

Kalp Yetersizliğinin Tanısı, Evreleri ve Sınıflandırması

Mehdi ZOGHI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Giriş

Yaklaşık son 70 yıl içerisinde kalp yetersizliği (KY) için farklı tanımlamalar yapılmıştır. İlk tanımlama Thomas Lewis tarafından “Kalbin muhteviyatının yeterince boşalamaması durumudur” olarak dile getirilirken Paul Wood, “Kalbin vücudun ihtiyacı için gereken yeterli dolaşımı sağlayamaması durumudur” demiştir.¹ İlk değerlendirmelerde daha çok sol ventrikülün pompa yetersizliği vurgulanmış iken günümüzde KY'nin bir sendrom olduğu ve hastaların semptom ve fizik bulgularıyla tanımlanması gerektiği görüşü ön planda olmaktadır. Kalp yetersizliği ventrikülün doluş ve/veya ejeksiyon yetisini etkileyen yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin neden olduğu kompleks bir klinik sendromdur.²

Aşırı sıvı birikimine ve/veya düşük kalp debisine bağlı semptomlar (Tablo-1) genellikle egzersizle birlikte artmaktadır. Fizik muayene bulguları ise sol ventrikül doluş basıncındaki artış, volüm yüklenmesi, düşük debi, pulmoner hipertansiyon ve kardiyomegalinin varlığı doğrultusundadır. Sıvı yüklenmesinin üç önemli bulgusu pulmoner konjesyon, boyunda venöz dolgunluk ve periferik ödemdir. Bu tabloda fizik muayene sırasında karın sağ kadranda yapılan kompresyon venöz dönüşünü arttırmak suretiyle juguler venöz basıncı arttırmaktadır (hepatojuguler reflü).

Kalp yetersizliğinin tanısında semptomlar ve klinik özgeçmiş tek başına yeterli olamamaktadır. Örneğin kalp yetersizliğinin tanısında tek başına ortopeninin duyarlılığı %25, nokturnal nefes darlığı %29, boyunda venöz dolgunluk %32.7 ve hepatomegalinin tek başına duyarlılığı ancak %16.9 oranında olmaktadır.³ Kalp yetersizliğinin tanısı için tipik semptomlarla birlikte fizik muayene bulguları ve yapısal veya fonksiyonel bozukluklarının objektif kanıtları gerekmektedir (Tablo-1).

Kalp yetersizliği tanısıyla tedaviye başlanılan hastalarda genellikle semptomatik iyileşme gözlenmelidir. Asemptomatik kalp yetersizliği hastalarında da mortalite oranı yüksektir. Prevalansı ise ≥ 45 yaş grubunda %34 olarak bildirilmektedir. Dolayısıyla tanıdan sonra hastalar asemptomatik olsalar bile uygun tedavi yaklaşımları takip edilmelidir.^{2,4} Diğer önemli bir nokta ise, kalp yetersizliği tanısı alan hastalarda mutlaka etiyolojik neden

Tablo 1: Kalp Yetersizliği Tanısı için Aşağıdakilerin Tümü Gerekmetedir:²

1. Kalp yetersizliğinin tipik semptomları
Dispne, halsizlik, yorgunluk, eklemelerde şişlik
2. Muayene bulguları
İstirahat taşikardisi, dar nabız basıncı, periferik ödem, boyunda venöz dolgunluk, pulmoner konjesyon, hepatomegali
3. Objektif kanıt
Kardiyomegali, ekokardiyografik bulgular, üçüncü kalp sesi, Natriüretik peptid düzeyleri

aranmalıdır. Detaylı anamnez ve fizik muayene ilk adım olmalıyken ekokardiyografiyle sol ventrikülün sistolik fonksiyonları, ejeksiyon fraksiyonu ve diğer yapısal değişiklikler (kapaklar, perikard, sağ ventrikül) değerlendirilmelidir.⁵ Kalp yetersizliğinin tanısında göğüs grafiği ve elektrokardiyografi mutlaka yer almalıyken gerektiğinde manyetik rezonans ve tomografi yöntemleriyle altta yatan sebebin ciddiyeti ve doğası hakkında bilgi edinilebilir.

