

ESC GUIDELINES

Committee for Practice Guidelines

To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe



KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU ÖZET



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
2035, ROUTE DES COLLES
LES TEMPLIERS – BP 179
06903 SOPHIA ANTIPOLIS CEDEX – FRANCE
PHONE: +33 (0) 4 92 94 76 00
Fax: +33 (0) 4 92 94 76 01
E-mail: guidelines@escardio.org

The content of these European Society of Cardiology (ESC) Guidelines and their derivative products has been made available for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines and their derivative products may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC . Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC.

Disclaimer:

The ESC Guidelines represent the views of the ESC and were arrived at after careful consideration of the available evidence at the time they were written. Health professionals are encouraged to take them fully into account when exercising their clinical judgment. The guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patients, in consultation with that patient, and where appropriate and necessary the patient's guardian or carer. It is also the health professional's responsibility to verify the rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.

Bu Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC, European Society of Cardiology) Kılavuzu ve bu kılavuz kullanılarak üretilen materyaller sadece kişisel kullanım için ve eğitim amaçlı olarak sunulmaktadır. Ticari amaçla kullanılamaz. ESC Kılavuzu'nun ve üretilen materyallerin hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmadan hiçbir şekilde çevrilemez veya çoğaltılamaz. İzin European Heart Journal'ın yayıncısı olan ve ESC adına bu tip izinleri verme yetkisi olan Oxford Universty Press'e yazılı olarak başvurulabilir.

Açıklama:

ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve hazırlandığı sırada bulunan kanıtlar dikkatli bir biçimde değerlendirilerek yazılmıştır. Sağlık uzmanlarının klinik kararlarını verirken bu görüşleri tam olarak dikkate alması gerekmektedir. Ancak, hasta ya da gerekiyorsa hasta yakını ile konuşarak, hastanın koşullarına uygun kararı vermek, sağlık uzmanlarının kişisel sorumluluğudur. Reçete yazılırken ilaçlar ve cihazların kullanımına ilişkin kural ve düzenlemelerin doğrulanması da sağlık uzmanlarının sorumluluğundadır.

Türkçe çeviri editörü: Prof. Dr. Vedat Sansoy
Türk Kardiyoloji Derneği tarafından onaylanmıştır. (2006)



Bu yayının hazırlanmasında ve içeriğinin belirlenmesinde AstraZeneca'nın hiçbir katkısı bulunmamaktadır.

Bu broşürün içeriği Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından hazırlanmıştır. İçerik ile ilgili her türlü sorumluluk Avrupa Kardiyoloji Derneği'ne aittir. Broşürün herhangi bir bölümü izin alınmadan kullanılamaz, kaynak gösterilmeden kısmen ya da tümüyle alıntı yapılamaz ve çoğaltılamaz.



ESC Kılavuzu

Kronik kalp yetersizliğinin tanısı ve tedavisi için kılavuz: özet (güncelleme 2005)

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Kronik Kalp Yetersizliğinin Tanı ve Tedavisi ile İlgili Çalışma Grubu

Yazarlar/Çalışma Grubu Üyeleri: Karl Swedberg, Başkan,*
Göteborg (İsveç) **Yazarlar Komitesi:** John Cleland, Hull (İngiltere),
Henry Dargie, Glasgow (İngiltere), Helmut Drexler, Hannover
(Almanya), Ferenc Follath, Zürih (İsviçre), Michel Komajda, Paris
(Fransa), Luigi Tavazzi, Pavia (İtalya), Otto A. Smiseth, Oslo (Norveç).
Diğer Katkıda Bulunanlar: Antonello Gavazzi, Bergamo (İtalya), Axel
Haverich, Hannover (Almanya), Arno Hoes, Utrecht (Hollanda), Tiny
Jaarsma, Gronigen (Hollanda), Jerzy Korewicki, Varşova (Polonya),
Samuel Lévy, Marsilya (Fransa), Cecilia Linde, Stockholm (İsveç), José-
Luis Lopez-Sendon, Madrid (İspanya), Markku S. Nieminen, Helsinki
(Finlandiya), Luc Piérard, Liège (Belçika), Willem J. Remme, Rhoon
(Hollanda)

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (CPG), Silvia G. Priori (Başkan) (İtalya), Jean-Jacques Blanc (Fransa),
Andrzej Budaj (Polonya), John Camm (İngiltere), Veronica Dean (Fransa), Jaap Deckers (Hollanda), Kenneth
Dickstein (Norveç), John Lekakis (Yunanistan), Keith McGregor (Fransa), Marco Metra (İtalya), João Morais
(Portekiz), Ady Osterspey (Almanya), Juan Tamargo (İspanya), José Luis Zamorano (İspanya)

Yazıyı Gözden Geçirenler, Marco Metra (CPG Gözden Geçirme Koordinatörü) (İtalya), Michael Böhm
(Almanya), Alain Cohen-Solal (Fransa), Martin Cowie (İngiltere), Ulf Dahlström (İsviçre), Kenneth Dickstein
(Norveç), Gerasimos S. Filippatos (Yunanistan), Edoardo Gronda (İtalya), Richard Hobbs (İngiltere), John K.
Kjekshus (Norveç), John McMurray (İngiltere), Lars Rydén (İsveç), Gianfranco Sinagra (İtalya), Juan Tamargo
(İspanya), Michal Tendera (Polonya), Dirk van Veldhuisen (Hollanda), Faiez Zannad (Fransa)

İçindekiler

Önsöz	.1116
Kronik kalp yetersizliğinin tanısı	.1117
Giriş	.1117

Metodoloji	.1117
Epidemiyoloji	.1117
Kalp yetersizliğinde kullanılan tanımlayıcı terimler	.1118
Akut - kronik kalp yetersizliği	.1118
Sistolik - diyastolik kalp yetersizliği	.1118
Kalp yetersizliğinde kullanılan diğer tanımlayıcı terimler	.1118
Kronik kalp yetersizliğinin tanımı	.1119
Kalp yetersizliği semptomlarının fizyopatolojisinin tanıyla ilişkili yönleri	.1119

*İletişim için. Başkan: Karl Swedberg, Sahlgrenska Academy at the Göteborg University, Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital Östra, SE-416 85 Göteborg, Sweden. Tel.: +46 31 3434078; fax: +46 31 258933.

E-mail: karl.swedberg@hjl.gu.se

Klinik uygulamada kalp yetersizliği tanısı koyduracak olası yöntemler	1119
Kalp yetersizliği tanısında kullanılan semptomlar ve bulgular	1119
Semptomlar ve kalp yetersizliğinin şiddeti	1120
Elektrokardiyogram	1120
Göğüs radyografisi	1120
Hematoloji ve biyokimya	1120
Natriüretik peptidler	1120
Ekokardiyografi	1121
Dikkate alınması gereken diğer invazif olmayan testler	1122
Akciğer fonksiyonu	1122
Egzersiz testleri	1122
İnvazif incelemeler	1122
Natriüretik peptidler dışındaki nöroendokrin değerlendirme testleri	1122
Holter elektrokardiyografi: ambulatuvar EKG ve uzun süreli EKG kayıtları	1122
Klinik uygulamada kalp yetersizliği tanısı için gereken koşullar	1122
Prognozun belirlenmesi	1123
Kalp yetersizliğinin tedavisi	1123
Kalp yetersizliğinde tedavinin amaçları	1123
Kalp yetersizliğinin önlenmesi	1123
Kronik kalp yetersizliğinin tedavisi	1124
Farmakolojik olmayan tedavi	1124
Genel öneriler ve önlemler	1124
Dinlenme, egzersiz ve egzersiz eğitimi	1125
Farmakolojik tedavi	1126
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	1126
Diüretikler	1127
Potasyum tutucu diüretikler	1127
Beta-adrenoseptör antagonistleri	1127
Aldosteron reseptör antagonistleri	1128
Anjiyotensin II reseptör blokerleri	1128
Kalp glikozidleri	1129
Kronik kalp yetersizliğinde vazodilatör ajanlar	1130
Pozitif inotropik tedavi	1130
Anti-trombotik ajanlar	1130
Anti-aritmikler	1131
Oksijen tedavisi	1131
Cerrahi tedavi ve cihazlar	1131
Revaskülarizasyon işlemleri, mitral kapak cerrahisi ve ventrikül restorasyonu	1131
Revaskülarizasyon	1131
Mitral kapak cerrahisi	1131
Sol ventrikül restorasyonu	1131
Pacemaker'lar	1132
İmplant edilebilir kardiyovertter defibrilatörler	1132
Kalp replasmanı tedavileri:	
kalp transplantasyonu, ventrikül destek cihazları ve yapay kalp	1132
Ultrafiltrasyon	1133
Farmakolojik tedavinin seçimi ve zamanı	1133
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olan hastalarda kalp yetersizliğinin tedavisi	1134
Yaşlılarda kalp yetersizliğinin tedavisi	1135
ACE inhibitörleri ve ARB'ler	1135
Diüretik tedavisi	1135

Beta-blokerler	1135
Kalp glikozidleri	1135
Vazodilatör ajanlar	1135
Aritmiler	1135
Ventrikül aritmileri	1136
Atrial fibrilasyon	1136
Semptomatik sistolik sol ventrikül disfonksiyonu ilebirlikte bulunan angina veya hipertansiyon	1136
Bakım ve takip	1136
Kaynaklar	1136

Önsöz

Kılavuz ve Uzman Uzlaş Belgeleri, belirli bir konuda, doktorların belli bir tanı veya tedavi yaklaşımıyla ilgili yararları ve riskleri değerlendirmelerine yardımcı olmak amacıyla, konuyla ilgili bütün kanıtları ortaya koymayı amaçlamaktadır. Bunların klinikte günlük uygulamada karar verme aşamasında yararlı olmaları beklenmektedir.

Son yıllarda Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC, European Society of Cardiology) ve değişik organizasyonlar ve bu konuyla ilişkili diğer dernekler, çok sayıda Kılavuz ve Uzman Uzlaş Belgeleri yayımlamıştır.

Bu sayının çokluğu, kılavuzların, ancak sorgulanamayacak bir karar verme sürecinden geçtikten sonra sağlanabilen güvenilirliğini, otoritesini ve geçerliliğini tehlikeye atmaktadır. ESC'nin ve diğer derneklerin kılavuz ve Uzman Uzlaş Belgeleri'nin nasıl formüle edilmesi gerektiği ve yayınlanması konusunda tavsiyelerde bulunmalarının nedenlerinden biri budur.

Kılavuz ve Uzman Uzlaş Belgeleri'nin iyi kalitede yayımlanması için gerekli standartlar ayrıntılı bir şekilde tanımlanmış olmasına rağmen, 1985 ve 1998 yılları arasında hakemli dergilerde yayımlanmış olan Kılavuz ve Uzman Uzlaş Belgeleri ile ilgili son araştırmalarda, bu belgelerin büyük çoğunluğunda metodolojik standartlara uyulmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, kılavuzların ve önerilerin kolayca anlaşılabilir şekilde sunulması büyük önem taşımaktadır. Bunun sonucunda, bunların uygulama programları da standartlara uygun olmalıdır. Kılavuzların klinik uygulamalarının kalitesini ve sağlık kaynaklarının kullanımını iyileştirip iyileştirmediğini anlamak için girişimlerde bulunulmuştur.

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (CPG, Committee for Practice Guidelines), Çalışma Grupları, uzman grupları ve uzlaş panelleri yardımıyla oluşturulan yeni *Kılavuzlar* ve *Uzman Uzlaş Belgeleri*'nin hazırlanmasını kontrol ve koordine etmektedir. Yazım kurullarına seçilen uzmanlardan, gerçek veya potansiyel çıkar çatışması olarak algılanabilecek her türlü ilişkilerini beyan eden belgeler istenmektedir. Bu açıklama belgeleri ESC'nin merkezi olan Avrupa Kalp Evi'nde (European Heart House) muhafaza edilmektedir. Komite aynı zamanda, bu Kılavuzların, Uzman Uzlaş Belgeleri'nin veya raporların desteklenmesinden de sorumludur.

Çalışma Grubu önerilen uygulama ve/veya tedavilerin yararlılığını ve etkinliğini ve Kanıt Düzeyini, sayfa 1117'deki tablolarda gösterildiği şekilde sınıflandırmış

ve düzenlemiştir.

Kronik Kalp Yetersizliğinin Tanısı

Giriş

Metodoloji

Bu Kılavuz, 1995 ve 1997'de yayınlanmış, 2001'de yenilenmiş¹⁻³ ve şimdi tek metin halinde toplanmış olan Tanı ve Tedavi Kılavuzu temel alınarak hazırlanmıştır. Yeni bilgi varsa bunlar güncellenmiş, diğer kısımlar değiştirilmemiş ya da çok az değiştirilmiştir.

Bu metnin amacı, klinik uygulamada ve bunun yanı sıra epidemiyolojik çalışmalarda ve klinik araştırmalarda kullanılmak üzere, kalp yetersizliğinin tanısı, değerlendirilmesi ve tedavisinde kullanılacak olan kılavuzun güncellenmesidir. Bu güncelleme çalışmasında diyastolik fonksiyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetersizliği (PLVEF, preserved left ventricular ejection fraction) konularına özel bir önem verilmiştir. Amaç, önceki Çalışma Grubu raporunu⁴ bugünkü güncelleme metni ile birleştirmektir.

Kılavuz, kalp yetersizliği olan hastaların tedavisiyle ilgilenen doktorlara ve diğer sağlık çalışanlarına destek olma ve hasta sevk önerileri de dahil olmak üzere, bu hastaların nasıl tedavi edileceği konusunda tavsiyelerde bulunma amacıyla hazırlanmıştır. Tanı, etkinlik ve güvenilirlik konusundaki belgelenmiş ve yayımlanmış kanıtlar, bu kılavuzun ana kaynağıdır. ESC Kılavuzu farklı ekonomik durumlardaki 49 üye ülkeye aittir ve bu nedenle maliyet yarar incelemesine dayalı önerilerden genel olarak uzak durulmuştur. Uygulamalardaki karar önceliği ulusal sağlık politikası yanında klinik değerlendirmeyi de kapsamaktadır. Bazı ülkelerde bazı girişimlerin maddi açıdan bütün hastalar için uygulanabilir olamayacağı da bilinmektedir. O halde bu kılavuzda bulunan öneriler, herhangi bir tanısal işlem, ilaç veya cihazın kullanımı sırasında, her zaman ulusal politikaların ve o bölgeye ait yasal düzenlemelerin ışığında ele alınmalıdır.

Bu yazının ilk taslağı, ESC'nin Kılavuz Komitesi tarafından belirlenen, Çalışma Grubunun Yazma Grubu (ilk sayfaya bakınız) tarafından hazırlanmıştır. Taslak, Komiteye ve yazıyı Gözden Geçirenlere (ilk sayfaya bakınız) gönderilmiş ve onların kontrolünden sonra yazı güncellenmiş, gözden geçirilmiş ve sunum için onaylanmıştır. Özet, belgenin bütününe dayanarak hazırlanmıştır, belgenin bütününde daha fazla ifade yer almaktadır ve kaynaklar da bulunmaktadır. Bu belge ESC'nin websitesi olan www.escardio.org adresinde mevcuttur. Şüphede kalındığında ya da daha fazla bilgi gerektiğinde yazının tamamına başvurulmalıdır. Değerlendirmeler için, önerilerin kanıtlarının da derecelendirildiği kanıta dayalı bir yaklaşım uygulanmıştır. Ancak tanı için kanıt yetersizdir ve genel olarak uzmanların görüşlerinin uzlaşısına dayandırılmaktadır. 2001 versiyonunda, bu

Öneri sınıfları	
Sınıf I	Belirli bir tam işleminin/tedavinin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğu konusunda kanıt ve/veya genel uzlaşma var
Sınıf II	Tedavinin yararlılığı/etkinliği hakkında çelişkili kanıtlar ve/veya fikir ayrılıkları var
Sınıf IIa	Kanıtlar/düşünceler, yararlılık/etkinlik lehine ağır basıyor
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/düşünceler tarafından daha az destekleniyor
Sınıf III*	Tedavinin yararlı/etkin olmadığı ve hatta bazı durumlarda zararlı olabileceği konusunda kanıtlar veya genel uzlaşma var

*Sınıf III'ün kullanılması ESC tarafından uygun bulunmamaktadır.

