

Kalp yetersizliği tedavisinde yeni açılımlar: Şimdi ve gelecek

Recent and future innovations in the treatment of heart failure

Alper Kepez, Bülent Mutlu

Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

ÖZET

Kalp yetersizliği, tedavide sağlanan tüm gelişmelere karşın halen önemli bir halk sağlığı problemi olmayı sürdürmektedir. Kalp yetersizliği ile daha etkin mücadele edilebilmesi için pek çok alanda yeni tedavi stratejileri geliştirilmekte ve test edilmektedir. Klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanan tedavi stratejileri ise klinik uygulamaya girmektedir. Bu yazıda kalp yetersizliği tedavisinde klinik uygulamaya eklenen son tedavi stratejileri özetlenecek ve halen araştırma safhasında olan klinik uygulamaya girmeye aday stratejilere göz atılacaktır.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2013; 13: 266-74*)

Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, klinik çalışma, kılavuzlar

ABSTRACT

Heart failure is still an important public health problem despite important advances regarding its treatment. Several new treatment strategies are being investigated in order to contend with this disease. Strategies proved to be safe and effective in clinical trials are being adapted to clinical practice. In this review, we will first focus on most recent treatment strategies that are recommended to be used in clinical practice and then try to mention novel strategies which are still being explored in preclinical studies.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2013; 13: 266-74*)

Key words: Heart failure, clinical trials, guidelines

Giriş

Kalp yetersizliği, tedavide elde edilen önemli gelişmelere karşın yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan bir halk sağlığı problemi olmayı sürdürmektedir. 'Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY)' çalışması verilerine göre ülkemizdeki erişkin kalp yetersizliği ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalanslarının mutlak değerleri sırasıyla %2.9 ve %4.8; tahmini değerleri ise sırasıyla %6.9 ve %7.9'dur (1). Klinik çalışmalarda, kalp yetersizliği olan hastalarda mortalitenin yıllık %8-12 arasında olduğu bildirilmiştir (2). Günümüzde kalp yetersizliği tedavisinde öncelikle ilaç dışı uygun tedavi stratejileri (tuz kısıtlaması, egzersiz, alkolün kesilmesi) ve farmakolojik tedavi

uygulanmaktadır. Son yıllarda intrakardiyak defibrilatör (IKD) ve/veya kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) gibi cihaz tedavileri ile mortalite ve morbiditede ek kazanımlar sağlanmıştır. Son evre hastalarda ventriküler yardımcı cihazlar ('assist device') ve kardiyak transplantasyon da kullanılabilinecek tedavi seçenekleri arasındadır.

Kalp yetersizliği ile mücadelenin daha etkin sürdürülebilmesi için pek çok araştırma yapılmakta, yeni tedavi stratejileri ve farmakolojik ajanlar test edilmektedir. Kontrollü, randomize klinik çalışmalarda etkinliği ispatlanan tedavi yöntemleri günlük kullanıma girmekte ve düzenli aralıklarla kılavuzlar yenilenmektedir.

Bu yazıda son çalışmalar ve kılavuzlar ışığında kalp yetersizliği tedavisindeki yenilikler ve gelecekte uygulanması öngörülen tedavi stratejileri özetlenmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Alper Kepez, Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Pendik, İstanbul-Türkiye Tel: +90 532 220 18 99 Faks: +90 216 657 06 95 E-posta: alperkepez@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted Date: 09.10.2012 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 06.02.2013

© Telif Hakkı 2013 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2013 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available online at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2013.076



Kalp yetersizliği tanısında yenilikler

Natriüretik peptidler

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (AKC) 2008 yılı kılavuzunda serum 'beyin natriüretik peptid (BNP)' değerinin 100 pg/mL ve serum 'N-Terminal-proBNP (NT-proBNP)' değerinin 400 pg/mL değerinin altında olduğu olgularda kalp yetersizliği tanısının yüksek olasılıkla dışlanabileceği belirtilmiştir (3). Aynı kılavuzda serum BNP değerinin 400 pg/mL ve serum NT-proBNP değerinin 2000 pg/mL değerinin üzerinde olduğu olgularda ise kalp yetersizliği tanısının yüksek olasılıkla konulabileceği söylenmiştir.

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (AKC) 2012 yılı kılavuzunda ise serum BNP ve NT-proBNP ölçümlerinin özellikle kalp yetersizliği tanısının dışlanmasında kullanılması önerilmiştir (4). Bununla birlikte kalp yetersizliği tanısının dışlanmasında kullanılması önerilen serum BNP ve NT-proBNP eşik değerlerinde değişiklikler yapılmıştır. Buna göre akut semptomlarla başvuran hastalarda BNP için tanıyı dışlayıcı eşik değeri 100 pg/mL, NT-proBNP için ise 300 pg/mL kabul edilmiştir. Akut semptomlarla başvurmayan olgular için ise tanıyı dışlayıcı eşik değerleri BNP için 35 pg/mL, NT-proBNP için ise 125 pg/mL olarak belirtilmiştir. 2008 yılındaki kılavuzun aksine BNP ve NT-proBNP için tanısal eşik değer belirtilmemiştir.

Yakın zamanda yapılmış geniş çaplı randomize klinik çalışmalarda kalp yetersizliğinde kullanılan ilaç tedavisinin serum natriüretik peptid seviyesine göre titre edilmesi stratejisi, standart stratejiyle karşılaştırılmıştır. Yakın zamanda yayımlanan meta-analizlerde, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetersizliği hastalarında tedavinin natriüretik peptid düzeyine göre titre edilmesi ile tüm nedenlere bağlı mortalitede önemli azalma sağlandığı ancak tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış oranlarında değişiklik olmadığı bildirilmiştir (5). Bu bilgiler ışığında natriüretik peptid rehberliğinde tedavi titrasyonunun yalnızca standart tedavi ile yeteri kadar yanıt alınamamış sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan kalp yetersizliği hastalarına sınırlandırılması önerilmektedir (5).