Natriüretik peptidler (BNP ve NTproBNP), sol ventrikülün volüm ve basınç yükselmesine karşı salınmaktadır. Natriüretik peptidler (NP) yaş, cinsiyet, kilo ve böbrek fonksiyonlarından etkilenmekle birlikte serumda yükselmesi kalp yetersizliği ve kalp yetersizliğine neden olabilecek hemodinamiğin varlığını göstermektedir.⁵⁻⁷ Dolayısıyla NP'ler kalp yetersizliğinin tanısında (hemodinamik değişikliklerin göstergesi olarak) ve prognoz belirlemede tüm kılavuzların önerdiği bir parametredir.^{2,8,9}

Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği genellikle fonksiyon bozukluğunun tipine göre sistolik ve diyastolik olmak üzere iki ana grupta incelenir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu tek başına diyastolik KY anlamında değildir. Diyastolik disfonksiyon, ventrikülün (pasif) genişleyebilme özelliğinin, doluş veya relaksasyonun bozulması anlamındadır. Diyastolik KY (DKY) veya sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş KY için kalp yetersizliğinin semptomlarıyla birlikte ekokardiyografik objektif kanıtların olması şarttır. Kesin bir EF (ejeksiyon fraksiyonu) sınırı belirtilmemekle birlikte sol ventrikül fonksiyonları korunmuş (SVEF>%50) kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Gerçi pek çok

kalp yetersizliği olgusunda sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu bir arada bulunmaktadır.^{2,9-11}

Sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğu diyastolik KY hastaları sistolik KY'e (SKY) göre daha yaşlı (ortalama 4 yıl), hipertansif ve daha çok kadınlardan oluşmaktadır. Mortalite açısından ise her iki grupta da yüksek (SKY:%12, DKY:%10) bulunmuştur.¹²

Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğinin alışıla gelmiş önemli sınıflamalardan biri de kalp yetersizliğinin klinik olarak ortaya çıkışına göre akut veya kronik olarak ayırımıdır. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) "akut" kelimesini kimileri hastalığın ciddiyeti, kimileri ise dekompanze durum, hatta yeni başlayan kalp yetersizliği olarak değerlendiklerinden dolayı 2008 yılı kılavuzunda farklı bir sınıflandırmayı ön görmüştür. Söz konusu yeni sınıflandırmada yeni başlayan KY ilk kalp yetersizliği atağını, geçici KY ise belli bir sürede semptomatik olan ve uzun dönem tedavinin gerekli olabileceği hastaları (örneğin toparlanma döneminde olan miyokardit olgular, iskemiye bağlı ortaya çıkan ve revaskülarizasyonla düzelen hastalar ve stabil, kötüleşen veya dekompanze kronik kalp yetersizliği hastaları) yer almaktadır.² Akut tabloda ani başlayan istirahat ve/veya egzersizle birlikte nefes darlığı söz konusu iken kronik durumda periferik ödem ve asit ön planda olabilmektedir. Zaman içerisinde pulmoner venöz kapasitenin volüm yüklenmesine adaptasyon göstermesinden dolayı alveollerdeki sıvı birikimi tüm akciğerdeki sıvı artışına rağmen azalacaktır.

Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği

Kalp boşluklarına göre yapılan sınıflandırmada özellikle pulmoner veya sistemik konjesyonu, sıvı birikmesine bağlı pulmoner ödem veya ayak bileği ödemi vurgulamak istendiğinde kullanılmaktadır. Sağ ventrikül yetersizliğinin en sık sebebi sol ventrikül yetersizliğinin neden olduğu pulmoner arter basıncının yükselmesi, yetersiz böbrek perfüzyonu, su-tuz retansiyonu ve dolaşımda sıvı birikmesidir.²

Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği

Yüksek debili KY'nin en sık sebepleri anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetmezliği, artriyoventöz şantlar olmaktadır. Yapısal kalp hasarı olmaksızın kalbin debisine bağlı olarak çıkan klinik tablolarda semptomlar sebebe yönelik tedaviyle tamamen düzelebilmektedir.²

NYHA Sınıflaması

Hastaların fonksiyonel durumuna göre klinik tablonun sınıflandırması (New York Kalp Birliğinin, NYHA) sınıflaması ilk kez 1928 yılında tanımlanmış iken en son 1994 yılında revize edilmiştir.¹³ I'den IV'e kadar hastalar fiziksel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır:

Sınıf I- Yüksek düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Hasta ≥ 7 MET gerektiren (örn: basketbol) aktiviteleri yapabilir.

Sınıf II- Orta düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Hasta ≤ 5 MET gerektiren aktiviteleri yapabilir.

Sınıf III- Hafif düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Hasta ≤ 2 MET gerektiren aktiviteleri yapabilir

Sınıf IV- İstirahatta semptomatik

Hasta > 2 MET gerektiren aktiviteleri yapamaz

NHYA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olmaktadır. Fonksiyonel sınıf arttıkça hayatta kalma oranı azalmaktadır.¹³

ACC/AHA'nın Kalp Yetersizliği Evrelemesi

Önerilen evreleme sisteminde kalp yetersizliği hastaların gelişmesi ve progresyonu birlikte ele alınmaktadır. Kalp yetersizliği hastaları 4 evrede incelenirken ilk 2 evre (A ve B) hastaları asemptomatik ve kalp yetersizliğinin gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken C ve D evreleri semptomatik kalp yetersizliği hastalarını kapsamaktadır:

Evre A- Asemptomatik, kalp hasarı yok ancak kalp yetersizliği için risk faktörleri var (örneğin hipertansiyon)

Evre B- Asemptomatik, yapısal kalp hasarı ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu var (örneğin sol ventrikül hipertrofisi, miyokard infarktüsü)

Evre C- Kalp hasarıyla birlikte semptomatik

Evre D- Refrakter ve son dönem kalp yetersizliği

NHYA sınıflandırmasının hastalığın ciddiyeti ve mortaliteyle ilişkili olmasına rağmen bazı sınırlılıkları söz konusudur. Örneğin aynı yapısal kalp hastalığında olan bir kişi zaman içerisinde sınıf IV'den sınıf III veya II'ye girebilemektedir. Dolayısıyla farklı fonksiyonel sınıflarda, yapısal kalp hastalığının boyutu bilinmiyorsa eksik değerlendirme ve tedaviye neden olabilmektedir. Ayrıca fonksiyonel sınıflandırmanın gözlemciler arası değişkenliği ve tekrarlanabilirliği yüksek ve %50'ye yakın olmaktadır.¹⁴⁻¹⁷ Kalp yetersizliği semptomları şiddetinin ilaç değişikliği yapılmaksızın da değişebileceği veya ventrikül fonksiyonlarında belirgin bir değişiklik olmaksızın ilaç tedavisiyle fonksiyonel kapasitenin değişebilmesi NYHA sınıflamasının diğer sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Buna karşın yapısal ve fonksiyonel değişikliklerdeki düzelmeye çoğu zaman belirgin semptomatik düzelmeye birliktelik göstermektedir.⁵

