

Yaşlıda Konjestif Kalp Yetersizliği Tedavisi

Mustafa Cankurtaran, Servet Arioğul

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Ünitesi

Özet

Yaşlıda kalp yetersizliği kliniği atipik ve klasik yetersizlik semptomları silik olabilir. Konjektif kalp yetersizliği (KKY) sıklığı 65 yaş üstü kişilerde %6-10, 50'li yaşlarda %1, 80'li yaşlarda %10 oranlarındadır. Kalp yetersizliği semptomları, kardiyak disfonksiyonun objektif kanıtı, kalp yetersizliğine yönelik tedaviye cevap olması ile konjestif kalp yetersizliği tanısı konmaktadır. Kalp yetersizliği söz konusu olduğunda akut/kronik, sistolik/diyastolik, hafif-orta-ağır, sağ/sol, yüksek kardiyak debili/düşük kardiyak debili ayrımları yapılmalıdır. Yaşlıda KKY etiolojisinde iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve kapak hastalıkları en sık yer alır. En sık kalp yetersizliğini presipite eden faktörler tuz ve sıvı kısıtlamasına uyumsuzluk, ilaçları bırakma veya yanlış kullanımdır. Hastalığın evresi, presipite eden faktörler, kardiyovasküler risk faktörleri, yaşlının fonksiyonel-mental ve fiziksel kapasitesi ve sağlığı belirleyici rol oynar. İlaç seçiminde yaşlılarda yan etkiler ve farmakodinamik değişiklikler yönünden dikkatli olunmalıdır. Sistolik ve diyastolik ayrımı yapılmalı ve sistolik yetersizlikte ilaç olarak her evrede anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör blokerleri, sıvı durumuna göre diüretik, sınıf II-III hastalarda kardiyoselektif betabloker ve sınıf III-IV hastalarda düşük doz spironolakton verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Yaşlı, kalp yetersizliği, tedavi, ilaçlar

Abstract

Heart Failure in Elderly

Symptoms and the clinic of heart failure in elderly might be atypical and unremarkable. The prevalence of heart failure above 65 years old people is 6-10% and in 80 years old group 10%. The symptoms of heart failure, objective criteria for cardiac dysfunction and response to treatment of heart failure usually make the diagnosis. The heart failure must be evaluated as acute or chronic, systolic or diastolic, left or right, high or low cardiac output. Hypertension, coronary heart disease, valve diseases are the main etiological factors. Withdrawal or inappropriate useage of the drugs, inconvenience to fluid and salt restriction are important precipitating factors. The stage of the disease, precipitating factors, cardiovascular risk factors, mental-functional and physical capacity of the elderly are important prognostic factors. Drug pharmacotherapy and dynamics are extremely important in elderly. In systolic heart failure ACE Inhibitors in every stage, diuretics according to the patients, volume status, beta blockers in class II-III heart failure and spironolactone in class IV heart failure are used mostly.

Keywords: Elderly, heart failure, treatment, drugs

Giriş

Konjestif kalp yetersizliği (KKY), Braunwald tanımlamasına göre kalp fonksiyonlarının anormal olması nedeniyle dokuların metabolik gereksinimlerine uygun bir hızda kan pompalanmasında yetersiz kalınmasından sorumlu olduğu

fizyopatolojik duruma denmektedir. Dünya sağlık örgütüne göre ise klinik olarak "kalp yetersizliği", kalp hastalığına eşlik eden nefes darlığı ve yorgunluk sendromu olarak tanımlanır. Genellikle artmış juguler ven basıncı ve ödeme kendini gösteren sıvı retansiyonu eşlik eder (1).

Sıvı retansiyonuna sebep olabilen durumlarda olduğu gibi, doku oksijen dağılımı ve gereksinimi arasında uyumsuzluğa yol açan durumlar, kalp yetersizliği klinik bulgularını taklit edebilir (örneğin, renal ve hepatik yetersizlik). Bu yüzden kalp yetersizliğinin tanısı için belirgin kalp hastalığı ile tipik semptom ve bulgularının varlığı gereklidir. Kalp yetersizliği, kalbin dinlenme veya hafif egzersizde, dokuların metabolik gereksinimlerine uygun hızda kan (ve böylelikle oksijen) pompalamada yetersiz kalmasıdır. Bu durum kendine özgü sistemik ve fizyopatolojik cevap, semptom ve bulgulara neden olur (nöral, hormonal, renal ve diğer). Geriatrik Kardiyoloji Konseyi-Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu kalp yetersizliğini ventrikülün kan pompalama yeteneğini bozabilen ve herhangi bir kardiyak düzensizlikten kaynaklanan karmaşık bir klinik sendrom olarak tanımlar. Kalp yetersizliği semptomları (dinlenirken veya egzersiz yaparken), kardiyak disfonksiyonun objektif kanıtı, kalp yetersizliğine yönelik tedaviye cevap olması ile de konjestif kalp yetersizliği tanısı konmaktadır. Kalp yetersizliği söz konusu olduğunda akut/kronik, sistolik/diyastolik, hafif-orta-ağır, sağ/sol, yüksek kalp debili/düşük kalp debili ayrımları yapılmalıdır (2).

Yaşlı bir hastada KKY'yi değerlendirme zor olabilir. Klasik semptomlar yaşlılığa bağlı diyerek atlanabilir ya da başka hastalıklarla karıştırılabilir. Nefes darlığı ve aralıklı öksürük kronik obstrüktif akciğer hastalığı olarak sıklıkla yanlış tanı alabilir (3). Yaşlıda kalp yetersizliği kliniği atipik ve klasik yetersizlik semptomları silik olabilir. Gece öksürüğü, ortopne, hepatojuguler reflü, boyun venlerinde dolgunluk, gallo ritmi, periferik ödem, kilo takibi tanıda önemlidir. Efor genelde az olduğundan eforla dispne görülmebilir. Halsizlik, iştahsızlık, kolay yorulma sıklıktır. Yaşlı kendini daha zor ifade eder, şikayetlerini yaşlılığa bağlar, kognitif sorunlar hastanın kliniğini maskeleyebilir (4). Yaşlıda periferik ödem sebebi çoktur. Yaşlıda deliryum, mental fonksiyonlarda bozulma, anoreksi, uykusuzluk,

gece öksürüğü, noktüri kalp yetersizliği belirtisi olabilir. Yaşlanmayla diyastolik yetersizlik artar; bozulmuş ventrikül kompliyansı, sol atriyal ve pulmoner venöz basıncı artırıp ejeksiyon fraksiyonu (EF) normal olan bir kalpte yetersizliğe yol açar. Yaşlılarda da uygulanan Framingham kalp yetersizliği kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (5). Kalp yetersizliği tanısı koyabilmek için aynı zamanda iki majör veya bir majör ve iki minör kriter bulunmalıdır.