Kanıt düzeyleri	
Kanıt Düzeyi A	Yapılan çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya meta-analizlerden elde edilen veriler
Kanıt Düzeyi B	Bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan büyük çalışmalardan elde edilen veriler
Kanıt Düzeyi C	Uzmanların görüşlerinden ve/veya küçük çalışmalardan, retrospektif çalışmalardan ya da veri tabanlarından elde edilen ortak karar

kısımda kanıtların derecelendirilmesinin kullanılmaması gerektiğine karar verilmiştir.

Önemli yorumlar ve öneriler işaretlerle vurgulanmıştır.

Epidemiyoloji

- Avrupa'da kalp yetersizliğinin epidemiyolojisi hakkında bildiklerimiz artık çok artmıştır, fakat ortaya çıkış şekli ve etiyoloji heterojendir ve ülkeler arasındaki farklılıklar hakkındaki bilgimiz azdır.

ESC, nüfusu 900 milyonun üzerindeki ülkeleri kapsamaktadır, bu da bu ülkelerde kalp yetersizliği olan en az 10 milyon hasta olduğunu göstermektedir. Ayrıca kalp yetersizliği semptomları olmadan miyokardda sistolik disfonksiyonu olan bir o kadar hasta bulunmaktadır.⁵⁻⁷ Eğer altta yatan sorun düzeltilemezse, kalp yetersizliğinin prognozu genel olarak kötüdür. Kalp yetersizliği tanısı olan hastaların yarısı 4 yıl içinde, ağır kalp yetersizliği olan hastaların %50'den fazlası ise 1 yıl içinde ölmektedir.^{8,9} Kalp yetersizliği olan hastaların birçoğunda semptomlar ve PLEVF bulunmaktadır.¹⁰

Çalışmalar, özellikle kadınlarda, yaşlılarda ve obezlerde yalnızca klinik bulgularla konulan tanının doğru-

leri, klinik semptomatik tarifler olarak kullanılmaktadır; hafif kalp yetersizliği terimi, hareket kısıtlılığı yaratmayan dispne ve yorgunluğu olan hastalar için, ağır kalp yetersizliği terimi belirgin semptomları olan ve sık sık tıbbi tedaviye ihtiyaç duyan hastalar için, orta derecede terimi ise arada kalan hasta grubu için kullanılmaktadır.

Kronik kalp yetersizliğinin tanımı

- Kalp yetersizliği asla tek tanı olmamalıdır.

KKY'nin pek çok tanımı bulunmaktadır¹⁵⁻¹⁸ ancak bunlar bu kompleks sendromun yalnızca belli özelliklerini vurgulamaktadır. Kalp yetersizliğinin tanısı anamnez, fizik muayene, ve uygun incelemelere dayanan klinik karar ile konur.

Kalp yetersizliği, hastalarda şu özelliklerin bulunması gereken bir sendromdur: kalp yetersizliği semptomları, tipik olarak dinlenme sırasında ya da eforla nefes darlığı ve yorgunluk veya ayak bileklerinde şişme ve kardiyak disfonksiyona ait objektif kanıtlar (*Tablo 1*). Kardiyak disfonksiyon, kalıcı kalp yetersizliği, tedavi ile asemptomatik hale getirilmiş kalp yetersizliği ve geçici kalp yetersizliği arasındaki ayrımlar *Şekil 1*'de gösterilmektedir. Tanı için kalp yetersizliği tedavisine alınan klinik yanıt yeterli değildir, ancak hasta, nispeten hızlı bir semptomatik düzelmeye beklendiği bu tedavilere (örn., diüretik veya nitrat uygulaması) yanıt olarak semptomlarda ve/veya bulgularda genellikle bir miktar düzelmeye göstermelidir.

Asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu semptomatik KKY'nin başlangıcı olarak kabul edilir ve mortalitesi yüksektir.¹⁹ Tanı konursa önemlidir, tedavisi vardır, bu nedenle kılavuza alınmıştır.

Kalp yetersizliği semptomlarının fizyopatolojisinin tanıyla ilişkili yönleri

Kalp yetersizliği semptomlarının kaynağı tam olarak anlaşılmamıştır. Pulmoner kapiller basıncındaki artış, şüphesiz pulmoner ödemden kısmen sorumludur, fakat KKY'li hastalarda egzersiz sırasında yapılan çalışmalar kapiller basınçla egzersiz kapasitesi arasında yalnızca zayıf bir ilişki olduğunu göstermektedir.^{20,21} Bu da artmış pulmoner kapiller basıncın efor sırasındaki nefes darlığından sorumlu olan tek faktör olmadığını (örn., akciğer sıvısı ve plazma albümini) ya da gerçek pulmoner kapiller basıncı ölçmede kullanılan bugünkü yöntemlerin yeterli olmadığını göstermektedir. Mitral yetersizliği derecesindeki değişiklik de nefes darlığını etkileyecektir.

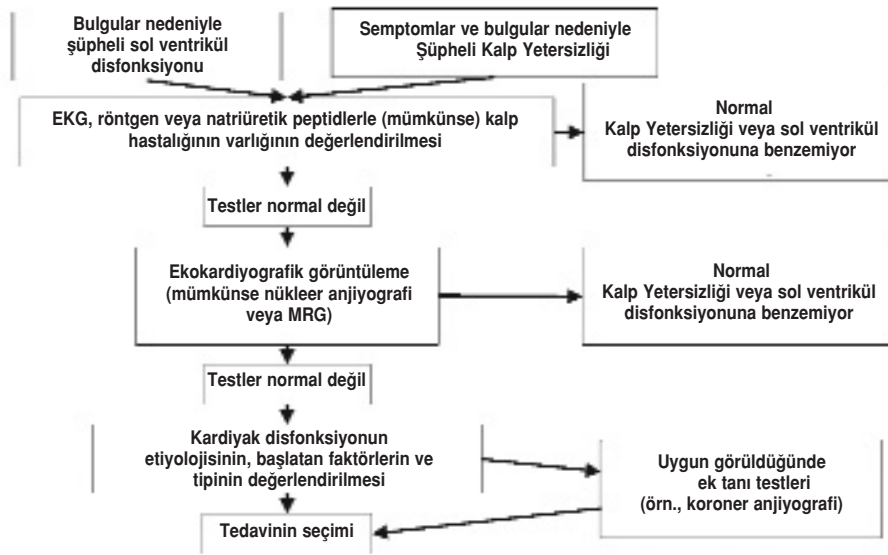
Klinik uygulamada kalp yetersizliği tanısı koyduracak olası yöntemler

Kalp yetersizliği tanısında kullanılan semptomlar ve bulgular

- Semptomlar ve bulgular gözlemciyi kalp yetersizliği olasılığının varlığı hakkında uyardığı için, önemlidir. Klinik olarak kalp yetersizliği şüphesi özellikle kardiyak fonksiyonu değerlendirmeye yönelik daha objektif testlerle doğrulanmalıdır (*Şekil 2*).

Nefes darlığı, ayak bileklerinde şişme ve yorgunluk, kalp yetersizliğinin karakteristik semptomları ve bulgularıdır, fakat özellikle yaşlı hastalarda, obezlerde ve kadınlarda bu bulguların yorumlanması güçtür. Değerlendirmelerin dikkatli bir şekilde ve farklı durumlarda (örn., efor sırasında ve noktürnal) yapılması gerekir.

Yorgunluk da kalp yetersizliğinde görülen başlıca semptomlardan biridir. Yorgunluğun kaynağı düşük kalp debisi, periferik hipoperfüzyon, iskelet kasının zayıflığı



Şekil 2 Kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonunun tanısında kullanılan algoritma.

Tablo 2 New York Kalp Derneği'nin kalp yetersizliği sınıflandırması

Sınıf I	Kısıtlama yok: normal fiziksel egzersiz sırasında beklenmeyen düzeyde yorgunluk, dispne veya çarpıntı görülmez
Sınıf II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlama: dinlenme sırasında yakınma yok, ancak normal aktivite sonrasında yorgunluk, çarpıntı ya da dispne ortaya çıkar
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlama: dinlenme sırasında yakınma yok, ancak hafif bir aktivite sonrasında semptomlar ortaya çıkar
Sınıf IV	Herhangi bir fiziksel aktivite sonrasında yakınma: kalp yetersizliği semptomları dinlenme sırasında bile görülür, herhangi bir fiziksel aktivite sonrasında yakınmalar artar

gibi karmaşık nedenler olabilir ve bu semptomun ölçülmesinde zorluklar yaratır.

Periferik ödem, venöz basınç artışı ve hepatomegali, sistemik venlerin konjesyonunu gösteren karakteristik bulgulardır.^{22,23} Kalp yetersizliğinin klinik bulguları, hastanın inspeksiyonunu, palpasyonunu ve oskültasyonunu içeren dikkatli bir klinik muayene ile değerlendirilmelidir.

Semptomlar ve kalp yetersizliğinin şiddeti

- Kardiyak disfonksiyonun şiddeti ile semptomlar arasında zayıf bir ilişki vardır.^{10,24} Fakat semptomlar, özellikle tedaviden sonra da devam ediyorsa, prognozla bağlantılı olabilir.²⁵

Bir kez kalp yetersizliği tanısı konulduktan sonra, kalp yetersizliğinin şiddetini belirlemek ve tedavinin etkilerini izlemek için semptomlardan yararlanılabilir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi, semptomlar nörohormonal blokerlerin optimal dozunun belirlenmesi amacıyla kullanılamaz. New York Kalp Derneği (NYHA, New York Heart Association) sınıflandırması yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2). Diğer durumlarda semptomların hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılması yapılabilir. NYHA Sınıf I'e ait hastaların kalp yetersizliği tanımının temel kriterlerine sahip olması için, geçmişte kalp yetersizliği semptomları göstermiş olmaları ve kalp yetersizliğinin temel tanı kriterlerini karşılamaları gerekmektedir.

Akut miyokard infarktüsünde semptomları ve bulguları tarif etmek için, Killip'in²⁶ hazırladığı sınıflama kullanılmıştır.²⁷ Semptomlarla kardiyak disfonksiyon arasındaki ayrımı tanımlamak önemlidir. Ejeksiyon fraksiyonları farklı düzeylerde olan hastaların semptomları benzer olabilir.²⁸ Semptomların hafif olması kardiyak disfonksiyonun az olduğu anlamına gelmez.

Elektrokardiyogram

- Elektrokardiyogramın (EKG) normal olması, KKY tanısının dikkatle gözden geçirilmesi gerektiğini gösterir.

Kalp yetersizliği şüphesi olan hastalarda, tanının doğru olduğu kanıtlanmış olsun ya da olmasın, elektrokardiyografik değişiklikler sık görülmektedir. O halde anormal EKG'nin kalp yetersizliği bulunması konusundaki prediktif değeri düşüktür. Öte yandan, EKG tamamen normalse, özellikle sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı olmak üzere kalp yetersizliği olasılığı düşüktür. Patolojik Q dalgalarının varlığı, kardiyak disfonksiyonun nedeninin miyokard infarktüsü olduğunu gösterebilir. QRS genişliğinin >120 ms olması, kardiyak senkronizasyon bozukluğu bulunup, bunun tedavi için bir hedef olabileceğine işaret eder.

Göğüs radyografisi

- Göğüs radyografisi kalp yetersizliği tanısındaki araştırmanın ilk aşamalarından biri olmalıdır. Kardiyomegali ve pulmoner konjesyonu tespit etmede yararlı olabilir, ancak yalnızca tipik semptom ve bulguların olduğu ve anormal EKG bulgularının bulunduğu durumlarda tanısal değer taşır.

Hematoloji ve biyokimya

KKY'li hastaların tanı amaçlı rutin taraması içerisinde: tam kan sayımı (Hb, lökosit ve trombosit), Serum-elektrolitleri, Serum-kreatinini, Serum-glukozu, Serum-karaciğer enzimleri ve idrar tahlili bulunmaktadır. Klinik bulgulara göre, tiroid fonksiyonunu değerlendirmek üzere ek testler yapılabilir. Akut alevlenmeler sırasında, miyokarda spesifik enzim ölçümleri ile miyokard infarktüsü dışlanır.

Natriüretik peptidler

- Belirli natriüretik peptidlerin veya ön maddelerinin plazmadaki konsantrasyonları, özellikle BNP ve NT-proBNP, kalp yetersizliği tanısına yardımcı olurlar.
- Tedavi edilmemiş bir hastada düzeyleri düşük-normal bulunursa, kalp yetersizliğinin semptomların nedeni olma olasılığı azalır.
- BNP ve NT-proBNP'nin prognozu gösterme potansiyeli vardır, ancak tedavinin takibi konusundaki rollerinin araştırılması gereklidir.

Natriüretik hormonların sistolik fonksiyonun normal olduğu hastalarda tanısal değeri azken, natriüretik peptid düzeyindeki artışın diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olduğuna dair kanıtlar artmaktadır.^{29,30} Kalpte sık görülen ve natriüretik peptidlerin yükselmesine neden olabilecek diğer hastalıklar arasında sol ventrikül hipertrofisi, valvüler kapak hastalıkları, akut ya da kronik iskemi veya hipertansiyon³¹ ve pulmoner emboli³² bulunmaktadır.

BNP ve NT-proBNP'nin tanı amacıyla kullanılması konusunu tartışırken, 'normal' bulunan bir değer ile kalp hastalığının tamamen dışlanamayacağını, fakat tedavi görmemiş bir hastada konsantrasyon normal veya düşük bulunduğu semptomlara kalp yetersizliğinin neden ol-

ma olasılığının düşük olduğunu vurgulamak gereklidir.

Günümüzde klinik uygulamada BNP ve NT-proBNP'nin belirgin kalp hastalığının ayırıcı tanısındaki yeri, gerek birinci basamakta gerekse ikinci basamağın belli noktalarında (örneğin: acil bölümü veya klinikler) dışlama testleri olarak kullanılmalarıdır. Testin maliyet etkinliği, sonucun normal çıkması durumunda ilk planda ekokardiyografi olmak üzere birçok daha pahalı incelemenin yapılmasının gereksiz hale geldiğini göstermektedir.³³

Ekokardiyografi

- Ekokardiyografi, dinlenme durumundaki kardiyak disfonksiyonun gösterilmesi için tercih edilecek yöntemdir.
- Kardiyak sistolik disfonksiyonu olan hastaları sistolik fonksiyonu korunmuş olan hastalardan ayırmak için kullanılacak en önemli ventrikü fonksiyonu ölçümü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonudur (SVEF).

Kalp yetersizliğinin tanısı için ekokardiyografinin sağlanması ve kullanılması önemlidir. Transtorasik Doppler ekokardiyografi (TDE) hızlı, güvenilir ve çok kullanılan bir yöntemdir.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi

Diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi klinik açıdan yararlı olabilir: (1) KKY ile başvuran ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olan hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluklarının saptanması, (2) kalp yetersizliği olan hastalarda prognozun belirlenmesi, (3) sol ventrikül diyastolik basıncının invazif olmayan ölçümü ve (4) konstriktif perikardit ve restriktif kardiyomyopati tanısı.

