

Kalp yetersizliği tedavisi

Alper Kepez¹, Giray Kabakcı²

¹Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal veya fonksiyonel bozukluğundan kaynaklanan doluluk veya pompa fonksiyonlarında bozulmanın izlendiği; yorgunluk, efor ile gelen nefes darlığı (ileri evrelerde dinlenme halinde), ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, noktüri, mental durum değişiklikleri, anoreksi ve abdominal ağrı ile karakterize olabilen kompleks bir klinik sendromdur.

Kalp yetersizliğinin nedeni sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmadır. Sol ventrikülün sistolik ya da diyastolik fonksiyonlarındaki bozukluk, kalp yetersizliğine neden olabilir. Diyastolik disfonksiyonunda sorun sol ventrikül doluşundadır. Sol ventrikül boyutu normaldir, ancak diyastol sonu basınç artmıştır. Sistolik disfonksiyonunda ise sol ventrikül genellikle dilate olmuş ve duvar hareketleri azalmıştır. Bu yazıda aksi vurgulanmadıkça sistolik kalp yetersizliğinden bahsedilecektir.

Kalp yetersizliğinin fonksiyonel kapasiteye etkilerini değerlendirmek için "New York Heart Association (NYHA)" tarafından bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Buna göre hastalar semptom oluşması için gereken efor düzeyine göre I'den IV'e kadar olan sınıflara ayrılır. Sınıf I'de olağanüstü eforlarda, sınıf II'de günlük yaşamda olağan aktivitelerde, sınıf III'te günlük yaşamda olağandan az eforlar gerektiren işlerde semptomlar gözlenir. Sınıf IV'te ise hastalar istirahatte de semptomatiktir. Bu sınıflamanın bazı sınırlamaları olmakla birlikte, hastaların efor kapasitelerinin değerlendirilmesinde oldukça değerlidir.

BİR SENDROM OLARAK KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp yetersizliğini, kalbin yetersiz fonksiyonuna bağlı semptom ve bulgular kümesi olarak gören geleneksel yaklaşım, aslında kalp yetersizliği patofizyolojisinin yalnızca bir yönünü ele almaktadır. Sol ventrikül disfonksiyonu esas olarak miyokardda meydana gelen bir hasar veya stres ile başlayan ve yeni bir olay olmasa da ilerleyen progresif bir süreçtir.

Son "American Collage of Cardiology (ACC)" kılavuzunda bu progresif süreci kliniğe yansıtmak için yeni bir sınıflama yayınlanmıştır. Buna göre; Evre A, kalp yetersizliği gelişmesi için yüksek risk altında bulunan fakat miyokardlarında yapısal bozukluk olmayan hastaları; Evre B, miyokardda yapısal bozukluğu olan fakat kalp yetersizliği kliniği bulunmayan hastaları; Evre C, altta yatan yapısal kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastaları; Evre D, mekanik dolaşım desteğine, sürekli inotropik desteğe veya kardiyak transplantasyona ihtiyaç duyan son dönem kalp yetersizliği hastalarını kapsar. Bu sınıflama sistemine göre kalp yetersizliği gelişmesi bazı risk faktörleri ile ilişkilidir ve miyokardiyal hasarla başlar. Bu sınıflama tedavi için önemlidir, sol ventrikül disfonksiyonu bulguları saptanmadan dahi başlanan tedavi ile kalp yetersizliğine bağlı mortalite ve morbidite azaltılabilir [1].

Miyosit hasarı veya kaybından sonra, hemodinamik yüklenmeye ve eşlik eden nörohumoral faktörlere bağlı olarak kardiyomiyosit düzeninde ve ekstraselüler matriks yapısında birtakım değişiklikler başlar (remodelling). Sol ventrikül geometrisi giderek artan dilatasyona ve hipertrofiye bağlı olarak değişir, ventrikül daha sferik bir hal alır. Sol ventrikül boyutlarında izlenen artış, kalbin duvarları üzerindeki hemodinamik stresi artırır ve papiller adale-mitral kapak geometrisinin bozulmasına bağlı olarak gelişen mitral yetmezliğini artırır. Bu değişiklikler "remodelling" sürecini daha da hızlandırır. Kardiyak "remodelling", kalp yetersizliği semptomları gözlenmeden aylar, hatta yıllar önce başlar, semptomlar geliştikten sonra da devam eder.

"Remodelling" sürecinin ilerlemesinde sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörohumoral aktivasyonun önemli rolü vardır. Dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Azalmış debiye sekonder doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohumoral aktivasyon, kardiyak fonksiyonların giderek daha da bozulmasına neden olur. Sempatik tonus artar. Kalp yetersizlikli hastalarda görülen baroreseptör disfonksiyonunun da bu artışa katkısı vardır. Renal hipoperfüzyona sekonder renin ve anjiyotensin düzeyleri yükselir. Artan sempatik aktivite, renin-anjiyotensin aktivitesini daha da artırır. Sodyum ve su tutulumu artar, arteriyel ve venöz konstrüksiyon gelişir, sonuçta artan preload ve afterloada bağlı kalbin hemodinamik yükü ağırlaşır. Bazal kalp hızı ve endotel disfonksiyonunun da katkısı ile koroner vazokonstrüksiyona eğilim artar.

Nörohumoral aktivasyon ayrıca terminal diferansiyel kardiyomiyositlerin genetik büyüme özelliklerini değiştirir ve bu hücreler üzerindeki oksidatif stresi artırır. Sonuçta hücresel düzeyde miyokardiyal kasılma bozulur, apopitoza eğilim artar. Nörohumoral aktivasyona bağlı düzeyleri yükselen norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin gibi peptidlerin ve sitokinlerin [tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β] matriks metalloproteinaz mRNA seviyelerini arttırdıkları gösterilmiştir [2]. Artan metalloproteinazların etkisi ile interstisyel doku yapısında önemli değişiklikler olur; kollajen yıkımı artar, kollajen fenotipinde değişiklikler izlenir (tip 3 kollajenin oranı artar). Ekstraselüler matrikste meydana gelen değişiklikler sonuçta kardiyomiyosit diziliminde (cell slippage) ve kalbin geometrisinde değişikliğe neden olur, ventriküler dilatasyon izlenir [3,4].

Değişen kardiyomiyosit dizilimi ve artan interstisyel fibrozis, intraventriküler iletide gecikmelere ve

dal bloklarına (özellikle sol dal bloğu) neden olur. Sol dal bloğu, ani ölümün önemli bir prediktörüdür ve kalp yetersizlikli hastalarda sık görülür. Sol dal bloğu varlığı ayrıca anormal ventriküler aktivasyon ve kontraksiyona, ventriküler dissenkronizasyona, mitral ve aortik kapakların gecikmiş açılış ve kapanışına ve diyastolik disfonksiyona neden olarak kardiyak siklusun mekanik özelliklerinde de değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin sonucu daha da azalmış ejeksiyon fraksiyonu, azalmış kardiyak output, paradoksik septal hareket, artmış sol ventrikül volümü ve mitral yetmezliğidir.

Kalp yetersizlikli hastalarda diyastol sonu basınç artışının neden olduğu atriyal duvar gerilimine bağlı olarak supraventriküler aritmiler, özellikle atriyal fibrilasyon gelişimi görülür. Diyastol sonu basıncı artmış ventrikülün doluşu için atriyal kontraksiyonun önemi büyüktür. Atriyal fibrilasyonda olduğu gibi efektif atriyal kontraksiyonun kaybolması kompanse seyreden bir kliniği dekompanse hale getirebilir. Ayrıca, atriyal fibrilasyon inme gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür [5].

Yetersizlikli kalpte kardiyomiyositlerde meydana gelen yapısal değişikliklere ve artan interstisyel fibrozise bağlı olarak uyarı iletiminde heterojenite meydana gelir ve re-entran aritmilere zemin oluşur. Artmış sempatik tonus, hem yetersizlikli kalbin elektrofizyolojisine yaptığı direkt etki ile hem de hipokalemi gelişmesine yarattığı eğilim ile ventrikül fibrilasyon eşliğini düşürür, ani ölüm riskini artırır.

KALP YETERSİZLİĞİNDE TEDAVİ

Tedavinin amaçları

Kalp yetersizliği tedavisinin kısa dönemdeki amaçları, semptomları kontrol altına alıp, hayat kalitesini arttırmaktır. Uzun dönemde ise kalp yetersizliği sendromunun karakteristik özelliği olan progresif sol ventrikül disfonksiyonunu yavaşlatarak, durdurarak veya geriye döndürerek yaşam süresini arttırmak amaçlanır.

Semptomatik tedavi

Kalp yetersizliği hastalarında, kısa dönem semptomları kontrol altına almak için verilen tedavinin amaçları dolaşımsal konjesyonu azaltmak ve doku perfüzyonunu arttırmaktır. Hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmek için hastanın yakınmalarındaki ve konjesyon bulgularındaki azalma değerlendirilmelidir.