Epidemiyoloji ve prevalans

Çeşitli çalışmalarda KKY prevalansı 1000'de 8-24 arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde yaşlanan toplum ve miyokard enfarktüsünden kurtulabilen hasta sayısına bağlı olarak kalp yetersizliği insidansı yaşla birlikte artar: 50'li yaşlarda %1; 65 yaş üstü kişilerde %6-10, 80'li yaşlarda %10. Erkeklerde daha sıklıktır, 70'li yaşlarda erkeklerde sıklık 8 kat artar. Yaşlılarda en sık hastaneye yatış nedenidir. Tüm kalp yetersizliği başvurularının %80'i ≥ 65 yaşındaki kişilerdir. Yaşlıda ani ölüm riski 6-9 kat fazla artmaktadır. ABD'de KKY hastalarının 2/3'ü pratisyen hekimler tarafından takip edilmektedir (6).

Tıpta gelişmelere rağmen KKY'ye bağlı mortalitede azalma yoktur ve semptomatik kalp yetersizliğinde 1 yıllık mortalite birçok kanserden fazla olup %30-45'i bulur. Prognozun kötü olmasının en sık sebepleri diyastolik yetersizliğin sıklık olması, birçok hastada ek kapak patolojisi olması, komorbid hastalıkların sıklık olması, yaşlıların (özellikle 75 yaş üstü) çalışmalarda eksik yansıtılması olarak bildirilmektedir. KKY yaşlıda bir halk sağlığı sorunu olarak algılanmalıdır (7).

Etiyopatogenez

Kalp yetersizliği etiolojisinde primer miyokard disfonksiyonu, hacim yüklenmesi, kısıtlayıcı hastalıklar, elektriksel düzensizlik, miyokard disfonksiyonu, kardiyovasküler risk faktörleri gibi bir araya gelen risk faktörlerinin kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisi yer almaktadır.

Kalp yetersizliği gelişiminde çeşitli mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Hemodinamik mekanizma, kalbin kasılma gücü azalmış, afterload (artyük) artmış, preload (önyük) artmış, ejeksiyon fraksiyonu düşmüş şeklinde açıklanan eski teoridir. Nörohormonal mekanizmada ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAA) ve sempatik sistem aktivasyonu, beyin natriüretik faktörü ve atriyal natriüretik faktörde artma yer almaktadır; anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta bloker ilaçlar ile sistolik yetersizlikte mortalite ve morbiditenin azalması bu mekanizmayı desteklemektedir. Miyokarda ait anomaliler, sol ventrikül “remodelling”i, koroner obstrüksiyonu, fonksiyonel mitral yetersizliği, supraventriküler taşiaritmiler ve sol dal bloku ile de kalp yetersizliği ilişkilendirilmektedir. Biyolojik aktif maddeler teorisinde ise RAA, sempatik sistem, bradikinin-nitrik oksid-prostoglandin, natriüretik peptidler, sitokinler, metalloproteazlar kalp yetersizliğinden sorumlu tutulmaktadır. Yaş, genetik, çevresel faktörler (sigara, alkol vb.), komorbid durumlar da [hipertansiyon (HT), *diabetes mellitus* (DM), hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, anemi, obezite vb.] temel mekanizmalar dışında kalp yetersizliği patofizyolojisini açıklamaya çalışan diğer faktörlerdendir (8).

Tedavi etiyopatogeneze yöneliktir. Diüretiklerle önyükü azaltmak, digoksin ile kontraktiliteyi artırmak, beta bloker ilaçlarla sempatik sistemi ve adrenerjik reseptörleri baskılamak, sol ventrikül “remodelling”ini düzenlemek, vazodilatörler ile periferik vazokonstriksiyonu azaltmak, ACEİ ve ARB gibi ilaçlarla artyükü azaltmak, renal kan akımını-sol ventrikül “remodellingini”-sol ventrikül hipertrofisini düzenlemek, spironolakton ile aldosteron etkisini azaltmak, kardiyak resenkronizasyon (biventriküler pace) ile ventrikül remodelling ve ventrikül fonksiyonunu düzenlemek, nesiritid (beyin natriüretik faktörü: BNP) ile artyükü azaltmak ve diürez hedeflenmiştir (2,8).

B-tipi natriüretik peptid (BNP) diyastol sonu basınç ve hacim artışına yanıt olarak vent-

riküllerden salgılanan bir kardiyak nörohormondur (9). Beyin natriüretik faktör (BNP)-1 yaşla birlikte özellikle kadında artar. Akut dispnesi olan hastalarda 100 pg/mL üstündeki değerler sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliğini düşündürür. Sol ventrikül basıncını yansıtır. NYHA sınıflaması ile koreledir. Ekokardiyografi öncesi, tarama amaçlı olarak kalp yetersizliği tanısında kullanılabilir (10,11).

Yaşlıda KKY etiyolojisinde iskemik kalp hastalığı %54, hipertansiyon %24, kapak hastalıkları %16 oranında yer almaktadır (12). Başka bir metaanalizde ise iskemik kalp hastalığı %35, kapak hastalıkları %28, HT %20, kardiyomiyopatiler %17 oranda KKY nedeni olarak bulunmuştur (13).

Yaşlılarda en sık kalp yetersizliği sebebi iskemik kalp hastalığıdır. Kalp yetersizliği olan hastaların 2/3'ünde koroner arter hastalığı (KAH) vardır. Yaşlılarda çok damar hastalığı, düşük ejeksiyon fraksiyonu, Q dalgasız miyokard enfarktüsü daha fazladır. Sessiz enfarktüs sıktır, göğüs ağrısı olmayabilir. 75-80 yaş grubunda hatırlanmayan ve EKG'de görülen geçirilmiş enfarktüs oranı %5'tir. Nefes darlığı, kolay yorulma bir belirti olabilir (14). Kalp yetersizliği olan yaşlıların %75'inde hipertansiyon vardır ya da gelişmektedir. Özellikle izole diyastolik yetersizliği olan yaşlıların çoğunda sebep HT'dir. HT'ye bağlı olarak geç dönemde sistolik yetersizlik de gelişebilir (15).

