzzi JL Jr., Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:201–230.
 21. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
 22. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8.
 23. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Dei Cas Let al.; COMET investigators. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail* 2007;9:901–9.
 24. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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;341:709–17.
 25. Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, et al.; RALES Investigators. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2082–9.
 26. Borer JS, Böhm M, Ford I, Robertson M, Komajda M, Tavazzi L, et al.; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). *Am J Cardiol* 2014;113:497–503.
 27. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
 28. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002744.
 29. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al.; Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Investigators. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1228–1234.
 30. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, et al.; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–57.
 31. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB, et al. Usefulness of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103:1113–9.
 32. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–33.
 33. Georghiadis M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:551–9.

34. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, 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;297:1319–31.
35. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al.; SECRET of CHF Investigators, Coordinators, and Committee Members. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1409–1419.
36. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1399–1406.
37. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, Filippatos G, Paraskevaidis I, Panou F, et al. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart* 2006;92:1768–72.
38. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail* 2014;16:898–906.
39. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–40.
40. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert J, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–83.
41. Zareba W, Piotrowicz K, McNitt S, Moss AJ; MADIT II Investigators. Implantable cardioverter-defibrillator efficacy in patients with heart failure and left ventricular dysfunction (from the MADIT II population). *Am J Cardiol* 2005;95:1487–91.
42. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–37.
43. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al.; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–8.
44. Friedman DJ, Al-Khatib SM, Zeitler EP, Han J, Bardy GH, Poole JE, et al. New York Heart Association class and the survival benefit from primary prevention implantable cardioverter defibrillators: A pooled analysis of 4 randomized controlled trials. *Am Heart J* 2017;191:21–29.
45. Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453–8.
46. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al.; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non-sustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707–12.
47. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–30.
48. Al-Khatib SM, Fonarow GC, Joglar JA, Inoue LYT, Mark DB, Lee KL, et al. Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017;2:685–688.
49. Stavrakis S, Asad Z, Reynolds D. Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:659–665.
50. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–867.
51. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace* 2009;11 Suppl 5:v10–14.
52. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy is important for all patients with congestive heart failure and ventricular dyssynchrony. *Circulation* 2006;114:2692–8.
53. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1974–9.
54. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al.; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–53.
55. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993–3001.
56. Linde C, Braunschweig F, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study (MUSTIC). *Am J Cardiol* 2003;91:1090–5.
57. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, et al.; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–80.
58. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–50.
59. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al.; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–49.
60. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928–32.
61. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with

- New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007;115:204–12.
62. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al.; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–38.
 63. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;370:1694–701.
 64. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al.; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–95.
 65. Tolosana JM, Mont L. Cardiac Resynchronization Therapy: How to Decrease Nonresponders. *Heart Fail Clin* 2017;13:233–240.
 66. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 2012;126:822–9.
 67. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, García-Bolao I, Fernández-Lozano I, Hernández-Madrid A, et al.; SCARS Investigators. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005;95:1436–40.
 68. Shanks M, Delgado V, Ng AC, Auger D, Mooyaart EA, Bertini M, et al. Clinical and echocardiographic predictors of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2011;161:552–7.
 69. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;8:1088–94.
 70. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR 3rd, Heidenreich PA, Seth M, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011;8:1469–75.
 71. Yin J, Hu H, Wang Y, Xue M, Li X, Cheng W, et al. Effects of atrioventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2014;37:707–15.
 72. Lakkireddy D, Di Biase L, Ryschon K, Biria M, Swarup V, Reddy YM, et al. Radiofrequency ablation of premature ventricular ectopy improves the efficacy of cardiac resynchronization therapy in nonresponders. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1531–9.
 73. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–16.
 74. Thébault C, Donal E, Meunier C, Gervais R, Gerritse B, Gold MR, et al.; REVERSE study group. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2662–71.
 75. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123:1159–66.
 76. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281–329.
 77. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al.; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368:1585–93.
 78. Sharma PS, Ellenbogen KA, Trohman RG. Permanent His Bundle Pacing: The Past, Present, and Future. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:458–465.
 79. Tang WH, Yeo PS. Epidemiology of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin* 2010;6:271–8.
 80. Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP. Iron Deficiency in Heart Failure: Looking Beyond Anaemia. *Heart Lung Circ* 2016;25:209–16.
 81. Çavuşoğlu Y, Altay H, Çetiner M, Güvenç TS, Temizhan A, Ural D, et al. Iron deficiency and anemia in heart failure. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:1–38.
 82. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016;18:786–95.
 83. Khayat R, Small R, Rathman L, Krueger S, Gocke B, Clark L, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure: identifying and treating an important but often unrecognized comorbidity in heart failure patients. *J Card Fail* 2013;19:431–44.
 84. Naughton MT. Respiratory sleep disorders in patients with congestive heart failure. *J Thorac Dis* 2015;7:1298–310.
 85. Javaheri S, Javaheri S, Javaheri A. Sleep apnea, heart failure, and pulmonary hypertension. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:315–20.
 86. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. The effects of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on cardiovascular system. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:41–5.
 87. Costanzo MR, Khayat R, Ponikowski P, Augostini R, Stellbrink C, Mianulli M, et al. Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:72–84.
 88. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Heart failure and sleep apnea. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2010;38:135–43.
 89. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al.; Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008;4:157–71.
 90. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:841–858.
 91. Arzi M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al.; CANPAP Investigators. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007;115:3173–80.
 92. Işık S, Delibaşı T, Berker D, Aydın Y, Güler S. Management of diabetes in cardiac diseases. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9:238–47.
 93. Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev* 2017;3:52–55.
 94. Kasznicki J, Drzewoski J. Heart failure in the diabetic population - pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Med Sci* 2014;10:546–56.
 95. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
 96. Elder DH, Singh JS, Levin D, Donnelly LA, Choy AM, George J, et al. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:94–102.