Kalp yetersizliğinde non-farmakolojik tedavide yenilikler

Fiziksel aktivite ve rehabilitasyon

Pek çok sistemik derleme ve küçük çalışmaların meta analizlerinde düzenli fizik egzersiz ile kalp yetersizliği hastalarında fiziksel kondisyonda iyileşme sağlandığı, semptomlarda ve nöro-hormonal anormalliklerde düzelme izlendiği, hastaneye yatış oranlarında ise azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (4).

Yakın zamanlarda yayımlanan ve konu ile ilgili tek geniş çaplı randomize çalışma olan 'Heart Failure. A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF- ACTION)' çalışmasında aerobik egzersizin EF değeri %35'in altında olan kalp yetersizliği hastalarında yaşam kalitesini arttırdığı görülmüştür (6). Çok değişkenli analizde düzenli egzersizin tüm

nedenlere bağlı mortalite ve tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış oranlarını içeren klinik sonuçları noktalarında anlamlı düzelme sağladığı saptanmıştır.

Bu sonuçlar ışığında sistolik kalp yetersizliği hastalarına özel fizik tedavi programları önerilmektedir. Buna karşın çalışmalarda yeteri kadar temsil edilmedikleri için yaşlı kalp yetersizliği popülasyonunda fizik aktivitenin etkileri net değildir. Benzer şekilde sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliği hastalarında da konu ile ilgili belirsizlik devam etmektedir (5).

Kalp yetersizliğinde farmakolojik tedavide yenilikler

Anjiyotensin II reseptör blokerleri

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda alternatif ilaç olarak kullanılabilirler. Önceki AKC kılavuzunda ADE inhibitörü ve beta-blokeri içeren optimal tedaviye rağmen semptomatik olan EF değeri %40'ın altındaki kalp yetersizliği hastalarında tedaviye ARB eklenmesi önerilmiştir (3). Buna karşın son AKC kılavuzunda bu hastalarda tedaviye ARB eklenmesi, mortalite yararı olmadığı gerekçesi ile artık önerilmemektedir (4).

'Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL)' çalışmasında ADE inhibitörünü tolere edemeyen sistolik kalp yetersizliği hastalarında 150 mg dozunda uygulanan losartan tedavisinin 50 mg'a göre mortaliteyi ve hastaneye başvuru oranlarını azaltmada daha üstün olduğu gösterilmiştir (7). Bu gözlem kalp yetersizliği hastalarında renin anjiyotensin sisteminin maksimum dozlarda bloke edilmesinin önemini göstermektedir.

Aldosteron antagonistleri

Önceki kılavuzlarda 'The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)' çalışması ışığında optimal tedavi altında 'New York Kalp Cemiyeti Sınıflamasına (NYHA)' göre sınıf 3 ve 4 semptomları olan kalp yetersizliği hastalarına spiranolakton eklenmesi önerilmiştir (3, 8).

Aldosteron antagonistlerinin "remodelling" üzerine etkisini araştırmak için düzenlenen 'Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)' çalışmasında selektif bir aldosteron antagonisti olan eplerenonun miyokart enfarktüsü sonrası diyabetik hastalarda veya sol ventrikül disfonksiyonu gelişen hastalarda (EF \leq %40) etkileri araştırılmıştır (9). Eplerenon tedavisi alan grupta 16 aylık takip sonunda %15 mortalite azalması bildirilmiştir. Kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyonda da %15'lik azalma saptanmıştır (9).

Yakın zamanda yayımlanan 'Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF)' çalışmasında mineralokortikoid antagonistlerinin sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olup optimal tedavi altında sınıf 2 semptomları olan hastalarda mortalite ve morbidite üzerine etkileri araştırılmıştır (10). Bu hastalarda eplerenon tedavisi ile kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon

için %37'lik relatif risk azalması sağlandığı görülmüştür. Bu çalışmada ışığında son AKC kılavuzunda ADE inhibitörü (veya ARB) ve beta bloker tedavi altında semptomları devam eden tüm sistolik kalp yetersizliği hastalarına, kontrendikasyon yoksa mineralokortikoid reseptör antagonisti başlanması önerilmiştir (4).

Ivabradin

Ivabradin sinüs nodunda I_f kanallarını bloke eden bir ilaçtır. Bu ilacın bilinen tek farmakolojik etkisi sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızının azaltılmasıdır (AF hastalarında ventrikül hızını azaltmazlar) (4).

Geçmiş dönemlerde yapılmış olan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda (Chicago ve Framingham çalışmaları) genel popülasyonda kalp hızı ile kardiyovasküler ve total mortalite arasında önemli ilişki olduğu saptanmıştır (11, 12). Paris prospektif çalışmasında 5713 asemptomatik erkek birey 23 yıl boyunca takip edilmiş ve istirahat kalp hızının miyokart enfarktüsüne bağlı ani ölümün bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (13). FINRISK çalışmasında ise bireyler kalp hızlarına göre 5 gruba ayrılmış, kalp hızı yüksek olan gruplarda toplam mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür (14). Bu çalışmada istirahat kalp hızı ve total mortalite arasındaki ilişkinin erkeklerde daha güçlü olduğu saptanmıştır.

'International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST)' çalışmasında koroner arter hastalığı ve hipertansiyon hastalarında başlangıçtaki ve takiplerdeki istirahat kalp hızının artan ölüm, non-fatal miyokart enfarktüsü ve non-fatal inme ile ilişkili olduğu görülmüştür (15).

Kalp yetersizliği hastalarında beta blokerlerin (β -bloker) kullanımını inceleyen 23 çalışmanın meta-regresyon analizinde (n=19209), uygulanan beta bloker dozundan çok kalp hızında sağlanan azalmanın kardiyovasküler olay gelişimini engellediği görülmüştür (16).