Kalp yetersizliğinin progresif bir sendrom olduğu göz önüne alınarak önerilen ACC/AHA evreleme sisteminde asemptomatik olan evre A ve B hastaları kalp yetersizliği için risk faktörü taşıyan hasta grupları arasında yer almaktadır. Örneğin hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya diyabetik hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozuk-

luğu görülmemesine rağmen evre A'da sınıflandırılırken evre B hastaları yapısal kalp hastalığı olan (örneğin sol ventrikül hipertrofisi veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğu) ancak asemptomatikleri kapsamaktadır.⁵ Yeni evreleme sistemi daha objektif bir değerlendirme olanağı sağlamasına rağmen kesinlikle NYHA sınıflaması yerine gelmiş değil ancak risk ve tedavi yönlendirmesinde tamamlayıcı bir unsur olmaktadır. NYHA sınıflamasında evrelere göre bir ilaç tedavisi söz konusu olmamasına karşın yeni sistemde her evreye göre tedavi seçenekleri belirlenmiştir. Evre C grubu için önerilen tedaviler hasta, NYHA sınıf I olsa bile uygun ve olması gereken bir tedavi olacaktır.⁵

Killip Sınıflandırması

Akut miyokard infarktüs sonrası 250 hastanın incelendiği bir çalışmanın ışığında benimsenilen Killip sınıflandırmasında miyokardiyal hasarın derecesine göre 4 evre tanımlanmıştır. Killip I'den IV'de doğru mortalite artmaktadır (Tablo-2).

Tablo 2: Akut Miyokard İnfarktüs Sonrası Killip Sınıflandırması

Killip	Özellik	Mortalite %
I	Kalp yetersizliği bulgusu yok	6
II	Akciğerlerde raller, S ₃ galo ve jugular venöz basınç artışı	17
III	Akut pulmoner ödem	38
IV	Kardiyojenik şok	81

Killip kullanılışlı bir sınıflandırma olmasına karşın sınıf II ve III'ün ayırımı her zaman çok kolay olamamaktadır. Ayrıca akciğerde konjesyona bakılmaksızın tüm kardiyojenik şok hastaları sınıf IV'te yer almaktadır. Halbiki konjesyonun olup olmaması prognozu etkileyebilmektedir.

Forester Sınıflandırması

Akut miyokard infarktüs sonrası hastalar Killip sınıflandırmasına göre daha ayrıntılı olarak klinik (periferik hipoperfüzyon: filiform nabız, soğuk cilt, periferik siyanoz, hipotansiyon, taşikardi, konfüzyon oligüri) ve hemodinamik (doku perfüzyonu: kardiyak indeks 2.2l/dk/m² ve pulmoner konjesyon: PCWP>18 mmHg) bulgularına göre sınırları kesin çizgilerle ayrılmış 4 grupta incelenmektedir.

Sınıf I'de pulmoner konjesyon veya periferik hipoperfüzyonu olmayanlar, sınıf IV'de her ikisinin birlikte görüldüğü hastalar, sınıf II'de periferik hipoperfüzyon olmadan pulmoner konjesyon ve sınıf III'de ise pulmoner konjesyon olmaksızın periferik hiperperfüzyon olan hastalar yer almaktadır. Sınıf I'den IV'e doğru mortalite sırayla %2.2, %10.1, %22.4 ve %55.5 olmaktadır. Forester sınıflamasında sınıf II (pulmoner ödem-yaş, ekstremiteler sıcak) diüretik ve vazodilatör tedavi, hipovelemi-kuru ve ekstremitelerin soğuk olduğu sınıf III'te sıvı yüklenmesi ve kardiyojenik şok sınıfında ise (sınıf IV) ise pozitif inotropikler ilaçlar ve vazopresörler önerilmektedir.

Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi

Kalp yetersizliği için risk faktörleri Tablo-3'te özetlenmiştir.^{20,21} Söz konusu faktörlerin rolü ise SKY ve DKY arasında farklılık gösterebilmektedir.

Kalp yetersizliğinin prevalansı ise yaşla birlikte artmaktadır. Prevalans oranı 50-60 yaş arasında %0.8 iken >80 yaş grubunda erkeklerde %0.66 ve kadınlarda %0.79'a yükselmektedir.²² Sistolik ve diyastolik KY sıklığı açısından da oranların birbirine benzer olduğu rapor edilmiştir.