 97. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S,

- et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
98. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al.; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125–35.
 99. Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;181:239–44.
 100. Altuntas Y. Kalp yetersizlikli hastada diyabetes mellitus ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2008;1:165–76.
 101. Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment. *Arq Bras Cardiol* 2017;108:74–80.
 102. Temizhan A. Kalp Yetersizliğinde Özel Durumlar: Kalp Yetersizliğinde Kafeleksi Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2008;1:137–42.
 103. Strassburg S, Anker SD. Metabolic and immunologic derangements in cardiac cachexia: where to from here? *Heart Fail Rev* 2006;11:57–64.
 104. Collamati A, Marzetti E, Calvani R, Tosato M, D'Angelo E, Sisto AN, et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:615–24.
 105. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013;34:512–9.
 106. von Haehling S. The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia. *Proc Nutr Soc* 2015;74:367–77.
 107. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:305–12.
 108. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:670–5.
 109. Güder G, Brenner S, Störk S, Hoes A, Rutten FH. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1273–82.
 110. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax* 2012;67:977–84.
 111. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2126–32.
 112. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–75.
 113. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:650–656.
 114. Bae S, Saggarr R, Bolster MB, Chung L, Csuka ME, Derk C, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1335–42.
 115. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117:1436–48.
 116. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–31.
 117. Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De Marco T; ESCAPE Investigators. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J* 2009;157:1026–34.
 118. Patel ND, Weiss ES, Schaffer J, Ullrich SL, Rivard DC, Shah AS, et al. Right heart dysfunction after left ventricular assist device implantation: a comparison of the pulsatile HeartMate I and axial-flow HeartMate II devices. *Ann Thorac Surg* 2008;86:832–40.
 119. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, et al. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:195–200.
 120. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH, Gottlieb SS, Hare JM, Slawsky MT, et al. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:2922–7.
 121. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, Pacher R, Schulze MR, Muntwyler J, et al. Acute hemodynamic and neurohumoral effects of selective ET(A) receptor blockade in patients with congestive heart failure. ET 003 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1745–52.
 122. Porter TR, Taylor DO, Cysan A, Fields J, Bagley CW, Pandian NG, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1418–24.
 123. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005;11:12–20.
 124. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;85:195–7.
 125. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiade M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44–54.
 126. Anand I, McMurray J, Cohn JN, Konstam MA, Natter T, Quiza K, et al.; EARTH investigators. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:347–54.
 127. Lüscher TF, Enseleit F, Pacher R, Mitrovic V, Schulze MR, Willenbrock R, et al.; Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation* 2002;106:2666–72.
 128. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al.; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–40.
 129. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P,

- Kim NH, et al.; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
130. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, et al.; Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial (LEPHT) Study Group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013;128:502–11.
 131. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:442–51.
 132. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555–62.
 133. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2136–44.
 134. Cooper TJ, Guazzi M, Al-Mohammad A, Amir O, Bengal T, Cleland JG, et al. Sildenafil in Heart failure (SiHF). An investigator-initiated multinational randomized controlled clinical trial: rationale and design. *Eur J Heart Fail* 2013;15:119–22.
 135. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest* 2014;146:1274–1285.
 136. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al.; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–77.
 137. Frantz RP. Hemodynamic monitoring in pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:173–8.
 138. Ohlsson A, Kubo SH, Steinhaus D, Connelly DT, Adler S, Bitkover C, et al. Continuous ambulatory monitoring of absolute right ventricular pressure and mixed venous oxygen saturation in patients with heart failure using an implantable haemodynamic monitor: results of a 1 year multicentre feasibility study. *Eur Heart J* 2001;22:942–54.
 139. Magalski A, Adamson P, Gadler F, Böhm M, Steinhaus D, Reynolds D, et al. Continuous ambulatory right heart pressure measurements with an implantable hemodynamic monitor: a multicenter, 12-month follow-up study of patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2002;8:63–70.
 140. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al.; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1–23.
 141. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kjoller E, Køber L, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1146–50.
 142. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006;114:1883–91.
 143. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226–41.
 144. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2014;23:476–87.
 145. Taquini AC, Feroso JD, Aramendia P. Behavior of the right ventricle following acute constriction of the pulmonary artery. *Circ Res* 1960;8:315–8.
 146. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:236–43.
 147. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
 148. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135:794–804.
 149. Gupta S, Torres F, Bollineni S, Mohanka M, Kaza V. Left Ventricular Dysfunction After Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension. *Transplant Proc* 2015;47:2732–6.
 150. Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, Sulica R, Poon M, O'Donnell TP, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:731–5.
 151. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D22–33.
 152. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127–32.
 153. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, Houston-Harris T, Hemnes AR, Champion HC, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1364–9.
 154. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gombert-Maitland M. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;117:2475–83.
 155. Kurzyna M, Zyfkowska J, Fijałkowska A, Florkczyk M, Wieteska M, Kacprzak A, et al. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiologia* 2008;66:1033–9.
 156. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal L, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.e14.
 157. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:41–51.
 158. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:228–35.
 159. Machuca TN, de Perrot M. Mechanical Support for the Failing Right

- Ventricle in Patients With Precapillary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2015;132:526–36.
160. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al. Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure. *Circulation* 2017;136:314–26.
 161. Gustafsson F, Guarracino F, Schwinger RHG. The inodilator levosimendan as a treatment for acute heart failure in various settings. *Eur Heart J Suppl* 2017;19:C2–C7.
 162. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977–83.
 163. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:779–84.
 164. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:547–60.
 165. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:100–5.
 166. Kapur NK, Paruchuri V, Jagannathan A, Steinberg D, Chakrabarti AK, Pinto D, et al. Mechanical circulatory support for right ventricular failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:127–34.
 167. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK6, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervención; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:e7–e26.