'The Systolic Heart Failure with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT)' çalışmasında kalp hızı 70/dk ve üzerinde olup fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf 3 ve 4 olan sinüs ritmindeki 6588 kalp yetersizliği hastası üzerinde ivabradinin etkileri araştırılmıştır (17). Hastalar geçmiş 12 ay içerisinde kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış öyküsü olanlardan seçilmiştir. Hastalar standart tedaviye ek olarak ivabradin veya plasebo kollarına randomize edilmişler ve 23 ay boyunca izlenmişlerdir. Bu çalışmada hastaların %26'sının tam doz beta bloker aldığı belirtilmiştir. Ivabradin tedavisi ile çalışmanın kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm veya kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyonu içeren primer sonlanım noktaları için %18'lik relatif risk azalması sağlandığı bildirilmiştir. Birleşik mortalite ve morbidite sonlanım noktası için ivabradin tedavisi ile elde edilen net risk azalma oranı %4.2 olarak bulunmuştur. Ivabradin tedavisi ile sol ventrikül fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde artış saptandığı da bildirilmiştir. Ivabradin tedavisi alan hastalarda semptomatik bradikardi oranı %5 iken plasebo grubunda bu oran %1 olarak bulunmuştur. Görsel yan etkiler ivabradin alan hastaların %3'ünde saptanırken, aynı yan etki oranının plasebo grubunda %1 olduğu görülmüştür (17).

Ivabradinin kalp yetersizliğinde kullanımı ile ilgili düzenlenen daha önceki 'Morbidity-mortality Evaluation of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction (BEAUTIFUL)' çalışmasında kalp hızı 60 / dk'ın üzerinde ve ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan 10917 hasta ivabradin veya plasebo kollarına randomize edilmiş ve 19 ay izlenmişlerdir (18). Ivabradin tedavisi ile bu çalışmada kardiyovasküler ölüm, miyokart enfaktüsü veya kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarında plaseboya göre farklılık saptanmamıştır. Buna karşın ivabradin tedavisinin iyi tolere edildiği bildirilmiştir (18).

Bu çalışmalar ışığında son AKC kılavuzunda ivabradinin hastaneye yatış oranının azaltılması için, optimal beta bloker tedavisi altında kalp hızı 70/dk'nın üzerinde seyreden sistolik kalp yetersizliği (EF <%35) hastalarında standart tedaviye eklenmesi önerilmiştir (sınıf 2a endikasyon). Beta bloker ilaçları tolere edemeyen sistolik kalp yetersizliği (EF <%35) hastalarında da, kalp hızı 70/dk'nın üzerinde ise ivabradin kullanımı düşünülebilir (sınıf 2b endikasyon) (4).

Kalp yetersizliğinde cihaz tedavisinde yenilikler

Biventriküler pacing

Önceki kılavuzlarda şu kriterlere sahip hastalara kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) uygulanması önerilmiştir (3);

1. Optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf 3 ve 4 semptom gösteren hastalar
2. Ejeksiyon fraksiyonu %35 altında olan hastalar
3. QRS süresinin 120 ms üzerinde olması
4. Ritmin sinüs olması

Yakın zamanlarda yapılan 2 randomize kontrollü çalışmada fonksiyonel kapasitesi daha iyi durumda olan geniş QRS'li kalp yetersizliği hastaları üzerinde KRT'nin etkinliği araştırılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir (19, 20). Bu çalışmalardan 'Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT)' çalışmasında fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf 2 (%80) ve sınıf 3 (%20) olup QRS süresi 120 ms üzerinde olan kalp yetersizliği hastaları (EF \leq %30) optimal tedaviye ek olarak ICD veya KRT-Defibrilatör (KRT-D) kollarına randomize edilmişler ve 40 ay süresince izlenmişlerdir (19). Sonuçta KRT-D tedavisi ile ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış oranlarında %25 relatif risk azalması sağlandığı bildirilmiş, tüm nedenlere bağlı mortalitede ise %25 azalma tespit edilmiştir. QRS süresi 150 ms ve daha üzeri olan hastalarda relatif yararlanım daha fazla olmuştur.

Fonksiyonel kapasitesi nispeten daha iyi olan hastaların çalışıldığı 'Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)' çalışmasında EF değeri %30'un altında ve QRS süresi 130 ms ve üzerinde olan tümü sinüs ritminde 1820 hasta (%80 NYHA sınıf 2 ve %20 NYHA sınıf 1) optimal tedaviye ek olarak ICD veya CRT-Defibrilatör (CRT-D) kollarına randomize edilmişlerdir (20). Ortalama 2.4 yıllık takip döneminden sonra gruplar arasında mortalite oranları açısından anlamlı fark saptanmaz iken kalp yetersizliği ile ilgili olay

görülme sıklığında CRT-D ile %41 azalma sağlandığı saptanmıştır. Bu azalmanın primer olarak QRS süresi 150 ms ve daha üzerinde olan hastalardan kaynaklandığı bildirilmiştir.

Bu çalışmalar ışığında son AKC kılavuzunda nispeten hafif semptomları olan kalp yetersizliği hastalarına QRS süresi ≥ 150 ms ise veya sol dal bloğu ile birlikte ≥ 130 ms ise CRT takılması önerilmiştir (4).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliği tedavisinde yenilikler

Bu gruptaki hastalarda halen mortalite ve morbiditeyi tutarlı şekilde düşüren tedavi mevcut değildir. Bu grup hastalar için önerilen tedavi eşlik eden hipertansiyon, diyabet veya miyokardiyal iskemi gibi risk faktörlerinin agresif şekilde kontrol altına alınması ve sıvı retansiyonuna bağlı semptomlar için diüretik ilaçların kullanılmasıdır (3, 4). Küçük çaplı iki çalışmada verapamilin bu hastalarda semptomları ve efor kapasitesini olumlu etkilediği tespit edilmiştir (4).

Yakın zamanlarda konu ile ilgili çeşitli ajanlarla mortalite ve morbidite çalışmaları yapılmıştır. Kandesartan ile yapılan 'Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM-preserved)', perindopril ile yapılan 'Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF)' ve irbesartan ile yapılan 'Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function Trial (I-Preserve)' çalışmalarında kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış oranlarında azalma izlenmemiştir (4).