Nonfarmakolojik tedavi: Hastaların tuz alımı kısıtlanmalıdır. Tuz alımındaki kısıtlama (günlük tuz alımı 2-3 g) hastanın diüretik ihtiyacını azaltacaktır.

Kalp yetersizliği hastalarında fizik egzersizin kısıtlanması kondisyonu azaltır, düzenli fizik egzersiz ise efor kapasitesini artırır. Hastaların semptomlarının el verdiği derecede düzenli egzersize yönlendirilmesi veya rehabilitasyon programlarına sokulması, hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasına yardımcı olabilir. Bu yaklaşım geleneksel yatak istirahati yaklaşımına karşıdır, fakat her iki durumun da etkinliği ve emniyeti yeterli kadar incelenmemiştir. Düzenli egzersizin uzun dönem sol ventrikül "remodelling" üzerine etkilerinin anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

İskemik olaylardan kaynaklanan sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülen rekürren akut konjesyon epizodları gösteren hastalarda miyokardiyal reperfüzyonu sağlayan anjiyoplasti veya koroner arter by-pass cerrahisi (CABG) düşünülmelidir. Düzeltilebilen kapak hastalığı olan hastalarda giderek şiddeti artan semptomların varlığı da cerrahiye gündeme getirmelidir, fakat ileri derecede ventrikül dilatasyonu olan vakalarda cerrahiye yanıt iyi olmayabilir.

Kalp transplantasyonu semptomatik tedavi için oldukça etkilidir, fakat donör sayısındaki yetersizlikten dolayı bu işlem, operasyon olmadan yaşam kalitesi ve beklentisi oldukça kısıtlı olan hastalara sınırlandırılmıştır.

Farmakolojik tedavi: Kalp yetersizliğinin semptomatik tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar diüretikler, vazodilatörler ve digoksinlerdir.

a. Diüretikler: Diüretikler dolaşım sal konjesyonu ve eşlik eden pulmoner ve periferik ödemi azaltır. Atriyal ve ventriküler diyastolik basınçta meydana getirilen azalma, ventriküler duvar üzerindeki diyastolik stresi azaltarak ve subendokardiyal perfüzyonu arttırarak ventriküler disfonksiyon progresyonunu yavaşlatabilir. Konjesyon semptom ve bulguları olmadan diüretiklerin tedavide yeri yoktur, bu durumda kullanımları nörohumoral aktivasyonu arttırarak zararlı olabilir [6].

Hafif şiddetteki konjesyon durumunda tiazid grubu diüretiklerin haftada iki veya üç kez kullanılması normal intravasküler volümün idamesinde yeterli olabilir. Ancak konjesyonun ilerlediği veya azalmış renal fonksiyonların tiazidlerin etkisini azalttığı durumlarda furosemid gibi bir loop diüretiğin günlük kullanımı gerekir. Diüretikler genellikle sıvı retansiyonun klinik olarak düzelmesi için gereken dozlarda verilir fakat tedavinin etkinliğini değerlendirmede santral venöz basıncın ölçülmesi ile değerlendirilen ventriküler doluş basıncı daha doğru bir göstergedir. İnternal juguler ven distansiyonu veya hepatojuguler reflü varlığı daha agresif diüretik kullanımının gerekli olduğuna işaret eder. Tedavi esnasında semptomatik hipotansiyon veya progresif olarak bozulan böbrek fonksiyonları gözlemlendiğinde doz arttırılmamalıdır.

Belirgin konjesyon bulguları olmayan hastalarda günlük tek doz loop diüretik genellikle yeterlidir. Daha aşikar sıvı retansiyonu olanlarda günde iki doz gerekebilir. Loop diüretiğine ve tuz kısıtlamasına rağmen venöz kan basıncı yüksek seyreden hastalarda tiazid diüretik veya benzer etkiye sahip fakat renal tübül üzerinde farklı yerlerde aktivite gösteren diüretikler (örneğin; günlük 2.5-5 mg metazonon, loop diüretiğinden bir saat önce) etkili olabilir. Bu tedavi şemasını alan hastalarda serum potasyum düzeyleri dikkatle izlenmeli, gerekirse potasyum replasmanı yapılmalıdır.

Fazla diürez hastaya yetersiz diürez kadar zararlı olabilir [6]. Yorgunluk, hipotansiyon veya normal juguler venöz basınca rağmen gözlenen azotemi diüretik dozunun azaltılması gerektiğine işaret eder. Diüretik ihtiyacı hastanın diyeti ve aktivite düzeyine göre değişkenlik gösterdiği için hastaların kendi diüretik dozlarını kendilerinin ayarlaması uygun bir yaklaşım olabilir. Hastalara konjesyon semptomlarını en az hissettikleri vücut ağırlığını (her sabah ölçülen) sabit tutacak şekilde diüretik dozunu ayarlamaları önerilebilir [1].

Diüretik tedavisi altında olan hastalarda serum potasyum konsantrasyonunu 4 mmol/L'nin üzerinde tutmak için diyetle fazla potasyum alımı, hatta potasyum tuzları ile destek gerekebilir. Hastalara ek potasyumla birlikte potasyum tutucu diüretikler de verilebilir. Bu ajanlar genellikle zayıf diüretik etkiye sahiptirler, fakat diğer diüretiklerin yol açtığı potasyum kaybını azaltırlar.

b. Vazodilatörler: Hem arteriyel hem de venöz düz kasları gevşeten ajanlar sol ventrikül ejeksiyonuna direnç azaltırlar ve venöz kapasitansı arttırlar. Dilate olmuş sol ventrikülü olan yetersizlik hastalarında bu hemodinamik etki artmış atım volümüne, azalmış ventriküler doluş basınçlarına ve efor kapasitesinde artışa neden olur. Özellikle akut kalp yetersizliğinde etkili intravenöz (IV) nitroprussid infüzyonu ve daha az etkili olmakla birlikte nitrogliserin infüzyonu tedavisi gibi kronik kalp yetersizliğinde de günde üç-dört kez izosorbid dinitrat-hidralazin tedavisi veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü verilmesi ile bu etkiler gözlenir. ACE inhibitörleri başlangıçta vazodilatör özellikleri nedeniyle kullanıma girmiş olsalar da, bu ajanların biyokimyasal ve genetik seviyede etki göstererek "remodelling" sürecine etkilerinin olduğu anlaşılmıştır [3,4,6].

c. Digoksin: Kronik kalp yetersizliğinin uzun dönem tedavisinde digoksin; ACE inhibitörleri, beta-bloker ajanlar ve loop diüretikleri ile birlikte kullanılır. Yarar en fazla NYHA sınıf III ve IV olan hastalarda görülür. Bu durumlarda digital tedavisine dolaşımın yanıtı, venöz basınçlarda ve ventrikül doluş basınçlarında azalma ve kardiyak debide artma ile karakterizedir. Kalp hızı ya-

yaşlar, ejeksiyon fraksiyonu artma eğilimindedir. Bu etkilerin vagal afferent sinir liflerindeki Na-K ATPase inhibisyonuna bağlı kardiyak baroreseptör sensitizasyonuna, dolayısıyla santral sinir sisteminden çıkan sempatik outflow'daki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, böbrek tübüllerindeki Na-K ATPase inhibisyonu ile distal tübüllere sodyum sunumu artar, bunun sonucu olarak böbrekten renin salınımı azalır. Tüm bu gözlemler digitalin kalp yetersizliği hastalarının tedavisinde pozitif inotropik etkisinin yanında nörohumoral yanıtı da baskılayarak etkili olduğunu düşündürmektedir. Normal kalpte kontraktilite arttığı için miyokard oksijen tüketimi artarken, kalp yetersizliğinde digoksin tedavisi ile kalp boyutlarının küçülmesi, ventrikül duvar geriliminin azalması ve kalp hızının düşmesi neticesinde oksijen tüketimi azalır [4].

Digoksin sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak ve parasempatik sinir aktivitesini artırarak supraventriküler taşikardide ventriküler yanıtı yavaşlatır. Supraventriküler taşikardisi olan hastalar içinde digoksinin en fazla yarar görecektir grup, akut veya kronik atriyal fibrilasyonu olan semptomatik ventriküler sistolik disfonksiyonu olan hastalardır [3,4]. Bu hastalarda yüksek ventriküler hız varlığında kalbin diyastol süresi kısalmaktadır. Sistolik disfonksiyon nedeniyle diyastol sonu basıncı artmış sol ventrikülü olan kalp yetersizliği hastalarında diyastol süresinin kısılması, pulmoner kenar (wedge) basıncını daha da yükselterek pulmoner konjesyon semptom ve bulgularında artışa neden olur. Bu hastalarda digoksin ile hız kontrolü pulmoner konjesyon semptomlarının azalmasını sağlar.