Diyastolik disfonksiyonun tanı kriterleri

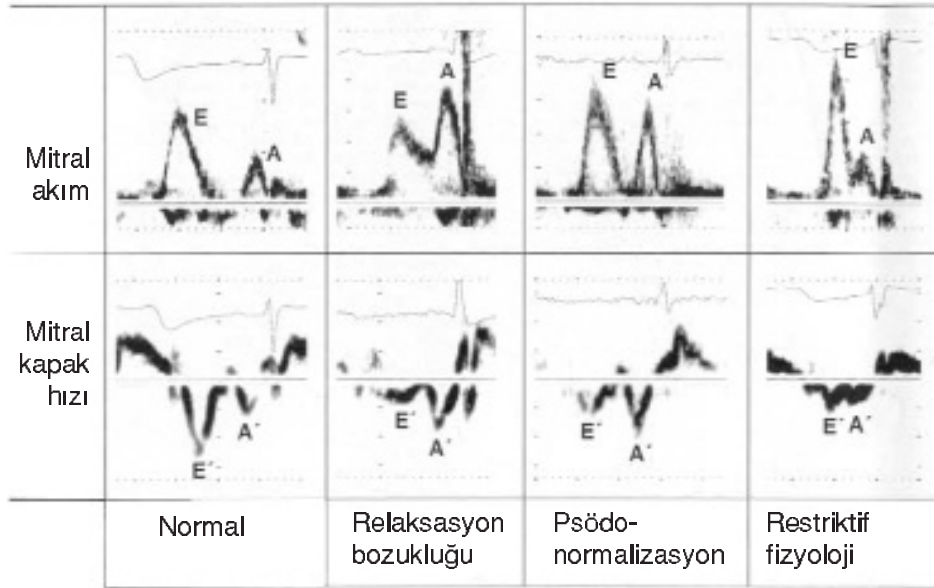
Primer diyastolik kalp yetersizliği tanısı için üç koşulun aynı anda bulunması gereklidir: (1) KKY bulgularının ve semptomlarının olması, (2) sol ventrikül sistolik fonksiyonunun normal veya yalnızca hafifçe bozulmuş olması (SVEF \geq % 45-50) ve (3) sol ventrikülün relaksasyonunda, diyastoldeki esnekliğinde veya sistoldeki sertliğinde bozukluk bulgularının olması.³⁴ Ayrıca, akciğer hastalığının da dışlanması gerekir.³⁵

Diyastolik disfonksiyonun erken evresinde, tipik olarak 'miyokardın relaksasyonunda bozulma' ile birlikte, maksimum transmitral E-hızında azalma, atriyumun oluşturduğu (A) hızında kompensatuvar bir artma ve buna bağlı olarak E/A oranında azalma görülür.

İlerlemiş kalp yetersizliği olan hastalarda, 'restriktif doluş' paterni görülebilir, maksimum E-hızında artış, kısa bir E-yavaşlama zamanı ve E/A oranında belirgin artış saptanabilir. Maksimum E-hızındaki artışın nedeni, erken-diyastolik transmitral basınç gradyantında artışa yol açan yükselmiş sol atriyum basıncıdır.³⁶

Relaksasyon bozukluğu ile restriktif doluş arasında kalan ara paterndeki hastalarda, E/A oranı ve yavaşlama zamanı normal olabilir, buna 'psödonormal doluş paterni' denir. TDI ile maksimum E'-hızındaki azalmanın gösterilmesi ile, bu paterni normal doluş paterninden ayırmak mümkün olabilir.³⁷

'Relaksasyon bozukluğu', 'psödonormal doluş' ve 'restriktif doluş'a ait üç doluş paterni, sırasıyla diyastolik fonksiyon bozukluğunun hafif, orta ve ağır formlarına karşılık gelmektedir³⁷ (Şekil 3). Böylece, transmitral kan akım hızlarının ve mitral kapak hızlarının bir arada değerlendirilmesiyle, rutin bir ekokardiyografik inceleme sırasında diyastolik disfonksiyonu derecelendirmek mümkün olmaktadır. Hala, bu kriterlere göre yapılan diyastolik



Sohn ve ark., JACC 1997

Şekil 3 'Relaksasyon bozukluğu', 'psödonormalize doluş' ve 'restriktif doluş'a ait üç doluş paterni, sırasıyla hafif, orta derecede ve ağır diyastolik disfonksiyonu göstermektedir.³⁷

fonksiyon değerlendirmesinin kalp yetersizliği hastalarının tedavisindeki rolünü araştıran prospektif prognoz çalışmaları yoktur.

Transözofageal ekokardiyografinin rutin olarak uygulanması önerilmemektedir ve yalnızca transtorasik ekokardiyografi görüntüsü yetersiz olan hastalarda, kompleksi kapak hastaları ve mekanik mitral kapak protezinde şüpheli disfonksiyon olan hastalarda veya atriyal apendikte trombus varlığını belirlemek ya da dışlamak gerektiğinde önerilmektedir.

Kalp yetersizliği olan hastaların takipleri sırasında, yalnızca hastanın klinik durumunda kardiyak fonksiyonda belirgin düzelme ya da bozulma olduğunu gösteren önemli değişiklikler görüldüğünde ekokardiyografinin tekrarı önerilebilir.

Dikkate alınması gereken diğer invazif olmayan testler

Dinlenme sırasında uygulanan ekokardiyografinin yeterince bilgi vermediği hastalarda ve koroner arter hastalığı olanlarda (örn., ağır veya refrakter KKY ve koroner arter hastalığı) uygulanabilecek diğer invazif olmayan görüntüleme yöntemleri arasında stres ekokardiyografi, sintigrafik yöntemler ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR) bulunmaktadır.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR, cardiac magnetic resonance imaging)

- CMR sol ve sağ ventrikül hacimlerinin, global fonksiyonun, bölgesel duvar hareketlerinin, miyokard kalınlığının, kalınlaşmasının, miyokard kitlesinin ve kalp kapaklarının değerlendirilmesinde kullanılan, kullanımı kolay, doğruluk oranı yüksek ve tekrarlanabilir bir görüntüleme tekniğidir.^{38,39} Bu yöntem konjenital defektlerin, kitlelerin ve tümörlerin, kapak ve perikard hastalıklarının tanısı için uygun bir yöntemdir.

Akciğer fonksiyonu

- KKY'nin tanısında akciğer fonksiyonlarının ölçümü fazla değerli değildir. Ancak, nefes darlığına yol açabilecek diğer solunumsal nedenlerin dışlanması açısından yararlıdır. Kalp yetersizliği olan hastalarda sıklıkla kalp hastalığıyla birlikte görülen obstrüktif hava yolu hastalığının derecesinin belirlenmesi için spirometre yararlı olabilir.

Egzersiz testleri

- Klinik uygulamada kalp yetersizliğinin tanısında egzersiz testlerinin yeri sınırlıdır. Ancak, kalp yetersizliği için tedavi görmeyen bir hastada maksimal egzersiz testinin normal bulunması kalp yetersizliği tanısının dışlanmasını sağlar. KKY'de egzersiz testinin asıl kullanım yerleri daha çok fonksiyonel değerlendirme, tedavinin değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesi ile ilgilidir.

İnvazif incelemeler

- KKY'nin varlığını göstermek için genellikle invazif incelemeler gerekmez, ancak olayın nedenini ortaya çıkarmak ya da prognoz hakkında bilgi sahibi olmak açısından önemli olabilir.

Kardiyak kateterizasyon

Koroner anjiyografi, akut kalp yetersizliği olan ya da akut dekompanse KKY'li hastalarda ve ilk tedaviye yanıt vermeyen ağır kalp yetersizliği hastalarında (şok veya akut akciğer ödemi) uygulanabilir. Angina pektorisli veya miyokard iskemisine ait diğer bulguların görüldüğü ve uygun anti-iskemik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda da koroner anjiyografi düşünülebilir. Klinik çalışmalarda revaskülarizasyonun kalp yetersizliğinin prognozunu değiştirdiği gösterilmemiştir ve bu nedenle, medikal tedaviye yanıt vermeyen angina pektorisli hastalar dışında, koroner anjiyografi endikasyonu yoktur. Etiyolojisi bilinmeyen refrakter kalp yetersizliği olan hastalarda ve ağır mitral yetersizliği ya da aortik kapak hastalığı olan hastalarda da koroner anjiyografi endikasyonu vardır.

Pulmoner arteriyel kateter yardımıyla hemodinamik değişkenlerin izlenmesi, kardiyojenik şok nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalarda ya da başlanan uygun tedaviye hemen yanıt vermeyen KKY'li hastalarda tedavinin yönlendirilmesi açısından gereklidir. Kronik tedavinin değerlendirilmesi için rutin sağ kalp kateterizasyonu yapılmamalıdır.

Natriüretik peptidler dışındaki nöroendokrin değerlendirme testleri

- Tanısal ya da prognostik amaçlarla nöroendokrin aktivasyonu araştıran testler her hastada önerilmemektedir.

Holter elektrokardiyografi: ambulatuvar EKG ve uzun süreli EKG kayıtları

- Konvansiyonel Holter yönteminin KKY tanısında yeri yoktur, ancak kalp yetersizliği semptomlarına neden olabilecek ya da semptomları alevlendirebilecek atriyal ve ventriküler aritmilerin fark edilmesini, bunların yapısının, frekansının ve süresinin tespit edilmesini sağlayabilir. Uzun süreli EKG kayıtları KKY'li ve aritmeyi düşündüren semptomları olan hastalarla sınırlanmalıdır.

Klinik uygulamada kalp yetersizliği tanısı için gereken koşullar

- Kalp yetersizliği tanımına uyması için, kalp yetersizliği semptomlarının ve kardiyak disfonksiyona ait objektif bulguların olması gereklidir (Tablo 1). Kardiyak fonksiyonun yalnızca klinik kriterlerle değerlendirilmesi yeterli değildir. Kardiyak fonksiyon objektif olarak da belirlenmelidir.

Ekokardiyografi, klinikte yaygın olarak kullanılan en etkili tek yöntemdir. Diğer durumlar da kalp yetersizliğinin semptomlarını ve bulgularını taklit edebilir ya

Tablo 3 Kalp yetersizliğinin varlığını ve muhtemel nedenini belirlemek üzere rutin olarak yapılması gereken değerlendirmeler

Değerlendirmeler	Kalp yetersizliği tanısı için			Alternatif veya ek tanı önerileri
	Gerekli	Destekleyici	Olumsuz	
Uygun semptomlar	+++		+++ (Yoksa)	
Uygun bulgular		+++	+ (Yoksa)	
Görüntüleme sonucunda (genellikle ekokardiyografi)	+++		+++ (Yoksa)	
kardiyak disfonksiyon		+++		
Semptomların veya bulguların tedaviye yanıtı		+++	+++ (Yoksa)	
EKG			+++ (Normalse)	
Göğüs radyografisi		Pulmoner konjesyon veya kardiyomegalî varsa	+ (Normalse)	Akciğer hastalığı
Tam kan sayımı				Anemî/sekonder polisitemî
Biyokimya ve idrar tahlili				Böbrek veya karaciğer hastalığı veya diyabet
Tedavi edilmiş hastalarda natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları (ölçülebiliriyorsa)		+ (Yüksekse)	+++ (Normalse)	Tedavi edilen hastalarda normal olabilir

++ önem derecesi düşük; +++ çok önemli.

Tablo 4 Tanıyı desteklemek ya da alternatif tanıları ileri sürmek için uygulanması gereken ek testler

Testler	Kalp yetersizliği tanısı için		Alternatif veya ek tanı önerileri
	Destekleyici	Olumsuz	
Egzersiz testi	+ (Bozulduysa)	+++ (Normalse)	
Akciğer fonksiyon testleri			Akciğer hastalığı
Tiroid fonksiyon testleri			Tiroid hastalığı
İnvazif tetkikler ve anjiyografi			Koronar arter hastalığı, iskemî
Kalp debisi	+++ (Dinlenme sırasında düşükse)	+++ (Normalse, özellikle egzersiz sırasında)	
Sol atriyum basıncı (pulmoner kapiller tıkalı basıncı)	+++ (Dinlenme sırasında yükselirse)	+++ (Tedavi almadan normalse)	

++ önem derecesi düşük; +++ çok önemli.

da artırabilir, bu nedenle dışlanmalıdır (*Tablo 3*). Kalp yetersizliği şüphesi olan hastalarda tanının belirlenmesi için rutin olarak, semptomatik hastalardaki kalp yetersizliği tanısı yaklaşımı (*Şekil 2*) uygulanmalıdır. Tanı yönünden kuşkuvarın devam ettiği ya da klinik özelliklerin kalp yetersizliğine neden olabilecek geriye döndürülebilir bir durumu düşündürdüğü hastalarda, ek testler (*Tablo 4*) yapılmalıdır.

Şekil 2, Kalp yetersizliğini düşündüren semptomları olan veya sol ventriküle ait sistolik disfonksiyon açısından şüpheli bulgular gösteren bir hastanın değerlendirilmesinde uygulanabilecek basit bir planı göstermektedir. *Tablo 5*'te, kılavuzun tanı bölümüyle tedavi kısmını birleştiren bir tedavi şeması gösterilmiştir.

Prognozun belirlenmesi

- Kalp yetersizliğinde prognozun belirlenmesi birçok yönden karmaşık bir sorundur: pek çok etiyoloji, sık olarak aynı anda bulunan başka hastalıklar, parakrin patofizyolojik sistemin araştırılmasındaki zorluklar, hastalar arasında hastalığın ilerlemesi ve sonuçlar açısından görülen farklılıklar (ilerleyici kalp yetersizliğine bağlı ölüme karşılık ani ölüm) ve tedavilerin etkinliği arasındaki farklılıklar. Bunun da ötesinde, yöntemlere ait pek çok kısıtlamalar prognoz çalışmalarının gücünü azaltmaktadır. Bağımsız sonuç prediktörleri olarak en çok bildirilen değişkenler *Tablo 6*'da gösterilmektedir.

Kalp yetersizliğinin tedavisi

Kalp yetersizliğinde tedavinin amaçları

Tablo 5 Tedavi şeması

Hastada kalp yetersizliğinin olduğunun belirlenmesi (sayfa 1119'da tanı bölümündeki tanıma uygun olarak)
Başvuru sırasındaki yakınmaların belirlenmesi: pulmoner ödem, efor sırasında nefes darlığı, yorgunluk, periferik ödem
Semptomların ağırlık derecesinin değerlendirilmesi
Kalp yetersizliğinin etyolojisinin ortaya çıkarılması
Olayı başlatan ve alevlendirici faktörlerin ortaya çıkarılması
Kalp yetersizliği ve tedavisi ile ilişkili olarak bir arada bulunan hastalıkların ortaya çıkarılması
Sayfa 1124'de, Tablo 6'ya göre prognozun belirlenmesi
Olayı komplike hale getirebilecek faktörlerin değerlendirilmesi (örn., böbrek disfonksiyonu, artrit gibi)
Hasta ve yakınlarıyla görüşme
Uygun tedavinin seçimi
İlerlemenin izlenmesi ve tedavinin buna göre düzenlenmesi

- (i) Önleme—primer amaç
- Kardiyak disfonksiyona ve kalp yetersizliğine neden olan hastalıkların önlenmesi ve/veya kontrol altına alınması.
 - Bir kez kardiyak fonksiyon bozulduktan sonra, kalp yetersizliğine gidişin önlenmesi.
- (ii) Yaşam kalitesinin devamı ya da düzeltilmesi
(iii) Sağkalımın artırılması

Kalp yetersizliğinin önlenmesi

- Kalp yetersizliğine yol açan durumların tedavisi ile, özellikle hipertansiyonlu ve/veya koroner arter hastalığı olan hastalarda, ventriküler disfonksiyonun ve kalp yetersizliğinin gelişmesi geciktirilebilir ya da önlenir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).⁴⁰
- Kalp yetersizliğinin önlenmesi her zaman primer hedef olmalıdır.