Aort stenozu yaşlıda en sık cerrahi tedavi gerektiren kapak hastalığıdır; 70 yaş sonrasında aort stenozunun %50 sebebi triküspid aortik kapığın dejeneratif kalsifikasyonudur. Mitral yetersizliği genel olarak mitral valv prolapsusu ya da korda tendinea rüptürüne bağlıdır. İleri triküspid yetersizliği ise uzun süreli atriyal fibrilasyon (AF) olan yaşlıda sıktır. Dilate ve hipertrofik kardiyomiyopati de yaşlıda sıktır. Açıklanamayan kalp yetersizliği ve hipertrofik sol ventrikül varsa kardiyak amiloidoz da düşünülebilir; en sık AL (primer) tipi görülür, prognozu kötü-

dür. Yaşlıda senil kardiyak amiloidozda transre-tinin birikimi sık görülür, daha iyi prognozudur (16). KKY'yi presipite eden faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir (17).

Kalp yetersizliğini en sık presipite eden fak-törler tuz ve sıvı kısıtlamasına uyumsuzluk, ilaç-ları bırakma veya yanlış kullanımdır. Hasta ve ai-le eğitimi çok önemlidir (18).

Yaşlıda en sık görülen taşiaritmi AF'dir; 55 yaşının altında %0.1 iken, 80'li yaşlarda %9'a ulaşır. Bozulmuş atriyal kasılmaya bağlı olarak ventrikül dolumu ve kalp debisi azalır, diyas-tolik yetersizliği daha belirgin olarak alevlen-dirir. Hasta sinüs sendromu ve AV blok sıklığı yaşla artar, bradikardi sonucunda kalp debisi azalır (19).

Böbrek yetersizliği, kalp yetersizliğinin mor-talitesini artırır; sodyum ve sıvı ekskresyonunun bozulması en önemli presipitasyon sebeplerin-dendir (20).

Hb<8 g/dL olması ve uzun süreli kronik ane-mi, kalp debisinin artışına sebep olur, bu diyas-tol sonu basıncını artırır. Anemi miyokard fonk-siyonlarını ve koroner hastalığı da olumsuz et-kiler. Yaşlıda infeksiyonlar sıktır. İnfeksiyonlar-da tüm vücut oksijen kullanımı ihtiyacı artaca-ğından infeksiyon kalp yetersizliğini kötüleştirir. Kalp yetersizliği olanlarda özellikle solunum yolları infeksiyonları daha kolaydır. Yaşlıda inf-luenza ve pnömokok aşuları uygulanmalıdır. Kalp yetersizliği olan yaşlılarda emboli daha sık ve kolaydır. Bunun sebepleri arasında yatağa bağımlılık önemli yer tutar. Yaşlıda ayrıca sos-yal izolasyon ve depresyon kalp yetersizliğinde bağımsız prognostik faktörlerdir. Yaşlıda dep-resyon tedavisinde trisiklik antidepressanlardan kaçınılmalıdır (21).

Klinik, laboratuvar, tanı, prognoz

Kalp yetersizliği için birkaç klinik sınıflama kullanılmaktadır. NYHA (New York Heart Asso-ciation) sınıflaması aşağıdaki gibidir (22). Sınıf

aynı hastada zamanla değişebilir. Ejeksiyon frak-siyonu ile sınıflar ve semptomlar korele değildir.

- Sınıf I: normal fiziksel aktivite ile semptom yok.
- Sınıf II: normal fiziksel aktivite ile semptom var.
- Sınıf III: fiziksel aktivite kısıtlı, hafif eforla bi-le semptom var.
- Sınıf IV: istirahatte kalp yetersizliği semptom-ları var.

ACA (American Cardiology Association-Ame-rikan Kalp Birliği)- AHA (American Heart Asso-ciation) sınıflamasında (23) ise evreler aşağıdaki gibidir:

Evre A: Kalpte yapısal anomali yok, semptom yok, KKY gelişimi için risk faktörleri var (KAH, HT, DM, dislipidemi, sigara, alkol, akut romatiz-mal ateş öyküsü vb.).

Evre B: Yapısal anomali var (sol ventrikül hi-pertrofisi, kapak hastalığı, eski miyokard enfarktüs-ü), sol ventrikül disfonksiyonu var, semptom yok.

Evre C: Eski ya da yeni KKY semptomu var, semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu var.

Evre D: Terminal kalp yetersizliği var, kalp transplantasyonu, "pacemaker" ihtiyacı, parente-ral tedavi ihtiyacı.

Artık hedef kalp yetersizliğini erken evrede (evre A kalp yetersizliği gibi) teşhis edip, teda-vi etmektir. Tanıda klinik muayene, hikâye, ge-riatrik değerlendirme ve araştırma testleri sıklık-la yeterli olmaktadır. Fizik muayenede taşikardi, juguler ven basıncının artması, apeks vurumu-nun yer değiştirmesi, 3. kalp sesi, üfürüm, pul-moner çıtırtı sesi, pretibial ya da sakral ödem saptanabilir. Hikâyede ise daha önceki miyo-kard infarktüsü (MI), angina, hipertansiyon, ka-pak hastalığı, romatizmal ateş ve palpasyon soruşturulmalıdır.

Araştırma tetkiki olarak elektrokardiyografi, akciğer grafisi, ekokardiyografi, hemoglobun tayi-ni veya tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri yapılmaktadır. Klinikle birleştirildiğinde normal

elektrokardiyografi (EKG) bulguları olması %90 sol ventrikül disfonksiyonunu dışlar. Ön duvarda Q dalgası, sol dal blokunu gösterebilir. Sol atriyal dilatasyon, sol ventrikül hipertrofisi bulguları siktir. Atriyal fibriloflutter eşlik edebilir. Akciğer grafisinde kardiyomegali ve pulmoner konjesyon varlığı kalp yetersizliği tanısını destekler. Diyastolik yetersizlikte ve hafif sistolik yetersizlikte kardiyomegali olmayabilir. Ekokardiyografik inceleme istirahatteki kardiyak disfonksiyonun objektif göstergesidir. Her hastada rutin değildir, mümkün olduğunca her hastanın kalp yetersizliği tanısı konulurken bir kez sol ventrikül fonksiyonlarının, kalbin yapısal anomalilerinin, akinezi-hipokinezi varlığı ve kapaklarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Ekokardiyografi sistolik-diyastolik yetersizlik ayırımında yararlıdır. Sistolik sol ventrikül disfonksiyonu kalp yetersizliğinin en sık sebebidir. Gerekli durumlarda diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu, kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı, perikardiyal hastalık, endokardiyal hastalık, aritmiler kalp yetersizliği sebebi olarak aranmalıdır.