Uzun yıllar boyunca normal sinüs ritminde olan kalp yetersizlikli hastalarda digoksinin terapötik etkisi tartışma konusu olmuştur. Digoksinin kalp yetersizlikli hastalarda yararlılığını araştıran birçok klinik çalışma yapılmıştır. 1993 yılında yayınlanan "Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and Efficacy of Digoxin (PROVED)" ve "Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme (RADIANCE)" çalışmalarında; NYHA sınıf II-III semptomları bulunan ve ejeksiyon fraksiyonu %35 ve altında olan hastalarda digoksinin tedaviden kaldırılmasının etkileri araştırılmıştır [7,8]. Bu çalışmalar sonucunda digoksin tedavisi kesilen grupta ACE inhibitörü ve diüretik tedavisinin devamına rağmen, digoksinin kesilmediği hasta grubuna göre semptomlarda belirgin kötüleşme saptanmış, efor kapasitesi ve ejeksiyon fraksiyonunda belirgin düşme izlenmiştir. 1997 yılında yayınlanan "The Digitalis Investigation Group Study (DIG)" çalışmasında tümü sinüs ritminde olmak üzere ejeksiyon fraksiyonu %45 ve altında olan 6,800 hasta ile ejeksiyon fraksiyonu %45'in üzerinde olan 988 hasta, aldıkları tedaviye ek olarak digoksin veya plasebo gruplarına

randomize edilmiş ve ortalama 37 ay izlenmiştir [9]. Çalışma sonunda ejeksiyon fraksiyonu %45 ve altında olan hastalarda digoksin tedavisi ile kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı hospitalizasyonda anlamlı derecede azalma görülmüş, mortalitede ve miyokardiyal iske mi veya aritmi görülme sıklığında plasebo ile anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Tüm bu gözlemler ışığında günümüzde ACE inhibitörü, beta-bloker ve diüretik kullanımına rağmen halen semptomatik (NYHA sınıf II-IV) olan hastalarda ve ağır kalp yetersizliği (NYHA sınıf IV) olan tüm hastalarda tedaviye digoksin eklenmesi önerilmektedir [1,10]. Bu durumlarda digoksin tedavisi ile kalp yetersizliği semptomları azalmakta, efor kapasitesi ve kardiyak performans artmakta, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlarda azalma görülmektedir. Tüm bu etkilerine rağmen, sağkalım üzerine digoksinin yararlı etkisi olduğu gösterilememiştir [1,11-13].

ACC kılavuzu tedaviye günlük 0.125 ile 0.25 mg arası dozlarla başlanmasını önermektedir. Yetmiş yaş üzerindeki hastalarda, renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda veya düşük beden kitle indeksine sahip hastalarda düşük dozlar kullanılmalıdır (günlük veya gün aşırı 0.125 mg). Kalp yetersizliği tedavisinde yüksek dozlara (0.375-0.50 mg) nadiren ihtiyaç duyulur. Kalp yetersizliği tedavisi için hastalara yükleme dozu verilmesine gerek yoktur [1].

Serum digoksin seviyelerine göre doz belirlenmesinin yararı ispatlanmamıştır. Serum digoksin düzeyi takibi ilaç toksisitesi değerlendirilmesinde değerlidir. Son veriler, düşük serum digoksin seviyesinin (< 0.09 ng/mL) kardiyovasküler olay sıklığını azaltmada yüksek düzeyler kadar etkili olduğunu ve düşük dozlarda toksik etkilerin daha az gözlemlendiğini göstermektedir [11].

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda sağkalım üzerine etkisi gösterilmiş tedavi

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda amaç, semptomatik olsun veya olmasın hastalık progresyonunu önlemek ve yaşamı uzatmak olmalıdır. Aşağıda, klinik çalışmalarla sol ventrikül progresyonu üzerine etkisi olduğu gösterilmiş farmakolojik ajanlar ve farmakolojik tedaviyle birlikte uygulanması gereken nonfarmakolojik yöntemler ele alınmıştır.

Nonfarmakolojik tedavi: Sol ventrikül disfonksiyonunun agrevasyonunun engellenmesi için günlük alkol alımı 2 oz (60 mL)'un altında tutulmalıdır. Alkolik kardiyomiyopatiden şüphelenilen vakalarda alkolün tamamen bırakılması sağlanmalıdır.

Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ventrikül üzerine akut hemodinamik yük etkisi oluşturması

nedeniyle izometrik egzersizlerden kaçınılmalıdır. İske-mik kardiyomiyopatilerde cerrahi veya mekanik olarak koroner reperfüzyon sağlanması ventriküler dilatasyonu önleyebilir ve kalbin kasılma gücünü arttırabilir.

Farmakolojik tedavi:

a. ACE inhibitörleri: ACE inhibitörleri anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünden sorumlu olan enzimi inhibe ederek etki gösterir. Daha önce de belirtildiği gibi kalp yetersizliği hastalarında kardiyak debinin azalması ile sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sistemi aktive olur. Bu aktivasyon sonucunda sistemik vasküler direnç ve afterload uygunsuz olarak artar, kardiyak performans daha da bozulur ve kısır bir döngü başlar. Sempatik sistemin ve renin-anjiyotensin sisteminin uyarılması ile proksimal ve distal tübüllerden su ve sodyum absorpsiyonu artar, vazokonstriktör etki ile arteryel ve venöz tonda artış görülür, sonuçta preload ve afterload artar. ACE inhibitörleri kullanımı ile su ve sodyum reabsorpsiyonu azalır; potent vazokonstriktör ajan olan anjiyotensin II'nin inhibisyonu ile arteryel ve venöz vazodilatasyon oluşur, sistemik vasküler direnç azalır. ACE inhibisyonu ile bradikinin yıkılımı da azalır ve bradikinin düzeyi ve bradikininin stimüle ettiği prostaglandin ve nitrik oksit sentezi artar. Bu maddeler de vazodilatasyona ve natriürece katkıda bulunurlar. Sonuçta preload ve afterload azalması ile doluş basınçları azalır, kardiyak debi artar.

Pek çok deneysel ve klinik çalışmada ACE inhibitörlerinin sol ventrikül disfonksiyonunun progresyonu üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. ACE inhibitörlerinin ağır kalp yetersizliği hastalarının prognozu üzerine etkilerini araştıran "Cooperative North Scandinavian Enalapril Study (CONSENSUS)" çalışmasında semptomatik durumu NYHA sınıf IV olan toplam 253 hasta, kullandıkları konvansiyonel tedaviye ek olarak enalapril maleat veya plasebo gruplarına randomize edilmiş ve altı ay sonunda enalapril kullanan grupta plasebo grubuna göre tüm nedenlere bağlı mortalitede %27 azalma izlenmiştir [14]. Ayrıca, enalapril kullanan hastaların NYHA sınıflarında düzelme görülmüş, kalp boyutlarında ise anlamlı oranda küçülme saptanmıştır. Enalapril tedavisinin kalp yetersizliği hastalarındaki mortalite ve morbidite üzerine etkilerini araştıran "Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)" çalışmasında hafif-orta şiddette kalp yetersizliği olan hastalar (NYHA sınıf II-III) izlenmiştir [15]. Hastalar kullandıkları konvansiyonel tedaviye ek olarak plaseboya veya enalapril maleata randomize edilmişlerdir. Çalışma sonunda toplam ölümlerde %16, kardiyovasküler ölümlerde %18, progresif kalp yetersizliğine bağlı ölümlerde ise %22 risk azalması saptanmıştır. Kalp yetersizliğine bağlı ölüm ve hospitalizasyonlarda ise %26'lık risk azal-

ması bulunmuştur. SOLVD araştırmacıları tarafından enalaprilin asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda mortalite ve morbidite üzerine olan etkilerini araştırmak için yapılan çalışmada ise hastalar ortalama 37.4 ay izlenmiş, sonuçta toplam mortalitede %8, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitede %12, semptomatik kalp yetersizliği gelişme oranlarında ise %37 azalma saptanmıştır. Kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon plasebo grubunda %12.9 olarak bulunurken, enalapril grubunda bu oran %8.7 olarak bulunmuştur [16].

Bu çalışmaların ışığında ACE inhibitörleri kalp yetersizliği tedavisinin en önemli ilaç grubundan birisi olmuştur. Kalp yetersizliği tedavisinde enalapril etkisini, ACE inhibitörleri kullanılmadan önce kalp yetmezliği tedavisinde vazodilatör tedavi olarak kullanılan hidralazin-izosorbid dinitrat kombinasyonu ile karşılaştıran "Vasodilator Heart Failure Trial II (V-HeFT II)" çalışmasında NYHA sınıf II ve III grubundaki hastalar enalapril maleata veya hidralazin-izosorbid dinitrat gruplarına randomize edilmişler ve ortalama 2.5 yıl boyunca izlenmişlerdir [17]. Sonuçta iki yıl sonunda mortalite riskinde azalma enalapril grubunda kombinasyon grubuna göre %28 daha fazla bulunmuştur.