Kalp Yetersizliğinde Tanısal Testler

Kalp yetersizliğinin tanısında Framingham,²³ Boston,²⁴ Duke²⁵ gibi algoritmalar tanımlanmıştır. Ancak genellikle fizik muayene bulgularının ön planda olduğu bu gibi algoritmalarda laboratuvar ve ekokardiyografik değerlendirmeler dikkate alınmamıştır.

Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliğine özgü bir EKG bulgusu söz konusu değildir. Ancak KY'nin etiyojisinde rol oynayan durumlara bağlı EKG bulguları (örneğin sol ventrikül hipertrofisi, miyokard infarktüsü) sıklıkla KY hastaların değerlendirilmesinde göze çarpmaktadır.

Tablo 3: Kalp yetersizliği için risk faktörleri ve nedenleri

- Koroner arter hastalığı (göreceli risk 1.8)
- Hipertansiyon (göreceli risk 1.4)
- Aşırı kilo (göreceli risk 1.3)
- Sigara (göreceli risk 1.6)
- Diyabet (göreceli risk 1.9)
- Kapak hastalıkları (göreceli risk 1.5)
- Konjenital kalp hastalıkları
- Yüksek debili durumlar
- Pulmoner hastalıklar
- İdiyopatik
- Miyokardit
- İnfiltratif hastalıklar
- Otoimmün
- Obstrüktif uyku apne sendromu
- Peripartum
- Enfeksiyon
- Bağ dokusu hastalıkları
- Strese bağlı (Takotsubo) kardiyomyopati
- Toksik ve ilaçlar (Doxorubin, antrasiklin)
- Kronik taşikardiler, aritmiler

Göğüs Grafisi

Tanıda göğüs X-ray grafisi önemlidir. Göğüs grafisinde pulmoner ödem, kardiyomegali, kerley B çizgileri, plevral effüzyon, kapak ve/veya doğumsal hastalıklarına bağlı değişiklikler değerlendirilmelidir. Alvoel ödem, interstiyel ödem ve pulmoner venöz basınç artışına bağlı sefalizasyonun (geyik boynuzu) varlığında tanısal özgüllük >%90 olmaktadır.²⁶

Laboratuvar Testler

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri ve açlık kan şekeri mutlaka değerlendirilmelidir. İlk kez beyinde tespit edilmesine rağmen kalpte de bulunan beyin natriüretik peptid (Brain natriuretic peptide, BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP) düzeylerindeki artış KY kuşkusu olanlarda değerlendirilebilir. Plazma BNP >400 pg/ml ve NT-proBNP >2000 pg/ml değerleri hem sistolik hem de diyastolik kalp yetersizliği için tanısız değeri bulunmaktadır. Ventrikülerdeki gerilime bağlı olarak plazmada yükselen natriüretik peptidlerin değerleri ayrıca prognozla da doğrudan ilişkilidir. Natriüretik peptidlerin tanısız duyarlılığı (BNP <100-400 pg/ml ve NT-proBNP < 400 pg/ml) özgüllüklerine göre daha fazla iken plazmadaki düzeyleri yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonları ve obeziteden etkilenmektedir.²

Kalp yetersizliğinde ayrıca miyokardiyal yüklenme ve/veya hücre ölümüne bağlı olarak akut koroner sendrom olmaksızın troponin düzeyi yükselbilmektedir.²⁷

Ekokardiyografi

Hastanın yakınmaları, fizik muayene, göğüs grafisi yanı sıra tanıda mutlaka ekokardiyografik veriler değerlendirilmelidir. Kalp boşluklarının çapları, hacimleri, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, ejeksiyon fraksiyonu, duvar hareketleri, perikard yaprakları ve kapakların durumu ekokardiyografik olarak tüm kalp yetersizliği düşünülen hastalarda incelenmelidir. Ekokardiyografik veriler ayrıca hastanın prognozu hakkında da bilgi verebilmektedir.