Dispne, ödem, yorgunluk, halsizlik gibi semptomlarda kalp yetersizliğinden şüphelenildiğinde Framingham kalp yetersizliği kriterleri ve Boston kalp yetersizliği kriterleri ile tanı konabilir. Boston kriterleri kalp yetersizliği tanı şemasında hikâyede istirahat dispnesi, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, yürüme dispnesi, tırmanma dispnesi, fizik muayenede kalp hızı (taşikardi), juguler ven basıncı artışı, hepatomegali veya bacak ödemi, akciğer ralleri, baziller wheezing, üçüncü ses, akciğer filminde alveoler pulmoner ödem, interstisyel pulmoner ödem, bilateral plevral efüzyon, kardiyotorasik oran ≥ 0.5 olması, üst-zon akımının yeniden düzenlenmesi gibi kriterler kullanılmaktadır.

NYHA kalp yetersizliği sınıflaması ve Killip sınıflaması iki farklı KKY sınıflama sistemidir. Killip sınıflaması aşağıdaki gibidir (2):

A. Kalp yetersizliği - Teşhis kriterleri raller, S3 galo ve venöz hipertansiyonu içerir.

B. Ciddi kalp yetersizliği - Belirgin pulmoner ödem.

C. Kardiyojenik şok - Hipotansiyon (sistolik basınç 90 mmHg veya daha az) ve oligüri, siyanoz ve diaforez gibi periferik vazokonstriksiyon bulguları.

D. Kalp yetersizliği yok - Kardiyak dekompanasyon yok. Kalp yetersizliği sıklıkla pulmoner ödem ile birlikte ve hastaların çoğunluğunda zaten mevcuttur.

Kalp yetersizliği gelişen tedavi ve tanı yöntemlerine rağmen mortalitesi %20-40'ları bulan bir hastalıktır (3). Kalp yetersizliğinde major prognostik faktörler arasında ejeksiyon fraksiyonu prognozu en yaygın olarak belirleyen faktördür, ancak SVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) değerlendirmesi birçok ülkede rutin olarak uygulanmamaktadır. Ayrıca yaş, erkek cinsiyeti, NYHA sınıfı major faktörler arasında yer alır. Katekolamin ve atriyal peptid düzeyleri, maksimal oksijen tüketimi, ventriküler aritmi varlığı, eşlik eden hastalık ve kalp yetersizliğinin nedeni diğer faktörlerdendir.

Tedavi

Yaşlılarda ve gençlerde KKY tedavisinin temel prensipleri aynıdır. Etiyolojinin tedavisi esas olup, presipite eden faktörlerin ortaya çıkarılması, düzeltilmesi ve tedavisi önemlidir. Hasta ve aile eğitimi yararlıdır. Genelde çalışmalarda yaşlı hastaların oranı azdır. Seksen yaş sonrası hastaları içeren çalışma sayısı çok azdır. Tuz kısıtlaması, uygun sıvı kısıtlaması temel prensiplerdir. Tedavilere bağlı komplikasyon ve yan etki yaşlıda daha siktir (24). Koroner arter hastalığı (KAH), HT, DM, dislipidemi, obezitenin önlenmesi, sigara ve alkolün bırakılması, tuz kısıtlaması (diyastolik yetersizlikte sorun olabilir), sıvı kısıtlaması önerilir. Düzenli uygun egzersiz tavsiyesinden önce efor kapasitesi değerlendirilir; kas gücü ve kasların vazodilatatör cevabı önemlidir, seksüel aktivite için uyarılar yapılır.

KKY hastalarında kesin bir antikoagülasyon yaklaşımı yoktur, hastanın diğer risk faktörleri ve komorbid sorunları ile birlikte değerlendirilmelidir. Atriyal fibrilasyon (AF) varsa antikoagülasyon şarttır. Sinüs ritminde olan kalp yetersizliğinde varfarin endikasyonu yoktur. Aspirin-ACEİ etkileşimine dikkat edilmelidir.

Kanıt dayalı tıp uygulamalarına göre hareket edilmelidir. “Diğoksin kalp yetersizliğinin standart tedavisidir”; “Kalp yetersizliğinde beta bloker kullanılmaz”; “ARB’ler sadece ACEİ’yi tolere edemeyen veya hiperkalemi gelişen hastalarda kullanılır” şeklindeki mitler değişmiştir.

Öncelikle ne tür bir yetersizlik olduğu saptanmalıdır. Sistolik-diastolik yetersizlik ayrımı önemlidir; ekokardiyografide EF <40 ise sistolik yetersizliktir (2,3,4). Sistolik yetersizlikte diüretikler, ACEİ’ler ARB’ler, kardiyoselektif beta blokerler ve seçilmiş hastalarda spironolakton ve dijital kullanılır (1,2,3,4).

NYHA sınıf II kalp yetersizliği olan bir hastada sıvı retansiyonu bulguları mevcut ise ACE inhibitörü + diüretikler verilmektedir. Düzelerse diüretik azaltılır ve asemptomatik olduğunda diüretik kesilir, ACEİ’ye devam edilir. Kötüye gidiş varsa diüretik artırılır, hâlâ semptomatik ise önce ACEİ’ler, daha sonra diüretikler artırılır. Yetersiz cevap durumunda, tiyazidler kullanılıyorsa loop diüretiklerine geçilir, uygun beta bloker verilir. Yetersiz cevap varsa kötüye giden veya şiddetli kalp yetersizliği gibi tedavi edilir (2).

NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği olan bir hastanın idame tedavisi ACEİ’ler ve diüretikler ile yapılır. Optimal ACEİ dozundan emin olunur, eğer yetersiz ise diüretik artırılır, EF düşüğe dijital glikozidleri eklenir, eğer uygulanmamışsa, uzmanlarca beta blokajı yapılır. İyiye gidiş varsa ACEİ, beta bloker ve dijitalere devam edilir, diüretik azaltılır. Kötüleşme varsa diüretik artırılır, ACEİ, beta bloker ve dijitalere devam edilir, düzelse olursa diüretikler günde tek doza indirilir. Yetersiz cevap ise loop diüretikleri + tiyazidler kombine edilir, eğer yetersizse diüre-

tikler günde 2 keze çıkarılır, eğer yine yetersizse düşük doz spironolakton verilir. Sınıf IV kalp yetersizliğinde pozitif inotrop ajanlar olarak dopaminerjik ajanlar ve fosfodiesteraz inhibitörleri acil koşullarda ve yoğun bakım koşullarında verilebilir (3).

ACA-AHA sınıflaması evre A tedavisinde risk faktörlerinin modifikasyonu; KAH, HT, DM olan hastalarda ACEİ ya da ARB kullanımı; supraventriküler taşiaritmilerde hız kontrolü; varsa hipertiroidizmin tedavisi; KKY semptom ve bulgularının takibi; sol ventrikül disfonksiyonu riski olan hastalarda tuz kısıtlaması ve nütrisyonel ekler uygulanmaktadır.

ACA-AHA sınıflaması Evre B bir hastada Evre A önerilerine devam edilir, yeni kardiyovasküler olaylar önlenmeli ve kapak hastalığı varsa tedavi edilmelidir. ACA-AHA Evre C bir hastada ise A ve B önerilerine ek olarak, volüm durumuna göre diüretik kullanımı önerilir. Tüm hastalarda ACEİ (ya da 2002, 2003 çalışmalarına göre ARB kullanımı), dekompanse olmayan hastada beta bloker kullanımı, akut semptomatik pulmoner ödemde dijital kullanımı; nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kalsiyum antagonistleri, antiaritmikler gibi ilaçların kesilmesi; egzersiz, günlük kilo takibi; uygun aşılama (pnömokok, influenza) ve tedaviyi tolere edemeyen hastalarda hidralazin-nitrat kombinasyonu verilmektedir.

ACA-AHA sınıflaması Evre D bir hastada A,B,C önerileri; kalp transplantasyonu; aralıklı dobutamin-dopamin infüzyonu; biventriküler “pace” uygulanabilir. Sınıf 4 yetersizliği olanlarda düşük doz spironolakton ölüm riskini ve hastaneye yatışı azaltır (potasyum 5 mmol/L, kreatinin <2.5 mg/dL olmalıdır).

Görüldüğü gibi nörohormonal aktivasyonun önlenmesi için ACEİ - beta blokerler - AT1 reseptör blokerleri - aldosteron reseptör antagonistleri kullanılırken, ölüme yol açabilecek olasılıkları azaltmak için anti-aritmikler ve anti-koagülanlar, kontraksiyon gücünü artırmak için

pozitif inotrop ajanlar, kardiyak yükü azaltmak için diüretikler ve vazodilatatörler verilmektedir.

KKY tedavisi birinci basamak hekimleri ve iç hastalıkları uzmanları tarafından yapılmalıdır. Kalp yetersizliği kötüleşiyorsa, sıvı retansiyonu artıyorsa, hekim tedavi rehberlerini yeterince takip edemediğini düşünüyorsa, sistolik-diyastolik yetersizlik ayırımı için ekokardiyografik tetkik gerekiyorsa, kapak hastalığı ve koroner arter hastalığı nedeniyle kardiyovasküler girişim planlanıyorsa, tedaviye rağmen düzelleme saptanmıyorsa, rekürren senkop, ventriküler aritmiler mevcutsa ve transplantasyon adaylığı söz konusuysa kardiyolog ile konsülte edilmelidir.

Yaşlı hastada kalp yetersizliği tedavisinde sıklıkla temel tedavi ilkelerine uyulmadığı görülmektedir. Bunun nedenleri arasında ilaçların yan etkileri ile ilgili korkular ve mitler, finansal baskılar ve uygun maliyetli ilaçların reçetelenmesi, ilkelerin güncelleştirilmesinden haberdar olmamak, tedavi ilkelerinin uygun olmayan bir biçimde yaygınlaşması, tedavi ilkelerinin onaylanmasının yetersiz oluşu ve anahtar rol oynayan klinik çalışmaların sonuçlarına direnç yer almaktadır.

KKY tedavisinde kullanılan ilaçlar

ACEİ

Kalp yetersizliği tedavisinde ilk sırayı alan ACE inhibitörleri etkinlikleri büyük klinik çalışmalarla ispatlanmış ilaçlardır. ACEİ kardiyak "remodelling" üzerine etkilidir; vazodilatasyon, kan basıncında düzenleme, kardiyovasküler hipertrofinin tersine çevrilmesi, aldosteron sekresyonunda azalma, sodyum ve sıvı retansiyonunda azalma, katekolamin salınımında azalma yaparlar. Böylece dispne hafifler, egzersize tolerans artar ve ejeksiyon fraksiyonu iyileşir. Bradikinin artışı kalp yetersizliğini de nörohü-moral ve yapısal olarak olumlu etkiler (25). Aspirin bu yararı azaltmaktadır. Çalışmalarda klinik tabloyu iyileştirdiği ve ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Kreatinin>2mg/dL ve K>5.5

mmol/L olanlarda dikkatli kullanılmalı, sistolik kan basıncı 100 mmHg altında ise uzmana danışmalıdır. ACEİ'lerinden biri diğerinden daha üstün değildir. Doku ACE inhibisyonu KKY tedavisinde farklılık yaratır mı sorusunun cevabı klinik olarak ispatlanmamıştır (26).

ACE inhibitörlerine düşük dozla başlanmalıdır ve aşırı dozdan kaçınılmalıdır. Yüksek doz tedavi ile hastaneye yatış azalır, fakat semptomlar ve mortalite üzerine etkisi yoktur. Sıvı retansiyonu ve birlikte NSAİİ kullanımı olumlu etkilerini azaltır. Hemodinami bozuk ise ACEİ vermek diüretik etkisini ve vazopressörlerin etkisini azaltır. Sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olmalıdır. İlk doz hipotansiyonu olabileceği için genellikle ilk doz gece verilmelidir. Özellikle post-Mİ hastalarda hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Renal fonksiyonlar ve elektrolitler dikkatle takip edilmelidir. Na<135 mmol/L ise, serum kreatinini>3 mg/dL ise çok dikkat edilmelidir. Hiperkalemiye neden olabilir, K>5.5 ise ACEİ verilmemelidir. K-tutucu diüretiklerden kaçınılmalıdır. Anjiyoödem nadir görülen bir durumdur, anjiyoödem gelişen bir hastaya ACEİ verilmemelidir. Gebe kadınlarda ve bilateral renal arter stenozunda kontrendikedir. Ortostatik hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma, öksürük (%4-20) diğer yan etkileridir (27).