ACE inhibitörlerinin "remodelling" üzerine etkilerini araştırmak için post-miyokard infarktüsü (post-MI) döneminde bu ilaçlar kullanılarak (MI sonrası ilk bir hafta içerisinde başlanarak) klinik çalışmalar yapılmış ve tedavinin mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri izlenmiştir. Bu çalışmalardan kaptopril ile yapılan "Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)" çalışmasında birinci yıl sonunda %18, ramipril ile yapılan "The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)" çalışmasında birinci yıl sonunda %22, trandolapril ile yapılan "Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE)" çalışmasında birinci yıl sonunda %16 mortalite azalması izlenmiştir [18-20].

Bu çalışmalar sonucunda ACE inhibitörlerinin, anjiyotensin II'nin kardiyovasküler sistem üzerine hücresel düzeyde olan zararlı etkilerini (kardiyomiyosit hipertrofi, kardiyomiyosit apoptozu, fibroblastlara olan mitojenik etki, presinaptik norepinefrin salgılanmasının kolaylaştırılması...) engelleyerek, kardiyak "remodelling" sürecine olumlu etkide buldukları ve kalp yetersizliği hastalarında kombine ölüm veya hospitalizasyon oranlarını azalttıkları anlaşılmıştır. ACE inhibisyonunun yararlı etkileri etyolojisi ne olursa olsun hafif, orta veya ağır derecede semptomlar gösteren tüm kalp yetersizliği hastalarında izlenmiştir.

ACE inhibitörleri sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliği bulguları gözlenen tüm hastalara, kontrendikasyonları yoksa başlanmalıdır [1,13].

Daha önce gözlenen ACE inhibitörlerine bağlı yaşamı tehdit eden yan etkiler (anjioödem, anürik renal yetmezlik) varlığında ve fetal renal gelişim üzerine etkilerinden dolayı gebelikte, ACE inhibitörleri kullanımı kesin olarak kontrendikedir. Düşük kan basıncı durumlarında (sistolik kan basıncı 80 mmHg'nin altında), 3 mg/dL'nin üzerinde kreatinin veya 5.5 mmol/L'nin üzerinde serum potasyum değerlerinde ve bilateral renal arter stenozu varlığında dikkatle kullanılmalıdır. Düşük kan basıncı değerleri olup kardiyojenik şok riski altında olan hastalarda, ilk önce diğer kalp yetmezliği tedavileri ile stabilizasyon sağlanıp daha sonra ACE inhibitörü tedavisi başlanmalıdır [1].

ACE inhibitörü preparatlarının birbirlerine karşı üstünlüğü olup olmadığı ispatlanmamış olsa da klinik çalışmalarda mortalite ve morbidite üzerine etkinliği kanıtlanmış ACE inhibitörlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir, çünkü bu ajanların hastalığın doğal seyri ni değiştiren dozları bellidir.

Geniş, kontrollü çalışmalarda kullanılan dozlara göre "European Society of Cardiology (ESC)" kılavuzunda ACE inhibitörleri için önerilen dozlar Tablo 1'de görülmektedir [13].

ACE inhibitörleri ile tedaviye düşük dozlar ile başlanmalı, hasta tolere ettiği sürece dozlar kademeli şekilde arttırılmalıdır. Tedavi başlangıcından itibaren ilk bir iki hafta içerisinde renal fonksiyonlar ve serum potasyum değerleri değerlendirilmeli, özellikle daha önce hipotansif olanlarda, diyabetiklerde, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk saptananlarda, hiponatremiklerde ve potasyum desteği alan hastalarda periyodik olarak değerlendirilmelidir. Sıvı retansiyonunun ACE inhibitörlerinin yararlı etkilerini azaltması ve sıvı depleksiyonunun ACE inhibitörlerinin yan etkilerini arttırıcı etkileri olması nedeniyle diüretikler ile hastanın sıvı durumu dikkatli şekilde ayarlanmalıdır. Kademeli şekilde klinik

çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış dozlara çıkılmalıdır. Lisinopril ile yapılan "Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS)" çalışmasında yüksek dozlar ile hospitalizasyon riski azalmış fakat yüksek dozlar ile düşük dozlar arasında semptomatik durum ve mortalite açısından fark saptanmamıştır [21]. ACE inhibitörü tedavisi altında semptomatik düzelme olmasa bile, ölüm ve hospitalizasyon riskini azalttığı kanıtlanan bu ilaçlara devam edilmelidir. Hemodinamik olarak instabil hastalarda, bu ilaçların hemodinami üzerine olan etkileri ile diüretiklerin ve IV vazokonstriktör ajanların etkilerini değiştirebilmeleri nedeniyle özellikle diüretiklere rezistan vakalarda, stabilizasyon sağlanıncaya kadar bu ilaçların kesilmesi yerinde olacaktır.

Geniş ölçekli çalışmalarda aspirinin kinine bağlı prostaglandin sentezini azaltarak ACE inhibitörlerinin hemodinamiye olan yararlı etkilerini azaltabileceği iddia edilmiştir. Ancak henüz eldeki kanıtlar günlük uygulamada iki ajanın birlikte kullanılmasını sağlayacak düzeyde değildir [1,10,13]. Şüphe varsa aspirin dışı bir antiplatelet ajan kullanılabilir (örneğin; klopidogrel).

ACE inhibitörü tedavisinin en sık gözlenen yan etkisi hipotansiyondur. Özellikle dozların kademeli olarak arttırıldığı dönemde, hipovolemiklerde ve şiddetli hiponatremisi olanlarda hipotansiyon gelişme riski daha yüksektir. Tedavi sırasında hipotansiyon gelişirse, birlikte kullanılan diüretik dozu azaltılmalı ve/veya tuz alımı arttırılmalıdır. Tedavinin diğer sık görülen yan etkisi böbrek fonksiyonlarında bozulmadır ve bu yan etki özellikle renal perfüzyonunun renin-angiotensin sistemine bağlı olduğu hastalarda (NYHA sınıf IV veya hiponatremik hastalar) belirgindir. Risk, bilateral arter stenozu olan veya nonsteroid antiinflatuvar (NSAI) ilaç kullanan hastalarda belirgin derecede artmıştır. Renal fonksiyonlar genellikle birlikte kullanılan diüretik dozu azaltılarak düzeltilir. Sıvı retansiyonu nedeniyle diüretik dozunun azaltılmadığı durumlarda, kreatinin düzeylerinde hafif derecedeki yükselmeler kabul edilebilir. ACE inhibitörü tedavisi alan hastalarda, özellikle tedavi ile böbrek fonksiyon testi bozulanlarda, potasyum tutucu diüretik alanlarda ve oral potasyum desteği alan hastalarda hiperkalemi açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavi altında kinin artışına bağlı olarak öksürük gözlenebilir, bu durumda öksürüğün pulmoner konjesyondan kaynaklanmadığından emin olunduktan sonra hasta tolere edebildiği sürece tedaviye devam edilmeli, tolere edemezse anjiyotensin reseptör blokleri ilaçlara geçilmelidir. Tedavi altında %1'den az sayıda hastada anjiyoödem gelişebilir, bazen bu komplikasyon yaşamı tehdit edebilir. Böyle bir yan etkinin gözlemlendiği hastalarda ömür boyu tedavi kesilmeli ve böyle hikayesi olan hastalara ACE inhibitörleri başlanmamalıdır.

Tablo 1. ESC kılavuzunda ACE inhibitörleri için önerilen dozlar

İlaç	Başlangıç dozu	İdame dozu
Benazapril	2.5 mg	5-10 mg bid
Kaptopril	6.25 mg tid	25-50 mg tid
Enalapril	2.5 mg/gün	10 mg bid
Lisinopril	2.5 mg/gün	5-20 mg/gün
Kinapril	2.5-5 mg/gün	5-10 mg/gün
Perindopril	2 mg/gün	4 mg/gün
Ramipril	1.25-2.5 mg/gün	2.5-5 mg bid
Silazapril	0.5 mg/gün	1-2.5 mg/gün
Fosinopril	10 mg/gün	20 mg/gün
Trandolapril	1 mg/gün	4 mg/gün

b. Beta-blokerler: Kalp yetersizliğinin tanınmaya başlandığı 100 yıl öncesinden başlayarak şiddetli kalp yetersizliğinde taşikardi, kütanöz vazokonstrüksiyon, diforez ve azalmış idrar miktarı izlenmiş, tüm bu bulguların kalp yetersizliğinde artmış olan adrenerjik aktiviteden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu görüş 40 yıl önce florometrik assay kalp yetersizliği hastalarında serum norepinefrin düzeylerinde artışın ve kardiyak nörotransmitter depolarında azalmanın gösterilmesi ile desteklenmiştir. Adrenerjik sistem aktivasyonunun, disfonksiyone ventrikül üzerine pozitif inotropik etki yaptığı ve oluşturduğu vazokonstrüksiyon ile düşük kardiyak output varlığında vital organların perfüzyonuna yardımcı olduğu düşünülmüştür. Bu hipotez kısa dönemli beta-bloker uygulaması ile şiddetli kalp yetersizliği hastalarında hayatı tehdit edecek derecede yetersizlik bulgularının artmasının izlenmesi ile desteklenmiştir [4].

