

Kronik kalp yetersizliği kılavuzlarında neler değişti?

What is new in guidelines for chronic heart failure?

Dr. Barış İlerigelen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Son yıllarda yayımlanan kalp yetersizliği kılavuzlarında tanı ve tedavi yaklaşımlarında önemli değişiklikler olmuştur. Bu derlemenin amacı söz konusu değişiklikleri özetlemektir.

Ahtar sözcükler: Kalp yetersizliği; kılavuzlar.

Recent guidelines for the evaluation and management of heart failure have come up with important changes in the approaches to the diagnosis and treatment of this disorder. This review summarizes those changes.

Key words: Heart failure; guidelines.

İlk kalp yetersizliği (KY) kılavuzları, 1990'ların ortasında yayımlandı.^[1-4] Bu dönemde, ilaç tedavisiyle ilgili kanıtlar oldukça sınırlıydı. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmuş, New York Heart Association (NYHA) I-IV sınıfında yer alan hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmişti.^[5-9] Isosorbid dinitrat ile hidralazin kombinasyonunun NYHA II-III sınıfındaki KY hastalarında sağkalımı artırabileceği kanıtlanmıştı.^[10] Beta blokerlerin -yalnızca- miyokard infarktüsü (MI) sonrasında KY gelişen hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi azaltabileceği gösterilmişti.^[11] Dijital glikozidlerinin mortaliteye etkisi konusunda veri yoktu. Kanıtların sınırlı olmasına paralel olarak, ilk KY kılavuzlarının genel hacmi ve bu hacim içinde tedaviye ayrılan bölüm de oldukça sınırlıydı.

Sonraki yıllarda, DIG çalışmasında, digoksin'in KY'de mortaliteyi azaltmadığı, ancak hastaneye yatışlarda ve semptomlarda azalma sağladığı gösterildi.^[12] Beta blokerler (bisoprolol, karvedilol ve metoprolol) ile, sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmuş, NYHA II-IV sınıfında yer alan (herhangi bir derecede semptomlu) hastalarda, mortalite ve morbiditede azalma sağlanabileceğini gösteren çalışmaların^[3-16] yayımlanması, "kanıta dayalı" tedavi seçeneklerini artırdı. Aynı yıllarda yapılan RALES çalışmasında, bir aldosteron antagonisti olan spironolakton ile NYHA III-IV sınıfında yer alan (orta derecede-

ağır semptomlu) hastalarda mortalitede ve morbiditede azalma sağlandı.^[17]

Böylece 2000 yılına girildiğinde KY'de mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmış olan, nöro-hormonal inhibitör etkili üç ilaç grubunun varlığı ve dijital glikozidlerinin mortaliteyi azaltmadığı biliniyordu. Ancak bu bilgilerin günlük pratikteki uygulamaya yeterince yansımadağı da dikkati çekmekteydi. Türkiye'nin de 14 Avrupa Ülkesinin arasında yer aldığı IMPROVEMENT of Heart Failure projesinde, birinci basamak hekimlerinin KY'ni ve tedavisini algılama biçimleri, tanı ve tedavi için günlük pratikte uyguladıkları yaklaşımlar değerlendirildi.^[18] Bu proje Eylül 1999-Mayıs 2001 tarihlerinde 1.363 hekim ve 11.062 hastanın katılımıyla gerçekleştirildi.^[19] IMPROVEMENT çalışması, KY'de kanıta dayalı tedavi yaklaşımlarına günlük pratikte yeterince yer verilmediğini gösterdi.^[19] Örneğin beta bloker kullanma oranı ortalama %34 olup, Türkiye %10 ile en az beta bloker kullanan ülke konumunda bulundu. IMPROVEMENT, aynı zamanda hekimlerin KY tanısına yaklaşımında da eksikliklerin olduğuna işaret etti.^[19,20] Örneğin tanıda ekokardiyografiyi kullanma oranları ortalama %45 idi. Yalnızca birinci basamak hekimlerinin değil, iç hastalıkları ve kardiyoloji uzmanlarının da kanıta dayalı tedavi yaklaşımlarını günlük pratikteki uygulamalarına yeterince yansımadağı ortaya konuldu.^[21] Kalp yetersizliğinde erken dönemde tanı ve uygun tedaviyle prognozun belirgin