 168. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:245–8.
 169. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008;101:1016–22.
 170. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–96.
 171. Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, Haerting J, Pietzner D, Seyfarth M, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD007398.
 172. Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, Sormani P, Varrenti M, Raineri C, et al. Survival and Left Ventricular Function Changes in Fulminant Versus Nonfulminant Acute Myocarditis. *Circulation* 2017;136:529–45.
 173. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572–80.
 174. Ekmekçi A, Keskin M, Güvenç TS, Uluganyan M, Karaca G, Hayıroğlu Mİ, et al. Usefulness of the thrombolysis in myocardial infarction risk index in acute heart failure: a pilot study. *Am J Emerg Med* 2016;34:2351–5.
 175. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117–26.
 176. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9:684–94.
 177. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599–608.
 178. Peacock WF, Cannon CM, Singer AJ, Hiestand BC. Considerations for initial therapy in the treatment of acute heart failure. *Crit Care* 2015;19:399.
 179. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544–58.
 180. Sepehrvand N, Ezekowitz JA. Oxygen Therapy in Patients With Acute Heart Failure: Friend or Foe? *JACC Heart Fail* 2016;4:783–90.
 181. Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest* 2001;120:467–73.
 182. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;96:533–8.
 183. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:353–7.
 184. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005;294:3124–30.
 185. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;359:142–51.
 186. Kuo Kuo DC, Peacock WF. Diagnosing and managing acute heart failure in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med* 2015; 2: 141–9.
 187. American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, December 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283–91.
 188. Horton CF, Collins SP. The role of the emergency department in the patient with acute heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:365.
 189. Collins SP, Storrow AB, Levy PD, Albert N, Butler J, Ezekowitz JA, et al. Early management of patients with acute heart failure: state of the art and future directions—a consensus document from the SAEM/HFSA acute heart failure working group. *Acad Emerg Med* 2015;22:94–112.
 190. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail* 2011;4:669–75.
 191. Pöss J, Link A, Böhm M. Pharmacological treatment of acute heart failure: current treatment and new targets. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:99–508.
 192. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32–43.
 193. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a ran-

- domized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531–40.
194. Cosín J, Díez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:507–13.
 195. DiNicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol* 2012;8:707–28.
 196. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797–805.
 197. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J* 2003;145:459–66.
 198. ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:184–92.
 199. Katz AM. Potential deleterious effects of inotropic agents in the therapy of chronic heart failure. *Circulation* 1986;73:III184–90.
 200. Nagy L, Pollesello P, Papp Z. Inotropes and inodilators for acute heart failure: sarcomere active drugs in focus. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:199–208.
 201. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76–84.
 202. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725–36.
 203. Eren M, Zoghi M, Tuncer M, Çavuşoğlu Y, Demirbağ R, Şahin M, et al; TAKTİK Investigators. Turkish registry for diagnosis and treatment of acute heart failure: TAKTİK study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:637–646.
 204. Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980;69:262–6.
 205. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999;138:78–86.
 206. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, Starling RC, Filippatos G, Wolski K, et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int J Cardiol* 2014;172:115–21.
 207. Wakita Y. Inotropic, chronotropic, and arrhythmogenic effects of dopamine on the isolated working heart of rabbit. *J Physiol Sci* 2007;57:147–57.
 208. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2012;40:725–30.
 209. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779–89.
 210. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al; OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997–1003.
 211. Robertson IM, Sun YB, Li MX, Sykes BD. A structural and functional perspective into the mechanism of Ca²⁺-sensitizers that target the cardiac troponin complex. *J Mol Cell Cardiol* 2010;49:1031–41.
 212. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenperä M, Leppikangas H, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* 2012;159:82–7.
 214. Pözl G, Altenberger J, Baholli L, Beltrán P, Borbély A, Comin-Colet J, et al. Repetitive use of levosimendan in advanced heart failure: need for stronger evidence in a field in dire need of a useful therapy. *Int J Cardiol* 2017;243:389–95.
 215. Theiss HD, Grabmaier U, Kreissl N, Hagl C, Steinbeck G, Sodian R, et al. Preconditioning with levosimendan before implantation of left ventricular assist devices. *Artif Organs* 2014;38:231–4.
 216. Schwartz A, Whitmer K, Grupp G, Grupp I, Adams RJ, Lee SW. Mechanism of action of digitalis: is the Na,K-ATPase the pharmacological receptor? *Ann N Y Acad Sci* 1982;402:253–71.
 217. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegar-BM, et al. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34:1481–8.
 218. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34:1489–97.
 219. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Giamouzis G, Agha SA, Rashad MA, Waheed S, et al. Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy. *Circ Heart Fail* 2009;2:90–7.
 220. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:190–9.
 221. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al; B-CONVINCED Investigators. B-CONVINCED: Beta-blocker Continuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009;3:2186–92.
 222. Plácido R, Mebazaa A. Update: Acute Heart Failure (VII): Nonpharmacological Management of Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:794–802.
 223. Teuteberg JJ, Chou JC. Mechanical circulatory devices in acute heart failure. *Crit Care Clin* 2014;30:585–606.
 224. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287–96.
 225. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638–45.
 226. de Souza CF, de Souza Brito F, De Lima VC, De Camargo Carvalho AC. Percutaneous mechanical assistance for the failing heart. *J Interv Cardiol* 2010;23:195–202.
 227. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JP, Dixon S, Massaro J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012;126:1717–27.
 228. Friedman PA, Munger TM, Torres N, Rihal C. Percutaneous endocardial and epicardial ablation of hypotensive ventricular tachycardia with percutaneous left ventricular assist in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:106–9.

229. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW; TandemHeart Investigators Group. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J* 2006;152:469.e1–8.