Günümüzde adrenerjik sinir sistemi ile yetersizlikli kalp arasındaki ilişkinin ilk zamanlarda düşünüldüğünden çok daha kompleks olduğu anlaşılmıştır. Kalbin kronik olarak artmış adrenerjik sistem ile uyarılması hipertrofiye, iskemiye ve kardiyomiyositler üzerinde büyüme ve oksidatif stres artışına yol açarak programlı hücre ölümüne (apoptoz) neden olmaktadır [2-4]. Ayrıca, artmış sempatik tonus, yol açtığı hipokalemiye eğilimin de yardımı ile kardiyomiyositlerin otomatisite özelliklerini arttırmakta, aritmi gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Tüm bu zararlı etkiler alfa-1, beta-1 ve beta-2 reseptörleri aracılığıyla oluşturulmaktadır. Adrenerjik sinir sisteminin disfonksiyone ventrikül üzerine maladaptif etkileri olduğu, kalp yetersizliği hastalarında beta-blokajın klinik seyir üzerine olan etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmalarla da desteklenmiştir. Orta şiddette semptomatik hastaların (NYHA sınıf II-III) çalışıldığı geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar olan "U.S Carvedilol Heart Failure Trials Program", "Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure Study (MERIT-HF)" ve "Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)" çalışmaları aktif tedavi grubunda gözlenen anlamlı mortalite ve morbidite azalmasından dolayı erken sonlandırılmıştır [22-24]. "The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)" çalışmasında şiddetli kalp yetersizliği olan hastalarda da (NYHA sınıf IV) karvedilol verilen grupta anlamlı mortalite ve morbidite azalması saptanmıştır [25].

"Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN)" çalışmasında postinfarktüs sol ventrikül disfonksiyonu olup, ACE inhibitörü kullanan hastalarda tedaviye karvedilol eklenmesinin etkileri araştırılmış ve hem ACE inhibitörü

hem de beta-bloker kullanan grubun en iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir [26].

Beta-bloker ajanların sol ventrikül fonksiyonları ve boyutları üzerine olan etkisi çok olumludur. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan kalp yetersizliği hastalarında sol ventrikül "remodelling"ini ve ejeksiyon fraksiyonunu bu derecede iyileştirdiği gözlenen başka bir farmakolojik ajan yoktur [4]. Bu nedenle beta-bloker tedaviye herhangi bir kontrendikasyon yoksa sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı stabil kalp yetersizliği bulguları gösteren tüm hastalara, hastalık progresyonunun engellenmesi için beta-bloker başlanmalıdır [27]. Tedavinin uzun dönemde izlenen bu yararlı etkilerine rağmen tedavi başlangıcından sonra kısa dönemde klinikte ağırlaşma izlenebilir. Beta-adrenerjik blokajın erken döneminde ilk haftalarda azalan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, dört hafta içinde düzelir ve sonra giderek artar. Bu nedenle beta-bloker tedavisine küçük dozlarla başlanmalı, hastanın tolerabilitesine göre doz arttırılmalıdır. Örneğin; çalışmalarda karvedilole günde iki kez 3.125 mg, bisoprolole günde 1.25 mg, metoprolole günde 5 mg dozunda başlanıp doz giderek arttırılmıştır. Ulaşılması gereken hedef dozlar olarak çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış dozlar hedef alınmalıdır. Bu dozlar karvedilol için 50-100 mg/gün, bisoprolol için 5-10 mg/gün, metoprolol için 150-200 mg/gündür [28]. Başlangıçta sıvı retansiyonu olan hastalar, kısa dönemde sıvı retansiyonu artışı ve semptomlarda ağırlaşma açısından en fazla risk altında olan hastalardır. Bu nedenle tedaviye başlanmadan önce hastanın sıvı retansiyonu bulguları göstermediğinden emin olunmalıdır. Tedavi başlangıcından sonra hastalar günlük kilo takibi ve kötüleşen kalp yetersizliği bulguları açısından dikkatle takip edilmeli, semptomlar eşlik etsin veya etmesin vücut ağırlığında artış gözleendiğinde birlikte verilen diüretik dozu arttırılmalıdır.

Beta-bloker tedavinin başlangıcından sonra, özellikle alfa-bloker özelliği de olan ajanların (karvedilol) kullanılmasından sonra semptomatik hipotansiyon izlenebilir. Karvedilolün vazodilatör etkileri özellikle tedavi başlangıcından veya doz artımından 24-48 saat sonra görülür ve genellikle tekrarlayan dozlardan sonra doz değişikliği yapılmaya bile kaybolur. Semptomatik hipotansiyon gelişme riski ACE inhibitörünün ve beta-blokerin günün değişik zamanlarında verilmesi ile azaltılabilir. Bu yaklaşım etkisiz olursa ACE inhibitörünün dozu geçici olarak azaltılabilir. Bu durumda diüretik dozu da azaltılabilir, fakat diüretik dozunun azaltılması beta-bloker tedavinin kısa dönemdeki olumsuz etkilerinin görülme riskini artırır.

Bu şekilde dikkatli izlem ile dozlar titre edilerek arttırılırsa hastaların yaklaşık %85'inde tedavinin kısa dö-

nem ve uzun dönemde iyi tolere edildiği ve hedeflenen dozlara çıkılabildiği bildirilmiştir [1]. Hedef dozlara çıkıldıktan sonra tedavinin idamesinde genellikle herhangi bir sorunla karşılaşmaz. Hastalara tedaviye klinik cevabın hemen gözlenmediği anlatılmalı, semptomlarda azalma olmasa bile uzun dönem tedavinin majör klinik olayları engellemek açısından önemi belirtilmelidir. Tedavinin ani kesilmesinden, klinik dekompanzasyona yol açabileceği için kaçınılmalıdır.

Uzun dönem beta-bloker tedavisi altında olan hastalarda klinik bozulma izlenirse, beta-bloker tedavinin kesilmesi kliniği daha da bozacaktır. Sıvı retansiyonu bulguları gelişen hastalarda diüretik dozu artırılmalı, beta-bloker tedaviye devam edilmelidir. Eğer klinik dekompanzasyon, hipoperfüzyon bulguları ile karakterize ise veya pozitif inotropik destek gerekiyorsa beta-bloker tedavi aşamalı olarak kesilmeli, klinik düzeldikten sonra aşamalı olarak tedaviye tekrar başlanmalıdır.

Beta-bloker tedavi altında gelişebilecek diğer bir yan etki bradikardi veya kalp bloklarıdır. Bu etkiler genellikle asemptomatik olmakla birlikte hemodinamiyi bozacak oranda bradikardik olan veya ikinci veya üçüncü dereceden kalp bloğu gelişen hastalarda dozun azaltılması, hatta tedavinin kesilmesi gerekebilir [1,27].

c. Aldosteron antagonistleri: Önceden aldosteronun kalp yetersizliği patofizyolojisindeki öneminin yalnızca sodyum retansiyonunu ve potasyum kaybını artırması olduğu, kalp yetersizliği tedavisinde verilen optimal dozdaki ACE inhibitörü tedavisinin aldosteron üretimini yeterince baskılayacağı düşünülmekte idi. Günümüzde, uzun süreli ACE inhibitörü tedavisi altında hem anjiyotensin II hem de aldosteron moleküllerinin kaçış fenomeni gösterdikleri bildirilmiştir [29]. Aldosteron düzeyleri kalp yetersizliği hastalarında, artan üretimden ve bozulan hepatik klerensten dolayı normal düzeyin 20 katına ulaşabilir [4,29]. Anjiyotensin II ve aldosteron konsantrasyonlarının sürekli yüksek seyretmesi endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres artımı yolu ile anormal vazomotor reaktiviteyi ve baroreseptör disfonksiyonunu artırır. Ayrıca, aldosteronun organ fibrozisini artırıcı etkisi de bildirilmiştir [29]. Tüm bu bilgiler ışığında aldosteron antagonizminin kalp yetersizliği hastalarındaki etkisini araştırmak için 1999 yılında ejeksiyon fraksiyonunun %35 ve altında olduğu, ACE inhibitörü, loop diüretigi, çoğu vakada digoksin ve az bir kısımda beta-bloker tedavisi altında olan 1,663 hastanın çalışıldığı plasebo kontrollü "The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)" çalışması düzenlenmiş, toplam mortalitede %30 azalma tespit edilmiştir [30]. 25 mg spironolakton kullanılarak yapılan bu çalışmada, bu düşük doz ile ventriküler fonksiyonlarda iyileşme saptanmış,

efor kapasitesinin arttığı izlenmiştir. Hem progresif kalp yetersizliğine bağlı ölümlerde hem de ani kalp ölümüne bağlı ölümlerde azalma saptanmıştır. Bu sonuçlardan sonra spironolakton tedavisi kalp yetersizliği tedavisinin bir parçası olarak kabul edilmiş, 2001 yılı ACC kılavuzunda diüretik, digoksin, ACE inhibitörü ve beta-bloker tedavisi altında halen semptomatik ağır kalp yetersizliği olan hastalara spironolakton başlanması önerilmiştir [1]. Bu kılavuza göre, tedavi başlangıcında hastanın potasyum düzeyi 5.0 mmol'un, serum kreatinin değeri ise 2.5 mg/dL'nin altında olmalıdır. Hayatı tehdit eden bradikardilere neden olabilen hiperkalemi gelişme riski nedeniyle tedavi sırasında potasyum düzeyleri yakından takip edilmeli, serum potasyum değerleri 5.4 mmol/L'nin üzerine çıkarsa dozlar azaltılmalı veya kesilmelidir. RALES çalışmasında tedaviye bağlı yan etkiler olarak hiperkaleminin yanında ağrılı jinekomasti de bildirilmiştir. Spironolakton tedavisinin hafif-orta şiddetli kalp yetersizliği hastalarındaki rolü hakkında yeterli veri olmadığı için ACC kılavuzunda, bu hastalara rutin spironolakton tedavisi önerilemediği belirtilmiştir.