Miyokard iskemisinin mevcut olduğu durumlarda, ilk amaç eğer mümkünse ventrikül disfonksiyonunun altında yatan nedeni (örn., iskemi, toksik maddeler, alkol, ilaçlar ve tiroid hastalıkları) ortadan kaldırmaktır, çünkü bunların tedavisi riski azaltmaktadır. Alta yatan neden düzeltilemezse, tedavi, ani ölüm riskin artıracak ve kalp yetersizliği gelişimini kolaylaştıracak olan sol ventrikül disfonksiyonunu geciktirmeye ya da önlemeye yönelik olmalıdır.

Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonundan kalp yetersizliğine geçişi önlemenin yolları, Asemptomatik Sol Ventrikül Disfonksiyonunun Tedavisi konusunda anlatılmaktadır.

Kronik kalp yetersizliğinin tedavisi

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonun neden olduğu KKY'li hastalarda tedavi yaklaşımı, genel öneriler ve diğer farmakolojik olmayan önlemler, farmakolojik tedavi, mekanik cihazlar ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır. Şu an kullanılmakta olan tedavi tipleri Tablo 5'te ve 7'de gösterilmektedir.

Farmakolojik olmayan tedavi

Demografi ve öykü	Klinik	Elektrofizyolojik	Fonksiyonel/ eforla ilgili	Kan bulguları	Merkezi hemodinamik
İleri yaş ¹²²⁻¹²⁵	Yüksek kalp hızı ¹⁴⁶	Geniş QRS ^{125,127}	VO ₂ maks* (mL/kg csk/da < 10-14) ¹²⁸⁻¹³⁰	Yüksek serum BNP* ^{21,131}	Düşük SVEP* ^{124,132-134}
Koroner etyolojisi ^{123,135}	Süreklili düşük KB* ¹²³	Düşük kalp hızı değişkenliği ^{136,137}	Yüksek VE/VCO ₂ oranı ¹³⁸	Yüksek serum norepinefrin ^{136,140}	Sol ventrikül hacminde artış ^{141,142}
Diyabet ¹⁴³	NYHA fonksiyonel sınıf III-IV* ^{123,124,144}	Kompleks ventriküler ritimler ^{110,129}	6 dakika yürüme yeteneğinde azalma ^{145,146}	Düşük serum* ^{123,147} sodyumu	Düşük kardiyak indeks ¹²³
Randüme edilmiş ani ölüm* ¹¹⁰ İrk ¹²⁶	Düşük vücut-kitle indeksi ¹⁴⁸ Ventilasyon ritmi ve hız bozuklukları ^{151,152}	T-dalgası değişiklikleri ¹³⁴		Yüksek serum kreatinin* ^{123,147,150} Yüksek serum bilirubin* ¹⁴⁷ Anemi ¹²⁵ Yüksek serum troponin ¹⁵⁸ Yüksek serum ürik asidi ¹⁵⁰	Yüksek sol ventrikül dolun basıncı ^{123,124} Restriktif mitral dokuş paterni ^{153,154} Sağ ventrikül fonksiyonunda bozulma ^{156,157} Kardiyotoksik oran ^{159,159}

KKY = kronik kalp yetersizliği; KB = kan basıncı; NYHA = New York Kalp Birliği (New York Heart Association); VE = dakikadaki ventilasyon hacmi; VCO₂ = CO₂ nin ventilasyonu; BNP = beyin natriuretik peptidi; SVEP = sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonu.
*Güçlü.

Tablo 7 Tedavi seçenekleri: genel öneri ve önlemler, egzersiz ve egzersiz eğitimi, farmakolojik tedavi ve cihazlar ve cerrahi tedavi

Farmakolojik olmayan tedavi
Genel öneri ve öneriler
Egzersiz ve egzersiz eğitimi
Farmakolojik tedavi
ACE inhibitörleri
Diüretikler
Beta-adrenoseptör antagonistleri
Aldosteron reseptör antagonistleri,
Angiotensin reseptör antagonistleri
Kalp glikozidleri
Vazodilatör ajanlar (nitratlar/hidralazin)
Pozitif inotropik ajanlar
Anti-koagülasyon
Anti-aritmik ajanlar
Oksijen
Cihazlar ve cerrahi tedavi
Revaskularizasyon (kateter girişimleri ve/veya cerrahi)
Diğer cerrahi tedaviler (mitral kapak onarımı)
Bi-ventriküler uyum (çok noktaya)
İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD)
Kalp transplantasyonu, ventrikül destek cihazları ve yapay kalp

Genel öneriler ve önlemler

(Aksi bildirilmedikçe farmakolojik olmayan tedavi için öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C)

Hastaların ve ailelerinin eğitilmesi

KKY'li hastalara ve bunların yakın akrabalarına genel öneriler anlatılmalıdır.

Kilo takibi

Hastalara, (tercihen rutin günlük aktivitelerinin bir parçası şeklinde, örneğin her sabah tuvalet sonrası), düzenli olarak tartılarak kilolarını kontrol etmeleri ve 3 gün içerisinde >2 kg'dan fazla ani ve beklenmeyen bir kilo artışı tespit ettikleri takdirde, hemen doktorlarına haber vermeleri veya diüretik dozlarını buna uygun şekilde değiştirmeleri (örn., sürekli bir kilo artışı tespit edilirse dozu artırımları) önerilmektedir.

Diyet önlemleri

Sodyum. Diyetteki tuz miktarının kontrolü, hafif derecede kalp yetersizliğinde, ağır kalp yetersizliğinden daha önemli bir sorundur.

Sıvılar. İleri derecede kalp yetersizliği olan hastalara, hiponatremi olsun-olmasın, sıvı kontrolü hakkında bilgi verilmelidir. Ancak sıvı kısıtlamasının tam miktarı bilinmemektedir. Pratikte, ilerlemiş kalp yetersizliğinde, 1.5-2 L/gün şeklinde bir sıvı kısıtlaması önerilir.

Alkol. Alkolün yasaklandığı alkolik kardiyomyopati dışındaki hastaların, orta derecede alkol almasına (günde bir bira, 1-2 bardak şarap) izin verilir.

Obezite

Obez hastalarda KKY tedavisine kilo vermek de eklenir.

Anormal kilo kaybı

Ağır KKY'li hastaların yaklaşık %50'sinde klinik veya subklinik malnütrisyon vardır. Kilo kaybıyla birlikte total vücut yağının ve yağsız vücut kütlelerinin de kaybedilmesi durumuna kardiyak kaşeksi adı verilir. Kardiyak kaşeksi sağkalımın azaldığının önemli bir göstergesidir.⁴¹

Sigara

Sigara kullanımı her zaman engellenmelidir. Sigarayı bırakmak için yardım alınması konusunda hastalar cesaretlendirilmelidir ve bunun için nikotin replasman tedavileri uygulanabilir.

Seyahat

Yüksek irtifadan ya da aşırı sıcak veya nemli bölgelerden kaçınmak gerekir. Genel olarak diğer araçlarla yapılan uzun yolculuklar yerine, kısa uçak yolculukları tercih edilmelidir.

Seksüel aktivite

Seksüel aktivite konusunda kesin önerilerde bulunmak mümkün değildir. Sağlık durumu çok ağır olmayan ancak seksüel aktiviteden korkan hastalara, hatta onlardan daha fazla korkan eşlerine bazı önerilerde bulunulabilir ve bazen çift konunun uzmanlarına gönderilebilir. Kalp yetersizliği tedavilerinin seksüel fonksiyon üzerine olan etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir.

Aşılama konusunda öneriler

Aşıların kalp yetersizliği olan hastalara etkileri konusunda belgelenmiş bir kanıt yoktur. İnfluenza aşısı yaygın olarak kullanılmaktadır.

İlaç önerileri

Semptomlarda ve vücut ağırlığında (sıvı dengesi) tespit edilen değişikliklere göre diüretik dozunun hasta tarafından (pratik ise) ayarlanması tavsiye edilmelidir. Önceden kişiye göre belirlenmiş sınırlar içerisinde, hastalar kendi diüretik dozlarını değiştirebilirler.

Kaçınılacak veya uzak durulacak ilaçlar

Aşağıdaki ilaçlar, herhangi bir kalp yetersizliği tedavisi ile birlikte verildiğinde dikkatle kullanılmalı ya da kullanılmamalıdır:

- (i) Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve koksibler
- (ii) Sınıf I anti-aritmik ilaçlar
- (iii) Kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem) ve kısa-etkili dihidropiridin türevleri
- (iv) Trisiklik antidepresanlar
- (v) Kortikosteroidler
- (vi) Lityum

Dinlenme, egzersiz ve egzersiz eğitimi

Dinlenme

Akut kalp yetersizliğinde ya da KKY'nin aktivasyonunda, fiziksel istirahat veya yatak istirahati önerilir.

Egzersiz

Egzersiz iskelet kası fonksiyonunu geliştirir ve buna bağlı olarak toplam fonksiyonel kapasiteyi artırır. Hastalara günlük fiziksel aktivitelerini ve boş zamanlardaki aktivitelerini, semptomlarını başlatmayacak şekilde nasıl gerçekleştirebilecekleri konusunda önerilerde bulunmak ve onları bu konuda cesaretlendirmek gereklidir. NYHA sınıfı II-III içindeki stabil hastalara, egzersiz eğitim programları öğretilmelidir. Kalp yetersizliği olan hastalara verilecek standart egzersiz önerileri Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından yayımlanmıştır.⁴²

Farmakolojik tedavi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

- Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, subnormal ejeksiyon fraksiyonu olarak ifade edilen, semptomlarla beraber ya da semptom olmaksızın, sol ventrikül sistolik fonksiyonu %40-45'den düşük olacak şekilde azalmış olan hastalara ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir (bakınız. İnvazif olmayan görüntüleme; Tanı bölümü) (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).
- ACE inhibitörlerinin dozu, kalp yetersizliği konusunda yapılmış büyük, kontrollü çalışmalarda etkili olduğu gösterilen dozlara kadar yükseltilmeli (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A), doz ayarlaması yalnızca semptomatik düzelmeye göre yapılmamalıdır (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C).

Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda ACE-inhibitörleri

- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olduğu belgelenmiş olan asemptomatik hastalar, kalp yetersizliğinin geciktirilmesi veya önlenmesi için ACE inhibitörüyle tedavi edilmelidir. ACE inhibitörleri bu durumda miyokard infarktüsü ve ani ölüm riskini de azaltırlar (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).⁴³⁻⁴⁶

Semptomatik kalp yetersizliğinde

ACE-inhibitörleri

- Sistolik sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliği olan bütün hastalar ACE inhibitörü kullanmalıdır (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).⁴⁷
- Orta derecede ve ağır kalp yetersizliği ve sol ventriküle ait sistolik disfonksiyonu olan hastalarda ACE-inhibisyonu, sağkalımı, semptomları ve fonksiyonel kapasiteyi düzeltir ve hastaneye yatışları azaltır.
- Sıvı retansiyonunun olmadığı durumlarda ACE inhibitörleri ilk tedavi olarak verilmelidir. Sıvı retansiyonu olan hastalarda, ACE inhibitörleri diüretiklerle birlikte kullanılmalıdır (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi B).^{47,48}
- Miyokard infarktüsünün akut fazı geçtikten sonra, geçici bile olsa kalp yetersizliği semptomları ve bulguları gösteren hastalara, ACE inhibisyonu tedavisi başlanmalıdır, semptomlar geçici de olsa, sağkalımı iyileştirme, infarktüsün tekrarlanmasını ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışları azaltma konularında yararlı olur (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).^{44,45,49}
- Sol ventriküle ait sistolik disfonksiyonu olduğu belgelenmiş olan asemptomatik hastalar, uzun süreli ACE-inhibisyonu tedavisinden yarar görürler (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).⁴³⁻⁴⁶
- ACE-inhibisyonuna bağlı önemli yan etkiler öksürük, hipotansiyon, böbrek yetersizliği, hiperkalemi, senkop ve anjiyoödemdir. ACE inhibitörü kullanırken öksürük veya anjiyoödem gelişen hastalarda anjiyotensin reseptör blokerleri, ACE-inhibitörlerine alternatif olarak kullanılabilir etkili ilaçlardır (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A). Normotansif hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncında ortaya çıkan değişiklikler ve serum kreatininindeki artışlar genellikle önemsiz düzeydedir.
- Bilateral renal arter stenozu varlığında ya da daha önce uygulanan ACE inhibisyonu tedavisi sırasında anjiyoödem gelişmiş olan hastalarda ACE inhibisyonu tedavisi kontrendikedir (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi A).

ACE inhibitörlerinin, çeşitli çalışmalarda etkili olduğu gösterilen hedef idame doz sınırları *Tablo 8'*de verilmiştir. Avrupa'da kalp yetersizliğinin tedavisi için onaylanmış olan ACE inhibitörlerinin önerilen başlangıç ve ida-

Tablo 8 Kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonu ile ilgili olarak yapılmış büyük kontrollü çalışmalarda etkili olduğu gösterilen ACE inhibitörü dozları

Mortalite çalışmaları	İlaç	Hedef doz	Ortalama günlük doz
KKY konusundaki çalışmalar			
CONSENSUS Çalışma Grubu, 1987 ⁴⁸	Enalapril	20 mg b.i.d.	18.4 mg
V-HeFT II, 1991 ¹⁴¹	Enalapril	10 mg b.i.d.	15.0 mg
SOLVD Araştırmacıları, 1991 ¹⁴²	Enalapril	10 mg b.i.d.	16.6 mg
ATLAS, 1999 ¹⁴³	Lisinopril	Yüksek doz: Düşük doz:	32.5– 39 mg 2.5–5 mg
KKY olsun-olmasın, MI sonrası sol ventrikül disfonksiyonu ile ilgili çalışmalar			
SAVE, 1992 ⁴⁴	Captopril	50 mg t.i.d.	127 mg
AIRE, 1993 ⁴⁵	Ramipril	5 mg b.i.d.	(bilinmiyor)
TRACE, 1995 ⁴⁶	Trandolapril	4 mg/gün	(bilinmiyor)

Tablo 9 Avrupa'da kalp yetersizliğinde kullanılması onaylanan bazı ajanlar için önerilen ACE inhibitörü idame doz sınırları*

İlaç	Başlangıç dozu	İdame dozu
Mortalite/hastaneye yatış üzerine etkileri belgelenmiş		
Captopril	6.25 mg t.i.d.	25-50 mg t.i.d.
Enalapril	2.5 mg /gün	10 mg b.i.d.
Lisinopril	2.5 mg /gün	5-20 mg /gün
Ramipril	1.25-2.5 mg /gün	2.5-5 mg b.i.d.
Trandolapril		
Trandolapril	1 mg/gün	4 mg /gün

*Üreticiye ait veya düzenleyici öneriler.

Tablo 10 ACE inhibitörünün veya anjiyotensin reseptör blokerinin başlatılması için önerilen yol

Diüretikler ve vazodilatörlere olan ihtiyaç ve dozlar gözden geçirilir
Tedaviden önce aşırı diüretik kullanımından kaçınılmalıdır.
 Eğer kullanılıyorsa 24 saat süreyle diüretik dozu azaltılır veya kesilir.
Kan basıncı üzerindeki potansiyel negatif etkiyi en aza indirmek için tedaviye akşam ve sırt üstü yatar pozisyondayken başlanır, ancak kalp yetersizliğinde bunu destekleyen veriler bulunmamaktadır (Kantı düzeyi C). Tedavinin sabah başlatıldığı durumlarda, böbrek disfonksiyonu olan ve kan basıncı düşük olan riskli hastalarda birkaç saat süreyle kan basıncı gözetimli tavsiye edilmektedir.
Düşük bir dozla başlanır (Tablo 9) ve büyük çalışmalarda etkili olduğu gösterilen idame dozlarına çıkılır (Tablo 8)
Eğer böbrek fonksiyonu giderek bozuluyorsa, tedavi kesilir
Tedavinin başlangıcında potasyum tutucu diüretiklerden kaçınılmalıdır.
NSAİ ve kokstiblerden uzak durulmalıdır.
Her doz artımından sonraki 1-2 hafta içinde, 3 ayda bir ve sürekli olarak 6 aylık düzenli aralıklarla kan basıncı, böbrek fonksiyonu ve elektrolitler kontrol edilir.