Bu grup hastalar üzerinde beta blokerler ile yapılmakta olan 'Beta-blocker in heart failure with normal left ventricular ejection fraction (beta-PRESERVE)' ve spiranolakton ile yapılmakta olan 'Treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosteron antagonist (TOPCAT)' çalışmaları halen devam etmektedir (21, 22).

Kalp yetersizliğinde komorbid durumların tedavisinde yenilikler

Pulmoner hipertansiyon

Sol kalp hastalıkları pulmoner hipertansiyonun en sık nedenidir (23, 24). Sistolik veya diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu veya kapak hastalıklarına bağlı artan sol atriyal basınç pulmoner vasküler yatakta pasif olarak basınç artışına neden olmaktadır. Bazı hastalarda pasif basınç artışının tetiklediği pulmoner arteriyel vazokonstriksiyon ve vasküler yeniden şekillenme ile karakterize aktif süreç pulmoner arteriyel basıncı daha da artırabilmektedir. Bu hastalarda ortalama pulmoner arter basıncı ile pulmoner kapiller kama basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan transpulmoner basınç gradiyentinin hesaplanması önemlidir. Transpulmoner basınç gradiyentinin 12 mmHg üzerinde olduğu durumlarda orantısız pulmoner hipertansiyon varlığından söz edilir. Bu hastalarda pasif basınç artışının pulmoner arteriyel yatakta aktif yeniden şekillenmeyi başlattığı düşünülür (23, 24).

Sol kalp yetersizliği ile ilgili yapılan çoğu çalışmada pulmoner hipertansiyon varlığının diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak prognozu öngördüğü saptanmıştır (25). Kardiyak transplantasyon alanında sağlanan tüm gelişmelere karşın pulmoner hipertansiyon varlığı halen mortalite için önemli bir risk faktördür. Kılavuzlar farmakolojik olarak düşmeyen şiddetli pulmoner hipertansiyon varlığının (sistolik pulmoner arter basıncı >50 mmHg, pulmoner vasküler direnç >5 Wood, transpulmoner gradient >16 mmHg) transplantasyon için kontrendikasyon oluşturduğunu kabul etmektedir (26). Geçmiş yıllardaki çalışmalarda, pulmoner hipertansiyon nedeniyle transplantasyonun kontrendike olduğu son dönem kalp yetersizliği hastalarında sol ventrikül destekleyici cihazlarının ventrikülü dekomprese ederek pulmoner hipertansiyonu azalttığı ve transplantasyona imkân sağladığı gösterilmiştir (25).

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan daha hafif hastalarda ADE inhibitörü, beta bloker ve gerektiğinde resenkrizasyon tedavisi ile çoğunlukla pulmoner hipertansiyon gerilemektedir (25). Buna karşın medikal ve cihaz tedavisine dirençli orantısız pulmoner hipertansiyon vakalarında pulmoner arteriyel yeniden şekillenmeye yönelik spesifik tedavi uygulanması düşünülmüş ve konu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Teorik olarak pulmoner vazodilatasyon ile kompliansı yeterli olmayan bir sol ventrikül varlığında kardiyak dolum basınçlarında ani yükselme riski mevcuttur. Örnek olarak inhale nitrik oksitin uygulamadan kısa süre sonra pulmoner kapiller kama basıncında artışa neden olduğu gösterilmiştir (25, 27). Bu nedenle pulmoner arteriyel hipertansiyonun spesifik tedavisinde kullanılan ajanlar sol kalp yetmezliğine bağlı pulmoner hipertansiyon tedavisinde zararlı olabilirler. Literatürdeki küçük çaplı çalışmalarda prostaglandin analogları ve endotelin antagonistleri ile sol kalp yetersizliğine bağlı pulmoner hipertansiyon tedavisinde olumlu etki sağlanamadığı bildirilmiştir (25).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon spesifik tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç grubu ise fosfodiesteraz-5 inhibitörleridir. Günümüzde bu grup ajanlar içerisinde yalnızca sildenafil kalp yetersizliğine bağlı pulmoner hipertansiyon tedavisinde denenmiştir. Pulmoner vasküler yatak üzerine olan olumlu etkilerinin yanında sildenafilin kardiyomiyosit apoptozunu ve hipertrofini engellediği öne sürülmüştür (28). Lewis ve ark. (29) kalp yetersizliğine bağlı pulmoner hipertansiyon hastaları üzerinde yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmada 12 haftalık sildenafil tedavisi ile 6 dakikalık yürüme testi mesafesinde ve yaşam kalitesi skorlarında artış, hastaneye yatış oranlarında ise azalma olduğunu bildirmişlerdir. Buna ek olarak pulmoner vasküler direnç ve kardiyak debiyi içeren hemodinamik verilerde de anlamlı iyileşme saptanmıştır. Stabil sol kalp yetmezliği olan hastalarda sildenafil ile yapılan diğer çalışmalarda pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler dirençte azalma, endotel fonksiyonlarında korunma, egzersiz kapasitesinde ve kardiyopulmoner egzersiz testindeki 'peak VO_2 ' değerlerinde artış tespit edilmiştir (25). Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada Guazzi ve ark. (30) sildenafilin sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda kli-

nik durumu ve fonksiyonel kapasiteyi arttırmasının yanında sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu ve kardiyak geometriyi de olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir.