Aldosteron antagonistlerinin "remodelling" üzerine etkisini araştırmak için düzenlenen ve 2003 yılında yayınlanan "Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)" çalışmasında selektif bir aldosteron antagonisti olan eplerenon tedavisinin sol ventrikül disfonksiyonu ile komplike olmuş (EF ≤ %40) miyokard infarktüsü sonrası mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri araştırılmıştır [31]. Eplerenon tedavisi alan grupta 16 aylık takip sonunda %15 mortalite azalması bildirilmiştir. Kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyonda ise %15 azalma saptanmıştır.

d. Anjiyotensin reseptör antagonistleri: Anjiyotensin reseptör antagonistleri, anjiyotensin II etkilerini anjiyotensin I reseptör seviyesinde bloke eder. Anjiyotensin II üretiminde ACE dışında başka yolların da bulunması ve kronik ACE inhibitörü tedavisi altında gözlenen kaçış fenomeninden dolayı, bu ajanların renin-anjiyotensin sistemi üzerine daha spesifik etkileri olduğu düşünülebilir. Ancak bu ajanlar ile ACE inhibitörleri tedavisi sırasında gözlenen ve tedaviye katkısı olduğu düşünülen kinin düzeyinde yükselme beklenmez. Anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) grubu ilaçlarla yapılmış klinik çalışmalardan elde edilen deneyim ACE inhibitörlerine kıyasla sınırlıdır, ancak bugüne kadar kalp yetersizliği hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda ARB'lerin etkinliğinin ACE inhibitörleri ile benzer olduğu, fakat üstün olmadığı saptanmıştır [1,4]. Semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar üzerine yapılan bir çalışmada [Valsartan in Heart Failure (Val-HeFT)], ACE

inhibitörü tedavisine valsartan eklenmesi, kombine ölüm ve kardiyovasküler olay oranlarında azalmaya, kalp yetersizliği klinik bulgu ve semptomlarında düzelmeye neden olmuştur [32]. Ancak ACE inhibitörü, beta-bloker ve valsartan alan grupta yan etki oranı ve mortalite artmıştır.

Bu bilgiler ışığında ACC kılavuzu, kalp yetmezliği tedavisinde ARB'lerin ACE inhibitörlerine tercih edilmesini, ancak ACE inhibitörü tedavisi altında kinin metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan, hastanın tolere edemeyeceği şiddette öksürük veya anjiyoödem gelişmesi halinde ACE inhibitörü yerine kullanılmasını önermektedir.

Aynı kılavuzda, ARB'lerin ACE inhibisyonu ile kombinasyonu hakkında yorum yapmak için ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu, mevcut bilgiler ışığında ACE inhibitörleri ile ARB yerine beta-bloker kombinasyonunun daha yararlı olduğu ifade edilmiştir.

e. Hidralazin ve izosorbid dinitrat: İzosorbid ve dinitrat kombinasyonu başlangıçta periferik kan damarları üzerinde dilatasyon yapıcı etkilerinden dolayı kalp yetersizliği tedavisinde kullanılmış, daha sonra yapılan klinik çalışmalarda plaseboya göre mortalite üzerine olumlu etkileri oldukları saptanmıştır.

ACE inhibitörlerinin kullanıma girmesinden sonra iki grup ilacı karşılaştırmak için düzenlenen "Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT)" çalışmasında hidralazin-izosorbid dinitrat grubunda efor kapasitesinde enalapril kullanan gruba göre daha fazla artış saptanmış olsa da enalaprilin sağkalım üzerine etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür [33].

Günümüzde hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisinin ACE inhibitörü veya beta-bloker tedavisi ile kombinasyonu hakkında veri yoktur. ACC kılavuzunda, hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisinin hipotansiyon, renal yetmezlik veya öksürük ve anjiyoödem nedeniyle ACE inhibitörü tedavisini tolere edemeyen hastalarda ACE inhibitörü yerine kullanılabilmesi belirtilmiştir [1]. Çoklu ilaç kullanımının tedaviye uyumu güçleştirmesinden ve hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisi ile sık karşılaşılan yan etkilerden ötürü, son iki durumda genellikle ARB'ler tercih edilmektedir.

REFRAKTER SON DÖNEM KALP YETERSİZLİĞİNDE TEDAVİ

Çoğu kalp yetersizliği hastası uygulanan farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviye yanıt verir ve hem yaşam kalitesi düzelir hem de yaşam süresi artar. Ancak bir kısım hastada optimal tedaviye rağmen semptomlarda düzelmeye gözlenmez. Bu hastalarda minimal eforla hatta dinlenme halinde dahi semptomlar izlenir, çoğunda kardiyak kaşeksi hali mevcuttur ve genellikle

yoğun tedavi için uzamış hospitalizasyona ihtiyaç duyulur. Bu hastalara mekanik dolaşım destek, sürekli intravenöz pozitif inotropik infüzyonu ve kardiyak transplantasyon gibi ileri tedavi stratejileri uygulanmalıdır.

Bir hastanın refrakter kalp yetersizliği kliniğinde olduğunu söylemek için, kliniği agreve eden faktörler saptanmalı ve tüm konvansiyonel medikal tedavilerin doğru şekilde uygulandığından emin olunmalıdır.

Son evre kalp yetersizliği hastalarında kritik aşama, sıvı retansiyonunun tanınması ve sıkı şekilde kontrol altına alınmasıdır. Kalp yetersizliği tablosu ilerledikçe eşlik eden renal perfüzyondaki azalmadan dolayı diüretiklere böbreklerin cevabı azalır. Bu hastalara giderek artan dozlarda loop diüretik verilmesi, yanıt yetersiz olursa loop diüretikine komplementer etkinliği olan başka bir diüretik (örneğin; metazolol) eklenmesi faydalı olabilir. Hasta halen semptomatikse hastanın intravenöz diüretik tedavisi için hospitalizasyonu düşünülmelidir. Bu durumda intravenöz diüretik verilen yanıta bağlı olarak, renal perfüzyonu arttıran ajanların (intravenöz dopamin ve dobutamin) infüzyonu da gerekli olabilir. Böyle bir tedavi ile genellikle idrar çıkarımında önemli oranda artış görülür fakat bu artışa, özellikle hasta ACE inhibitörü de alıyorsa, azotemide artış eşlik eder. Renal fonksiyonlar stabilize olmuş ise serum BUN ve kreatinin düzeylerindeki hafif artışlar tedavi yoğunluğunu etkilememelidir. Ancak renal disfonksiyon derecesi ağır ise ve ödem tedaviye dirençli hale gelmiş ise sıvı retansiyonu kontrolü için ultrafiltrasyon veya hemofiltrasyon gerekebilir.

Son dönem kalp yetersizliği hastalarında dolaşım hemostazı için nörohumoral mekanizmaların önem kazanmasından dolayı, nörohumoral antagonist tedavinin tolere edilmesinde güçlükler olabilir. Son dönem hastalarda ACE inhibisyonu ile hipotansiyon ve renal yetmezlik riski, beta-bloker tedavisinden sonra ise kalp yetersizliği kliniğinin ağırlaşma riski artmıştır. Her iki tedavi de sistolik kan basıncı 80 mmHg'nın altında ise veya periferik hipoperfüzyon bulguları mevcutsa verilmemelidir. Hastalarda önemli sıvı retansiyonu varsa veya yakın zamanda intravenöz inotropik ajan gereksinimi olmuşsa beta-bloker tedavi uygulanmamalıdır. Beta-bloker ve ACE inhibitörü tedavisi çok düşük dozlardan başlanmalı ve intolerans açısından çok yakın takip altında dozlar titre edilerek arttırılmalıdır.