230. Sims DB, Takayama H, Uriel N, Gillam LD, Naka Y, Jorde UP. Ventricular Assist Device–Associated Thrombus. *Circulation* 2011;124:e197–e198.
231. Garatti A, Russo C, Lanfranchi M, Colombo T, Bruschi G, Trunfio S, et al. Mechanical circulatory support for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: an experimental and clinical review. *ASAIO J* 2007;53:278–87.
232. Haj-Yahia S, Birks EJ, Amrani M, Petrou M, Bahrami T, Dreyfus G, et al. Bridging patients after salvage from bridge to decision directly to transplant by means of prolonged support with the CentriMag short-term centrifugal pump. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:227–30.
233. Holman WL, Kormos RL, Naftel DC, Miller MA, Pagani FD, Blume E, et al. Predictors of death and transplant in patients with a mechanical circulatory support device: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:44–50.
234. Makdisi G, Wang IW. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis* 2015;7:E166–76.
235. Ro SK, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Extracorporeal life support for cardiogenic shock: influence of concomitant intra-aortic balloon counterpulsation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:186–92.
236. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P; Extracorporeal Life Support Organization Task Force on Infections, Extracorporeal Membrane Oxygenation. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:277–81.
237. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al; PRAISE Investigators. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002;144:31–8.
238. Ravnan SL, Ravnan MC, Deedwania PC. Pharmacotherapy in congestive heart failure: diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2002;8:80–5.
239. Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29:367–72.
240. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017;377:1964–75.
241. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, Ohtaki Y, Kido H, Watanabe M. Anti-aldosterone effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991;205:145–50.
242. Harada K, Izawa H, Nishizawa T, Hirashiki A, Murase Y, Kobayashi M, et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53:468–73.
243. López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2028–35.
244. Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2006;92:1434–40.
245. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001;111:513–20.
246. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003;5:793–801.
247. Bowman BN, Nawarskas JJ, Anderson JR. Treating Diuretic Resistance: An Overview. *Cardiol Rev* 2016;24:256–60.
248. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *Card Fail* 2016;22:753–60.
249. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265–72.
250. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012;5:54–62.
251. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1527–34.
252. Sica DA. Metolazone and its role in edema management. *Congest Heart Fail* 2003;9:100–5.
253. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994;71:146–50.
254. Verbrugge FH, Dupont M, Bertrand PB, Nijst P, Penders J, Dens J, et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol* 2015;70:265–73.
255. Liszkowski M, Nohria A. Rubbing salt into wounds: hypertonic saline to assist with volume removal in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7:134–9.
256. Mazzoni MC, Borgström P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 1988;255:H629–37.
257. Hollenberg NK, Schulman G. Renal perfusion and function in sodium retaining states. In: Seldin DW, Giebisch GH, editors. *New York: Raven Press*; 1985. p. 1119–36.
258. Parrinello G, Paterna S, Di Pasquale P, Torres D, Mezzero M, Cardillo M, et al. Changes in estimating echocardiography pulmonary capillary wedge pressure after hypersaline plus furosemide versus furosemide alone in decompensated heart failure. *J Card Fail* 2011;17:331–9.
259. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Fornaciari E, Di Gaudio F, Fasullo S, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1997–2003.
260. Gandhi S, Mosleh W, Myers RB. Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;173:139–45.
261. De Pasquale CG, Dunne JS, Minson RB, Arnold LF. Hypotension is associated with diuretic resistance in severe chronic heart failure, independent of renal function. *Eur J Heart Fail* 2005;7:888–91.
262. Ungar A, Fumagalli S, Marini M, Di Serio C, Tarantini F, Boncinelli L, et al. Renal, but not systemic, hemodynamic effects of dopamine are influenced by the severity of congestive heart failure. *Crit Care Med* 2004;32:1125–9.
263. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, Karayannis G, Nastas J, Parisi

- C, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail* 2010;16:922–30.
264. Elkayam U, Ng TM, Hatamizadeh P, Janmohamed M, Mehra A. Renal Vasodilatory Action of Dopamine in Patients With Heart Failure: Magnitude of Effect and Site of Action. *Circulation* 2008;117:200–5.
 265. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol* 2017;33:1342–433.
 266. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2043–6.
 267. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al; UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675–83.
 268. Núñez J, González M, Miñana G, García-Ramón R, Sanchis J, Bodí V, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:540–8.
 269. Koch M, Haastert B, Kohnle M, Rump LC, Kelm M, Trapp R, et al. Peritoneal dialysis relieves clinical symptoms and is well tolerated in patients with refractory heart failure and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail* 2012;14:530–9.
 270. Takane H, Nakamoto H, Arima H, Shoda J, Moriwaki K, Ikeda N, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis is effective for patients with severe congestive heart failure. *Adv Perit Dial* 2006;22:141–6.
 271. Sheppard R, Panyon J, Pohwani AL, Kapoor A, Macgowan G, McNamara D, et al. Intermittent outpatient ultrafiltration for the treatment of severe refractory congestive heart failure. *J Card Fail* 2004;10:380–3.
 272. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A, et al; Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1963–71.
 273. Schrier RW. Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2028–31.
 274. De Vecchis R, Noutsias M, Ariano C, Cesaro A, Cioppa C, Giasi A, et al. Does Accidental Overcorrection of Symptomatic Hyponatremia in Chronic Heart Failure Require Specific Therapeutic Adjustments for Preventing Central Pontine Myelinolysis? *J Clin Med Res* 2017;9:266–72.
 275. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA 3rd, Chiong JR, et al. Current Management of Hyponatremia in Acute Heart Failure: A Report From the Hyponatremia Registry for Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc* 2017;6. pii: e005261.
 276. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiade M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, et al; Everest Investigators. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail* 2013;19:390–7.
 277. Vishram-Nielsen JK, Gustafsson F. Vasopressin and Vasopressin Antagonists in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:307–328.
 278. McMurray JJ. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J* 2015;36:3467–70.
 279. Udelson JE, Stevenson LW. The Future of Heart Failure Diagnosis, Therapy, and Management. *Circulation* 2016;133:2671–86.
 280. Mancini D, Colombo PC. Left Ventricular Assist Devices: A Rapidly Evolving Alternative to Transplant. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2542–55.
 281. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–43.
 282. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1495–504.
 283. Nair PK, Kormos RL, Teuteberg JJ, Mathier MA, Bermudez CA, Toyoda Y, et al. Pulsatile left ventricular assist device support as a bridge to decision in patients with end-stage heart failure complicated by pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:201–8.
 284. Ozturk P, Engin AY, Nalbantgil S, Oguz E, Ayik F, Engin C, et al. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow blood pumps on reducing pulmonary artery pressure in patients with fixed pulmonary hypertension. *Artif Organs* 2013;37:763–7.
 285. Atluri P, Fairman AS, MacArthur JW, Goldstone AB, Cohen JE, Howard JL, et al. Continuous flow left ventricular assist device implant significantly improves pulmonary hypertension, right ventricular contractility, and tricuspid valve competence. *J Card Surg* 2013;28:770–5.
 286. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervención; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:e7–26.
 287. Kalogeropoulos AP, Kelkar A, Weinberger JF, Morris AA, Georgiopoulou VV, Markham DW, et al. Validation of clinical scores for right ventricular failure prediction after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1595–603.
 288. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1316–24.
 289. Soliman OII, Akin S, Muslem R, Boersma E, Manintveld OC, Krabatsch T, et al; EUROMACS Investigators. Derivation and Validation of a Novel Right-Sided Heart Failure Model After Implantation of Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices: The EUROMACS (European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support) Right-Sided Heart Failure Risk Score. *Circulation* 2018;137:891–906.
 290. Yost GL, Coyle L, Bhat G, Tatoes AJ. Model for end-stage liver disease predicts right ventricular failure in patients with left ventricular assist devices. *J Artif Organs* 2016;19:21–8.
 291. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, et al. Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1072–8.
 292. Kirklin JK, Cantor R, Mohacs P, Gummert J, De By T, Hannan MM, et al. First Annual IMACS Report: A global International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:407–12.
 293. Flint KM, Matlock DD, Lindenfeld J, Allen LA. Frailty and the selection of patients for destination therapy left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 2012;5:286–93.
 294. Patel CB, Cowger JA, Zuckermann A. A contemporary review of mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:667–74.
 295. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatoes AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, et al;

- HeartMate II Clinical Investigators. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1751–7.
296. Baldwin JT, Mann DL. NHLBI's program for VAD therapy for moderately advanced heart failure: the REVIVE-IT pilot trial. *J Card Fail* 2010;16:855–8.
 297. Pagani FD, Aaronson KD, Kormos R, Mann DL, Spino C, Jeffries N, et al. The NHLBI REVIVE-IT study: Understanding its discontinuation in the context of current left ventricular assist device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1277–83.
 298. Estep JD, Starling RC, Horstmannshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: Results From the ROADMAP Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1747–61.
 299. Starling RC, Estep JD, Horstmannshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Heart Fail* 2017;5:518–27.
 300. Jacquet LM. The History of Research on Ventricular Assist Devices and Total Artificial Heart. In: Pichè M, editor. *Dawn and Evolution of Cardiac Procedures - Research Avenues in Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. Milano: Springer-Verlag; 2013. p. 295–303.
 301. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, Sollano JA, Williams DL, Tierney AR, et al. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. *Ann Thorac Surg* 1999;67:723–30.
 302. Slaughter MS, Sobieski MA 2nd, Tamez D, Horrell T, Graham J, Papas PS, et al. HeartWare miniature axial-flow ventricular assist device: design and initial feasibility test. *Tex Heart Inst J* 2009;36:12–6.
 303. Krabatsch T, Netuka I, Schmitto JD, Zimpfer D, Garbade J, Rao V, et al. Heartmate 3 fully magnetically levitated left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure -1 year results from the Ce mark trial. *J Cardiothorac Surg* 2017;12:23.
 304. Bhimaraj A, Uribe C, Suarez EE. Physiological impact of continuous flow on end-organ function: clinical implications in the current era of left ventricular assist devices. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2015;11:12–7.
 305. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R, Hobbs RE, Sapp S, et al. Effect of the implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation* 1995;92:II191–5.
 306. Mao H, Katz N, Kim JC, Day S, Ronco C. Implantable left ventricular assist devices and the kidney. *Blood Purif* 2014;37:57–66.
 307. Brisco MA, Kimmel SE, Coca SG, Putt ME, Jessup M, Tang WW, et al. Prevalence and prognostic importance of changes in renal function after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail* 2014;7:68–75.
 308. Lampert BC, Eckert C, Weaver S, Scanlon A, Lockard K, Allen C, et al. Blood pressure control in continuous flow left ventricular assist devices: efficacy and impact on adverse events. *Ann Thorac Surg* 2014;97:139–46.
 309. Lietz K, Brown K, Ali SS, Colvin-Adams M, Boyle AJ, Anderson D, et al. The role of cerebral hyperperfusion in postoperative neurologic dysfunction after left ventricular assist device implantation for end-stage heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1012–9.
 310. Potapov EV, Dranishnikov N, Morawietz L, Stepanenko A, Rezai S, Blechschmidt C, et al. Arterial wall histology in chronic pulsatile-flow and continuous-flow device circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1171–6.
 311. Segura AM, Gregoric I, Radovancevic R, Demirozu ZT, Buja LM, Frazier OH. Morphologic changes in the aortic wall media after support with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1096–100.
 312. Meyer AL, Malehsa D, Budde U, Bara C, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* 2014;2:141–5.
 313. Russell SD, Rogers JG, Milano CA, Dyke DB, Pagani FD, Aranda JM, et al. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation* 2009;120:2352–7.
 314. Ohman JW, Vemuri C, Prasad S, Silvestry SC, Jim J, Geraghty PJ. The effect of extremity vascular complications on the outcomes of cardiac support device recipients. *J Vasc Surg* 2014;59:1622–7.
 315. Rees AP, Milani RV, Lavie CJ, Smart FW, Ventura HO. Valvular regurgitation and right-sided cardiac pressures in heart transplant recipients by complete Doppler and color flow evaluation. *Chest* 1993;104:82–7.
 316. Aziz T, Burgess M, Khafagy R, Wynn Hann A, Campbell C, Rahman A, et al. Bicaval and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:115–22.
 317. Herre JM, Barnhart GR, Llano A. Cardiac pacemakers in the transplanted heart: short term with the biatrial anastomosis and unnecessary with the bicaval anastomosis. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:115–20.
 318. Beniaminovitz A, Savoia MT, Oz M, Galantowicz M, Di Tullio MR, Homma S, et al. Improved atrial function in bicaval versus standard orthotopic techniques in cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1997;80:1631–5.
 319. Fernández-González AL, Llorens R, Herreros JM, Di Stefano S, Barba J, Olavide I, et al. Intracardiac thrombi after orthotopic heart transplantation: clinical significance and etiologic factors. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:236–40.
 320. Solomon NA, McGiven J, Chen XZ, Alison PM, Graham KJ, Gibbs H. Biatial or bicaval technique for orthotopic heart transplantation: which is better? *Heart Lung Circ* 2004;13:389–94.
 321. Park KY, Park CH, Chun YB, Shin MS, Lee KC. Bicaval anastomosis reduces tricuspid regurgitation after heart transplantation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005;13:251–4.
 322. Harvey L, Holley CT, John R. Gastrointestinal bleed after left ventricular assist device implantation: incidence, management, and prevention. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:475–9.
 323. Balcioglu O, Kemal HS, Ertugay S, Ozturk P, Engin Y, Nalbantgil S, et al. Risk Factors of Gastrointestinal Bleeding After Continuous Flow Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J* 2017 Sep 27 [Epub ahead of print], doi: 10.1097/MAT.0000000000000678.
 324. Loyaga-Rendon RY, Hashim T, Tallaj JA, Acharya D, Holman W, Kirklin J, et al. Octreotide in the management of recurrent gastrointestinal bleed in patients supported by continuous flow left ventricular assist devices. *ASAIO J* 2015;61:107–9.
 325. Uriel N, Morrison KA, Garan AR, Kato TS, Yuzefpolskaya M, Latif F, et al. Development of a novel echocardiography ramp test for speed optimization and diagnosis of device thrombosis in continuous-flow left ventricular assist devices: the Columbia ramp study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1764–75.
 326. Najjar SS, Slaughter MS, Pagani FD, Starling RC, McGee EC, Eckman P, et al; HVAD Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:23–34.
 327. Goldstein DJ, John R, Salerno C, Silvestry S, Moazami N, Horstmannshof D, et al. Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:667–70.

- 328.Enriquez AD, Calenda B, Miller MA, Anyanwu AC, Pinney SP. The role of implantable cardioverter-defibrillators in patients with continuous flow left ventricular assist devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:668–74.
- 329.Enriquez AD, Calenda B, Gandhi PU, Nair AP, Anyanwu AC, Pinney SP. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1883–90.
- 330.Lee W, Tay A, Subbiah RN, Walker BD, Kuchar DL, Muthiah K, et al. Impact of Implantable Cardioverter Defibrillators on Survival of Patients with Centrifugal Left Ventricular Assist Devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:925–33.
- 331.Boilson BA, Durham LA, Park SJ. Ventricular fibrillation in an ambulatory patient supported by a left ventricular assist device: highlighting the ICD controversy. *ASAIO J* 2012;58:170–3.
- 332.Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:157–87.
- 333.Stephens EH, Han J, Trawick EA, Di Martino ES, Akkiraju H, Brown LM, et al. Left-Ventricular Assist Device Impact on Aortic Valve Mechanics, Proteomics and Ultrastructure. *Ann Thorac Surg* 2018;105:572–80.
- 334.Rich JD, Gosev I, Patel CB, Joseph S, Katz JN, Eckman PM, et al; Evolving Mechanical Support Research Group (EMERG) Investigators. The incidence, risk factors, and outcomes associated with late right-sided heart failure in patients supported with an axial-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:50–8.
- 335.McLarty A. Mechanical Circulatory Support and the Role of LVADs in Heart Failure Therapy. *Clin Med Insights Cardiol* 2015;9:1–5.
- 336.Devore AD, Mentz RJ, Patel CB. Medical management of patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014;16:283.
- 337.Pollack A, Nazif T, Mancini D, Weisz G. Detection and imaging of cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:613–23.
- 338.Yeung AC, Davis SF, Hauptman PJ, Kobashigawa JA, Miller LW, Valantine HA, et al. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound. Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:S215–20.
- 339.Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1052–64.
- 340.Yagdi T, Sharples L, Tsui S, Large S, Parameshwar J. Malignancy after heart transplantation: analysis of 24-year experience at a single center. *J Card Surg* 2009;24:572–9.
- 341.Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658–66.
- 342.Abraham WT, Lindenfeld J, Reddy VY, Hasenfuss G, Kuck KH, Boscardin J, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction and a narrow QRS duration: study rationale and design. *J Card Fail* 2015;21:16–23.
- 343.van den Heuvel AF, Alfieri O, Mariani MA. MitraClip in end-stage heart failure: a realistic alternative to surgery? *Eur J Heart Fail* 2011;13:472–4.
- 344.Thomas M, Nienaber CA, Ince H, Erglis A, Vukcevic V, Schäfer U, et al. Percutaneous ventricular restoration (PVR) therapy using the Parachute device in 100 subjects with ischaemic dilated heart failure: one-year primary endpoint results of PARACHUTE III, a European trial. *EuroIntervention* 2015;11:710–7.
- 345.Camm AJ, Savelieva I. Vagal nerve stimulation in heart failure. *Eur Heart J* 2015;36:404–6.
- 346.Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:425–33.
- 347.Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, Borggrefe M, Kubo SH, Lieberman RA, et al. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INOVATE-HF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:149–58.
- 348.Nadal-Ginard B, Ellison GM, Torella D. The cardiac stem cell compartment is indispensable for myocardial cell homeostasis, repair and regeneration in the adult. *Stem Cell Res* 2014;13:615–30.
- 349.Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabé-Heider F, Walsh S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009;324:98–102.
- 350.Kajstura J, Rota M, Cappetta D, Ogórek B, Arranto C, Bai Y, et al. Cardiomyogenesis in the aging and failing human heart. *Circulation* 2012;126:1869–81.
- 351.Nguyen PK, Rhee JW, Wu JC. Adult Stem Cell Therapy and Heart Failure, 2000 to 2016: A Systematic Review. *JAMA Cardiol* 2016;1:831–41.
- 352.Yoshida Y, Yamanaka S. Induced Pluripotent Stem Cells 10 Years Later: For Cardiac Applications. *Circ Res* 2017;120:1958–68.
- 353.Sanz-Ruiz R, Fernández-Avilés F. Autologous and allogeneic cardiac stem cell therapy for cardiovascular diseases. *Pharmacol Res* 2018;127:92–100.
- 354.Sanz-Ruiz R, Casado Plasencia A, Borlado LR, Fernández-Santos ME, Al-Daccak R, Claus P, et al. Rationale and Design of a Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Intracoronary Infusion of Allogeneic Human Cardiac Stem Cells in Patients With Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction: The Randomized Multicenter Double-Blind Controlled CAREMI Trial (Cardiac Stem Cells in Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circ Res* 2017;121:71–80.
- 355.Cambria E, Pasqualini FS, Wolint P, Günter J, Steiger J, Bopp A, et al. Translational cardiac stem cell therapy: advancing from first-generation to next-generation cell types. *NPJ Regen Med* 2017;2:17.
- 356.Muraoka N, Ieda M. Direct reprogramming of fibroblasts into myocytes to reverse fibrosis. *Annu Rev Physiol* 2014;76:21–37.
- 357.Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P, Vedantham V, Hayashi Y, Bruneau BG, et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell* 2010;142:375–86.
- 358.Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–56.
- 359.Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752–62.
- 360.Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014;43:744–7.
- 361.Raïche M, Hébert R, Dubois MF. PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47:9–18.
- 362.Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1478–86.
- 363.Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital:

- meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d6553.
364. Beswick AD, Gooberman-Hill R, Smith A, Wyled V. Maintaining independence in older people. *Rev Clin Gerontol* 2010;20:128–53.
 365. Welsh TJ, Gordon AL, Gladman JR. Comprehensive geriatric assessment—a guide for the non-specialist. *Int J Clin Pract* 2014;68:290–3.
 366. Leto L, Feola M. Cognitive impairment in heart failure patients. *J Geriatr Cardiol* 2014;11:316–28.
 367. Gaviria M, Pliskin N, Kney A. Cognitive impairment in patients with advanced heart failure and its implications on decision-making capacity. *Congest Heart Fail* 2011;17:175–9.
 368. Alagiakrishnan K, Mah D, Ahmed A, Ezekowitz J. Cognitive decline in heart failure. *Heart Fail Rev* 2016;21:661–73.
 369. Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail* 2007;9:440–9.
 370. Corsonello A, Pedone C, Carosella L, Corica F, Mazzei B, Incalzi RA; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano Investigators. Health status in older hospitalized patients with cancer or non-neoplastic chronic diseases. *BMC Geriatr* 2005;5:10.
 371. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-5. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
 372. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011;364:2227–34.
 373. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
 374. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
 375. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–9.
 376. Huijts M, van Oostenbrugge RJ, Duits A, Burkard T, Muzzarelli S, Maeder MT, et al. Cognitive impairment in heart failure: results from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:699–707.
 377. Sink KM, Leng X, Williamson J, Kritchevsky SB, Yaffe K, Kuller L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2009;169:1195–202.
 378. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Kehoe PG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Age (Dordr)* 2013;35:441–53.
 379. Rajagopalan B, Raine AE, Cooper R, Ledingham JG. Changes in cerebral blood flow in patients with severe congestive cardiac failure before and after captopril treatment. *Am J Med* 1984;76:86–90.
 380. Zuccalà G, Onder G, Marzetti E, Monaco MR, Cesari M, Cocchi A, et al. GIFA Study Group. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:226–33.
 381. Laudisio A, Marzetti E, Pagano F, Cocchi A, Bernabei R, Zuccalà G. Digoxin and cognitive performance in patients with heart failure: a cohort, pharmacoepidemiological survey. *Drugs Aging* 2009;26:103–12.
 382. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013;31:1073–82.
 383. Korte SM, Korte-Bouws GA, Koob GF, De Kloet ER, Bohus B. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor antagonists in animal models of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;54:261–7.
 384. Madani R, Poirier R, Wolfer DP, Welzl H, Groscurth P, Lipp HP, et al. Lack of neprilysin suffices to generate murine amyloid-like deposits in the brain and behavioral deficit in vivo. *J Neurosci Res* 2006;84:1871–8.
 385. Krittanawong C, Kitai T. Pharmacogenomics of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor and its long-term side effects. *Cardiovasc Ther* 2017;35.
 386. Conti JB, Sears SF. Cardiac resynchronization therapy: can we make our heart failure patients smarter? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2007;118:153–64.
 387. Dixit NK, Vazquez LD, Cross NJ, Kuhl EA, Serber ER, Kovacs A, et al. Cardiac resynchronization therapy: a pilot study examining cognitive change in patients before and after treatment. *Clin Cardiol* 2010;33:84–8.
 388. Hoth KF, Poppas A, Ellison KE, Paul RH, Sokobin A, Cho Y, et al. Link between change in cognition and left ventricular function following cardiac resynchronization therapy. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010;30:401–8.
 389. Zimpher D, Wieselthaler G, Czerny M, Fakin R, Haider D, Zrunek P, et al. Neurocognitive function in patients with ventricular assist devices: a comparison of pulsatile and continuous blood flow devices. *ASAIO J* 2006;52:24–7.
 390. Grimm M, Yeganehfar W, Laufer G, Madl C, Kramer L, Eisenhuber E, et al. Cyclosporine may affect improvement of cognitive brain function after successful cardiac transplantation. *Circulation* 1996;94:1339–45.
 391. Tanne D, Freimark D, Poreh A, Merzeliak O, Bruck B, Schwammenthal Y, et al. Cognitive functions in severe congestive heart failure before and after an exercise training program. *Int J Cardiol* 2005;103:145–9.
 392. Baldasseroni S, Mossello E, Romboli B, Orso F, Colombi C, Fumagalli S, et al. Relationship between cognitive function and 6-minute walking test in older outpatients with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res* 2010;22:308–13.
 393. Ketterer MW, Peltzer J, Mossallam U, Draus C, Schairer J, Rabbani B, et al. Cognitive Impairment and Reduced Early Readmissions in Congestive Heart Failure? *Am J Account Care* 2016;3:e1–6.
 394. Kubo T, Sato T, Noguchi T, Kitaoka H, Yamasaki F, Kamimura N, et al. Influences of donepezil on cardiovascular system—possible therapeutic benefits for heart failure—donepezil cardiac test registry (DOCTER) study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;60:310–4.
 395. Cannon JA, McMurray JJ, Quinn TJ. ‘Hearts and minds’: association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:22.
 396. World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care. Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. Accessed Sep 2008.
 397. Wilson JR. Exercise intolerance in heart failure. Importance of skeletal muscle. *Circulation* 1995;91:559–61.
 398. Anker S. Cachexia and cardiology. *Circulation* 2006;113:f53–4.
 399. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464–70.
 400. Sharma B, Owens R, Malhotra A. Sleep in congestive heart failure. *Med Clin North Am* 2010;94:447–64.
 401. Heo S, Doering LV, Widener J, Moser DK. Predictors and effect of physical symptom status on health-related quality of life in patients with heart failure. *Am J Crit Care* 2008;17:124–32.
 402. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294:1625–33.

403. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. Captopril Multicenter Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:755–63.
404. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kucin ML, Schwartz B, Penn J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:1499–506.
405. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, 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;106:2194–9.
406. Williams SG, Wright DJ, Marshall P, Reese A, Tzeng BH, Coats AJ, et al. Safety and potential benefits of low dose diamorphine during exercise in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003;89:1085–6.
407. Sullivan MD, Newton K, Hecht J, Russo JE, Spertus JA. Depression and health status in elderly patients with heart failure: a 6-month prospective study in primary care. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13:252–60.
408. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1527–37.
409. Sullivan MJ, Wood L, Terry J, Brantley J, Charles A, McGee V, et al. The Support, Education, and Research in Chronic Heart Failure Study (SEARCH): a mindfulness-based psychoeducational intervention improves depression and clinical symptoms in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2009;157:84–90.
410. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:320–9.
411. Beniaminovitz A, Lang CC, LaManca J, Mancini DM. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1602–8.
412. Tan LB, Köhnlein T, Elliott MW. Sleep-disordered breathing in congestive heart failure. In: Beattie J, Goodlin S, editors. *Supportive Care in Heart Failure*. Oxford: Oxford University Press; 2008. p. 189–206.
413. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361–6.
414. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095–105.
415. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail* 2003;9:180–7.
416. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;117:e350–408.
417. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JG. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8:433–40.
418. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
419. Palliative Care Outcome Scale (POS). Available at: <http://pos-pal.org>. Accessed Dec 2, 2015.
420. Johnson MJ, Bland JM, Davidson PM, Newton PJ, Oxberry SG, Abernethy AP, et al. The relationship between two performance scales: New York Heart Association Classification and Karnofsky Performance Status Scale. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:652–8.
421. Lyons KD, Bakitas M, Hegel MT, Hanscom B, Hull J, Ahles TA. Reliability and validity of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative care (FACIT-Pal) scale. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:23–32.
422. Back AL, Arnold RM, Baile WF, Fryer-Edwards KA, Alexander SC, Barley GE, et al. Efficacy of communication skills training for giving bad news and discussing transitions to palliative care. *Arch Intern Med* 2007;167:453–60.
423. Walke LM, Byers AL, Tinetti ME, Dubin JA, McCorkle R, Fried TR. Range and severity of symptoms over time among older adults with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. *Arch Intern Med* 2007;167:2503–8.
424. Hauptman PJ, Swindle J, Hussain Z, Biener L, Burroughs TE. Physician attitudes toward end-stage heart failure: a national survey. *Am J Med* 2008;121:127–35.
425. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290:2581–7.
426. Irvine J, Dorian P, Baker B, O'Brien BJ, Roberts R, Gent M, et al. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J* 2002;144:282–9.
427. Hauptman PJ, Goodlin SJ, Lopatin M, Costanzo MR, Fonarow GC, Yancy CW. Characteristics of patients hospitalized with acute decompensated heart failure who are referred for hospice care. *Arch Intern Med* 2007;167:1990–7.