Yakın zamanda üzerinde çalışılmaya başlanan bir diğer konu ise sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği hastalarında görülen pulmoner hipertansiyonun tedavisidir. Böylelikle henüz net tedavisi olmayan bu durum için erken evreden itibaren etkin olabilecek tedavi gelişimi mümkün olacaktır. Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada sildenafil ile pulmoner basınç ve direnç değerlerinde azalma, sağ ventrikül fonksiyon ve boyutlarında düzelleme ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında kısmi iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (31). Sildenafilin sol kalp yetersizliği ile ilgili pulmoner hipertansiyonda kullanımı ile ilgili umut verici gözlemlerden sonra fosfodiesteraz inhibitörlerinin morbidite ve mortaliteye olan etkilerinin daha net değerlendirilebileceği geniş çaplı klinik çalışmalar düzenlenmeye başlanmıştır. Konu ile ilgili ilk çok merkezli klinik çalışma olan 'Phosphodiesterase-5 inhibition to improve quality of life and exercise capacity in diastolic heart failure (RELAX)' çalışmasında diyastolik kalp yetmezliği hastalarında kronik sildenafil kullanımının etkileri test edilecektir. Halen devam etmekte olan bu çalışmanın hasta popülasyonu yüksek oranda yaşlı, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan ve çoğunlukla kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastaların %40'ına yakın kısmında pulmoner hipertansiyon bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmanın ana sonuçları metabolik egzersiz kapasitesi, sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül fonksiyonundaki değişiklikler olacaktır (25).

İleri evre kalp yetersizliği hastalarında sildenafil tedavisinin etkilerini araştıran retrospektif ve tek merkezli bir çalışmada kronik sildenafil tedavisinin iyi tolere edildiği, hastaların çoğunun fonksiyonel kapasitesinin arttığı ve 16 hastanın 2'sinde klinik düzelmeye bağlı olarak transplantasyondan vazgeçildiği bildirilmiştir (32).

Mevcut veriler ışığında kalp yetersizliği hastalarında sildenafilin iyi tolere edildiği ve kardiyovasküler ve pulmoner fonksiyonlarda olumlu etkileri olduğu gözlenmektedir. Fosfodiesteraz inhibitörleri, standart tedavi ile halen semptomatik olan veya tedaviye rağmen pulmoner hipertansiyonu gerilemeyen kalp yetersizliği hastalarında bir tedavi seçeneği olabilir. Konu ile ilgili daha net öneriler için takip süresi uzun olan geniş çaplı çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Anemi ve demir eksikliği

Erkeklerde hemoglobin (Hb) konsantrasyonunun 13 g/dL, kadınlarda ise 12 g/dL'nin altında olması olarak tanımlanan anemi kalp yetersizliği hastalarında sık görülür. Kalp yetersizliği hastalarında anemi etyolojisi multifaktöryel olup; böbrek yetersizliği, pro-inflamatuvar sitokin aktivasyonu, hemodilüsyon ve kronik hastalığa bağlı eritropoetide izlenen değişiklikler anemi gelişimine neden olabilir (2). Bu hastalara endojen eritropoetin hormonuna karşı kemik iliği cevabında azalma olduğu öne sürülmüştür (2). Anemi kalp yetersizliği hastalarında daha düşük fonksiyonel kapasite ile ilişkili olup bu hastalarda mortalite ve hastaneye yatış için bağımsız risk faktörüdür (33). Kalp yetersiz-

liğinde anemi şiddeti ile klinik sonuç arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada Hb değerinde 1 g/dL azalma ile yıllık toplam mortalite oranının %2 arttığı gösterilmiştir (34). Anemi tanısı konulduğunda düzeltilebilir nedenler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Kalp yetersizliği hastalarında özellikle demir eksikliği araştırılmalıdır. Bu hastalarda malnutrisyon, malabsorbsiyon ve kardiyak kaşeksiye bağlı demir eksikliği gelişebilir. Bunun yanında bu hastalarda sıklıkla kullanılan aspirin ve oral antikoagülanlar gastrointestinal sistemden mikroskopik kan kaybına neden olarak demir eksikliğini arttırabilirler (2).

Kalp yetersizliği hastalarında demir eksikliğinin intravenöz (İ.V.) demir ile tedavi edilmesinin araştırıldığı 'Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF' çalışmasında, demir eksikliği olan kalp yetersizliği hastaları İ.V. demir sükröz verilen veya tedavi verilmeyen olmak üzere 2 gruba randomize edilmişlerdir (35). Intravenöz demir sükröz verilen grupta efor kapasitesi ve semptomlarda anlamlı düzelleme olduğu görülmüş, yararlanımın anemik hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır.

Kalp yetersizliği hastalarında daha stabil bir demir preparatı olan demir karboksimaltozun etkinliğinin araştırıldığı 'Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency (FAIR-HF)' çalışmasında fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf 2 ve 3 olan ve hemoglobin değerleri 9.5 ile 13.5 g/dL arasında olan 459 hasta 2:1 oranında İ.V. demir karboksimaltoz veya İ.V. salin gruplarına randomize edilmişlerdir (36). Altı aylık tedavi sonrasında demir tedavisi alan grupta hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve yaşam kalitelerinin arttığı görülmüştür. Bu çalışmada İ.V. demir karboksimaltoz verilen anemik olan veya olmayan tüm hastalarda benzer yararlanım olduğu saptanmıştır.

Anemisi olan kalp yetersizliği hastalarında eritropoetin-stimüle eden ajanların (ESA) etkisi küçük çaplı kontrolsüz çalışmalarda araştırılmış; kardiyak fonksiyonlar ve fonksiyonel kapasitede artış ile birlikte hastaneye yatış oranlarında azalma saptanmıştır (37). Buna karşın bu çalışmaların çoğunda demir ve ESA birlikte kullanılmıştır (37, 38). Nedeni belli olmayan anemisi olan kalp yetersizliği olan hastaları üzerinde ESA'ların etkisini araştıran geniş çaplı, randomize bir çalışma halen devam etmektedir (39).