Geliş tarihi: 27.12.2005 Kabul tarihi: 28.02.2006

Yazışma adresi: Dr. Barış İlerigelen, Ahmet Vefik Paşa Cad., No: 36, 34280 Çapa, İstanbul.
Tel: 0212 - 234 34 50 Faks: 0212 - 588 15 00 e-posta: barisil@superonline.com

şekilde iyileştirilebileceğinin bilinmesi, “korunma” ve “hastalık progresyonunu azaltma” kavramlarının giderek daha fazla önem kazanmasına yol açtı. Tüm bu gelişmelerin doğrultusunda, 2000’li yılların başından itibaren bir çok ülkede yeni KY “kılavuzları” ve pratik uygulamaya yönelik daha basit “cep kitapçıkları” hazırlandı. Ülkemizde KY ile ilgili verilerin, “Kalp Sağlığı” ile ilgili -genellikle TEKHARF çalışması sonuçlarına dayanan- diğer verilere kıyasla belirgin olarak daha az olduğu dikkati çekmektedir.^[22] Türkiye’de KY prevalansı henüz bilinmemektedir ve KY etyolojisi ile ilgili bilgilerimiz çok merkezli TÜRKAY çalışmasının (toplam hasta sayısı: 513) sonuçlarına dayanmaktadır.^[22,23] Türkiye’de KY ile ilgili bir kılavuz da henüz yayımlanmamıştır.

Yeni kılavuzlarda neler var?

Bir çok ülkede ulusal KY kılavuzları mevcut olsa da, uluslararası nitelikleri nedeniyle en çok başvuru alan iki kılavuz: ACC (American College of Cardiology) /AHA (American Heart Association) ve ESC (European Society of Cardiology) kılavuzlarıdır. Her iki kılavuz da önce 2001 yılının hemen başında,^[24,25] daha sonra da 2005 yılında^[26,27] yenilenmiştir. ACC/AHA ile ESC kılavuzları arasında, yer yer birbirinden farklı ve hatta birbiriyle çelişen yorumlar olsa da genel mesajlar yönünden iki kılavuzun benzerlik gösterdikleri söylenebilir. KY’nin evrelendirilmesi ve tanısı ile ilgili önemli mesajlar ilk kez 2001 kılavuzlarında verilmiş, 2005 kılavuzlarında aynı mesajlar tekrarlanmıştır:

1. Yeni evrelendirme. Kalp yetersizliğinde prognozu iyileştirmek için “korunma” ve “hastalık progresyonunu azaltma” yönünde çaba göstermek gerekir. Her iki kılavuzda da bu kavramlara önem verilmekle birlikte ACC/AHA kılavuzunda, NYHA sınıflandırmasıyla yetinilmeyip yeni bir evrelendirme sistemi kullanılmıştır (Şekil 1).^[24,26] Bu evrelendirmenin temel amacı, KY tedavisinin henüz semptomların başlamadığı evrelerden (Evre A ve Evre B) itibaren düşünülmesi gereğinin vurgulanmasıdır. Bu evrelerde de alınabilecek önlemler vardır ve bu önlemler ACC/AHA kılavuzlarında, aynı tabloda özetlenmiştir.^[24,26]

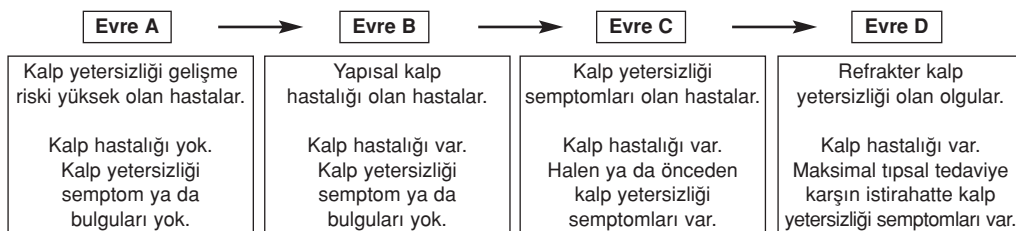
Tablo 1. Kalp yetersizliğinde yeni tanı ölçütleri

I. Kalp yetersizliği semptomları (istirahat ya da egzersiz sırasında)
II. Kardiyak disfonksiyona (sistolik ve/veya diyastolik) ait objektif bulgular (tercihen ekokardiyografi ile istirahat sırasında) ve (tanının kuşkulu olduğu durumlarda)
III. Kalp yetersizliğine yönelik tedaviye yanıt

Tüm olgularda I. ve II. ölçütler olmalıdır.