Diüretikler

Hastanın sıvı durumu ödem, raller, nefes darlığı, boyun venlerinde dolgunluk, asit, hepatomegali varlığı ve aldığı-çıkardığı takibi ile değerlendirilerek diüretik tedavisinin gerekliliği belirlenir. Diüretikler ödemi saatler içinde azaltırlar. Yetersiz tedavide ACEİ yanıtı azalır ve beta blokerlerin yan etkileri artar. Uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Hidroklorotiyazid kronik tedavide, furosemid ise akut pulmoner ödem ve şiddetli kalp yetersizliği tedavisinde kullanılır. ACEİ ve ARB'lerle kombine formülleri mevcuttur.

Yan etkileri arasında elektrolit denge bozukluğu (hipokalemi, hiponatremi), hiperürisemi,

hipertrigliseridemi, nörohormonal aktivasyon, hipotansiyon ve azotemi yer almaktadır.

KKY hastalarında dolaşımda aldosteron artar. Bu durum tuz tutulması, K ve Mg kaybı, parasempatik sistem inhibisyonu, miyokard ve vasküler fibrozis, arteriyel kompleansta bozulmaya neden olur. ACEİ aldosteronu yeterince inhibe edemediği zaman, aldosteron morbidite ve mortaliteyi artırır. Aldosteron reseptör antagonistlerinden spironolaktan sınıf III-IV hastalara ACEİ'lerine ek olarak düşük dozlarda (25 -50 mg) verildiğinde ölüm riskini %30 azaltmıştır. Pratikte ise yanlış olarak daha yüksek dozlar kullanılmaktadır (28). Spironolaktan bağlı gastrointestinal rahatsızlık, empotans, jinekomasti, menstrüasyon düzensizlikleri, uyku hali, baş ağrısı, konfüzyon, döküntü, hiperkalemi, hepatotoksite, osteomalasi, hemogramda değişiklikler, baş dönmesi ve hirsutizm gibi yan etkiler bildirilmiştir.

Kalp glikozidleri

KKY tedavisinde üç temel digoksin indikasyonu AF, flutter gibi aritmilerde hız kontrolü, belirgin sistolik yetersizlik ve akut dekompanse kalp yetersizliğinde semptomatik amaçlı kullanımdır. ACEİ ve diüretiklere eklenmesi morbidite ve hastaneye yatışı azaltır, ama mortalite üzerine etkisi yoktur. İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kabızlık, gri-yeşil görme, aritmiler (sinüs bradikardisi, sinüs aritmisi, geçici atriyal "pacemaker", sinoatriyal blok, sinüs susması, atriyal prematüre atımlar, bloklu atriyal taşikardi (bloklu PAT), atriyal fibrilasyon, atriyal flutter) gibi yan etkileri bildirilmiştir. İntoksikasyon bulguları yaşlıda daha sıktır; ilaç düzeyi takibine ve dozlara dikkat edilmeli, sadece uygun indikasyonda kullanılmalıdır. Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipotiroidi intoksikasyon riskini artırır. Serum düzeyi ile etki ilişkili değildir. Pozitif inotropik etki, arteriyel dilatasyon, venöz dilatasyon ve sempatik aktivitenin azalması temel etkilerindedir.

Çalışmalarda semptomların azaldığı, fonksiyonel evrenin düzeldiği, maksimal egzersiz süre-

sinin arttığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun orta derecede arttığı, kardiyak performansın arttığı, ACEİ ve diüretikler ile birlikte kullanıldığında kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlarının azaldığı gösterilmiştir (29). Mortalite üzerine etkisi ise gösterilememiştir.

Beta blokerler

Kalp yetersizliğinde sempatik sinir sistemi aktivasyonu başlangıçta kardiyak performansı artırdığından yararlıdır; ancak ileri dönemlerde oksijen gereksinimini artırması, aritmilere yol açması ve miyokarda direkt toksik etkisi nedeniyle hastalığın ilerlemesine neden olur. Beta bloker tedavisi KAH, eski Mİ, taşiaritmi varsa özellikle tercih edilir (30). Kardiyoselektif olan ve intrinsik semptomimetik aktivitesi olmayanlar tercih edilir. FDA tarafından KKY tedavisinde selektif β_1 blokörler bisoprolol ve metoprolol ile $\alpha_1/\beta_1/\beta_2$ bloker karvedilol kullanımı onaylanmıştır (31).

ACEİ ya da diüretik alan stabil kalp yetersizliği hastalarında tüm sebeplere bağlı mortaliteyi %35 azaltır. Ani ölüm riskini ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı mortaliteyi belirgin azaltır. Üçüncü ayda sistolik fonksiyonlarda, 4. ayda sol ventrikül "remodelling"inde düzelmeler sağlar. ACEİ'lerinin dozunu artırmaktansa beta bloker eklemek önerilir. Son ACC tedavi rehberine göre kontrendikasyon ve ilacı tolere edememe gibi durumların haricinde tüm hafif-orta stabil KKY hastalarının beta bloker tedavisi kullanmaları tavsiye edilmiştir. "Bu hastalarda, beta blokerle tedavi, hastaların diğer tedavilere dirençli olduğu görülene kadar ertelenmemelidir, çünkü bu erteleme sırasında bu hastalar ölebilirler. Bu ölümler, eğer beta blokerlerle tedavi daha önce başlanırsa, önlenir." Bu kılavuzda elde yeterli veri olmadığı için ağır kalp yetersizliğinde beta bloker tedavisi tavsiye edilmemektedir (2,3). Bu konuda yapılan COPERNİCUS çalışmasına göre ise ağır kalp yetersizliğinde de karvedilolün etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı dönemde yapılan BEST (bucindolol) çalışmasında ise bil-

hasa ağır kalp yetersizliğinde busindilolun etkin olmadığı belirtilmektedir (4). CIBIS-2 (bisoprolol) ve US CARVEDILOL çalışmalarından elde edilen verilere göre yaşlı hastalar da (65 yaş ve üzeri) beta bloker tedavisinden yarar görmektedir. MERIT HF I ve II'deyse mortalitede %34 ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı mortalitede %49 azalma görülmüştür (32,33,34). COMET çalışmasında ise 14 000 kalp yetersizlikli hastada karvedilol, metoprolol tartaratla karşılaştırılmış ve tüm sebeplere bağlı mortalitede %17, kardiyovasküler sebeplere bağlı mortalitede %20 azalma sağlamış, karvedilol kullanan grupta yaşam süresi 1.4 yıl daha uzun bulunmuştur.