Kalp yetersizliği tedavisinde gelecek

Kalp yetersizliği tedavisinde gelecekte sağlanması öngörülen ilerlemeler başlıca 3 başlık altında sınıflandırılabilir;

1. Etkinliği kanıtlanmış tedavilerin optimizasyonu
2. Geniş çaplı klinik çalışmalarda yeteri kadar temsil edilmemiş hasta grupları için tedavi geliştirilmesi
3. Yeni terapötik hedefler için yeni tedavilerin geliştirilmesi

Etkinliği kanıtlanmış tedavilerin optimizasyonu

Renin-angiyotensin-aldosteron sistemi ile sempatik sinir sisteminin etkilerini bloke eden ilaçlar günümüzde sistolik kalp yetersizliği tedavisinde standart tedavidir. Bu tedavilerin etkilerinin optimi-

ze edilmesi için klinik çalışmalarda etkinliğin gösterildiği dozlara çıkılması önemlidir. Buna karşın, ADE inhibitörleri ve β -blokerlerin etkileri için hastalar arasında geniş biyolojik varyasyon olduğu gösterilmiştir (2). Gelecekte bu ilaçların dozlarının kişiye göre ayarlanması söz konusu olabilecektir. Bu amaçla farmakogenomik yaklaşımın kullanıldığı çalışmalar devam etmektedir.

ADE geninin DD genotipinin ADE inhibitörü tedavisi altında dahi ADE aktivitesinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Hem β 1, hem de β 2 adrenerek reseptörlerde çeşitli tek- nükleotid polimorfizmleri tanımlanmıştır (2). Bu polimorfizmlerin kalp yetersizliği hastalarında β -reseptör blokerlerine ve β -reseptör parsiyel agonistlerine yanıtı önemli derecede etkilediği saptanmıştır. 'A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure (BEST)' çalışmasında genel olarak busindolol tedavisinin sistolik kalp yetersizliği hastalarında yararlı olmadığı gösterilmiştir (40). Buna karşın β 1 reseptörü 389. kodonunda arginin değişikliği (sıklık AMP fonksiyon artışına neden olan) olan hastalarda busindolol diğer hastalara göre daha faydalı olmuştur. Tüm bu çalışmaların retrospektif çalışma olmaları nedeniyle farmakogenomik yaklaşımların rutin kullanımları için prospektif çalışmaların sonuçlarının beklenmesi gerektiği bildirilmiştir (2).

Geniş çaplı klinik çalışmalarda yeteri kadar temsil edilmemiş hasta grupları için tedavi geliştirilmesi

Akut kalp yetersizliği Akut kalp yetersizliği tedavisinde öncelikli amaç hemodinamik stabilizasyon ile ventilasyon ve oksijenizasyon desteğinin sağlanmasıdır. Hemodinamik stabilizasyon için dobutamin ve milrinon gibi inotropik ajanlar, nitroglicerinin gibi vazodilatörler ve nesiritid gibi natriüretik peptidler kullanılmaktadır. Pek çok çalışmada inotropik ajanların miyokardiyal oksijen tüketimini ve aritmi gelişimini uyararak mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (41). Genel olarak günümüzde akut kalp yetersizliğinde kullanılan ajanlardan hiçbirisiyle plasebo kontrollü randomize çalışmalarda mortalite yararlanması sağlanamamıştır. Bu grup hastalarda yeni ilaçların geliştirilmesine şiddetle ihtiyaç duyulmaktadır.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliği: Yazımızda daha önce de belirtildiği gibi bu grup hastalar için halen etkinliği kanıtlanmış tedavi bulunmamaktadır. Bu grup hastaların tedavisi için pek çok ilaç geliştirilme ve test edilme aşamasındadır.

Yeni terapötik hedefler için yeni tedavilerin geliştirilmesi

Bilinen sistemler için yeni hedefler: Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu için direk renin inhibitörleri test edilmektedir. Teorik olarak bu ajanların kullanımı ile RAAS'ın daha proksimalden blokajı mümkün olacaktır. Böylelikle anjiyotensin 1 ve anjiyotensin 2'nin refleks aktivasyonunun engellenmesi ve yan etki insidansının azaltılması beklenmektedir. Bu grubun peptid olmayan ve oral kullanılabilen bir üyesi olan aliskiren, ADE inhibitörü ve β -bloker kullanan kalp yetersizliği hastaları üzerinde test edilmiştir (42). Bu çalışmada aliskiren genel olarak iyi

tolere edilmiş ve plaseboya kıyasla hastaların plazma NT-proBNP ve idrar aldosteron düzeylerinde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu olumlu gözlemlerden sonra sistolik kalp yetersizliği hastalarında aliskirenin test edildiği geniş çaplı prospektif bir çalışma olan 'Aliskiren trial of minimizing outcomes for patients with heart failure (ATMOSPHERE)' çalışması başlatılmıştır (43). Çalışma halen devam etmektedir. Aliskirenin akut kalp yetersizliği hastaları üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çok merkezli, geniş ölçekli ve plasebo kontrollü 'Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT)' çalışması da halen devam etmektedir (44).

Kardiyorenal sendrom için geliştirilmekte olan tedaviler:

Kardiyorenal sendromun patofizyolojisinde intrarenal hemodinamiklerde bozulma, transrenal perfüzyon basıncında azalma ve sistemik nörohormonal aktivasyon rol oynar (2).

Adenozin antagonistleri kardiyorenal sendromda kullanılabilir, adenozin reseptörlerini bloke edip diürezis arttıran yeni bir ilaç grubudur. Glomerüler filtrasyon azaldığında adenozin salgılamakta ve A1 reseptörleri aracılığı ile afferent arteriollerde konstriksiyon sağlanmaktadır. Renal kan akımında azalma proksimal tübüllerden sodyum emilimini arttırmaktadır. Adenozin antagonistleri ile teorik olarak renal kan akımının ve sodyum atılımının artırılması mümkündür (2). Furosemid alan kalp yetersizliği hastalarına bir A1 reseptör antagonisti olan BG9719'un uygulandığı bir çalışmada adenozin antagonistinin diürezis önemli olarak arttırdığı ve furosemide bağlı gelişmesi beklenen renal fonksiyonlardaki bozulmayı engellediği gösterilmiştir (2). İntravenöz yolla uygulanan bir A1 reseptör antagonisti olan rolofilin böbrek yetersizliği olan akut kalp yetersizliği hastalarında denenmiştir. Erken faz çalışmalarda umut verici sonuçlar gözlenirse de, 2000 hastalık geniş çaplı bir çalışmada bu ajan ile anlamlı yararlanım elde edilememiştir (2).