2. Yeni tanusal yaklaşım. Kalp yetersizliğinde doğru tanı çok önemlidir. Tanının objektif verilere dayandırılmasının gereği her iki kılavuzda da belirtilmiştir.^[24-27] Ayrıca çeşitli natriüretik peptidlerin ve prekürsörlerinin (özellikle BNP ve NT-proBNP) tanı ve izlemdeki önemi vurgulanmıştır. ESC kılavuzlarında KY tanısında kriterlere dayanan basit bir yaklaşımın (Tablo 1) yer alması, günlük pratikte kolaylık getirmesi ve yanlış tanıların önlenmesi açısından önemlidir.^[25,27] Ancak burada dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar vardır: Birincisi; ESC kılavuzlarında KY tanısı için semptomların mevcut olma koşulu aranmaktadır, yani ACC/AHA kılavuzlarına göre evre A ve evre B’de yer alan hastalarda ESC kılavuzlarına göre KY tanısı konmamaktadır. Bir başka deyişle, ACC/AHA kılavuzlarına göre evre A ve evre B’deki hastalar, ESC kılavuzlarına göre “KY adayları”dır. İkinci önemli nokta, ACC/AHA kılavuzlarına göre bir hastanın evre C’de yer alması için halen KY semptomlarının mevcut olma koşulunun aranmasıdır. Daha önce semptomları olan hastalara da evre C grubunda yer verilmektedir, yani evre C’den evre B’ye geçiş yoktur.

ACC/AHA ve ESC’nin 2001 yılı KY kılavuzlarındaki en önemli yeniliklerden biri, mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilen yeni ilaçların da ACE inhibitörleriyle birlikte “kanıta dayalı” tedavi yaklaşımları arasında yer almasıdır.^[24,25] Bu kılavuzların yayımlandığı dönemde beta blokerlerin ve aldosteron antagonistlerinden spironolakton’un mortalitede ve morbiditede azalma sağladığı kanıtlanmıştır.^[13-17] Bu kılavuzların yayımlanmasından çok kısa bir süre önce sonuçları açıklanan Val-HeFT çalışmasında ise



Şekil 1. Kalp yetersizliğinde yeni evrelendirme sistemi.

anjyotensin II reseptör blokerlerinden (ARB) valsartan'ın, ACE inhibitörleriyle birlikte kullanımının mortaliteyi azaltmadığı, ancak kötüleşen kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda ve ani ölümlerde azalma sağladığı ortaya konmuştur.^[28] ACE inhibitörüyle birlikte beta bloker kullanan hastalarda valsartan kullanımında ise sonuçların olumlu olmadığı dikkati çekmiştir. Aynı çalışmada, ACE inhibitörü kullanmayan alt grupta valsartan'ın mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.

Mevcut klinik çalışma sonuçlarının doğrultusunda ACC/AHA ve ESC'nin 2001 yılı KY kılavuzlarında, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç tedavisi yaklaşımı ana hatlarıyla Tablo 2'de özetlemiştir.

ACC/AHA ve ESC'nin 2001 yılı KY kılavuzlarının yayımlanmasından bir süre sonra kandesartan ile yapılan CHARM çalışmasının sonuçları açıklandı.^[29] CHARM çalışması, KY'de ACE inhibitörüne ARB'nin eklenmesiyle (beta bloker kullanan hastalar da dahil) mortalitede ve hastaneye yatışlarda azalma