Refrakter kalp yetersizliği hastaları sıklıkla klinik bozulmalardan dolayı hospitalize edilmekte ve hospitalizasyon sırasında kardiyak performansı, diürezi arttırmak ve kliniğin stabil hale gelmesini sağlamak için pozitif inotropik ajan ve vazodilatör ilaç infüzyonları yapılmaktadır. Terapötik ajan seçimi ve doz titrasyonu

açısından rehber olacak hemodinamik izlem için pulmoner arter kateteri kullanılabilir, ancak pek çok ajanın kısa dönem hemodinamik etkileri dışındaki mekanizmalarla yararlı etkileri olduğu için bu yaklaşımın önemi sorgulanmaktadır. Klinik durumun stabilleştiği hastalarda, mümkün olan en kısa süre içinde semptomatik düzelmeyi devam ettirecek ve ileride tekrar klinik bozulmayı engelleyecek şekilde düzenlenen oral tedavi rejimine geçilmeye çalışılmalıdır. Oral tedaviye geçilemeyen hastalarda sürekli inotropik ajan infüzyonuna geçilebilir. Bu strateji genellikle kardiyak transplantasyon için bekleyen hastalarda zaman kazanmak için, transplantasyon için uygun olmayan hastalarda ise semptomların palyasyonu için uygulanmaktadır. İnotropik destek gereksinimi kalmamış hastalara hospitalizasyon sırasında veya hastane dışında intermittan inotropik infüzyonu kesinlikle önerilmemektedir.

Refrakter kalp yetersizliğinde etkisi kanıtlanmış tek cerrahi yöntem kalp transplantasyonudur. Son dönem kalp yetersizliği için alternatif cerrahi ve mekanik yaklaşımlar da gelişim aşamasındadır. Sol ventrikül dilatasyonuna bağlı ciddi mitral yetmezliği olan hastalarda mitral kapak tamiri veya mitral kapak replasmanı ile hemodinamik ve klinik iyileşme bildirilmiştir, ancak henüz bu işlemin ventriküler fonksiyon, klinik durum ve sağkalım üzerine etkilerini araştıran kontrollü çalışma yapılmamıştır. Majör bir kardiyak olay geçirmiş hastalarda (örneğin; miyokardiyal iskemi, postkardiyotomik şok, fulminan miyokardit) erken dönemde veya kalp transplantasyonu için bekleyenlerde, dolaşım desteği sağlamak üzere kullanımı onaylanmış ekstrakorporal cihazlar mevcuttur. Benzer hemodinamik yarar sağlayan sol ventrikül yardımcı cihazları da geliştirilmiştir, bu cihazların çoğu implante edilebilir cihazlardır ve hastane ortamı dışında da kullanılabilirler. Bu cihazların kalp transplantasyonu için uygun olmayan hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bazı merkezlerde uygulanan sol ventrikülektomi (Battista operasyonu) ve kardiyomiyoplasti operasyonları ile klinik gelişme gösterilememesi ve yüksek mortalite oranları izlenmesi nedeniyle, bu işlemler refrakter kalp yetersizliğinde önerilmemektedir [1].

ESC kılavuzunda, kalp yetersizliği tedavisinde değişik yetersizlik evrelerinde kullanılması önerilen ajanlar Tablo 2'de, kronik kalp yetersizliği tedavisi Tablo 3'te özetlenmiştir.

Kalp yetersizliği hastalarında antikoagülasyon

Sol ventrikül disfonksiyonu olup, sinüs ritminde olan hastalarda antikoagülasyonun yeri konusunda belirsizlik sürmektedir. Bu konuda yapılmış, çift-kör, randomize çalışma bulunmamaktadır. Dilate kardiyomiyopati

hastalarının dilate kalp boşluklarından, asinerjiye neden olan bölgesel kasılma bozukluklarından, azalmış kontraktiliteden ve atriyal fibrilasyona eğilimlerinden ötürü tromboembolizme yatkınlıkları artmıştır. Ancak yapılan geniş ölçekli çalışmalarda klinik olarak stabil hastalarda, ejeksiyon fraksiyonu çok düşük olan veya ekokardiyografik olarak intrakardiyak trombus gözlenen hastalarda dahi, tromboembolizm riskinin düşük (%1-3) olduğu gözlenmiştir [34,35].

Kalp yetersizliği hastalarında varfarin veya diğer antitrombotik ajanların kullanımı ile ilgili yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Pek çok retrospektif analizde, varfarin kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında tromboembolizm oranı açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Varfarin kullanımı ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini değerlendiren SOLVD popülasyonunun bir kohort analizinde tüm nedenlere bağlı mortalitede varfarin kullanan grupta mortalitede azalma gözlenmiş, ancak yararın büyük oranda iskemik olaylarda azalmaya bağlı olduğu saptanmıştır [36].

Tüm bu belirsizliklere rağmen atriyal fibrilasyon ritminde olan hastalara, daha önce tromboembolik olay geçirenlere, ventriküler mural trombusu olan vakalara antikoagülasyon önerilmektedir [1].

Kalp yetersizliği hastalarında antiaritmik tedavi

Supraventriküler aritmiler: Miyokardiyal ileti sisteminde iskemiye, inflamasyona, fibroze ve yaşlanmaya bağlı olarak kardiyomiyositler ve interstisyel dokuda meydana gelen değişikliklere benzer değişiklikler meydana gelir. Kalp yetersizliği hastalarında miyokardiyal hastalığın atriyumları da etkilemesi veya hacim veya basınç yüküne bağlı atriyal duvarların gerilmesine bağlı olarak supraventriküler aritmiler sık görülür. Bu hastalarda en sık görülen supraventriküler aritmi atriyal fibrilasyondur [10].

Supraventriküler aritmilerin kalp yetersizliği hastalarında yaptığı zararlı etkiler üç mekanizma ile açıklanabilir [1]:

1. Aritmi esnasında atriyumdaki staz, hastaları pulmoner veya sistemik emboliye yatkın hale getirir.
2. Diyastol sonu basıncı artmış ventrikülün doluşuna atriyal kontraksiyonun etkisinin kalkması ile ventriküler doluş, dolayısıyla kardiyak output azalır.
3. Supraventriküler aritmide hızlı ventriküler yanıt, hem kuvvet-frekans ilişkisinin bozulmasına bağlı olarak kardiyak kontraksiyonu bozar (hızlı ventriküler yanıt sürekli olursa taşikardiye bağlı kardiyomiyopati gelişir) hem de diyastol süresinin kısalmasına bağlı olarak ventriküler relaksasyonda anormalliklere neden olur.

Tablo 2. Kalp yetersizliğinde evrelere göre kullanılması gereken farmakolojik ajanlar

ESC kılavuzunda, kalp yetersizliği tedavisinde değişik yetersizlik evrelerinde kullanılması önerilen ajanlar aşağıda özetlenmiştir [13].

Sol ventrikül disfonksiyonu	ACE inhibitörleri	Diüretik	Beta-bloker	Aldosteron antagonistleri
Asemptomatik SV disfonksiyonu	Endike	Endike değil	Post-MI	Endike değil
Semptomatik kalp yetersizliği (NYHA II)	Endike	Sıvı retansiyonu varlığında endike	Endike	Endike değil
Kötüleşen kalp yetersizliği (NYHA III-IV)	Endike	Endike, diüretik kombinasyonu	Endike (uzman kontrolünde)	Endike
Son evre kalp yetersizliği (NYHA IV)	Endike	Endike, diüretik kombinasyonu	Endike (uzman kontrolünde)	Endike
Sol ventrikül disfonksiyonu	Anjiyotensin II reseptör blokerleri	Kardiyak glikozidler	Vazodilatörler (hidralazin/ izosorbid dinitrat)	Potasyum tutucu diüretik
Asemptomatik SV disfonksiyonu	Endike değil	Ritm AF ise	Endike değil	Endike değil
Semptomatik kalp yetersizliği (NYHA II)	ACE inhibitörleri tolere edilemiyorsa ve beta-bloker tedavi verilmiyorsa	a. AF varlığında b. Şiddetli yetmezlik evresinden toparlamış ise sinüs ritminde	ACE inhibitörleri ve ARB'ler tolere edilemiyorsa	Persistan hipokalemi varlığında
Kötüleşen kalp yetersizliği (NYHA III/IV)	ACE inhibitörleri tolere edilemiyorsa ve beta-bloker tedavi verilmiyorsa	Endike	ACE inhibitörleri ve ARB'ler tolere edilemiyorsa	Persistan hipokalemi varlığında
Son evre kalp yetersizliği (NYHA IV)	ACE inhibitörleri tolere edilemiyorsa ve beta-bloker tedavi verilmiyorsa	Endike	ACE inhibitörleri ve ARB'ler tolere edilemiyorsa	Persistan hipokalemi varlığında

AF: Atriyal fibrilasyon, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, SV: Sol ventrikül, MI: Miyokard infarktüsü.

Tablo 3. Sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı semptomatik kronik kalp yetersizliği tedavisi özeti

ESC kılavuzunda kronik kalp yetersizliği tedavisi aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.