Stres Ekokardiyografi yöntemi ise ventrikülün fonksiyonları yanı sıra canlı doku araştırması açısından önem taşımaktadır. Sol dilatasyonu veya dal bloğu varlığında duyarlılığı azalmaktadır.²

Kalp Kateterizasyonu ve Koroner Anjiyografi

Sağ kalp kateterizasyonu ventriküler doluş basıncı, vasküler direnç ve kardiyak debi hakkında bilgi vermektedir. Koroner anjiyografi ise anjina pectoris veya koroner arter hastalığı için güçlü risk faktörleri olanlar ve akut koroner sendrom sonrası kardiyojenik şok tablosunda olanlarda tedavi stratejisini belirlemek için önerilmektedir.²

Endomiyokardiyal Biyopsi

Kalp yetersizliğinin tanısında rutin uygulanan bir test değildir. Genellikle sağ ventrikülden olmak üzere özel miyokard hastalıklarının (infiltratif olanlar: amiloid, sakoïdoz, hemokromatoz, eozinofilik miyokardit ve restriktif kardiyomiopati) tanısında miyokardiyal biyopsi bulguları tanıya destek sağlamaktadır.²

Diğer Yöntemler

Magnetik rezonans yöntemiyle, ventrikül fonksiyonları, volümleri, kitlesi, miyokardın kalınlığı ve duvar hareketleri yanı sıra miyokardiyal trombüs veya kitle, kapaklar, perikard ve doğumsal defektler, inflamasyon veya infiltrasyon değerlendirilmesi yapılabilmektedir.²

Dispnesi olan ve kesin tanı konulamayan hastalarda pulmoner fonksiyon testleri ve egzersiz testi sırasında maksimal oksijen tüketiminin değerlendirmesi önerilen testler arasında yer almaktadır.²

Aritmi veya senkobu olan hastalarda EKG holterinin değerlendirmesi önem taşımaktadır. Kalp hızı, atriyal ve ventriküler aritmilerin değerlendirmesi prognozu ve tedaviyi yönlendirmeye ışık tutmaktadır.²

Kaynaklar

1. ABC of heart failure. History and epidemiology. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. *BMJ*. 2000; 320(7226): 39-42.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, 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 J Heart Fail*. 2008;10(10):933-89.
3. Fonseca C, Morais H, Mota T, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A, Ceia F; EPICA Investigators. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):795-800, 821-2.
4. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC Jr, Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115(12):1563-70.
5. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2006;113(24):2851-60.
6. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 14;119(14):1977-2016.
7. Steiner J, Guglin M. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. *Int J Cardiol*. 2008;129(1):5-14.
8. Zoghi M, Cavuşoğlu Y, Yılmaz MB, Nalbantgil S, Eren M, Mebazaa A. Practical approach to acute heart failure with algorithms. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009 Dec;9(6):436-46
9. Lam CS, Burnett JC Jr, Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(11):1193-202.
10. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure: different phenotypes of the same disease? *Eur J Heart Fail*. 2007;9(2):136-43.
11. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail*. 2007;13(7):569-76.
12. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimont PJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1214-20.
13. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.
14. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Friões F, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail*. 2000;6(4):306-13.

15. Villacastán J, Bover R, Castellano NP, Moreno J, Morales R, García-Espinosa A. Risk stratification and prevention of sudden death in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(8):768-82.
16. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Friões F, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail*. 2000;6(4):306-13.
17. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(4):476-82.
18. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-464.
19. Forrester, J, Diamond, G, Swan, H Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39,137-154.
20. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161(7):996.
21. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077.
22. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4 Suppl A):6A.
23. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study". *N Engl J Med*. 1971;285 (26): 1441-6.
24. Carlson KJ, Lee DC, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *Journal of chronic diseases* 1985;38 (9): 733-9.
25. Harlan WR, oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann. Intern. Med*. 1977;86 (2): 133-8.
26. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *J Med*. 2004;116(6):363.
27. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003;108(7):833.