sağlanabileceğini gösterdi.^[30] Aynı çalışmada ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda ARB kullanımının mortaliteyi ve morbiditeyi azaltabileceği de gösterildi.^[31] Böylece ARB'nin KY tedavisindeki yeri daha net bir şekilde belirlendi. Aynı tarihlerde epleronon ile yapılan EPHEBUS çalışmasının sonuçları da açıklandı.^[32] Bu sonuçlara göre Mİ sonrasında sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve KY bulguları saptanan hastalarda tedaviye aldosteron antagonisinin eklenmesiyle mortalitede ve morbiditede azalma sağlanabiliyordu. Böylece KY tedavisinde aldosteron antagonistlerinin kullanım alanı da genişledi. Ancak RALES çalışması sonrasında spironolakton kullanımının artmasıyla birlikte hiperkalemiye bağlı mortalite ve morbiditede belirgin artışın gösterilmesi^[33] aldosteron antagonisti kullanımı sırasında laboratuvar parametrelerinin daha yakından izlenmesi gerektiğini ortaya koydu. KY'de iki beta blokerin karşılaştırıldığı COMET çalışmasında, karvedilol'un metoprolol tartarata göre mortaliteyi daha fazla azalttığı gösterildi.^[34] Bu bulgu KY'de metoprolol tartarat kullanımının uygun olmadığı, onun yerine metoprolol suksinat'ın yavaş salı-

Tablo 2. ACC/AHA ve ESC'nin 2001 yılı kalp yetersizliği kılavuzlarında sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç tedavisi önerileri

1. NYHA I-IV sınıfındaki hastalarda kontrendikasyon olmadıkça ACE inhibitörlerinin kullanılması.
2. NYHA II-IV sınıfındaki hastalarda sıvı retansiyonu varsa diüretik kullanılması.
3. NYHA I sınıfında yer alan miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda ve NYHA II-IV sınıfında yer alan, klinik olarak stabil duruma gelen hastalarda kontrendikasyon olmadıkça tedaviye beta-bloker (bisoprolol, karvedilol ya da metoprolol) eklenmesi.
4. NYHA III-IV sınıfında yer alan hastalarda renal fonksiyonlar ve serum potasyum düzeyleri uygunsa tedaviye aldosteron antagonisti (spironolakton) eklenmesi.
5. NYHA II-IV sınıfındaki hastalarda semptomları azaltmak amacıyla tedaviye dijital eklenmesi.
6. NYHA II-IV sınıfındaki hastalarda ACE inhibitörlerine ek olarak (beta-bloker kullanmayanlara), ya da ACE inhibitörü kullanamayanlarda onun yerine tedaviye ARB (valsartan) eklemenin düşünülmesi.
7. NYHA II-IV sınıfında yer alan diüretik, beta-bloker, dijital kullanan; ancak, hipotansiyon veya böbrek yetersizliği nedeniyle ACE inhibitörü kullanamayan hastalarda tedaviye isosorbid dinitrat ile hidralazin kombinasyonu eklenmesinin düşünülmesi.

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; NYHA: New York Heart Association; ACE: Anjyotensin dönüştürücü enzim; ARB: Anjyotensin II reseptör bloker.

Tablo 3. ACC/AHA ve ESC'nin 2005 yılı kalp yetersizliği kılavuzlarında sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç tedavisi önerileri

1. NYHA I-IV sınıfındaki hastalarda kontrendikasyon olmadıkça ACE inhibitörlerinin kullanılması.
2. NYHA II-IV sınıfındaki hastalarda sıvı retansiyonu varsa diüretik kullanılması.
3. NYH I sınıfında yer alan Mİ geçirmiş hastalarda ve NYH II-IV sınıfında yer alan klinik olarak stabil duruma gelen hastalarda kontrendikasyon olmadıkça tedaviye beta-bloker (bisoprolol, karvedilol, metoprolol suksinat SR, ya da nebivolol*) eklenmesi.
4. NYHA II-IV sınıfındaki hastalarda ACE inhibitörlerine ek olarak, ya da ACE inhibitörü kullanamayanlarda onun yerine tedaviye ARB (kandesartan ya da valsartan) eklenmesi.
5. NYHA I-II sınıfında yer alan, yakın zaman önce Mİ geçirmiş hastalarda, ya da NYHA III-IV sınıfında yer alan hastalarda renal fonksiyonlar ve serum potasyum düzeyleri uygunsa tedaviye aldosteron antagonisti (epleronon ya da spironolakton) eklenmesi.
6. ACE inhibitörü, ARB ve aldosteron antagonisti rutin olarak birlikte kullanılmaktan kaçınılması (hiperkalemi riski açısından).
7. NYHA II-IV sınıfındaki hastalarda semptomları azaltmak amacıyla tedaviye dijital eklenmesinin düşünülmesi.
8. NYHA II-IV sınıfında yer alan, ACE inhibitörü ya da ARB'yi tolere edemeyen, ya da bunların kullanılmasına rağmen semptomları devam eden hastalarda tedaviye isosorbid dinitrat ile hidralazin kombinasyonu eklenmesinin düşünülmesi.