	Semptomatik tedavi	Sağkalım ve morbidite üzerine etkisi olan tedavi (mecburi tedavi)	ACE inhibitörleri veya beta-blokerlere intolerans durumunda alternatif tedavi
NYHA I	Diüretik dozunu azalt veya kes	Asemptomatik ise ACE inhibitörüne devam Post MI ise beta-bloker eklenmeli	
NYHA II	Sıvı retansiyonuna göre dozlar ayarlanmalı	İlk aşamada ACE inhibitörü, halen semptomatik ise beta-bloker eklenmeli	ACE inhibitörlerine intoleran ise ARB Beta-bloker tedaviye intoleran ise ACE inhibitörü + ARB
NYHA III	+ diüretikler + digital halen semptomatik ise tolere edilebiliyorsa + nitrat/hidralazin	ACE inhibitörü ve beta-bloker Spironolakton eklenmeli	ACE inhibitörüne intoleran ise ARB Beta-bloker tedaviye intoleran ise ACE inhibitörü + ARB
NYHA IV	Diüretikler + digital tolere edilebilirse, + nitrat/hidralazin + geçici inotropik destek	ACE inhibitörü Beta-bloker Spironolakton	ACE inhibitörüne intoleran ise ARB Beta-bloker tedaviye intoleran ise ACE inhibitörü + ARB

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, MI: Miyokard infarktüsü.

Kalp yetersizliği hastalarında atriyumlarda meydana gelen yapısal değişikliklere bağlı olarak sinüs ritminin sağlanması ve idamesinde zorluklar olabilir. Genellikle sinüs ritminin idamesi için sınıf I veya sınıf III antiaritmik ilaçların kullanılması gerekir. Yapılan geniş ölçekli çalışmalar sonunda bu ilaçların kullanıldığı hastalarda prognozun, bu ajanların kardiyodepresif ve proaritmik etkilerine bağlı olarak daha kötü olduğu bildirilmiştir [37,38]. Bu nedenle kalp yetersizliği hastalarında atriyal transport fonksiyonu bozulmasına bağlı olarak hemodinami etkilenmediği sürece ritm kontrolü yerine hız kontrolü önerilmektedir [39].

Klinik uygulamada kalp yetersizliği hastalarında supraventriküler aritminin hızını kontrol altına almak için en sık kullanılan ajan digoksinidir. Digoksinin atriyoventriküler ileti yavaşlatıcı etkisi daha çok istirahat halinde belirgin olup, efor sırasında bu etki azalır. Beta-bloker ajanların efor sırasında ventriküler hız yavaşlatıcı etkileri digoksinde daha güçlüdür. Verapamil ve diltizem gibi kalsiyum kanal blokerleri ventriküler disfonksiyonunu arttıracaklarından dolayı kullanılmamalıdır. Hangi ajan kullanılırsa kullanılsın, amaç kalp hızını istirahat halinde 80-90 atım/dakika, hafif efor halinde 120-130 atım/dakikanın altında tutmak olmalıdır.

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda oral antikoagülanlar ile inme riskinin azaltıldığı gösterildiği için hız düşürücü tedaviye mutlak olarak varfarin tedavisinin de eklenmesi önerilmektedir [5].

Ventriküler aritmiler: Kalp yetersizliği hastalarında ventriküler "remodelling" sürecine bağlı olarak meydana gelen değişiklikler sonucunda uyarı iletimde homonjenite bozulur, ventriküler aritmilere eğilim artar.

Kalp yetersizliği hastalarında ani kalp ölümü riski genel popülasyona göre altı ile dokuz kat daha fazladır ve kalp yetersizliği hastalarında total mortalitenin %30-70'inden ani kalp ölümünün sorumlu olduğu bildirilmiştir [40].

Ventriküler aritmiler için antiaritmik kullanımı yalnızca ağır, semptomatik ve uzamış (sustained) aritmi durumlarında önerilmektedir. Bu durumda etkinliği kanıtlanmış ajan olarak amiodaron kullanılması gerektiği bildirilmiştir [13].

Asemptomatik prematüre ventriküler kompleksler veya sürekli olmayan (nonsustained) ventriküler aritmiler için antiaritmik kullanılması önerilmemektedir. Kalp yetmezliğinde "Implantable Cardioverter-Defibrilator (ICD)" kullanımının, ventriküler fibrilasyon veya sürekli (sustained) ventriküler taşikardi gibi hayatı tehdit eden aritmi varlığında veya post-MI hastalarda ani kalp ölümü için yüksek risk altında olan hastalarda yeri vardır.

Elektrofizyolojik çalışmalara, iskemik kökenli sol ventrikül disfonksiyonu olup, devamlı olmayan VT atakları geçiren yüksek riskli hastalarda ihtiyaç duyulabilir [13].

DİYASTOLİK KALP YETERSİZLİĞİNDE TEDAVİ

Kalp yetersizliği bulguları olan hastaların %20-50'sinin sistolik fonksiyonlarının normal olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalarda kontraksiyon normal olmasına karşın relaksasyon fonksiyonunda bozukluk vardır. Bu durumlarda kardiyak output özellikle efor sırasında daha belirgin olmak üzere ventriküllerin anormal dolum özelliklerinden dolayı kısıtlanmıştır. Ventriküler basınçların artmasından dolayı pulmoner konjesyon, dispne ve ödem görülür ki bu klinik, dilate olmuş sistolik disfonksiyonlu ventriküle sahip hastalardakine benzer. Tipik diyastolik kalp yetersizliği hastaları yaşlı, genellikle bayan, genellikle obez ve hipertansiyon ve/veya diyabet hastalarıdır. Diyastolik kalp yetersizliğinde mortalite ve hastaneye yatış oranları sistolik kalp yetersizliğindekilere yakındır. Diyastolik kalp yetersizliği tanısı tipik kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastanın ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonlarının ve ejeksiyon fraksiyonunun normal olarak bulunması ile konur. Ekokardiyografi ile anormal diyastolik dolum paternleri de saptanabilir.

Diyastolik kalp yetersizliğinin tedavisi ile ilgili olarak yapılmış yeterli sayıda ve büyüklükte çalışma yoktur. Bu hastaların tedavisinde izlenecek fizyolojik prensipler kan basıncının kontrol altına alınması, supraventriküler aritmi varlığında hız kontrolü sağlanması, iskemiden korunma ve kan volümünün semptom durumuna göre diüretikler ile ayarlanmasıdır [4,10].

Bu prensipler ile kalp hızını azaltmak ve diyastolün süresini arttırmak için beta-blokerler ve verapamil tipi kalsiyum kanal blokerleri, relaksasyonun ve kardiyak distansibilitenin iyileştirilmesi için ACE inhibitörleri (uzun dönemde hipertansiyon tedavisi ve kardiyak hipertrofiye gerileme izlenir) ve sıvı yüklenmesi durumlarında diüretikler kullanılabilir. Diüretik kullanılırken diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda ön yükün (preload) fazlaca düşürülmesi, atım hacmi ve kardiyak debide azalmaya yol açabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of heart failure in the adult; full text; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf--_index.htm
2. Feldman AM, Li YY, McTieman CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001; 357:654-5.
3. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. High-output failure; pulmonary edema' in heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 534-61.
4. Hurst JW. Diagnosis and management of heart failure. In: Hurst JW, ed. The heart. 10th ed. International Edition McGraw Hill, 2001; 687-725.

5. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1231-65.
6. Cohn JN. Structural basis for heart failure. *Circulation* 1995; 91:2504-7.
7. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild-moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:955-62.
8. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329:1-7.
9. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33
10. Jessup M, Borozana S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348:2007-18.
11. Adams KF, Gheorghiade M, Uretsky BF, Petterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 946-53.
12. Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin-new perspective on an old drug. *N Engl J Med* 2002; 347:1394-5.
13. Remme WJ, Swedberg K. Task force report: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2001; 22:1527-60.
14. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
15. 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.
16. 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; 327:685-91.
17. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of the Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314:1547-52.
18. 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. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
19. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarct with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 1342:821-8.
20. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med* 1995; 333:1670-6.
21. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on mortality and morbidity in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100:2312-8.
22. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-55.
23. Hjalmarsen A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295-302.
24. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
25. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2:20-3.
26. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
27. Braunwald E. Expanding indications for beta-blockers in heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1711-2.
28. Aksöyek S. Kalp yetmezliğinde beta blokerler. Oto A (editör). *Türk Kardiyoloji Seminerleri*. Cilt 1, Sayı 2, Ağustos 2001.
29. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348:1380-2.
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
31. 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; 348:1309-21.
32. Cohn JN. Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. *Valsartan in heart failure trial. Cardiology* 1999; 91(Suppl 1):19-22.
33. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993 ; 87(Suppl 6):VI 78-87.
34. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87:VI94-101.
35. Dunkman WB. Thromboembolism and antithrombotic therapy in congestive heart failure. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2:107-17.
36. Gombert-Maitland M, Baran DA, Fuster V. Treatment of congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 161:342-52.
37. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:527-32.
38. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1992; 321:406-12.
39. Blackshear JL, Safford RE. AFFIRM and RACE trials: implications for the management of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7:366-9.
40. Stevenson WG, Stevenson LW. Prevention of sudden death in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:112-4.