Beta blokerlerle tedavinin kontrendikasyonları arasında sinüs bradikardisi, 1. dereceden daha ileri kalp bloku, kardiyojenik şok, akut kompense olmayan kalp yetersizliği yer alır. Bronkospastik hastalık, hepatik fonksiyonun bozulması durumunda ve gebelikte dikkatli kullanılmalı ya da kullanılmamalıdır. Beta blokerlere eşlik eden genel yan etkiler arasında yorgunluk, baş dönmesi, depresyon, kaşıntı, döküntü, bradikardi, hırıltı yer alır. Mümkün olduğunca yüksek doz verilmeli, sıvı retansiyonu, halsizlik, kalp yetersizliği septomlarının kötüleşmesi, kalp bloku, hipotansiyon, bradikardi ve bronkopazm gelişimi takip edilmelidir.

Anjiyotensin-1 reseptör blokerleri (ARB)

ARB'lerin ACEİ'lerden en önemli farmakodinamik farkı ACEİ'lerin anjiyotensin II'nin etkilerini daha yavaş ortadan kaldırmalarına karşılık, reseptör blokerleri ile AT 1 reseptörlerinin daha hızlı bloke olmasıdır. ACEİ tedavisi ile ilgili sorunlar arasında vakaların %4-25'inde kuru öksürük gelişmesi, ACE'den bağımsız olarak çalışan doku RAS'ının etkilenmemesi, antihipertansif dozun istenen biçimde tam olarak ayarlanamaması sonucunda optimum kan basıncı düzeylerinin sağlanamaması ve bunun uyumsuz ilaç kullanımına yol açması, hastaların bir kısmında aldosteron supresyonunun yetersiz kalması, hastaların %15'inde anjiyotensin II

reaktivasyonu veya aldosteron kaçışı ortaya çıkması, ACEİ tedavisi sırasında oluşan aşırı bradikinin salınımının beta 2 reseptörler aracılığı ile protein kinaz C artışına neden olarak beta adrenerjik stimülasyona, bunun da noradrenalin boşalmasına yol açması ve sinaptik kavşakta bradikininin etkisiyle noradrenalinin geri emiliminin engellenmesi ya da sempatik kaçış sendromlarının gelişmesi olarak ileri sürülmektedir. Bu nedenle ARB'lerin tedavide daha etkili olacağı umulmuştur.

ARB'lerin etkilerinin değerlendirildiği 12 469 hastalık bir metaanalizde, ACEİ ile benzer etki, mortalite ve hastaneye yatış azalması sağladığı ve daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir. ACEİ ile kombine tedavide sonuçlar en iyi olarak saptanmıştır (35). Bugün KKY olan hastalarda ACEİ'yi tolere edemiyorlar, öksürük, anjiyoödem gibi istenmeyen etkiler söz konusu ise ARB kullanılabilir.

Vazodilatatörler

Hidralazin ve isosorbid dinitrat önyük ve art-yükü azaltarak etkili olur. Miyokard hipertrofi ve yeniden yapılanmasını inhibe eder. Çalışmalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düzelme sağladığı, fakat hastaneye yatış üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir (1,3).

Yeni tedaviler

Vazopeptidaz inhibitörleri (omapatrilat), sitokin antagonistleri (etanersept, infliksimab), endotelin antagonistleri (bosentan, enrasentan), senkronize biventriküler "pacing", eksternal "counterpulsation" ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Ayrıca Ko enzim Q 10, antioksidanlar, büyüme hormonu, tiroid hormonu, intemittan intavenöz inotropik ilaç kullanımı, dinamik kardiyomiyoplasti konularında da klinik araştırmalar sürmekte birlikte henüz kanıtlar yeterli değildir (4).

Sonuçlar ve pratik öneriler

Yaşlılarda KKY sıklığıdır. Erken teşhisi, önlenmesi ve doğru tedavisi önemlidir. Hastalığın

Tablo 1. Framingham kalp yetersizliği kriterleri

Major Kriterler	Minör Kriterler
Paroksizmal noktürnal dispne	Ayak bileği ödemi
Boyun venlerinde dolgunluk	Gece öksürüğü
Kardiyomegali	Güç sarfedince oluşan dispne
Akut pulmoner ödem	Plevral efüzyon
S3 galo	Hepatomegali
Sirkülasyon zamanı ≥ 25 saniye	Vital kapasite azalması (maksimumdan 1/4 oranında azalmıştır)
Venöz basıncının artması (>16 cm su)	Taşikardi (≥ 120 /dak)
Raller	
Hepatojuguler reflü	

Tablo 2. KKY'yi presipite eden faktörler

- Aritmiler
- Renal yetersizlik
- Anemi
- İnfeksiyonlar
- Pulmoner emboli
- İlaçlara ve diyetle uyumsuzluk
- İlaçların yan etkileri
- Depresyon

evresi, presipite eden faktörler, kardiyovasküler risk faktörleri, yaşının fonksiyonel-mental ve fiziksel kapasitesi, sağlığı belirleyici rol oynar. İlaç seçiminde yaşlılarda yan etkiler ve farmakodinamik değişiklikler yönünden dikkatli olunmalıdır.

Kalp yetersizliği hastasını takip ederken sık karşılaşılan bazı sorunlara yönelik öneriler birinci basamak hekimlerine yararlı olacaktır. Hastada kalp yetersizliği var, ama ekokardiyografik tetkikte EF normal ise diyastolik yetersizlik, HT, kapak hastalığı ve iskemi düşünülmelidir. Diyastolik yetersizlik tüm KKY hastalarının %20-40'ında bulunur. Yaşlı kadınlarda daha sıktır (36). Bu durumda hipertansiyonun tedavisi, taşiaritmilerin tedavisi, dolaşan kan volümünün azaltılması, dolum basıncının azaltılması ve miyokard iskemisinin önlenmesi yararlı olur (37).