*: Nebivolol, ESC kılavuzunda önerilirken, ACC/AHA kılavuzunda yer almıyor.

Tablo 4. ACC/AHA ve ESC'nin 2005 kılavuzlarına göre, kalp yetersizliğinde ICD endikasyonları

1. Kardiyak arrest, ventrikül fibrilasyonu ya da hemodinamik olarak stabil olmayan ventrikül taşikardisi öyküsü olan hastalarda sağkalımı artırmak için.
2. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30'un altında olan, miyokard infarktüsü sonrası ilk 40 günlük dönem içinde olmayan ve uygun tıbbi tedaviye karşın semptomları devam eden hastalarda ani ölümleri azaltmak için.
3. Non-iskemik kardiyomyopatisi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30 ya da altında olan ve uygun tıbbi tedaviye karşın semptomları devam eden hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak için.

ICD: Takılabilir kardiyoverter defibrillatör.

nımlı (SR) formunun kullanılabilmesi sonucunu getirdi. Kısa süre önce, KY hastalarında nebivolol ile yapılan SENIORS çalışmasının sonuçları da alındı.^[35] SENIORS, diğer beta bloker çalışmalarından farklı olarak daha yaşlı hastalarda yapıldı ve “sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuş” hastaları da çalışmaya kattı. Bu çalışmada nebivolol ile mortalitede anlamlı azalma saptanmadı ve nebivolol’ün KY’de mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış diğer beta blokerlerin yanında yer alıp almayacağı konusunda tartışmalar ortaya çıktı.

ACC/AHA ve ESC’nin 2005 yılında yenilenen KY kılavuzlarında, yeni klinik çalışma sonuçlarının ve gözlemlerin doğrultusunda ilaç tedavisi yaklaşımı ile ilgili bazı değişiklikler yapıldı.^[25,27] Buna göre, en son yaklaşım ana hatlarıyla Tablo 3’de özetlenmiştir.

Son yıllarda KY’de “ilaç dışı” tedavi yaklaşımlarıyla ilgili önemli gelişmeler de olmuştur.

ACC/AHA ve ESC’nin 2005 yılı kılavuzlarında stabil durumdaki NYHA II-III sınıfındaki hastalarda egzersiz programlarının önemi daha net olarak vurgulanmıştır.^[26-27]

Biventriküler “pacing” ile resenkronizasyon tedavisinin, optimal tıpsal tedaviye karşın NYHA III-IV sınıfında yer alan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük olan ve ventriküler dissenkroni (QRS genişliği >120 ms) saptanan hastalarda semptomları ve hastaneye yatışları azalttığı, egzersiz kapasitesinde artış sağladığı gösterilmiştir.^[36-40] Bu tedavi yaklaşımının söz konusu hastalarda, kontrendikasyon olmadığı sürece uygulanması gerektiği ACC/AHA ve ESC’nin 2005 yılı kılavuzlarında belirtilmiştir.^[26-27] Bir diğer gelişme ICD (Implantable-Cardioverter Defibrillator, Takılabilir Kardiyoverter Defibrilatör) uygulamaları ile ilgilidir. Son yıllarda elde edilen olumlu sonuçlar KY’de bu yöntemin endikasyonlarını netleştirmiştir (Tablo 4).^[41-43]

Gelecek kılavuzlarda neler olabilir?