Aşağıdaki hastalar uzman kontrolüne gönderilmelidir:
 Kalp yetersizliğinin nedeni bilinmiyorsa
 Sistolik kan basıncı <100 mmHg
 Serum kreatinini >150 µmol /L
 Serum sodyumu <135 mmol /L
 Ağır kalp yetersizliği
 Primer neden olarak kapak hastalığı olan hastalar

me dozları, *Tablo 9*'da sunulmuştur.

ACE inhibitörlerinin dozu her zaman en düşük doz seviyesinden başlatılmalı ve hedef doza kadar titre edilmelidir. ACE inhibitörüne başlamak için izlenmesi gereken yol *Tablo 10*'da gösterilmiştir.

Böbrek fonksiyonunun düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir: (1) tedaviden önce, her doz artışından 1-2 hafta sonra ve 3-6 aylık aralıklarla; (2) ACE inhibitörünün dozu artırıldığında ya da böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek diğer ilaçlar (örn., aldosteron antagonisti veya anjiyotensin reseptör blokeri) tedaviye eklendiğinde, (3) geçmişte veya halen böbrek disfonksiyonu ya da

Tablo 11 Diüretikler

Başlangıç diüretik tedavisi
 Loop diüretikler veya tiazidler. Her zaman ACE inhibitörüne ek olarak verilir
 Loop diüretiklerle sinerjik etkili tedavi olarak verilmemesi süreci
 GFR<30 mL/dak olan hastalarda, tiazidler kullanılmamalıdır
Yetersiz yanıt:
 Diüretik dozu artırılır
 Loop diüretikler ve tiazidlerle birlikte kullanılır
 Sürekli sıvı retansiyonu varsa: loop diüretikler günde iki kere verilir
 Ağır kalp yetersizliğinde metolazone eklenir, sık sık kreatinin ve elektrolit ölçümleri yapılır
Potasyum tutucu diüretikler: triamteren, amilorid ve spironolaktan
 Yalnızca ACE inhibitörleri ve diüretik tedavisinin başlamasına rağmen hipokaleminin devam ettiği hastalarda kullanılır
 Bir hafta düşük doz tedavi ile başlanır; 5-7 günde bir serum potasyum ve kreatinin kontrolleri yapılarak buna göre titrasyon yapılır. Potasyum düzeyleri stabil olana kadar her 5-7 günde bir kontroller tekrarlanır.

GFR = glomerül filtrasyon hızı.

elektrolit dengesizliği olan hastalarda ölçümler daha sık yapılmalıdır, ya da (4) hasta hastaneye yatırıldığında kontrol edilir.

Diüretikler

Loop diüretikleri, tiazidler ve metolazon

- Diüretikler, aşırı sıvı yüklenmesi olduğunda ve pulmoner konjesyon ya da periferik ödem varlığında, semptomatik tedavi için gereklidir. Diüretiklerin kullanılması dispnenin hızla düzelmesini ve egzersiz toleransının artmasını sağlar (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).^{50,51}
- Bu ajanların semptomlar ve sağkalım üzerindeki etkilerini araştırılan kontrollü ve randomize bir çalışma yoktur. Diüretikler, eğer tolere edilebilirlerse, her zaman ACE inhibitörleriyle ve beta-blokerlerle birlikte kullanılmalıdır (Öneri sınıfı I, Kanıt düzeyi C).

Ayrıntılı öneriler ve önemli yan etkiler *Tablo 11* ve 12'de ana hatlarıyla anlatılmıştır.

Potasyum tutucu diüretikler

- Potasyum tutucu diüretikler sadece ACE inhibisyonuna rağmen hipokaleminin devam ettiği durumlarda ya da kombine ACE inhibisyonu ve düşük doz spironolaktan tedavisine rağmen ağır kalp yetersizliğinin devam ettiği durumlarda kullanılmalıdır (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C). Hiperkalemi ve renal disfonksiyon nedeniyle, aldosteron antagonistlerinin düşük dozlarını bile tolere edemeyen hastalarda amilorid ya da triamteren kullanılabilir (Öneri sınıfı II b, kanıt düzeyi C).
- Potasyum preparatları bu durumda genellikle etkisizdir (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi C).
- Bütün potasyum tutucu diüretikler, tekrarlanan se-

Tablo 12 Diüretikler (oral): dozlar ve yan etkiler

	Başlangıç dozu (mg)		Önerilen maksimum günlük doz (mg)		Majör yan etkiler
Loop diüretikler					
Furosemid	20-40		250-500		Hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremi
Bumetanid	0.5-1.0		5-10		Hipertansiyon, glukoz intoleransı
Torasehid	5-10		100-200		Asit-baz dengesizliği
Tiyazidler					
Bendroflumetiazid	2.5		10		Hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremi
Hidroklortiazid	2.5		50-75		Hipertansiyon, glukoz intoleransı
Metolazon	2.5		10		Asit-baz dengesizliği
İndapamid	2.5		2.5		
Potasyum tutucu diüretik	+ACEI	-ACEI	+ACEI	-ACEI	
Amilorid	2.5	5	20	40	Hiperkalemi, ödem
Triamteren	25	50	100	200	Hiperkalemi
Spirolaktan	12.5-25	50	50	100-200	Hiperkalemi, jinekometri

rum kreatinin ve potasyum ölçüleriyle izlenmelidir. Bu konuda uygulanacak pratik bir yaklaşım, tedavinin başlangıcından sonra değerler stabil olana kadar, 5-7 gün arayla serum kreatinin ve potasyum düzeylerini ölçmektir. Daha sonra ölçümler 3-6 ay arayla yapılabilir.

Beta-adrenoseptör antagonistleri

- İskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopatiye bağlı stabil, hafif, orta derecede ve ağır kalp yetersizliği olan ve diüretikler ve ACE inhibitörlerinden oluşan standart tedavi ile düşük SVEF'si olan bütün hastalarda (II-IV NYHA sınıfında), kontrendikasyon bulunmadığı takdirde beta-bloker tedavisi düşünülmelidir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).⁵²⁻⁵⁸
- Beta-bloker tedavisi hastane yatışlarını (kardiyovasküler nedenlere ve kalp yetersizliğine bağlı tüm yatışları) azaltır, fonksiyonel sınıfı yükseltir ve kalp yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlatır. Bu yararlı etki, farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, SVEF ve iskemik ya da iskemik olmayan nedenlere bağlı bütün alt gruplarda gözlenmiştir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).
- Akut miyokard infarktüsü sonrasında, semptomatik kalp yetersizliği olsun-olmasın, sol ventriküle ait sistolik disfonksiyonu olan bütün hastalarda, mortaliteyi azaltmak için ACE inhibisyonuna ek olarak uzun süreli beta-bloker tedavisi önerilmektedir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi B).⁵⁹
- Kalp yetersizliği olan hastalarda, farklı beta-blokerlerin gösterdiği klinik etkiler arasında farklılıklar olabilir.^{60,61} Buna göre, yalnızca bisoprolol, carvedilol, metoprolol süksinat ve nebivolol önerilebilir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).

Tedavinin başlatılması

Başlangıç dozu düşük olmalı, giderek yavaşça artırılarak büyük klinik çalışmalarda kullanılan hedef doza ulaşılmalıdır. Titrasyon artışı kişisel yanıtlara göre belirlenmelidir.

Titrasyon sırasında, beta-blokerler kalp hızını aşırı derecede düşürebilir, geçici olarak miyokard depresyonu yaratabilir ve kalp yetersizliğinin semptomlarını alevlendirebilir. Tablo 13, beta blokerlerin klinik uygulamada kullanımı ile ilgili olarak önerilen yolu ve kontrendikasyonları açıklamaktadır.

Tablo 14, konuyla ilgili çalışmalarda kullanılan ilaçların titrasyon şemasını göstermektedir.

Aldosteron reseptör antagonistleri

- Sistolik disfonksiyonu olan ilerlemiş kalp yetersizliği hastalarında (NYHA III-IV), sağkalımın ve morbiditenin düzeltilmesi için, ACE-inhibitörlerine, beta-blokerlere ve diüretiklere ek olarak aldosteron antagonistleri de önerilmektedir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi B).⁶²
 - Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve kalp yetersizliği bulguları veya diyabeti olan hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak için, miyokard infarktüsünden sonra kalp yetersizliğinde ACE inhibitörlerine ve beta-blokerlere ek olarak aldosteron antagonistleri de önerilmektedir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi B).⁶³
- Aldosteron antagonistlerinin uygulama ve doz bilgileri Tablo 15'te sunulmaktadır.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalar için:

- ACE-inhibitörlerini tolere edemeyen semptomatik hastalarda, mortaliteyi ve morbiditeyi iyileştirmek için anjiyotensin II reseptör blokerleri ACE inhibisyonuna alternatif olarak kullanılabilir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi B).⁶⁴⁻⁶⁷
- KKY'de ARB'lerin ve ACE inhibitörlerinin mortaliteye ve morbiditeye olan etkileri birbirine yakındır (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi B). Kalp yetersizliği bulguları olan veya sol ventrikül disfonksiyonu olan

Tablo 13 Beta-blokere başlamak için önerilen uygulamalar

- I. Kontrendikasyon yoksa, hasta önceden ACE inhibitörü tedavisi almış olmalıdır
- II. Hasta göreceli olarak stabil bir durumda olmalıdır, intravenöz inotropik tedaviye ihtiyacı olmamalı ve belirgin sıvı retansiyonu bulguları olmamalıdır
- III. Çok düşük bir dozla başlanır ve büyük klinik çalışmalarda etkili olduğu gösterilen idame dozlarına ulaşana kadar titrasyon yapılır. Eğer bir önceki doz iyi tolere edildiyse, 1-2 haftada bir doz iki katına çıkarılabilir. Hastaların çoğu ayakta tedavi edilebilir.
- IV. Titrasyon periyodunda veya daha sonra kalp yetersizliğinde geçici köçüleşme, hipotansiyon veya bradikardi görülebilir.
 - a. Hasta, kalp yetersizliği semptomları, sıvı retansiyonu bulguları, hipotansiyon ve semptomatik bradikardi yönünden izlenir.
 - b. Semptomlarda artış ortaya çıkarsa, önce diüretiklerin veya ACE inhibitörlerinin dozu artırılır; gerekirse beta-blokerlerin dozu geçici olarak azaltılır
 - c. Hipotansiyon görülürse, önce vazodilatörlerin dozu düşürülür; gerekirse beta-blokerin dozu düşürülür
 - d. Bradikardi ortaya çıkarsa, kalp hızını yavaşlatabilecek ilaçlar azaltılır ya da kesilir; gerekirse beta-blokerlerin dozu azaltılır, ama kesin olarak gerekmedikçe kesilmez
 - e. Hasta stabil hale geldikten sonra her zaman beta-blokerin tekrar başlanması ve/veya dozunun artırılması düşünülmelidir

Beta-bloker alan dekompanse bir hastanın tedavisi için inotropik destek gerekirse, fosfodiesteraz inhibitörleri tercih edilmelidir, çünkü beta-blokerler bu ilaçların hemodinamik etkilerini antagonize etmez.

Aşağıdaki hastalar uzman tedavisine bırakılmalıdır:

- a. Ağır kalp yetersizliği Sınıf III/IV
- b. Bilinmeyen etiyoloji
- c. Rölatif kontrendikasyonlar: asemptomatik bradikardi ve/veya düşük kan basıncı
- d. Düşük dozlara intolerans
- e. Önceden kullanılan beta-blokerler ve semptomlar nedeniyle ilacın kesilmiş olması
- f. Bronşiyal astım ya da ağır akciğer hastalığı şüphesi

Kalp yetersizliği olan hastalarda beta-blokerlerin kontrendikasyonları

- g. Bronşiyal astım
- h. Ağır bronşiyal hastalıkları
- i. Semptomatik bradikardi veya hipotansiyon

Tablo 14 Yeni yapılan büyük, kontrollü çalışmalarda kullanılan beta-bloker ajanların başlangıç dozları, hedef dozları ve titrasyon periyodu

Beta-bloker	İlk doz (mg)	Artışlar (mg/gün)	Hedef doz (mg/gün)	Titrasyon dönemi
Bisoprolol ¹⁶⁴	1.25	2.5, 3.75, 5, 7.5, 10	10	Haftalar-aylar
Metoprolol süksinat CR ¹⁶⁵	12.5/25	25, 50, 100, 200	200	Haftalar-aylar
Carvedilol ¹⁶⁶	3.125	6.25, 12.5, 25, 50	50	Haftalar-aylar
Nebivolol ¹⁶⁷	1.25	2.5, 5, 10	10	Haftalar-aylar

Günlük uygulama sıklığı burada referans olarak gösterilen çalışmalarda olduğu gibidir.

akut miyokard infarktüsünde, ARB'lerle ACE inhibitörlerinin mortalite üzerine olan etkileri birbirine yakın veya eşittir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi B).⁶⁸

- Semptomatik kalan hastalarda, mortalitenin azaltılması (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi B) ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışların azaltılması (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A) için, ACE-inhibitörleriyle birlikte kullanılmak üzere ARB'ler verilebilir.^{65,69-71,170}

Diüretik, ACE inhibitörü ve beta-bloker tedavisine rağmen semptomatik kalan NYHA sınıf III hastalarda, kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarını veya mortaliteyi azaltmak için, ARB veya aldosteron antagonisti eklenmesini gerektiren kesin bir kanıt yoktur.

Yapılan ilk çalışmalarda ARB'lerle beta-blokerler ara-

sında var olduğu düşünülen negatif etkileşim olasılığı ile ilgili endişeler, miyokard infarktüsü sonrasında veya KKY ile ilgili olarak yapılan yeni çalışmalarda doğrulanmamıştır (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).^{65,68}

Doz

Tablo 10'da gösterilen, ARB'lere başlama ve izleme yolu, ACE inhibitörlerinde uygulanan işlemlere benzerdir. Kullanılmakta olan ARB'ler ve önerilen doz düzeyleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Kalp glikozidleri

- Atriyal fibrilasyonla birlikte herhangi bir derecedeki semptomatik kalp yetersizliğinde, nedeni sol ventrikül disfonksiyonu olsun-olmasın, kalp glikozidlerinin kullanıma endikasyonu vardır. Kalp glikozidleri ventrikül hızını azaltır, böylece ventrikül fonksiyonunu

Tablo 15 Aldosteron antagonistlerinin (spironolakton, eplerenon) uygulaması ve doz değerleri

- Hastanın ACE inhibisyonu/diüretiklere rağmen ağır kalp yetersizliğinde olup olmadığı (NYHA III-IV) değerlendirilir
- Serum potasyum (< 5.0 mmol/L) ve kreatininin (< 250 µmol/L) değerleri kontrol edilir
- Günlük düşük doz (spironolakton 12.5-25 mg, eplerenon 25 mg) başlanır
- 4-6 gün sonra serum potasyum ve kreatinin değerleri kontrol edilir
- Serum potasyumu herhangi bir zaman 5-5.5 mmol/L bulunursa, doz %50 azaltılır. Eğer serum potasyumu > 5.5 mmol/L ise ilaç kesilir
- Eğer 1 ay sonra semptomlar devam ediyorsa ve normokalemi varsa, günlük doz 50 mg'a çıkarılır. Her hafta serum potasyumu/kreatininini kontrol edilir

Tablo 16 Halen kullanılmakta olan anjiyotensin II reseptör antagonistleri

İlaç	Günlük doz (mg)
Mortalite/morbidite üzerine olan etkileri kanıtlananlar	
Candesartan cilexetil ⁶⁵	4-32
Valsartan ⁶⁷	80-320
Mevcut diğer ilaçlar	
Eprosartan ¹⁶³	400-800
Losartan ^{164,167}	50-100
İrbesartan ¹⁶⁸	150-300
Telmisartan ¹⁶⁹	40-80

ve semptomları düzeltir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi B).⁷²

- Atrial fibrilasyonlu hastalarda, digoksin ve betabloker kombinasyonu, bu ilaçların herhangi birinin tek başına kullanılmasından daha etkili görülmektedir (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi B).⁷³ ACE inhibitörleri, beta-blokerler ve diüretiklerle tedavi edilen, sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliği ve sinüs ritmi olan hastalarda ve ağır kalp yetersizliğinde spironolaktonla tedavi olan hastalarda (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi A) digoksinin mortalite üzerine hiçbir etkisi yoktur, ancak hastaneye yatışları, özellikle de kalp yetersizliğinin kötüleşmesi nedeniyle olan yatışları azaltabilir.
- Kalp glikozidlerinin kontrendikasyonları arasında bradikardi, ikinci ve üçüncü derecede AV blok, hasta sinüs sendromu, karotis sinüs sendromu, Wolff-Parkinson-White sendromu, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, hipokalemi ve hiperkalemi bulunmaktadır.