Relaksin kalp yetersizliğinde izlenen hemodinamik ve renovasküler adaptasyonda önemli rol oynayan bir peptiddir. Relaksinin etkileri arasında nitrik oksit üretiminin artışı, endotelin ve anjiyotensin 2'nin inhibisyonu ile vasküler endotelial büyüme faktörü ve matriks metalloproteinazların üretiminin uyarılması sayılabilir (2). Relaksin bu mekanizmalar ile sistemik ve renal vazodilatasyonu sağlayıp arteriyel kompliansı artırır. Kronik kalp yetmezliği hastalarında relaksin ile hemodinamik parametrelerde olumlu değişiklikler olduğu tespit edilmiştir (2). 'Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (RELAX-AHF)' çalışmasında akut kalp yetersizliği hastalarında relaksinin etkileri araştırılmış ve relaksin ile dispnenin erkenden düzeldiği ve 60 günlük takip süresinde kardiyovasküler ölüm ve hastaneye tekrar yatış ve renal disfonksiyon oranlarında anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (45).

Sıklık guanilat siklaz yolu ile etki eden ajanlar kalp yetersizliği tedavisinde denenmeye başlanmışlardır. Nesiritide ve ürodilatın partikül halindeki guanilat siklaz yoluyla etki göstererek vazodilatör, natriüretik ve diüretik etki gösterirler (2). Akut kalp yetersizliği hastaları üzerinde ürodilatının etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda nörohormonal aktivasyon ve hipotansiyon gelişmeden diürezis sağlandığı ve pulmoner arter basıncının düştüğü

gösterilmiştir (2). Cinaciguat ise çözünebilir siklik guanilat siklaz üzerinden etki eden yeni bir ajandır. Etki mekanizmasının farklılığı nedeniyle etkilerinin nesiritide veya ürodilatin ile sağlanan etkileri arttıracığı düşünülmüştür. Buna karşın erken faz çalışmalarda bu tedavi ile akut kalp yetersizliği hastalarında semptomatik iyileşme sağlanamamış ve düşük dozlarda bile hipotansiyon geliştiği izlenmiştir (46).

Adrenomedullin normal fizyolojik şartlarda dolaşımın düzenlenmesinde önemli düzenleyici rol oynadığı düşünülen bir peptiddir (2). Vazodilatör, natriüretik, antifibrotik ve nörohormonal düzenleyici etkileri olmasından dolayı adrenomedullinin akut kalp yetersizliği ve kardiyorenal sendrom tedavisinde kullanılabilceği düşünülmektedir. Küçük çaplı pilot çalışmalarda olumlu hemodinamik etkiler gözlenmiştir (2).

Doğrudan miyokardın hedef alındığı geliştirilmekte olan tedaviler: Kalp yetersizliğinde süreci başlatan asıl olay miyokardiyal kontraktilitenin azalması olup hücresele ve moleküler seviyede bu olayın gelişim mekanizmaları iyi anlaşılmıştır. Yakın zamanda bir kardiyak miyozin aktivatörü olan 'omecamtiv mecarbil' ve bir Na/K ATPaz inhibitörü olan 'istaroksim' kalp yetmezliğinde çalışmaya başlanmıştır. İstaroksim aynı zamanda sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz izoform 2a'yı da inhibe etmektedir. Böylece istaroksim ile sistol sırasında sitozolik kalsiyum miktarında artış sağlanırken diyastolde ise kalsiyum sekestrasyonu sağlanmakta ve hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarda yararlı etkiler oluşturulmaktadır (2). İstaroksimin akut kalp yetersizliğinde etkilerinin araştırıldığı bir klinik çalışma olan HORIZON-HF çalışmasında tedavi ile hastaların pulmoner kama basınçlarının düştüğü, sistolik kan basınçlarının yükseldiği ve diyastolik sertliğin ('stiffness') azaldığı tespit edilmiştir (47). 'Omecamtiv mecarbil' selektif bir kardiyak miyozin aktivatörü olup miyokardiyal oksijen ihtiyacını arttırmadan ve sistol süresini uzatarak inotropik etki gösterir. Bu ajanla akut kalp yetersizliği hastaları üzerinde yapılan faz 2 çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir (48).

Kalp yetersizliği hastalarında yeniden şekillenmeyi ('remodelling') azalttığı gösterilen RAAS blokerleri ve β -blokerleri mortalite ve morbidite üzerine olan kuvvetli etkilerinin anlaşılmasından sonra yeniden şekillenme üzerine etkili olabilecek yeni ajanlar üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Bu amaçla 'pifrenidon' gibi doğrudan antifibrotik büyüme faktörü inhibitörleri, 'tranilast' gibi enflammatuar sitokin inhibitörleri, metalloproteinaz inhibitörleri ve ryanodin reseptör stabilize edici ajanlar gibi pek çok ajan araştırma çalışmalarında kalp yetersizliği modelleri üzerinde denenmektedir (2, 49).

Sonuç

Kalp yetersizliği halen mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir durumdur. Klinik sonuçların düzeltilmesi için halen kullanılmakta olan tedavilerin optimizasyonu yanında yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmakta ve bu amaçla pek çok araştırma yapılmaktadır.

Gelecekte kalp yetersizliğinin gelişmeden önlenmesi üzerine odaklanılacağı ve bu amaçla yeni ilaçların geliştirileceği düşünülmektedir. Tanı ve risk değerlendirmesindeki gelişmeler ile spesifik hasta gruplarına daha erken dönemde daha etkin tedaviler uygulanabilecektir. Ayrıca tedavinin, farmakogenomi kullanılarak kişilere göre optimizasyonu sağlanacak ve her hasta için yüksek etkinlik elde edilecektir. Yakın zamanda üzerinde daha fazla durulmaya başlanan bir başka konu da ko-morbid durumların tedavisidir. Bu durumların etkin tedavisi ile kalp yetersizliği sürecinin ilerlemesinin yavaşlatılacağı düşünülmektedir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Peer-review: İç ``peer-review`` değerlendirmesi.