Hastada KKY ve hipotansiyon varsa, semp-

tomatik hastada diüretikleri kesmek, ACEİ ya da ARB dozunu azaltmak gerekir. Sistolik tansiyon 90 mmHg'ya kadar tolere edilebilir. Hipertansiyon varsa, potasyum alımını kontrol etmek, spironolakton dozunu azaltmak/kesmek, ACEİ ya da ARB ile spironolakton birlikte kullanılıyorsa dozları azaltmak ya da birini kesmek uygun olur. ACEİ alan bir hastada öksürük geliştiğinde, diğer öksürük sebeplerini gözden geçirmek ve etken ACEİ ise, ilacı ARB'yle değiştirmek önerilmektedir. ACEİ alırken azotemi gelişirse, diüretik alıyorsa dozunu azaltmak ya da kesmek gerekir; ayrıca renal fonksiyonlar takip edilmeli, düzelme olmuyor veya azotemi artıyorsa ACEİ kesilmelidir. ACEİ ya da ARB alan hastanın semptomları düzelmiyorsa, uzun etkili metaprolol ya da karvedilol eklenmesi önerilmektedir. Beta bloker başladıktan sonra kalp yetersizliği semptomları artarsa, kardiyoselektif beta bloker verildiğinden emin olmalı, diüretik dozu artırılmalı, beta bloker dozu düşürülmeli veya kesilmelidir. KKY hastası tedaviye rağmen sık hastaneye yatıyorsa presipite edici faktörleri gözden geçirmek, diyet uyumu ve ilaç uyumunu sorgulamak ve uzmana danışmak önerilmektedir.

Sonuç olarak, nonfarmakolojik yöntemler ve risk faktörleri modifikasyonu her hastada uygulanmalıdır. Sistolik-diyastolik ayrımı yapılmalı ve sis-

tolik yetersizlikte ilaç olarak her evrede ACEİ ya da ARB, sıvı durumuna göre diüretik, Sınıf I-II-III hastalarda kardiyoselektif beta bloker ve Sınıf III-IV hastalarda düşük doz spironolakton verilmelidir.

Kaynaklar

1. Dharmarajan L, Bullecer ML. The cardiovascular system and aging. In: Dharmarajan L, Norman AR. Editors. *Clinical geriatrics*. New York: The Parthenon Publishing Group, 2003:401-16.
2. Passmore PA. Cardiac failure. In: Ratnaik NR. *Practical guide to geriatric medicine*. Australia: McGraw Hill, 2002:313-28.
3. Swinne C. Heart Failure. In: Evans JG, Williams FT, Beattie LB, et al, editors. *Oxford Textbook Of Geriatric Medicine*. New York: Oxford Press, 2000:417-28.
4. Wenger KN. Cardiovascular Disease. In: Cassel KC, Leipzig MR, Larson BE, editors. *Geriatric Medicine An evidence based approach*. New York: Springer, 2003: 509-45.
5. McKee PA. The natural history of congestive heart failure. *The Framingham Study NEJM* 1971, 285: 1441-6
6. Yamasaki K. Heart failure in elderly. *Internal Medicine* 2003, May 42(5):383-9.
7. Konstam MA. Progress in heart failure management? Lessons from the real world. *Circulation* 2000, 102: 1076-8.
8. Jessup M. Heart failure. *NEJM* 2003, May 15: 2006-17
9. Burger AJ, Horton DP, Lejemtel T, et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002, 144:1102-8.
10. Maisel AS, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *NEJM* 2002, 347:161-7.
11. Redfield MM, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration; impact of aging and gender. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:976-82.
12. Ho KK. The epidemiology of heart failure, the Framingham Study. *J Am Coll Card* 1993, 22:6A-13A.
13. Tsuchihashi M. Fukuako study. *Japan Circ* 2000,935-59.
14. Sigurdson E. Unrecognized myocardial infarction *Ann Intern Med* 1995, 122:96-102.
15. Lewy D et al. The progression from hypertension to heart failure. *JAMA* 1996, 275:1557-62
16. Falk RH. The systemic amyloidosis. *NEJM* 1997,101:395-400.
17. Korkmaz ME. Kalp yetersizliği tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Türkiye Tıp Dergisi* 2003, 10(1):3642.
18. Ghali JK. Predisposing factors leading to decompensation of congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1988, 158:1108-12.
19. Go AS et al. Prevalance of diagnosed atrial fibrillation in adults, ATRIA study. *JAMA* 2001, 285: 2370-5
20. Go AS. Treatment of atrial fibrillation in adults, ATRIA study. *JAMA* 2001, 285:2375-80.
21. Vaccarino V. Depressive symptoms and risk of functional decline and deaths in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38:199-205.
22. New York Heart Association Criteria Committee. *Diseases of the heart and blood vessels*. 6th ed, Boston, Massachusetts, 1964.
23. Hunt SA. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2001,1 04:2996-3007.
24. Matsuaki M. Japanese circulation Society guidelines for the management of chronic heart failure. *Jpn Circ J* 2000, 64:1023-79.
25. Cheng J. Functional effects of bradykinin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31: 1679-86
26. Garg R. Overview of randomized control trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995, 273:1450-6.
27. Oto A. Yaşlılarda kalp yetersizliği tedavisi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2002, Aralık: 716-23.
28. The rales study Investigators. Effectiveness of spironolactone added to ACE Inhibitors and a loop diuretic for severe congestive heart failure. *Am J Coll Cardiol* 1996, 78:902-7.
29. Dec W. Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. *Med Clin N Am* 2003, 87: 317-37
30. Krum H. Beta blockers in chronic heart failure. *Cur Opinion in Pharmacol* 2003, 3:168-74.
31. DiBiancho R. Update on therapy for heart failure. *Am J Med* 2003, October 15:480-8.
32. Merit HF Study Group. Effect of metoprolol in chronic heart failure. *Lancet* 1999, 353:2001-7.
- 33- Hjalmarson A. Effect of controlled release metoprolol on total mortality Hospitalisation and well being in patients with heart failure. *JAMA* 2000, 283:1295-02.
34. Goldstein S. Metoprolol in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38:932-8.
35. Jong P. Angiotensin receptor blockers in heart failure. Meta analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:463-70.
36. Zile MR. New concepts in diastolic heart failure. *Circulation* 2002, 105:1503-8.
37. Brutsaert DL. Diastolic failure. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22:318-25.