Digoksin

Eğer serum kreatininini normal sınırlar arasındaysa, genellikle oral digoksinin günlük dozu 0.125-0.25 mg'dır (yaşlılarda 0.0625-0.125 mg, bazen 0.25 mg).

Kronik kalp yetersizliğinde vazodilatör ajanlar

- KKY tedavisinde doğrudan etkili vazodilatör ajanların spesifik bir rolü yoktur (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi A), ancak angina veya birlikte bulunan hipertansiyon için destek tedavisi olarak kullanılabilirler.

Hidralazin-izosorbid dinitrat

- ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin tolere edilemediği durumlarda, mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve yaşam kalitesini artırmak için hidralazin/nitratların kombinasyonu denenebilir (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi B).⁷⁴

Nitratlar

- Birlikte bulunan anginanın tedavisi veya dispnenin giderilmesi için nitratlar kullanılabilir. (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi C). Oral yoldan kullanılan nitratların kronik olarak veya akut bir alevlenme sırasında kalp yetersizliği semptomlarını düzelttiğini gösteren bir kanıt yoktur.

Alfa-adrenerjik bloker ilaçlar

- Kalp yetersizliğinde alfa-adrenerjik bloker ilaçların kullanılmasını destekleyen hiçbir kanıt yoktur (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi B).⁷⁵

Kalsiyum antagonistleri

- Sistolik disfonksiyonun neden olduğu kalp yetersizliğinin tedavisinde kalsiyum antagonistlerinin kullanılması tavsiye edilmez. Özellikle diltiazem ve verapamil tipi kalsiyum antagonistleri, sistolik disfonksiyon sonucu gelişmiş kalp yetersizliğinde önerilmemektedir; beta-blokerlerle birlikte kullanılmaları kontrendikedir (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi C).^{76,77}
- Kalp yetersizliğinin standart tedavisine yeni kalsiyum antagonistlerinin (felodipin ve amlodipin) eklenmesi, semptomları iyileştirmez ve sağkalımı da etkilemez (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi A).^{76,77}

Felodipin ve amlodipin ile elde edilen uzun süreli güvenlik verilerine göre, bu ilaçların sağkalım üzerine nötral bir etkileri mevcut olduğundan, nitratlarla ya da beta-blokerlerle kontrol altına alınamayan ve kalp yetersizliğiyle birlikte bulunan arteriyel hipertansiyon veya anginanın tedavisinde kullanılabilecek güvenilir alternatiflerdir.

Nesiritid

Rekombinant insan beyni veya B tipi bir natriüretik peptid (BNP) olan nesiritidin, akut kalp yetersizliği olan hastalara intravenöz yoldan verildiğinde, subjektif dispne skorunun düzeltilmesinde ve belirgin vazodilatasyon oluşturmada etkili olduğu gösterilmiştir. Nesiritid ile yapılan klinik çalışmaların sayısı hala yeterli değildir. Nesiritid hipotansiyona yol açabilir ve bazı hastalar nesiritide yanıt vermeyebilir.

Pozitif inotropik tedavi

- Oral inotropik ajanlarla yapılan tekrarlayan ya da uzun süreli tedavi mortaliteyi artırmaktadır ve KKY'de önerilmemektedir (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi A).
- Hem pulmoner konjesyon, hem de periferik hipoperfüzyon bulguları olan ağır kalp yetersizliği hastalarında, intravenöz yolla uygulanan pozitif inotropik ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak tedaviye bağlı komplikasyonlar ortaya çıkabilir ve bunların prognoz üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Kanıt düzeyi ve önerinin gücü, kullanılan ajana bağlı olarak değişmektedir.¹³
- Eldeki sınırlı verilere göre, kalsiyuma duyarlılığı artıran bazı ilaçların (örn. levosimendan) semptomlar ve uç-organ fonksiyonları üzerine yararlı etkileri olabilir ve güvenlidirler.⁷⁸

Anti-trombotik ajanlar

- Atriyal fibrilasyon, önceden geçirilmiş tromboembolik olay veya mobil bir sol ventrikül trombüsü ile birlikte bulunan KKY'de, kesin bir antikoagülasyon endikasyonu bulunmaktadır (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).⁷⁹
- Kalp yetersizliği olan hastalarda uygulanan antitrombotik tedavinin ölüm riskini ya da vasküler olay riskini değiştirdiğini gösteren çok az kanıt vardır.
- Geçirilmiş bir miyokard infarktüsünden sonra, sekonder profilaksi için aspirin ya da oral anti-koagülanlar önerilmektedir (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi C).⁸⁰
- Kalp yetersizliğinin kötüleşmesi nedeniyle defalarca hastaneye yatırılan hastalarda aspirinden kaçınmak gerekir (Öneri sınıfı IIb, kanıt düzeyi B). Kanama komplikasyonlarındaki artış olasılığı nedeniyle, anti-koagülan tedavi düzgün işleyen anti-koagülasyon kliniklerinde, en kontrollü koşullarda ve yakından izlenerek uygulanmalıdır.

KKY'li hastaların tromboembolik olay geçirme riski yüksektir. Tromboembolizme predispozisyon oluşturan faktörler düşük kalp debisi, dilate kalp boşluklarında kan stazi, kontraktilitede azalma, bölgesel duvar hareketinde bozukluklar ve atriyal fibrilasyondur. Kalp yetersizliği tedavisinde ACE inhibitörü ve aspirinin birlikte kullanılmasını destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır.⁸¹⁻⁸³

Genel olarak, kalp yetersizliğinde görülen tromboembolik komplikasyonların oranı, bu hastalarda uygulanan antikoagülan/ anti-trombolitik tedavinin potansiyel yararlı etkilerinin değerlendirilmesine olanak vermeyecek kadar düşüktür.

Anti-aritmikler

Beta-blokerler dışında kalan anti-aritmik ilaçlar genellikle KKY'li hastalarda kullanılmamaktadır. Atriyal fibrilasyon (nadiren flutter) ile sürekli olmayan veya sürekli olan ventrikül taşikardisi olan hastalarda antiaritmik ajanlarla tedavi endikasyonu olabilir.

Sınıf I anti-aritmikler

- Sınıf I antiaritmiklerden, fatal ventriküler aritmileri provoke edebileceklerinden, hemodinamik etkileri kötü ol-

duğundan ve kalp yetersizliğinde sağkalımı azalttıklarından, kaçınılmalıdır (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi B).⁸⁴

Sınıf II anti-aritmikler

- Beta-blokerler kalp yetersizliğinde ani ölüm riskini azaltırlar (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A) (sayfa 1127'ye bakınız).⁸⁵ Beta-blokerler aynı zamanda sürekli veya sürekli olmayan ventrikül taşı-aritmilerinin tedavisinde de tek başına ya da amiodaron veya farmakolojik olmayan tedavi ile birlikte kullanılabilir (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi C).⁸⁶

Sınıf III anti-aritmikler

- Amiodaron, supraventriküler ya da ventriküler aritmilerin çoğunda etkilidir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A). Kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda, büyük bir sol atriyum olsa bile sinüs ritmine döndürebilir, koruyabilir veya elektrokardiyoversiyonun başarısını artırır. Böyle bir durumda seçilmesi gereken ilaç amiodaronur.^{87,88} Amiodaron, kliniğe yansıyan negatif inotropik etkisi olmayan tek anti-aritmik ilaçtır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda rutin amiodaron kullanımı uygun değildir (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi A).^{89,90}

Oksijen tedavisi

- Oksijen AKY'nin tedavisinde kullanılır, ama genel olarak KKY'de kullanım yeri yoktur (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi C).

Cerrahi tedavi ve cihazlar

Revaskülarizasyon işlemleri, mitral kapak cerrahisi ve ventrikül restorasyonu

- Eğer kalp yetersizliğine ait klinik semptomlar mevcutsa, cerrahi yöntemlerle düzeltilebilecek patolojiler her zaman akla gelmelidir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C).

Revaskülarizasyon

- Kalp yetersizliği semptomlarının giderilmesi için revaskülarizasyon işlemlerinin kullanılmasını destekleyen çok merkezli çalışma verisi bulunmamaktadır. İskemik kaynaklı kalp yetersizliği konusunda yapılmış tek merkezli ve gözleme dayalı çalışmalar, revaskülarizasyon işleminin semptomlarda düzelme sağlayabileceğini göstermektedir (Öneri sınıfı IIb, kanıt düzeyi C).
- Yapılan randomize çalışmaların sonuçları yayımlanana kadar, kalp yetersizliği ve koroner hastalığı olan hastaların tedavisinde rutin revaskülarizasyon (cerrahi veya perkütan) uygulaması önerilmemektedir (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi C).

Mitral kapak cerrahisi

- Ventrikül yetersizliğine bağlı ağır sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve ağır mitral kapak yetersizliği olan

hastalara uygulanacak mitral kapak cerrahisi, seçilmiş kalp yetersizliği hastalarında semptomatik düzelmeye sağlayabilir (Öneri sınıfı IIb, kanıt düzeyi C). Bu durum sol ventrikül dilatasyonuna bağlı sekonder mitral yetersizlik için de geçerlidir.

Sol ventrikül restorasyonu

LV anevrizmektomisi

- Sol ventrikül anevrizmektomisi, kalp yetersizliği olan ve büyük, diskret sol ventrikül anevrizması olan hastalarda endikedir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C).

Kardiyomiyoplasti

- Günümüzde, kalp yetersizliğinin tedavisinde kardiyomiyoplasti önerilemez (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi C).
- Kardiyomiyoplasti, kalp transplantasyonunun iyi bir alternatifi değildir (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi C).

Parsiyel sol ventrikülektomi (Batista operasyonu)

- Kalp yetersizliğinin tedavisi için parsiyel sol ventrikülektomi önerilemez (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C). Ayrıca, Batista operasyonu kalp transplantasyonuna bir alternatif olarak kabul edilmemelidir (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi C).

Eksternal ventrikül restorasyonu

- Günümüzde eksternal ventrikül restorasyonu kalp yetersizliğinin tedavisi için önerilemez. Ön verilere göre, bazı cihazlarla sol ventrikül boyutlarında ve NYHA sınıfında düzelmeler elde edilmiştir (Öneri sınıfı IIb, kanıt düzeyi C).

Pacemaker'lar

- Kalp pilleri, kalp yetersizliği olan hastalarda, gelecekte endikasyonların varlığında bradikardinin tedavisinde kullanılmıştır. Sistolik disfonksiyonu olan hastalarda yalnızca sağ ventrikülün uyarılması ventrikülde senkron bozukluğu yaratacağıdır, bu da semptomları şiddetlendirebilir (Öneri sınıfı III, kanıt düzeyi A).
- Ejeksiyon fraksiyonu düşük ve ventrikülde senkron bozukluğu (QRS genişliği ≥ 120 ms) olan ve semptomların düzelmesi (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A), hastaneye yatış sayısının (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A) ve mortalitenin azaltılması için (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi B) uygulanan optimal medikal tedaviye rağmen semptomları geçmeyen (NYHA III-IV) hastalarda bi-ventriküler uyarı ile resenkronizasyon tedavisi düşünülebilir.

Bi-ventriküler uyarı, semptomları ve egzersiz kapasitesini düzeltir ve hastaneye yatış sayısını azaltır.⁹¹⁻⁹⁴ Uzun süreli mortalite veya bütün nedenlere bağlı hastaneye yatış sayısının toplamı üzerindeki yararlı etkinin yanı sıra, mortalite üzerinde de belirgin bir etkisinin olduğu gösterilmiştir.¹⁷¹

Implante edilebilen kardiyoverter

defibrilatörler

- Ağır kalp yetersizliği NYHA sınıfı III-IV, SVEF ≤ 35 ve QRS süresi ≥ 120 ms olan ve semptomatik kalan hastalarda, morbiditenin veya mortalitenin azaltılması için (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi B), bi-ventriküler uyarı yapan pille birlikte, implante edilebilen bir kardiyoverter defibrilatörün (ICD) konulması düşünülebilir.⁹³
- Kardiyak arrest sonrası sağ kalan veya sürekli ventrikül taşikardisi olan, ve bunun tolere edilemediği ya da sistolik sol ventrikül fonksiyonunun düşük olduğu hastalarda sağkalımı artırmak için ICD tedavisi önerilmektedir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).⁹⁵
- SVEF $< 30-35$ olan seçilmiş hastalarda, ACE-inhibitörü, ARB, beta-bloker ve aldosteron antagonisti ile yapılan bir tedavinin varlığında, miyokard infarktüsünden sonraki ilk 40 gün içerisinde olmamak koşuluyla, uygun görüldüğünde, ani ölümün önlenmesi için ICD implantasyonu mantıklıdır (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).^{90,96,97}

Belgelenmiş sürekli ventrikül taşikardisi veya ventrikül fibrilasyonu olan hastalarda, bu aritmilerin nükslerinin tedavisinde ICD oldukça etkilidir, bu tedavide ya anti-taşikardi pacing, yada kardiyoversiyon/defibrilasyon yapılır. Böylece mortaliteyi ve tekrar hastaneye yatış ihtiyacını azaltmak mümkün olmaktadır. ICD-implantasyonunun seçim kriterlerinin varlığı, takip sürelerinin kısa olması, morbiditesinin yüksek olması ve elde edilen kazancın maliyete oranla düşük olması nedeniyle, bu bulguların KKY'li genel hasta popülasyonuna yaygınlaştırılması uygun olmamaktadır. COMPANION çalışmasına, sol ventriküle ait sistolik disfonksiyonu ve kalp yetersizliği bulunan ve senkronizasyon bozukluğuna ait geniş QRS kompleksi olan hastalar alınmıştır. Bu çalışmada, ağır kalp yetersizliği olan hastalara resenkronizasyon ile birlikte uygulanan ICD implantasyonunun mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (Resenkronizasyon konusuna bakın).⁹³ Ancak, mortaliteyi azaltma açısından CRT-D, tek başına uygulanan CRT'den daha üstün bulunmamıştır ve bu nedenle hastaların çoğunluğunda morbiditesi ve maliyeti düşük olan tedavi tercih edilebilir. CRT-D, medikal tedaviye ve tek başına uygulanan CRT'ye rağmen ani ölüm riski çok yüksek olan hastalara uygulanmalıdır. Bu tedavinin maliyet-etkinlik derecesinin de belirlenmesi gereklidir.⁹⁸ SCD-HeFT çalışmasında, KKY'li ve SVEF ≤ 35 olan 2521 hasta plasebo, amiodaron veya tek-elektrodlü ICD implantasyonu uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Ortalama 45.5 aylık takip sonrasında, ICD tedavisi ile anlamlı derecede bir mortalite azalması tespit edildi; HR (hazard ratio, tehlike oranı) 0.77 (% 97.5 GA (güven aralığı): 0.62-0.96; $P=0.007$).⁹⁰ Sağkalım açısından plasebo ile amiodaron arasında herhangi bir farklılık bulunmadı.