Yazarlık Katkıları: Fikir - B.M.; Tasarım&Dizayn - B.M.; Denetleme - B.M.; Kaynaklar - B.M.; Literatür taraması - A.K.; Yazı yazar - A.K.; Eleştirel inceleme - B.M.

Kaynaklar

1. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, ve ark. Türkiye'deki erişkin popülasyonda kalp yetersizliği prevalans ve prediktörleri: Heart failure prevalence and predictors in Turkey (HAPPY) çalışması. Turk Kardiyol Dern Ars 2012; 40: 298-308. [CrossRef]
2. Sata Y, Krum H. The future of pharmacological therapy for heart failure. Circ J 2010; 74: 809-17. [CrossRef]
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008; 29: 2388-442. [CrossRef]
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787-847. [CrossRef]
5. Krum H, Jelinek MV, Stewart S, Sindone A, Atherton JJ. 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. Med J Aust 2011; 194: 405-9.
6. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA 2009; 301: 1451-9. [CrossRef]
7. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet 2009; 374: 1840-8. [CrossRef]
8. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-17. [CrossRef]

9. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21. [\[CrossRef\]](#)
10. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21. [\[CrossRef\]](#)
11. Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler R, Shekelle S, et al. Pulse pressure-III. Prognostic significance in four Chicago epidemiologic studies. *J Chronic Dis* 1982; 35: 283-94. [\[CrossRef\]](#)
12. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94. [\[CrossRef\]](#)
13. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352: 1951-8. [\[CrossRef\]](#)
14. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J* 2010; 159: 612-9.e3.
15. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril STudy (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327-34. [\[CrossRef\]](#)
16. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-94.
17. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886-94. [\[CrossRef\]](#)
18. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16. [\[CrossRef\]](#)
19. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385-95. [\[CrossRef\]](#)
20. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38. [\[CrossRef\]](#)
21. Zhou J, Shi H, Zhang J, Lu Y, Fu M, Ge J. Rationale and design of the beta-blocker in heart failure with normal left ventricular ejection fraction (beta-PRESERVE) study. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 181-5. [\[CrossRef\]](#)
22. Desai AS, Lewis EF, Li R, Solomon SD, Assmann SF, Boineau R, et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J* 2011; 162: 966-72. [\[CrossRef\]](#)
23. Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 85-96. [\[CrossRef\]](#)
24. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 43-54. [\[CrossRef\]](#)
25. Haddad F, Kudelko K, Mercier O, Vrtovec B, Zamanian RT, de Jesus Perez V. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: characteristics, emerging concepts, and treatment strategies. *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 54: 154-67. [\[CrossRef\]](#)
26. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1024-42. [\[CrossRef\]](#)
27. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD, et al. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 627-34. [\[CrossRef\]](#)
28. Guazzi M. Sildenafil and phosphodiesterase-5 inhibitors for heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008; 5: 110-4. [\[CrossRef\]](#)
29. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555-62. [\[CrossRef\]](#)
30. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 8-17. [\[CrossRef\]](#)
31. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124: 164-74. [\[CrossRef\]](#)
32. Potter BJ, White M, Carrier M, Pellerin M, L'Allier PL, Pelletier GB, et al. Hemodynamic and clinical benefits associated with chronic sildenafil therapy in advanced heart failure: experience of the Montréal Heart Institute. *Can J Cardiol* 2012; 28: 69-73. [\[CrossRef\]](#)
33. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010; 16: 1-194. [\[CrossRef\]](#)
34. Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 818-27. [\[CrossRef\]](#)
35. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 103-12. [\[CrossRef\]](#)
36. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-48. [\[CrossRef\]](#)
37. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Correcting anemia in heart failure: the efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating agents. *J Card Fail* 2010; 16: 649-58. [\[CrossRef\]](#)
38. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A, Sheps D, Keren G, et al. Effects of treatment with epoetin-beta on outcomes in patients with anaemia and chronic heart failure. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28: 41-7. [\[CrossRef\]](#)
39. McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA, et al. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): A Phase III, anemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 795-801. [\[CrossRef\]](#)

40. 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: 1659-67. [\[CrossRef\]](#)
41. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtal TH, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64. [\[CrossRef\]](#)
42. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al. Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24. [\[CrossRef\]](#)
43. Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJ. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart FailuRE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 107-14. [\[CrossRef\]](#)
44. Gheorghide M, Albaghdadi M, Zannad F, Fonarow GC, Böhm M, Gimpelewicz C, et al. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 100-6. [\[CrossRef\]](#)
45. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Weatherley BD, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): A multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009; 373: 1429-39. [\[CrossRef\]](#)
46. Gheorghide M, Greene SJ, Filippatos G, Erdmann E, Ferrari R, Levy PD, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator: results from the randomized, controlled, phase IIb COMPOSE programme in acute heart failure syndromes. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1056-66. [\[CrossRef\]](#)
47. Shah SJ, Blair JE, Filippatos GS, Macarie C, Ruzyllo W, Korewicki J, et al. Effects of istaroxime on diastolic stiffness in acute heart failure syndromes: results from the Hemodynamic, Echocardiographic, and Neurohormonal Effects of Istaroxime, a Novel Intravenous Inotropic and Lusitropic Agent: a Randomized Controlled Trial in Patients Hospitalized with Heart Failure (HORIZON-HF) trial. *Am Heart J* 2009; 157: 1035-41. [\[CrossRef\]](#)
48. Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, Nifontov EM, McMurray JJ, Lang CC, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378: 676-83. [\[CrossRef\]](#)
49. Landmesser U, Wollert KC, Drexler H. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodelling. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 519-27. [\[CrossRef\]](#)