Kalp yetersizliğinde mortaliteyi ve morbiditeyi daha fazla azaltmayı amaçlayan tedavi yaklaşımları ile ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde sürmektedir. Öte yandan günlük pratik uygulamalardaki sorunları dikkate alarak tedavi yaklaşımlarını modifiye etmeye

yönelik yaklaşımlar da söz konusudur. Bu konularda kısa vadedeki başlıca beklentilerimiz şöyle özetlenebilir:

1- Mevcut kanıtlar “sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu” olan hastalarda ilaç tedavisiyle prognozda iyileşme sağlanabileceği yönündedir. Ancak, “sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuş” KY hastalarında uygun tedavi yaklaşımı henüz belirsizdir.^[35,44] Bu konuda net bir sonuca ulaşabilmemiz için devam etmekte olan PEP-CHF^[45] ve I-PRESERVE^[46] çalışmalarının sonuçlarını beklememiz gerekmektedir.

2- Kalp yetersizliği tedavisinde önce ACE inhibitörlerinin kullanılması, daha sonra tedaviye beta blokerlerin eklenmesi, ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda ya da ACE inhibitörüne ek olarak ARB kullanılması şeklindeki kronolojik yaklaşımın doğruluğu ve günlük pratik uygulamadaki kolaylığı tartışılabilir. Yakın zaman önce sonuçlanan CIBIS III çalışması, önce ACE inhibitörü başlamakla, önce beta bloker başlamak arasında prognoz yönünden bir fark olmadığını, önce beta bloker başlamakla erken dönemdeki prognozun daha iyi olduğunu, ancak hastaneye yatışların da daha fazla olduğunu göstermiştir.^[47]

3- Kalp yetersizliği tedavisinde nörohormonal inhibisyon sağlayan ilaçlarla prognozda iyileşme sağlanabileceğinin gösterilmesi, nörohormonal inhibisyon sağlayan yeni ilaçlarla ilgili diğer çalışmaların önemini artırmıştır. Bu çalışmalardan bir bölümü olumsuz sonuçlanmış olsa da yeni çalışmaların sonuçları farklı olabilir.

4- İleri evredeki KY hastalarında tedavi seçeneklerimiz oldukça sınırlıdır. Bu alanda, özellikle ilaç dışı tedaviye ilgili yeni yaklaşımların sonuçlarını merakla bekliyoruz.

Kısaltmalar

RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study; *IMPROVEMENT*: The IMPROVEMENT of Heart Failure Programme; *CHARM*: Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; *EPHESUS*: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival

Study; *COMET*: Carvedilol Or Metoprolol European Trial; *DIG*: Digitalis Investigation Group; *TEKHARF*: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri; *TÜRKAY*: Türk Kalp Yetersizliği.

KAYNAKLAR

1. Johnstone DE, Abdulla A, Arnold JM, Bernstein V, Bourassa M, Brophy J, et al. Diagnosis and management of heart failure. Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 1994;10:635-54.
2. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1376-98.
3. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995;16:741-51.
4. The treatment of heart failure. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:736-53.
5. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
6. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
7. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
8. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
10. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
11. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986;73:503-10.
12. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The digitalis investigation group. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
13. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, 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.
14. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
15. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
16. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
17. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
18. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 1999;1:139-44.
19. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Eastaugh J, Follath F, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360:1631-9.
20. Hobbs FD, Korewicki J, Cleland JG, Eastaugh J, Freemantle N. IMPROVEMENT Investigators. The diagnosis of heart failure in European primary care: The IMPROVEMENT Programme survey of perception and practice. *Eur J Heart Fail* 2005;7:768-79.
21. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme -a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464-74.
22. Onat A. Türkiye Kalp Raporu 2000. İstanbul: Yenilik Basımevi; 2000.
23. Özkan-Arat A, Enar S, Pehlivanoğlu S, İlerigelen B, Aksöyek S, Payzın S ve ark. Türkiye’de kalp yetersizliği tanı ve tedavi yaklaşımları: Çok Merkezli TÜRKAY (Türk Kalp Yetersizliği) çalışması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29 Özel Ek:SB-32.
24. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.

25. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
26. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
27. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
28. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
29. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
30. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
31. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
32. 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.
33. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
34. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
35. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
36. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
37. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
38. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-40.
39. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
40. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
41. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
42. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
43. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
44. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
45. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP investigators. *Eur J Heart Fail* 1999;1:211-7.
46. Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray JJ, Komajda M, Zile M, et al. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail* 2005;11:576-85.
47. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-35.