Yapılan pek çok yeni meta-analizde, ejeksiyon fraksiyonu düşük ve semptomatik hastalarda ICD implantasyonunun tüm nedenlere bağlı mortaliteye olan etkisi araştırılmıştır.^{83,99,100} ICD'nin etkisi zamana bağlı olduğundan,¹⁰¹ maliyet-etkinlik derecesinin hesaplanması için tahmini tedavi süresinin de bilinmesi gereklidir. Buna gö-

Tablo 17 Kalp transplantasyonunun kontrendikasyonları

- Mevcut alkol/madde kullanımı
- Yeterli kooperasyon sağlanamaması
- Yeterince kontrol altına alınamayan ciddi mental hastalık
- Tedavi edilmiş, remisyonunda ve 5 yıldan az takip edilmiş kanser
- Çoklu-organ tutulumu olan sistemik hastalık
- Kontrol edilemeyen infeksiyon
- Ağır böbrek yetersizliği (kreatinin klirensi < 50 ml dak) veya kreatinin > 250 µmol/L olması, ancak bazı merkezler hemodiyaliz hastalarını da kabul etmektedir
- Pulmoner vasküler direncin sabit şekilde yüksek olması (6-8 Wood ünitesi ve ortalama transpulmoner gradyent > 15 mmHg ve pulmoner arter sistolik basıncı > 60 mmHg)
- Yakın zamanda geçirilmiş tromboembolik komplikasyon
- İyileşmemiş peptik ülser
- Önemli derecede karaciğer bozukluğu bulguları
- Prognozu kötü olan diğer hastalıklar

re, hastanın yaşı ve kalp-dışı hastalıkları da hesaba katılmalıdır. Senkronizasyon bozukluğu kapsamında, CRT ile bir arada olmadıkça, NYHA sınıf IV hastaların tedavisi iyi bilinmemektedir. DCM'li hastaların nispeten daha az yarar gördüğü konusunda bir kanıt bulunmamaktadır, ancak bu grubun prognozu genel olarak daha iyi olduğundan, elde edilen kazanımlar daha az olabilir.⁸³

Kalp replasmanı tedavileri: kalp transplantasyonu, ventrikül destek cihazları ve yapay kalp

Kalp transplantasyonu

- Kalp transplantasyonu, son dönem kalp yetersizliğinde kabul edilmiş bir tedavi şeklidir. Kontrollü çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen, uygun seçim kriterlerinin kullanılması koşuluyla, geleneksel tedaviyle karşılaştırıldığında sağkalımı, egzersiz kapasitesini, işe dönüşü ve yaşam kalitesini anlamlı derecede artırdığı kabul edilmektedir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C).

Kalp transplantasyonu için değerlendirilmesi gereken hastalar, kalp yetersizliğine ait ağır semptomları olan, başka bir alternatif tedavi şekli olmayan ve prognozu kötü olan hastalardır. Yeni tedavi şekillerinin ortaya çıkması, kalp transplantasyonu adaylarını belirlemede kullanılan geleneksel değişkenlerin prognostik önemini muhtemelen değiştirmiştir (örn., VO₂ maks (Sayfa 1123'de prognozun belirlenmesine bakınız). Hasta yoğun medikal tedavi almaya istekli ve uygun olmalıdır, transplantasyon öncesinde ve sonrasında ortaya çıkabilecek pek çok belirsizliğe dayanabilmesi için emosyonel açıdan stabil olmalıdır. Kalp transplantasyonunun kontrendikasyonları *Tablo 17*'de gösterilmiştir.

Verici kalplerin sayısının az olmasının yanında, kalp transplantasyonunda asıl sorun allogreftin reddidir, bu konu operasyondan sonraki birinci yıl içerisinde ortaya çıkan ölümlerin önemli bir oranından sorumludur. Uzun süreli prognozu, esas olarak immünsupresyonun sonuç-

ları (infeksiyon, böbrek yetersizliği, malignite ve transplant koroner arter hastalığı) belirler.¹⁰²

Ventrikül destek cihazları ve yapay kalp

- Sol ventrikül yardım cihazları ve yapay kalbin bugünkü endikasyonları arasında, transplantasyona geçiş süreci, ağır akut miyokardit ve bazı hastalarda gereken kalıcı hemodinamik destek ihtiyacı bulunmaktadır (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi C).
- Sol ventrikül destek cihazları, transplantasyona geçiş evresinde implante edilmektedir. Uzun süreli tedavilerden elde edilen deneyimler artmaktadır, fakat bu cihazların uzun süreli kullanımı rutin olarak önerilmektedir (Öneri sınıfı IIb, kanıt düzeyi B).¹⁰³

Ultrafiltrasyon

- Ultrafiltrasyon, diüretiklere yanıt vermeyen aşırı sıvı yüklenmesinin (pulmoner veya periferik ödem) tedavisinde kullanılabilir.¹⁰⁴ Ancak ağır kalp yetersizliği olan hastaların çoğunda, düzelme geçicidir.¹⁰⁵

Farmakolojik tedavinin seçimi ve zamanı

Sistolik disfonksiyona bağlı olarak gelişen kalp yetersizliğinin değişik evrelerinde farmakolojik tedavinin seçimi ve zamanı *Tablo 18*'de gösterilmiştir. Tedaviye başlamadan önce, doğru tanı konulmalı ve *Tablo 5*'de sunulan Tedavi Şeması dikkate alınmalıdır.

Asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu

Genel olarak, ejeksiyon fraksiyonu ne kadar düşükse, kalp yetersizliğinin oluşması ve ani ölüm riski o kadar yüksektir. SVEF'si düşük olan hastalarda, eğer SVEF'deki düşme önemli derecede ise, ACE-inhibitörü tedavisi önerilmektedir (Öneriler sayfa 1121).

Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, özellikle akut miyokard infarktüsü sonrasında geliştiyse, tedaviye beta-blokerler eklenmelidir. (Öneriler sayfa 1127)

Semptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu: kalp yetersizliği NYHA sınıf II (Şekil 4)

Sıvı retansiyonu bulguları olmadan. ACE inhibitörü. (Öneriler sayfa 1126) Büyük kontrollü çalışmalarda kullanılan hedef doza çıkana kadar titrasyon yapın (*Tablo 8*). Beta-bloker ekleyin (öneriler için 1127) ve büyük kontrollü çalışmalarda kullanılan hedef dozlara çıkana kadar titrasyon yapın (*Tablo 14*).

Sıvı retansiyonu bulguları ile birlikte. ACE inhibitörü ile birlikte diüretik ve takiben bir beta-bloker. Başlangıçta, ACE-inhibitörü ile diüretik aynı anda uygulanmalıdır. Semptomatik düzelme ortaya çıktığında (yani sıvı retansiyonu kaybolduğunda), ACE-inhibitörünün optimal dozu korunarak beta-bloker eklenmelidir. Diüretik dozu hastanın stabilitesine göre ayarlanabilir. Hipokalemiyi engellemek için, ACE-inhibitörü başlanmadan önce diüretik tedavisinden potasyum-tutucu diüretik çıkartılmalıdır. Ancak hipokalemi devam ederse aldosteron antagonisti tedaviye eklenebilir. Beta-bloker ekleyin ve büyük kontrollü çalışmalarda kullanılan he-

Tablo 18 KKY—sol ventriküle ait sistolik disfonksiyonda farmakolojik tedavinin seçimi

	ACE inhibitörü	Anjiyotensin reseptör blokeri	Diüretik	Beta-bloker	Aldosteron antagonisti	Kalp glikozidleri
Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu	Endike	ACE'yi tolere edemezse	Endike değil	Mİ sonrası	Yeni Mİ	Atriyal fibrilasyon varlığında
Semptomatik kalp yetersizliği HF (NYHA II)	Endike	ACE-inhibitörü ile veya tek başına endike	Sıvı retansiyonu varsa endike	Endike	Yeni Mİ	(a) atriyal fibrilasyon varlığında (b) sinüs ritmi ve daha ağır kalp yetersizliğinin düzelmesi
Kötüleşen kalp yetersizliği (NYHA III-IV)	Endike	ACE-inhibitörü ile veya tek başına endike	Endike, diüretik kombinasyonu	Endike (uzman kontrolünde)	Endike	Endike
Son dönem kalp yetersizliği (NYHA IV)	Endike	ACE-inhibitörü ile veya tek başına endike	Endike, diüretik kombinasyonu	Endike (uzman kontrolünde)	Endike	Endike

	Sağkalım/Morbidite için	Semptomlar için
NYHA I	ACE inhibitörü/ARB'ye devam ACE inhibitörü tolere edilemezse, Mİ sonrası ise aldosteron antagonistine devam, Mİ sonrası ise beta-bloker ekle	diüretiği azalt veya kes
NYHA II	İlk seçenek tedavi olarak ACE inhibitörü/ ACE inhibitörü tolere edilemezse ARB, Mİ sonrası ise beta bloker ve aldosteron antagonisti ekle	sıvı retansiyonuna bağlı olarak +/- diüretik
NYHA III	ACE inhibitörü ve ARB veya ACE tolere edilemezse sadece ARB beta-bloker aldosteron antagonisti ekle	hala semptomatikse + diüretik + dijital
NYHA IV	ACE inhibitörüne/ARB'ye devam beta-bloker Aldosteron antagonisti	+ diüretikler + dijital + geçici inotropik destek uygulanabilir

Şekil 4 Sistolik sol ventrikül disfonksiyonu olan asemptomatik KKY'nin farmakolojik tedavisi. Algoritma, verilen tedavi kararlarının kalp yetersizliğinin gidişindeki ilerlemeye bağlı olarak nasıl belirleneceğinin bir örneği şeklinde değerlendirilmelidir. NYHA Sınıf II'de bulunan bir hasta, karar verme basamaklarının ilerlemesi ile izlenebilir. Bireysel uyarlamalar da hesaba katılmalıdır.

def dozlara ulaşana kadar titrasyon yapın (Tablo 13). Kalp glikozidi kullanan, sinüs ritmindeki ve kalp yetersizliğinin ağır formundan hafif formuna geçen hastalar, kalp glikozidi tedavisine devam etmelidir. (Öneriler sayfa 1129) Semptomatik kalan ve durumları daha da bozulan hastalarda, tedaviye ARB eklenmesi düşünülmelidir.(öneriler için 1128)

Kalp yetersizliğinin kötüleşmesi (Şekil 3)

Kalp yetersizliğinin kötüleşmesine neden olan ve sık rastlanan nedenler Tablo 19'da gösterilmektedir. Son 6 ay içerisinde NYHA sınıf IV'ten NYHA sınıf III'e geçen hastalar veya halen NYHA sınıf IV'te olan hastalara dü-

şük doz spironolakton verilmelidir (günde 12.5-50 mg öneriler için 1129). Kalp glikozidleri de sıklıkla tedaviye eklenir. Loop diüretiklerinin dozu artırılabilir ve diüretiklerin kombine edilmesi (loop diüretikle birlikte tiyazid kullanılması) de genellikle yararlı olur. Eğer sol ventriküle ait senkronizasyon bozukluğu bulguları varsa kardiyak resenkronizasyon tedavisi de dikkate alınmalıdır. Kalp transplantasyonu, koroner revaskülarizasyon, anevrizmektomi veya kapak cerrahisinin rolleri sınırlıdır.

Son dönem kalp yetersizliği (optimal tedaviye ve uygun taniya rağmen NYHA IV'te kalan hastalar) (Şekil4)

Tablo 19 Kalp yetersizliğinde ortaya çıkan ilerlemenin en sık nedenleri

Kalp dışı
<ul style="list-style-type: none"> • Verilen tedaviye uymamak (tuz, sıvı, ilaçlar) • Yaşın zamanda kullanılmış olan ilaçlar (amiodaron dışındaki anti-aritmikler, beta-blokerler, NSAİ'ler, verapamil, diltiazem) • Enfeksiyon • Alkol bağımlılığı • Böbrek disfonksiyonu (aşırı diüretik kullanımı) • Enfeksiyon • Pulmoner emboli • Hipertansiyon • Tiroid fonksiyon bozukluğu (örn., amiodaron) • Anemi
Kardiyak
<ul style="list-style-type: none"> • Atriyal fibrilasyon • Diğer supraventrikül veya ventrikül aritmileri • Bradikardi • Miyokard iskemisi (sıklıkla semptomsuz), miyokard infarktüsü dahil • Mitral veya triküspid yetersizliğinin ortaya çıkması ya da kötüleşmesi • Aşırı ön yük azalması (örn., diüretiklere + ACE inhibitörlerine/nitratlara bağlı olarak)

Hastalar uygun bulunursa kalp transplantasyonu için (tekrar) değerlendirilmelidir. Önceki bölümlerde anlatılan farmakolojik tedavilere ek olarak, geçici inotropik destek (intravenöz semptomimetik ajanlar, dopaminerjik agonistler ve/veya fosfodiesteraz ajanları) son dönem kalp yetersizliğinde kullanılabilir, ama bunlar her zaman hastanın yarar görebileceği ileri tedaviye geçici yaklaşımlar olarak kabul edilmelidir.

Transplantasyon için bekleme listesinde olan hastalarda, geçiş işlemleri, intra-aortik balon pompası ile veya ventrik

ül destek cihazları ile yapılan dolaşım desteği, hemofiltrasyon veya diyaliz bazen gerekli olabilir. Bu tedaviler yalnızca, hastanın uzun süreli tedavisi konusunda yapılmış stratejik planın kapsamı içerisinde uygulanmalıdır.

Terminal hastalarda palyatif tedaviler her zaman uygulanmalıdır ve semptomların giderilmesi için morfin kullanılabilir.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olan hastalarda kalp yetersizliğinin tedavisi

Yeni epidemiyolojik çalışmalara göre, yaşlılarda, kalp yetersizliğine benzer semptomlarla ve PLVEF ile hastaneye yatırılan hastaların oranı % 35-45 kadar yüksek olmasına rağmen, toplumda kalp yetersizliği semptomları olan ve sistolik fonksiyonu normal olan hastalarda diyastolik disfonksiyonun prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. PLVEF'li kalp yetersizliğinin nasıl tedavi edileceği konusunda klinik çalışmalar ve gözlemsel çalışmalardan elde edilmiş çok az kanıt bulunmaktadır.

PLVEF'li kalp yetersizliği ile diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliği birbirinden farklı patolojilerdir. PLVEF'li kalp yetersizliği tanısı sol ventriküle ait diyas-

tolik disfonksiyonun varlığını değil de, SVEF'nin korunduğunu göstermektedir.

İzole diyastolik kalp yetersizliği tanısı için, diyastolik fonksiyondaki bozuklukların gösterilmesi gereklidir, bunun da değerlendirilmesi güçtür. Olayı artırıcı faktörler belirlenmeli ve düzeltilmelidir, özellikle taşiaritmiler önlenmeli ve mümkün olduğu kadar sinüs ritmi korunmalıdır. Kalp hızının kontrolü önemlidir. Tedavi yaklaşımı, kalp yetersizliği olmayan hastaların tedavisi ile aynıdır.¹⁰⁶

PLVEF'li veya diyastolik disfonksiyonu olan kalp yetersizliğinin farmakolojik tedavisi

Aşağıdaki öneriler, büyük ölçüde spekülasyona dayanmaktadır, çünkü PLVEF'li ya da diyastolik disfonksiyonu olan hastalarla ilgili olarak çok az veri bulunmaktadır (genel olarak, Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi C).

Primer diyastolik kalp yetersizliği olan hastaların herhangi bir spesifik ilaç rejiminden yarar göreceklere gösteren açık bir kanıt bulunmamaktadır.

- (1) ACE-inhibitörleri doğrudan relaksasyonu ve kardiyak gerilmeyi düzeltebilir ve anti-hipertansif etkileri ve hipertrofiyi ve fibrozu azaltıcı etkileriyle uzun süreli yarar sağlayabilir.
- (2) Sıvı yüklenmesi epizodları varsa diüretikler gerekli olabilir, ancak ön yükün aşırı düşürülmemesi ve akım hacmi ile kalp debisinin azalmaması için dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.
- (3) Kalp hızını yavaşlatmak ve diyastolik doluş süresini uzatmak için beta-blokerler uygulanabilir.
- (4) Aynı nedenle verapamil tipi kalsiyum antagonistleri de kullanılabilir.¹⁰⁷ Verapamille yapılan bazı çalışmalarda, hipertrofik kardiyomyopati hastalarda fonksiyonel düzelme olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁸
- (5) Yüksek dozda kullanılan bir ARB hastaneye yatış sayısını azaltabilir.¹⁰⁹

Yaşlılarda kalp yetersizliğinin tedavisi

Yapılan toplum çalışmalarında, kalp yetersizliği esas olarak ortalama 75 yaş civarındaki yaşlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. İleri yaş sıklıkla başka hastalıkların da birlikte bulunmasına neden olmaktadır. Birlikte sık olarak görülen diğer hastalıklar, hipertansiyon, böbrek yetersizliği, obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, inme, artrit ve anemidir. Bu hastalar aynı zamanda pek çok ilaç kullanmaktadır, bu da istenmeyen etkileşimleri artırmakta ve kompliyansı azaltmaktadır. Genel olarak bu hastalar randomize çalışmalara dahil edilmemektedir. Birçok yaşlı hasta için, tedavinin en önemli amacı yaşam süresinin uzatılmasından ziyade, semptomların ortadan kaldırılmasıdır.

ACE inhibitörleri ve ARB'ler

ACE inhibitörleri ve ARB'ler genel olarak yaşlı hastalarda etkilidir ve iyi tolere edilmektedir.

Diüretik tedavisi

Yaşlı hastalarda, glomerüler filtrasyon hızındaki azalma nedeniyle tiazidler genellikle etkili değildir. Yaşlı hastalarda aldosteron antagonisti ve ACE-inhibitörleri veya NSAİİ'ler ve koksiblerin kombinasyonu sonucunda hiperkalemi daha sık görülmektedir.

Beta-blokerler

Yaşlılar beta-bloker ajanları şaşırtıcı bir şekilde iyi tolere etmektedir, ancak hasta sinüs sendromu, AV blok ve obstrüktif akciğer hastalıkları gibi kontrendikasyonlara dikkat edilmelidir. Yalnızca ileri yaş nedeniyle beta-blokerlerden kaçınmaya gerek yoktur.

Kalp glikozidleri

Yaşlı hastalar digoksinin yan etkilerine daha duyarlı olabilirler. Başlangıçta, serum kreatinini yüksek olan hastalarda düşük dozlar önerilmektedir.

Vazodilatör ajanlar

Nitratlar gibi venodilatör ajanlar, arteryel dilatör hidralazin ve bu ilaçların kombinasyonları, hipotansiyon riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

Aritmiler

- Aritmiyi başlatacak faktörlerin anlaşılması ve düzeltilmesi, beta-blokerler, ACE inhibitörleri ve muhtemelen aldosteron reseptör antagonistleri kullanarak nöro-endokrin aktivasyonun azaltılması ve kardiyak fonksiyonun düzeltilmesi çok önemlidir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C).

Ventrikül aritmileri

- Ventrikül aritmisi olan hastalarda, anti-aritmik ajanlar yalnızca ağır, semptomatik, sürekli ventrikül taşikardisi olan hastalarda kullanılabilir ve seçilecek ajan amiodaron olmalıdır (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi B).^{87,89}
- Kalp yetersizliği ve hayatı tehdit eden ventrikül aritmisi bulunan (örn., ventrikül fibrilasyonu ya da sürekli ventrikül taşikardisi) ve ani ölüm riski yüksek olan seçilmiş hastalarda, ICD implantasyonu endikasyonu vardır (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A).^{95,96,110-112}

Atriyal fibrilasyon

- Sürekli (kendi-kendine geçmeyen) atriyal fibrilasyonda, elektrokardiyoversiyon düşünülebilir, ancak bunun başarı oranı atriyal fibrilasyonun süresine ve sol atriyumun büyüklüğüne bağlı olarak değişebilir (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi B).
- Atriyal fibrilasyonlu ve kalp yetersizliği ve/veya sol ventrikül fonksiyonunda bozulma olan hastalarda, sinüs ritmini geri döndürmek için anti-aritmik ilaç kullanımı, yalnızca amiodaron (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C) ve eğer mümkünse dofetilid (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi B) ile sınırlandırılmalıdır.¹¹³

Tablo 20 Önerilen bakım ve izlem programları (sınıf kanıt düzeyi C)

- Multi-disipliner ekip yaklaşımının kullanılması
- Yoğun takip, ilk takip hastaneden çıkıştan sonraki 10 gün içinde
- Hastaneden çıkışın planlanması
- Sağlık ünitesine ulaşımın kolaylaştırılması
- Yapılan ilaç tedavisinin kılavuzlara göre optimizasyonu
- Bulguların ve semptomların dikkatle izlenmesi (örn., uzaktan izlem)
- Esnek diüretik uygulaması
- Yoğun eğitim ve danışma
- Yatarak ve ayakta bakım (evden)
- Davranış stratejilerine dikkat edilmesi
- Uyumun artırılması için engellerin ortaya çıkarılması
- Bulguların ve semptomların dikkatle izlenmesi (örn., uzaktan izlem)

- Asemptomatik hastalarda, ventrikül hızının kontrol altına alınabilmesi için beta-blokerler, dijital glikozidler ve her ikisinin kombinasyonu kullanılabilir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi B). Sistolik disfonksiyonu olan semptomatik hastalarda, dijital glikozidler ilk tercih olmalıdır (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi C). PLVEF'de verapamil de kullanılabilir (Öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi C).
- Kalıcı atriyal fibrilasyonda, kontrendikasyon yoksa varfarin ile yapılacak anti-koagülasyon her zaman düşünülmelidir (Öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C).
- Akut atriyal fibrilasyonun tedavisi önceden kalp yetersizliği olup olmamasına göre değişmez. Tedavi stratejisi, semptomlara ve hemodinamik stabiliteye göre belirlenir. Seçenekler için bakınız.¹⁰⁶

Semptomatik sistolik sol ventrikül disfonksiyonu ile birlikte bulunan angina veya hipertansiyon

Sistolik sol ventrikül disfonksiyonu nedeniyle kalp yetersizliği tedavisine eklenecek olan spesifik öneriler. Angina varsa;

- (1) uygulanan tedavinin optimizasyonu, örn., beta-bloker kullanımı
- (2) uzun-etkili nitratların tedaviye eklenmesi
- (3) başarı sağlanamazsa amlodipin veya felodipin eklenmesi

- #### Kaynaklar
1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:741-751.
 2. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736-753.
 3. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560.
 4. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
 5. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur*

- Heart J* 1999;20:447-455
6. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-833.
 7. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22:623-626.
 8. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993;14:1158-1162.
 9. Cleland JG, Gemmell I, Khand A et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-241.
 10. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The Euro Heart Failure Survey Programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-463.
 11. Wheelton NM, MacDonald TM, Flucker CJ et al. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* 1993;86:17-23.
 12. Remes J, Miettinen H, Reunanen A et al. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:315-321.
 13. Task Force on Acute Heart Failure. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
 14. McMurray J, Swedberg K, Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-327.
 15. Wood P. Heart failure. In: Wood P, ed. *Diseases of the Heart and Circulation*. London: Eyre and Spottiswoode; 1950.
 16. Braunwald E. Heart failure: an overview. In: Fishman AP, ed. *Heart Failure*. New York: McGraw-Hill; 1977.
 17. Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP et al. The definition of heart failure. *Eur Heart J* 1983;4:445-448.
 18. Poole-Wilson PA. Chronic heart failure causes pathophysiology, prognosis, clinical manifestations, investigation. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM et al., eds. *Diseases of the Heart*. London: Bailliere-Tindall; 1989. p48.
 19. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-982.
 20. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR et al. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986;55:439-445.
 21. Puri S, Baker BL, Oakley CM et al. Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1994;72:140-144.
 22. Butman SM, Ewy GA, Standen JR et al. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:968-974.
 23. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;10:884-888.
 24. Marantz PR TJW-SSS, Budner N, Lense L et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77: 607-612.
 25. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135:S204-S215.
 26. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-464.
 27. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174-2181.
 28. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candestart in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail* 2003;5: 261-270.
 29. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000;18:1121-1128.
 30. Clerico A, Del Ry S, Maffei S et al. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:371-377.
 31. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-516.
 32. Krüger S, Graf J, Merx MW et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-65.
 33. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
 34. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure? European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
 35. Caruana L, Petrie MC, Davie AP et al. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215-218.
 36. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA et al. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:644-655.
 37. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-480.
 38. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM et al. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:271-278.
 39. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004;147:218-223.
 40. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
 41. Anker SD, Ponikowski P, Varney S et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349: 1050-1053.
 42. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:37-45.
 43. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
 44. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:669-677.
 45. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670-1676.
 46. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-1848.
 47. Flather M, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355: 1575-1581.
 48. The 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;316:1429-1435.
 49. The acute infarction ramipril efficacy. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-828.
 50. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J et al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute-walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* 1996; 2: 133-139.

51. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17-22.
52. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
53. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-380.
54. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
55. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
56. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
57. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101: 378-384.
58. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
59. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385-1390.
60. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-1667.
61. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
62. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
63. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
64. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772-776.
65. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766.
66. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1414-1421.
67. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-1675.
68. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349: 1893-1906.
69. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.
70. Jong P, Demers C, McKelvie RS et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:463-470.
71. Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: CHARM, BASEL, EUROPA and ESTEEM. *Eur J Heart Fail* 2003;5:697-704.
72. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:614-632.
73. Khand AU, Rankin AC, Martin W et al. Digoxin or carvedilol for the treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure? (Abstract). *Heart* 2000;83:30.
74. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
75. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314:1547-1552.
76. Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856-863.
77. Thackray S, Witte K, Clark AL et al. Clinical trials update: OPTI MECHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail* 2000;2:209-212.
78. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
79. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996;17:674-681.
80. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
81. Cleland JG, Findlay I, Jafri S et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148:157-164.
82. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360: 1037-1043.
83. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIOLipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:501-508.
84. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *New Engl J Med* 1989;321:406-412.
85. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25:1341-1362.
86. Steinbeck G, Andresen D, Bach P et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with betablocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;327:987-992.
87. amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417-1424.
88. Levy S, Breithardt G, Campbell RW et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19:1294-1320.
89. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. amiodaron in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
90. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
91. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-118.
92. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
93. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.

94. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;**289**:730-740.
95. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS 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**:1933-1940.
96. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;**346**:877-883.
97. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;**350**:2151-2158.
98. Jauhar S, Slotwiner DJ. The economics of ICDs. *N Engl J Med* 2004;**351**:2542-2544.
99. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. A pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:2166-2172.
100. Desai AS, Fang JC, Maisel WH et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;**292**:2874-2879.
101. Salukhe TV, Dimopoulos K, Sutton R et al. Life-years gained from defibrillator implantation: markedly nonlinear increase during 3 years of follow-up and its implications. *Circulation* 2004;**109**:1848-1853.
102. Bennett LE, Keck BM, Hertz MI et al. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. *Clin Transpl* 2001;**25**:40.
103. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1435-1443.
104. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P et al. Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. *Am J Med* 1987;**83**:43-48.
105. Dormans TP, Huige RM, Gerlag PG. Chronic intermittent haemofiltration and haemodialysis in end stage chronic heart failure with oedema refractory to high dose frusemide. *Heart* 1996;**75**:349-351.
106. Fuster V, Ryde LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;**104**:2118-2150.
107. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;**66**:981-986.
108. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985;**72**:853-864.
109. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;**362**:777-781.
110. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576-1583.
111. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:1882-1890.
112. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;**22**:1374-1450.
113. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;**341**:857-865.
114. Rich MW. Heart failure disease management: a critical review. *J Card Fail* 1999;**5**:64-75.
115. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK et al. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001;**323**:957-962.
116. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med* 1998;**158**:1067-1072.
117. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. *Lancet* 1999;**354**:1077-1083.
118. Stromberg A. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J* 2003;**24**:1014-1023.
119. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? Veterans Affairs Cooperative Study Group on Primary Care and Hospital Readmission. *N Engl J Med* 1996;**334**:1441-1447.
120. Jaarsma T, Halfens R, Huijter Abu-Saad H et al. Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1999;**20**:673-682.
121. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M et al. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;**19**:1254-1260.
122. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:810-819.
123. Nohria A, Tsang SW, Fang JC et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1797-1804.
124. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1801-1808.
125. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002;**143**:45-55.
126. Yancy CW. Does race matter in heart failure? *Am Heart J* 2003;**146**:203-206.
127. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;**143**:398-405.
128. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;**83**:778-786.
129. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;**22**:37-45.
130. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:766-775.
131. Vrtovc B, Delgado R, Zewail A et al. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;**107**:1764-1769.
132. Cintron G, Johnson G, Francis G et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;**87**:VI17-VI23.
133. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1446-1453.
134. Hohnloser SH, Klingenhoven T, Bloomfield D et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2220-2224.
135. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*

- 2002;39:210-218.
136. Nolan J, Batin PD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-1516.
 137. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-570.
 138. Corra U, Mezzani A, Bosimini E et al. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002; 143:418-426.
 139. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI5-VI16.
 140. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990;82:1730-1736.
 141. St John SM, Lee D, Rouleau JL et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2577-2582.
 142. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002; 144: 524-529.
 143. Dries DL, Sweitzer NK, DraznerMH et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:421-428.
 144. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B et al. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2003;24:863-870.
 145. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993;270:1702-1707.
 146. Opasich C, Pinna GD, Mazza A et al. Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol* 1998;81:1497-1500.
 147. Gronda E, Mangiavacchi M, Frigerio M et al. Determination of candidacy for mechanical circulatory support: importance of clinical indices. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:S83-S88.
 148. Anker SD, Negassa A, Coats AJ et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077-1083.
 149. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-2667.
 150. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:681-689.
 151. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103:967-972.
 152. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2175-2181.
 153. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997;95:1222-1230.
 154. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A et al. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:604-612.
 155. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-1786.
 156. Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-188.
 157. Polak JF, Holman BL, Wynne J et al. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:217-224.
 158. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2004-2009.
 159. Petrie MC, McMurray JV. It cannot be cardiac failure because the heart is not enlarged on the chest X-ray. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:117-119.
 160. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107: 1991-1997.
 161. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310.
 162. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
 163. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318.
 164. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
 165. Murdoch DR, McDonagh TA, Farmer R et al. ADEPT: Addition of the AT1 receptor antagonist eprosartan to ACE-inhibitor therapy in chronic heart failure trial: hemodynamic and neurohormonal effects. *Am Heart J* 2001;141:800-807.
 166. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587.
 167. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
 168. Tonkon M. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE-inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. *Int J Clin Pract* 2000; 54:11-14.
 169. Dunselman PH. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. *Int J Cardiol* 2001; 77:131-138.
 170. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.
 171. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl*