



The Anatolian Journal of Cardiology

Anatol J Cardiol • Volume 15 • Supplement 2 • October 2015

Baş Editör / Editor-in-Chief
Bilgin Timuralp

Editör / Editor
Zeki Öngen

**Özel Sayı Editörü /
Supplement Editor**
Yüksel Çavuşoğlu

**Özel Sayı
Yardımcı Editörü**
Supplement Co-Editor
Jean Marc Weinstein



Kronik kalp yetersizliği tedavisinde pratik yaklaşımlar

Güncel uygulamada sık sorular,
 gözden kaçanlar, tartışmalı durumlar

*Bu çalışma Türk Kardioloji Derneği
Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu girişimidir.*

Bu baskı yayının "2016 telefon uygulaması güncellemesi"nin aynısıdır.

Türkçe baskı / Turkish edition



Editor-in-Chief
Bilgin Timuralp, *Eskişehir, Turkey*

Editor
Zeki Öngen, *İstanbul, Turkey*

Associate Editors

Alparslan Birdane, *Eskişehir, Turkey* Sanem Nalbantgil, *İzmir, Turkey*
Yüksel Çavuşoğlu, *Eskişehir, Turkey* Kurtuluş Özdemir, *Konya, Turkey*
Recep Demirbağ, *Şanlıurfa, Turkey* Necla Özer, *Ankara, Turkey*
Sadi Güleç, *Ankara, Turkey* Ercan Tutar, *Ankara, Turkey*
Mustafa Kılıçkap, *Ankara, Turkey* Ahmet Tulga Ulus, *Ankara, Turkey*
Berrin Umman, *İstanbul, Turkey*

Editor-in-Chief Consultant
Suna Kırac, *Lefkoşe, KKTC*

Senior Consultant in Biostatistics
Kazım Özdamar, *Eskişehir, Turkey*

Consultant in Biostatistics
Fezan Mutlu, *Eskişehir, Turkey*

Editorial Board

Adnan Abacı, *Ankara, Turkey*
Kamil Adalet, *İstanbul, Turkey*
Ramazan Akdemir, *Sakarya, Turkey*
Levent Akyürek, *Göteborg, Sweden*
Necmi Ata, *Eskişehir, Turkey*
Tayfun Aybek, *Ankara, Turkey*
Saide Aytekin, *İstanbul, Turkey*
Vedat Aytekin, *İstanbul, Turkey*
Ljuba Bacharova, *Bratislava, Slovak Republic*
Luigi P. Badano, *Udine, Italy*
Gani Bajraktari, *Prishtina, Kosovo*
Işık Başar, *İstanbul, Turkey*
Canan Baydemir, *Kocaeli, Turkey*
George A. Beller, *Charlottesville, VA, USA*
Ahmet Birand, *İstanbul, Turkey*
Dirk L. Brutsaert, *Antwerp, Belgium*
Gerald D. Buckberg, *Los Angeles, CA, USA*
Cahid Civelek, *St. Louis, MO, USA*
Ertan Demirtaş, *Ankara, Turkey*
Ali Emin Denktaş, *Houston, TX, USA*
Polychronis Dilaveris, *Athens, Greece*
Fırat Duru, *Zurich, Switzerland*
Rasim Enar, *İstanbul, Turkey*

Oktay Eray, *Antalya, Turkey*
Ertuğrul Ercan, *İzmir, Turkey*
Okan Erdoğan, *İstanbul, Turkey*
Ali Ergin, *Kayseri, Turkey*
Ali Serdar Fak, *İstanbul, Turkey*
Roberto Ferrari, *Ferrara, Italy*
Armen Y. Gasparyan, *West Midlands, UK*
Ali Gholamrezanezhad, *Tehran, Iran*
Bülent Görenek, *Eskişehir, Turkey*
Sema Güneri, *İzmir, Turkey*
Masayasu Hiraoka, *Tokyo, Japan*
Erkan İriz, *Ankara, Turkey*
Diwakar Jain, *Philadelphia, USA*
Charles Jazra, *Bawchrieh, Lebanon*
Göksel Kahraman, *Kocaeli, Turkey*
Mehmet Kaplan, *İstanbul, Turkey*
Erdem Kaşıkçıoğlu, *İstanbul, Turkey*
Cihangir Kaymaz, *İstanbul, Turkey*
Mustafa Kılıç, *Denizli, Turkey*
Serdar Kula, *Ankara, Turkey*
Serdar Küçükoğlu, *İstanbul, Turkey*
Samuel Levy, *Marseille, France*
Peter Macfarlane, *Renfrewshire, Scotland*

Robert W. Mahley, *San Francisco, CA, USA*
G.B. John Mancini, *Vancouver BC, Canada*
Matti Mänttari, *Helsinki, Finland*
Barry J. Maron, *Minnesota, USA*
Pascal Meier, *London, UK*
Franz H. Messerli, *New York, USA*
Haldun Müderrisoğlu, *Ankara, Turkey*
İstemi Nalbantgil, *İzmir, Turkey*
Navin C. Nanda, *Birmingham, AL, USA*
Yılmaz Nişancı, *İstanbul, Turkey*
Altan Onat, *İstanbul, Turkey*
Hakan Oral, *Ann Arbor, MI, USA*
Mehmet Bülent Özün, *Ankara, Turkey*
Mehmet Özkan, *İstanbul, Turkey*
Süheyla Özkutlu, *Ankara, Turkey*
Azmi Özler, *İstanbul, Turkey*
Sotirios N. Prapas, *Athens, Greece*
Shahbudin Rahimtoola, *Los Angeles, CA, USA*
Vedat Sansoy, *İstanbul, Turkey*
Muhammed Saric, *New York, USA*
Murat Sezer, *İstanbul, Turkey*
Mark V. Sherid, *New York, USA*
Horst Sievert, *Frankfurt, Germany*

İlke Sipahi, *İstanbul, Turkey*
Hulki Meltem Sönmez, *Aydın, Turkey*
Richard Sutton, *Monaco, Monaco*
Ahmet Şaşmaz, *İstanbul, Turkey*
Zeynep Tartan, *İstanbul, Turkey*
Oğuz Taşdemir, *Ankara, Turkey*
Ahmet Temizhan, *Ankara, Turkey*
Adam Timmis, *London, England*
S. Lale Tokgözoğlu, *Ankara, Turkey*
Oktay Tutarel, *Hannover, Germany*
Murat Tuzcu, *Cleveland, OH, USA*
Taner Ulus, *Eskişehir, Turkey*
Dilek Ural, *Kocaeli, Turkey*
Ahmet Ünalır, *Eskişehir, Turkey*
Marc A. Vos, *Utrecht, Netherlands*
Hein Wellens, *Maastricht, Netherlands*
Nuran Yazıcıoğlu, *İstanbul, Turkey*
Murat Yeşil, *İzmir, Turkey*
Kiyoshi Yoshida, *Okayama, Japan*
Mehmet Yokuşoğlu, *Ankara, Turkey*
Jose L. Zamorano, *Madrid, Spain*
Wojciech Zareba, *New York, USA*
Mehdi Zoghi, *İzmir, Turkey*



The Owner and Publishing Manager on behalf of the Turkish Society of Cardiology

Türk Kardiyoloji Derneği adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü
Mahmut ŞAHİN

Address : Nish İstanbul A Blok Kat: 8, No: 47-48
Çobançeşme Sanayi Cad. No: 11
Yenibosna, Bahçelievler 34196
İstanbul, Türkiye
Phone : +90 212 221 1730-38
Fax : +90 212 221 1754
E-mail : tkd@tkd.org.tr
Web : www.tkd.org.tr

Editor-in-Chief Office

Phone : +90 222 229 15 65
Fax : +90 222 229 15 85
E-mail : info@anatoljcardiol.com
btimur@ogu.edu.tr

Assistants to the Editor-in-Chief

Betül TUNTAŞ
Asiye SALMAN



The Anatolian Journal of Cardiology is partly supported by University of Eskişehir Osmangazi (ESOGU).

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
MEŞELİK KAMPÜSÜ 26480 ESKİŞEHİR
Phone: +90 222 239 71 48
Fax: +90 222 239 54 00



Publisher: Kare Yayıncılık (Kare Publishing)
Altayçeşme Mah., Samanyolu Sok., Mecit Varlı
Apt., No: 19/6, 34843 Maltepe, İstanbul, TURKEY

Phone: +90 216 550 61 11
Fax: +90 216 550 61 12
http://www.kareyayincilik.com
E-mail: kareyayincilik@gmail.com

Ali CANGÜL, Neslihan ÇAKIR

Yayın Türü: Uluslararası Süreli, Basım Tarihi: Ekim 2016
Basım: Ege Reklam Basım Sanatları San. Tic. Ltd. Şti.,
Esatpaşa Mah. Ziyapaşa Cad. No: 4 34704 - Ataşehir, İstanbul
Phone: 0216 470 44 70 Fax: 0216 472 84 05 www.egebasim.com.tr
Matbaa Sertifika No: 12468

AIMS AND SCOPE

The *Anatolian Journal of Cardiology* is an international monthly periodical on cardiology published on independent, unbiased, double-blinded and peer-review principles. The journal's publication language is English however titles of articles, abstracts and Keywords are also published in Turkish on the journal's web site.

The *Anatolian Journal of Cardiology* aims to publish qualified and original clinical, experimental and basic research on cardiology at the international level. The journal's scope also covers editorial comments, reviews of innovations in medical education and practice, case reports, original images, scientific letters, educational articles, letters to the editor, articles on publication ethics, diagnostic puzzles, and issues in social cardiology.

The target readership includes academic members, specialists, residents, and general practitioners working in the fields of adult cardiology, pediatric cardiology, cardiovascular surgery and internal medicine.

The editorial and publication processes of the journal are conducted in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the European Association of Science Editors (EASE), the Committee on Publication Ethics (COPE) and the HEART Group.

The *Anatolian Journal of Cardiology* is indexed in Science Citation Index Expanded, PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, EMCare, CINAHL, Gale/Cengage Learning, EBSCO, DOAJ, ProQuest, Index Copernicus and TÜBİTAK ULAKBİM TR Index.

The requirements for submission of manuscripts and detailed information about the evaluation process are available in the published journal and also as 'Instructions for Authors' on the web site (<http://www.anatoljcardiol.com>).

Statements and opinions expressed in the *Anatolian Journal of Cardiology* reflect the views of the author(s). All liability for the advertisements rests with the appropriate organization(s). The Turkish Society of Cardiology, the editor-in-chief and KARE PUBLISHING do not accept any responsibility for these articles and advertisements.

Subscriptions

The *Anatolian Journal of Cardiology* is printed on acid-free paper. Applications for subscriptions should be made to the Editorial Office. The abstracts and full texts of published articles can be accessed free of charge at <http://www.anatoljcardiol.com>.

Financial support and advertising

The revenue of the *Anatolian Journal of Cardiology* is derived from subscription charges and advertisements. Institutions wishing to place an advertisement in the printed version of the journal or on the web page should contact KARE PUBLISHING.

Owner : Turkish Society of Cardiology
Address : Çobançeşme Sanayi Cad., No: 11, Nish İstanbul, A Blok, No: 47-48,
34196, Yenibosna, Bahçelievler, İstanbul, TURKEY
Phone : +90 212 221 17 30 / +90 0212 221 17 38
Fax : +90 212 221 17 54
E-mail : tkd@tkd.org.tr

Editor in Chief: Prof. Bilgin Timuralp

Adres : ESOGÜ Tıp Fakültesi, Merkezi Derslikler, Kat: 3, No: 1, 26480, Meşelik, Eskişehir, TURKEY
Telefon : +90 222 229 15 65 / +90 538 480 43 30
Faks : +90 222 229 15 85
E-posta : info@anakarder.com

Publisher : KARE PUBLISHING

Address : Söğütözü Cad., No: 74/103, Kadıköy, İstanbul, TURKEY
Phone : +90 216 550 61 11
Fax : +90 216 550 61 12
E-mail : kareyayincilik@gmail.com

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The *Anatolian Journal of Cardiology* is published in accordance with the principles of independent, unbiased, and double-blinded peer review. It publishes original research related to clinical, experimental and basic sciences on cardiology, editorial comments, reviews covering current issues, educational articles, scientific letters, case reports, letters to the editor, original images, articles on history of medicine and publication ethics, diagnostic puzzles, and interviews deemed appropriate for the purposes and scope of the journal.

The journal evaluates only the manuscripts submitted through its online submission system on the web site <http://www.anatoljcardiol.com>. Manuscripts sent by other means will not be accepted.

The primary conditions for the acceptance of manuscripts for publication are originality, scientific value and citation potential.

STATEMENTS AND GUIDELINES

Statements

- All statements and opinions expressed in the manuscripts published in the *Anatolian Journal of Cardiology* reflect the views of the author(s). All liability for the advertisements rests with the appropriate organization(s). The Turkish Society of Cardiology, the Editor-in-Chief and KARE do not accept any responsibility for articles and advertisements.
- The manuscripts submitted to the journal, except abstracts, presentations, reviews and parts of theses, should not have been accepted and published previously elsewhere in electronic or printed format. Manuscripts evaluated and rejected by other journals must mention any previous submissions and supply reviewer's reports. This will help to accelerate the evaluation process. If the submitted manuscript has been previously presented at a meeting, the name, date, city and country must be specified.
- The authors transfer all copyrights of the manuscript in the framework of national and international regulations to the Turkish Society of Cardiology as of evaluation process. A Copyright Transfer Form signed by corresponding author in order must be submitted to the journal with manuscript. After acceptance of manuscript, all of authors must fill and sign Copyright Transfer form. A separate form for each manuscript should be submitted. Manuscripts submitted without a Copyright Transfer Form will not be accepted. In the case of rejection, all copyrights transfer to the authors again. Authors must confirm that they will not submit the work to another journal, publish it in the original or another language and or allow a third party to use the manuscript without the written permission of the Turkish Society of Cardiology.
- All contents are the authors' responsibility. All financial liability and legal responsibility associated with the copyright of submitted tables, figures and other visual materials protected by national and international laws rest with the authors. The authors take responsibility for any legal proceedings issued against the journal.
- Rejected manuscripts will not be returned except for artwork.
- To clarify scientific contributions and responsibilities and any conflict of interest issues relevant to the manuscript, all parts of the 'Authors' Contribution' form must be completed by the corresponding author and the 'ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest' must be completed online by all authors. Both forms should be included in the manuscript at the time of original submission.

Guidelines

- The format of the manuscripts must be in accordance with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2014: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).
- The presentation of the manuscripts must be in accordance with international guidelines. CONSORT should be used for randomized trials, STROBE for observational studies, STARD for diagnostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analyses, ARRIVE for animal studies, and TREND for non-randomized behavior and public health studies.

Ethics

- All manuscripts will be vetted by the Editor-in-Chief's Office for possible plagiarism and duplication. Sanctions will be imposed in accordance with the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) and with the principles of the HEART Group when non-ethical issues arise. The authors must obtain the permission of the copyright holder for non-original tables, figures, graphs, images and other visuals.
- The authors should acknowledge and provide detailed information on any contributions in kind and financial support given by any foundations, institutions and firms.
- An ethics committee report prepared in conformity with the *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects* and the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* is required to be submitted with experimental and clinical studies, drug trial studies and some case reports. Authors may be asked by the Editor-in-Chief's Office for an ethics committee report or similar in other circumstances also. Manuscripts reporting the results of experimental studies must explain in detail all procedures which volunteer subjects and patients have undergone and a statement indicating that consent for the study has been obtained from all subjects should be included in the text. Animal studies should clearly specify how pain or discomfort has been relieved.

PREPARATION AND SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscript files should be prepared with Microsoft Office Word. The online submission system will direct authors during all stages of submission and provide necessary support for accelerating the submission process. A list of the files that should be supplied through the online submission system is provided below.

1. Title Page
2. Main Text
3. Tables, Graphs and Figures
4. Copyright Transfer Form
5. Author Contribution Form
6. ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest

1. Title Page

Information about the authors and their institutions should not be included in the main text, tables, figures and video documents. Since submitted manuscripts are evaluated by the reviewers through the online system, personal identification is excluded in the interests of unbiased interpretation. Thus, only information about the manuscript as specified below should be included on the title page. For each type of manuscript, it is mandatory to upload a title page as a separate Microsoft Word document through the online submission system. The title page should include the names of the authors with their latest academic degrees, and the name of the department and institution, city and country where the study was conducted. If the study was conducted in several institutions, the affiliation of each author must be specified with symbols. The correspondence address should contain the full name of the corresponding author, postal and e-mail addresses, phone and fax numbers. If the content of the manuscript has been presented before, the name, date and place of the meeting must be noted. Disclosure of conflict of interest, institutional and financial support, author contributions and acknowledgments should be included on the title page.

2. Main Text

The manuscripts submitted to our journal are classified and evaluated according to the manuscript types stated below. During preliminary evaluation, the editors assess whether a manuscript's format and sub-headings are prepared in accordance with the journal's guidelines. Therefore, it is important that authors check the accuracy of the main text in terms of the following.

A. Manuscript types

- Original investigation
- Editorial comment
- Review
- Education
- Scientific letter
- Case report
- Original image
- Letter to the editor
- Publication ethics
- Scientific puzzle
- Miscellaneous articles

B. References

C. Special Terms and Conditions

A. Manuscript types

• Original Research

- Title
- Structured Abstract: It should be structured with Objective, Methods, Results and Conclusion subheadings and should be limited to 250 words.
- Keywords: This section should contain a minimum of three and a maximum of six items in accordance with Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by the National Library of Medicine (NLM) and should be placed just below the abstract.
- Main Text: It should consist of Introduction, Methods, Results, Discussion, Limitations of the Study and Conclusion sections and should not exceed 5000 words excluding the references.
- References: The reference list should be provided following the Main Text. Limiting the number of references to 50 is usually sufficient.
- Tables, Figures and Images: They should be placed below the reference list and numbered according to their consecutive order in the main text.
- Title, Structured Abstract and Keywords should also be provided in Turkish for manuscripts submitted by Turkish authors or from Turkey. However, translations of these sections for manuscripts submitted by foreign authors outside Turkey will be the responsibility of the publisher.

Statistical Analysis: Statistical analysis should be conducted in accordance with the guidelines on reporting statistical data in medical journals [Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7: 1489-93 and Lang T, Altman D. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the **SAMPL Guidelines**. In: Smart P, Maisonneuve H, Polderman A (editors). *Science Editors' Handbook*, European Association of Science Editors, 2013.]. The software used for statistical analysis must be described. Data must be expressed as mean \pm standard deviation when parametric tests are used to compare continuous variables. For nonparametric tests, data must be expressed as median (minimum-maximum) or percentiles (25th and 75th percentiles). In advanced and complex statistical analyses, relative risk (RR), odds ratio (OR) and hazard ratio (HR) must be supported by confidence intervals and p values. The outcomes of statistical analyses and interpretation of the results must be in evidence-based scientific language (Editors of Heart Group journals. Statement on matching language to the type of evidence used in describing outcomes data. *Anatolian Journal of Cardiology* 2012;12:709).

• Editorial Comment

Authors are selected and invited by the Editor-in-Chief. This type of manuscript aims at providing a brief commentary on an article published in the journal by a researcher who is an authority in the relevant field or by the reviewer of the article.

- Title
- Main Text: It should not include subheadings and should be limited to 500 words.
- References: The reference list should follow the main text and the number of references should be limited by 15.
- Abstract, Keywords, Tables, Figures, Images and other visuals are not included in editorial comments.
- The title should also be provided in Turkish for works submitted by Turkish authors or from Turkey. The title of the manuscripts submitted by foreign authors outside Turkey will be translated into Turkish by the Editor-in-Chief's Office.

• Review

Reviews prepared by authors with extensive knowledge on a particular field, which has been reflected in international literature by a high number of publications and citations, are evaluated. The authors may be invited by the Editor-in-Chief. A review should be prepared in the format describing, discussing and evaluating the current level of knowledge or topic that is to be used in the clinical practice and it should guide further studies.

- Title
- Abstract: It should not include subheadings and should be limited to 250 words.
- Keywords: This section should contain a minimum of three and a maximum of six items in accordance with Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by the National Library of Medicine (NLM) and should be provided just below the abstract.
- Main Text: It should include Introduction, other subheadings and Conclusion sections and should be limited to 5000 words excluding the references.
- References: The reference list should be placed just below the main text and the number of references should not exceed 50.
- Tables, Figures and Images: They should be provided after the reference list according to their order of appearance in the text.
- For reviews submitted by Turkish authors or from Turkey, Title, Abstract and Keywords should also be provided in Turkish. For reviews submitted by foreign authors outside Turkey, translations of these sections will be the responsibility of the publisher.

NOTE: The originality of the visuals included in the reviews should be assured by submission of an accompanying letter by the authors. Appropriate citation should be done for the visuals adapted from previously published sources, in accordance with the original versions of the printed or electronic copies. The written permission obtained from the copyright holder (publisher, journal or authors) should be sent to the Editor-in-Chief's Office.

• Education

Knowledge confirmed by the results of recent research studies, involved in education at academic level and used in clinical practices should be presented in detail in this type of manuscript.

- Title
- Abstract: It should not include subheadings and it should be limited to 250 words.
- Keywords: This section should contain a minimum of three and a maximum of six items in accordance with Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by the National Library of Medicine (NLM) and should be provided just below the abstract.
- Main Text: It should include Introduction, other subheadings and Conclusion sections and should not exceed 5000 words excluding the references.
- References: The reference list should be provided just below the main text and the number of references should be limited to 50.
- Tables, Figures and Images: They should be provided after the reference list according to their order of appearance in the main text.
- For educational articles submitted by Turkish authors or from Turkey, Title, Abstract and Keywords should also be provided in Turkish. For articles submitted by foreign authors outside Turkey, the translation of these sections will be carried out by the Editor-in-Chief's Office.

• Scientific Letter

Manuscripts which announce a new scientific invention, are clinically significant, and are in the form of a preliminary report are accepted for publication as scientific letters.

- Title
- Main Text: It should include Introduction, other subheadings and Conclusion sections and should not exceed 900 words excluding the references.
- References: The reference list should be provided just below the main text and the number of references should be limited to 10.
- Tables, Figures and Images: They should be provided below the reference list according to their order of appearance in the text and should be limited to two.
- Abstract and Keywords should not be included.
- For scientific letters submitted by Turkish authors or from Turkey, the Title should also be provided in Turkish. For letters submitted by foreign authors outside Turkey, the translation of these sections will be carried out by Editor-in-Chief's Office.

• Case Report

Since a limited number of case reports is published, only reports which are related to rare cases and conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, offer new methods or suggest knowledge not included in books, and are interesting and educational are accepted for publication.

- Title
- Main Text: It should include Introduction, Case Report, Discussion and Conclusion sections and should not exceed 700 words excluding the references.
- References: The reference list should follow the main text and the number of references should be limited to 10.

- Tables, Figures and Images: They should be provided after the reference list according to their order of appearance in the text and should be limited to two.
- Abstract and Keywords are not included.
- For case reports submitted by Turkish authors or from Turkey, the Title should also be provided in Turkish. For case reports submitted by foreign authors outside Turkey, the translation of these sections will be carried out by the Editor-in-Chief's Office.

NOTE 1: Case reports that include video images have a better chance of publication.

NOTE 2: For case reports to be taken under review, the first author must subscribe to the Anatolian Journal of Cardiology for one year. This requirement is only for the initiation of the preliminary assessment process. It does not guarantee acceptance for publication or evaluation. The manuscript of the subscriber will be evaluated strictly in accordance with the journal's criteria. Being a subscriber does not guarantee priority in terms of evaluation or guarantee publication. The VAT-inclusive subscription fee is 240 TL and the Anatolian Journal of Cardiology must be contacted for subscription procedures.

• Original Image

Impressive and rare images that reflect significant findings based on clinical science, shed light on fundamental mechanisms of diseases, emphasize abnormalities or introduce new treatment methods are accepted for publication.

- Title
- Main Text: It should not include subheadings and it should be limited to 250 words.
- Tables, Figures and Images: They should be provided after the main text according to their order of appearance in the text and should be limited to two.
- Abstract, Keywords and References are not included.
- For original images submitted by Turkish authors or from Turkey, the Title should also be written in Turkish. For images submitted by foreign authors outside Turkey, the translation of this section into Turkish will be carried out by the publisher.

NOTE 1: Those manuscripts with video images have a better chance of publication.

NOTE 2: Manuscripts prepared in accordance with original image criteria are published only as an e-page at the journal's website <http://www.anatoljcardiol.com>.

NOTE 3: For original image manuscripts to be taken under review, the first author must subscribe to the Anatolian Journal of Cardiology for one year. This requirement is only for the initiation of the preliminary assessment process. It does not guarantee acceptance for publication or evaluation. The manuscript of the subscriber will be evaluated strictly in accordance with the journal's criteria. Being a subscriber does not guarantee priority in terms of evaluation or guarantee publication. The VAT-inclusive subscription fee is 240 TL and the Turkish Society of Cardiology must be contacted for subscription procedures.

• Letter to the Editor

Letters to the Editor aim to discuss the importance of a manuscript previously published in the journal. This type of manuscripts should also include a comment on the published manuscript. Moreover, articles on topics of interest to readers within the scope of the journal, especially on educational issues, can be published in the format of a Letter to the Editor.

- Title
- Main Text: It should not include subheadings and it should be limited to 500 words.
- References: The reference list should follow the main text and the number of references should be limited to five. The volume, year, issue, page numbers, authors' names and title of the manuscript should be clearly stated, included in the list of references and cited within the text.
- Abstract, Keywords, Tables, Figures and Images, and other visuals are not included.
- For manuscripts submitted by Turkish authors or from Turkey, the Title should also be written in Turkish. For manuscripts submitted by foreign authors outside Turkey, the translation of this section into Turkish will be carried out by the publisher.

• Publication Ethics

These articles include current information on research and publication ethics and also cases of ethical violation.

- Title
- Main Text: It should not exceed 900 words.
- References: The reference list should follow the main text and the number of references should be limited to 10.
- Tables, Figures and Images: They should be placed after the reference list according to their order of appearance in the text and limited to two.
- Abstract and Keywords are not included.
- For articles submitted by Turkish authors or from Turkey, the Title should also be written in Turkish. For articles submitted by foreign authors outside Turkey, the translation of this section into Turkish will be carried out by the publisher.

• Scientific Puzzle

Images obtained directly or on operation, visuals revealed through EKG and/or imaging methods, and macroscopic-microscopic anatomical, pathological findings of attention-grabbing and rare cases can be published. Unlike original images, the diagnosis and outcome of the case and image are hidden at the beginning in diagnostic puzzles. Four multiple-choice questions are prepared. In the following pages of the journal, the correct answer in terms of precise diagnosis and outcome is given with an explanation and didactic images and then discussed. The Editor-in-Chief will convert suitable images into the format of a diagnostic puzzle with the authors' permission.

- Title
- Main Text: It should not exceed 500 words.
- References: The reference list should follow the main text and be limited to a maximum of three.
- Tables, Figures and Images: They should be placed after the reference list according to their order of appearance in the text and should be limited to five.
- Abstract and Keywords should not be included

- For diagnostic puzzles submitted by Turkish authors or from Turkey, the Title should also be provided in Turkish. For diagnostic puzzles submitted by foreign authors outside Turkey, the translation of this section into Turkish will be carried out by the publisher.

Miscellaneous

This type of manuscript covers important events and obituaries.

- Title
- Main Text: It should not exceed 1000 words.
- References: The reference list should follow the main text and the number of references should be limited to 10.
- Tables, Figures and Images: They should be placed after the reference list according to their order of appearance in the text and should be limited to five.
- Abstract and Keywords should not be included.
- For manuscripts submitted by Turkish authors or from Turkey, the Title should also be provided in Turkish. For manuscripts submitted by foreign authors outside Turkey, the translation of this section into Turkish will be carried out by the publisher.

B. References

- References should be numbered in the order in which they are cited within the main text.
 - Only manuscripts published or accepted for publication should be cited.
 - Recent publications related to the topic of the manuscript should be reviewed.
 - References that are inaccessible and not indexed in any database should not be cited.
 - The titles of journals should be abbreviated in accordance with (Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 - [updated 2011 Sep 15; cited Year Month Day].
 - For references with six and fewer authors, all authors should be listed. For references with more than six authors, the first six authors should be listed, followed by 'et al'.
- The style and punctuation of the references should be formatted as in the following examples.

Journal: Muller C, Buttner HJ, Peterson J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after placement of coronary artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.

Book Chapter: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974. p.273-85.

Book with Single Author: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Editor(s) as author: Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Conference Paper: Bengtsson S, Sotheman BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Scientific or Technical Report: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: elderly access and utilization (dissertation). St Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Manuscripts accepted for publication but not published yet: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Epub ahead of print articles: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and bialtrial thrombus. *Anatol J Cardiol* 2012 Dec 26. doi:10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Manuscript published in electronic format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

C. Special Terms and Conditions

- For double-blinded peer-review process, the names of the corresponding author and other authors, their affiliations and any information on the study centres should not be included in any part of the submitted manuscripts and images, except the Title Page. This information should be added to the relevant section of the online submission system and included in the Title Page.
- Pharmaceutical products should be written with their generic names and brand and company names, city and country should be specified for medical equipment and devices.

3. Tables, Graphs and Figures

- Tables, Graphs, Figures and other visuals should be numbered in the order of their citation within the text and names of patients, doctors and institutions should not be disclosed.
- Tables should be prepared in a Microsoft Office Word document using the command 'Insert Table' and inserted at the end of the references in the main text.
- Tables should not be submitted in JPEG, TIFF or other visual formats. For microscopic images, the magnification ratio and staining technique used should be specified in addition to figure legends.

- All visuals should have a high resolution (minimum 300 dpi).
- The thickness of the lines in graphs should be sufficient to minimize loss of quality if size reduction is needed during the printing process. The width of the graphs should be 9 cm or 18 cm. Drawings should be performed by professionals. No grey colours should be used.
- Abbreviations should be explained in alphabetical order at the bottom of the tables, graphs and figures
- Roman numbers should be avoided in tables and figures within the text and their titles.
- Decimal numbers used in text, tables and figures should be separated by commas in Turkish sections and by dots in English sections.
- Tables should be easily understandable and should not repeat the data in the main text.
- In addition to the pictures included in case reports and original images, video and movie images are published on the journal's website. These images should be prepared in MPEG format with a maximum size of 2 MB. They should be submitted to the journal with the manuscript documents. The names of patients, doctors, institutions and places should be omitted from all documents.

NOTE: All visuals in the manuscripts are printed in black and white without charge. However, 300 TL per article must be paid if colour is required. The Editor-in-Chief's Office of the Anatolian Journal of Cardiology should be contacted for payment.

EVALUATION AND PUBLICATION

- The main text submitted to the journal must be in English. Manuscripts written in other languages are not accepted. Citation potential is higher for manuscripts in English.
- The Editor-in-Chief's Office checks the conformity of the manuscript with the journal's general guidelines before sending it to associate editors and reviewers. Any manuscripts not prepared in accordance with the journal's guidelines will be returned for revision. The evaluation period is limited to 21 days. If revision is requested, authors should submit their revised manuscripts within 24 days. Manuscripts and revisions should be submitted through the online manuscript submission system at the website <http://www.anatoljcardiol.com>. Manuscripts sent by e-mail will not be accepted.
- Manuscripts are evaluated in accordance with the principles of double-blinded peer review. Of the submitted manuscripts, those considered to be suitable are subjected to preliminary evaluation by the Editor-in-Chief's assistants in terms of style, format, etc. and by the Editor-in-Chief in terms of their content. Manuscripts considered to be scientifically adequate are assigned to four reviewers. These reviewers are independent experts and members of the editorial board who have published internationally on the topic of the manuscript. Research articles, systematic reviews and meta-analyses are also evaluated by the Editor-in-Chief's statistician counsellors in addition to peer review. When needed, the manuscripts are scanned by the Editor-in-Chief's Office using the iThenticate program for determination of plagiarism and non-ethical situations. Also, all manuscripts are reviewed and edited for compliance with the rules of English grammar. All contributing authors of a manuscript accepted for publication are deemed to have accepted the right of editors to make corrections provided that no fundamental change is made to the basic meaning of the original text. Manuscripts not accorded priority for publication by the Editor-in-Chief, Editor, Associate Editors and Referees are rejected.
- The retraction requests of the manuscripts close to the final decision in evaluation process, without any reasonable explanation (not contrary to the Publication Ethics) is considered in the scope of rejection decision. Manuscripts that are not revised and resubmitted within the specified time and fail to notify the journal accordingly will be rejected.
- Once a manuscript is accepted for publication, addition to the author list, removal from the author list and order change cannot be effected.
- Manuscripts accepted for publication are prepared as 'Epub ahead of print articles' and published with an assigned DOI on the journal website <http://www.anatoljcardiol.com>.
- Information on the latest status of manuscripts submitted for evaluation and other information about the journal are available on the website <http://www.anatoljcardiol.com>. Contact details for the Editor-in-Chief's Office and the publisher are given below.

Owner : Turkish Society of Cardiology

Address : Çobançeşme Sanayi Cad., No: 11, Nish İstanbul, A Blok, No: 47-48, 34196, Yenibosna, Bahçelievler, İstanbul, TURKEY
Phone : +90 212 221 17 30 / +90 0212 221 17 38
Fax : +90 212 221 17 54
E-mail : tkd@tkd.org.tr

Editor in Chief : Prof. Bilgin Timuralp

Adres : ESOĞU Tıp Fakültesi, Merkezi Derslikler, Kat: 3, No: 1, 26480, Meşelik, Eskişehir, TURKEY
Telefon : +90 222 229 15 65 / +90 538 480 43 30
Faks : +90 222 229 15 85
E-mail : info@anakarder.com

Publisher : KARE PUBLISHING

Address : Söğütözü Cad., No: 74/103, Kadıköy, İstanbul, TURKEY
Phone : +90 216 550 61 11
Fax : +90 216 550 61 12
E-mail : kareyayincilik@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar	X
Editörden 1	XIII
Editörden 2	XIV
1.0 Giriş	1
<i>Lale Tokgözoğlu</i>	
2.0 Kalp yetersizliğinde tedavi hedefleri nedir?	2
<i>Yüksel Çavuşoğlu</i>	
3.0 Genel öneriler	2
<i>Mehdi Zoghi</i>	
3.1 Tuz kısıtlaması gerekli mi? Gerekliyse, ne kadar?	2
3.2 Günlük kilo takibi: Nasıl yapılmalı?	3
3.3 Sıvı kısıtlaması yapılmalı mı?	3
3.4 Düzenli egzersiz programı: Nasıl olmalı?	3
4.0 Kanıta dayalı ilaç tedavisi	3
<i>Sanem Nalbantgil, Yüksel Çavuşoğlu</i>	
4.1 Temel ilaçlar ve tedavi algoritması nasıl olmalı?	3
4.2 Mortalite riskini azaltmakta hangi ilaçlar etkilidir?	5
4.3 Atriyal fibrilasyonda beta bloker tedavinin mortaliteye etkisi var mı?	5
4.4 Semptom, yaşam kalitesi ve rehospitalizasyon üzerine etkili ilaçlar hangileridir?	6
4.5 NYHA, EF, kan basıncı ve kalp hızına göre ilaç seçimi nasıl olmalı?	6
4.6 Semptomlarla birlikte EF düzelirse ilaçlar kesilebilir mi?	6
4.7 Doz titrasyon intervali ve süresi her ilaç ve hasta için aynı mı?	7
4.8 Mortalite yararı için hedef dozlara ulaşmak şart mı?	7
5.0 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiyotensin reseptör blokeri	7
<i>Mehmet Eren</i>	
5.1 Tedavide hangi ACEİ/ARB'ler seçilmeli?	7
5.2 Miyokard enfarktüsü geçirilmiş olması ACEİ/ARB seçimini etkiler mi?	8
5.3 ACEİ/ARB kontrendikasyonunda alternatif tedaviler nedir?	8
6.0 Beta blokerler	9
<i>Mehmet Eren</i>	
6.1 Tedavide önerilen 4 beta blokerden hangisi daha iyi?	9
6.2 Halsizlik ve çabuk yorulmanın beta blokerden mi, KY'den mi kaynakladığı nasıl anlaşılabilir?	10
6.3 İmpotans durumunda beta bloker tedavi nasıl yönetilmeli?	10
6.4 Beta bloker kontrendikasyonunda alternatif tedaviler nedir?	10
7.0 Mineralokortikoid reseptör antagonistleri	11
<i>Mehmet Eren</i>	
7.1 MRA'nın antifibrotik ve diüretik dozları nedir?	11
7.2 MRA doz yönetiminde nelere dikkat etmeli?	11
7.3 MRA güneşirı doz uygulaması yapılabilir mi?	12
7.4 MRA kontrendikasyonunda alternatif tedaviler nedir?	12
8.0 Anjiyotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörleri (ARNİ)	13
<i>Yüksel Çavuşoğlu</i>	
8.1 ARNİ, ACEİ'lerine ne kadar üstün?	13
8.2 Hangi hastaya verilmeli? Hangi hastaya verilmemeli?	14
8.3 ARNİ başlanacak hastanın MRA kullanıyor olması şart mı?	14
8.4 Post-MI kalp yetersizliğinde ARNİ verilebilir mi?	14

9.0	Diüretik tedavi	15
	<i>Dilek Yeşilbursa</i>	
9.1	Hangi hastada hangi diüretik nasıl uygulanmalı?	15
9.2	Hasta kendi diüretik dozunu kendisi yönetebilir mi? Nasıl?	15
9.3	Konjesyonu düzelmiş olguda diüretik tedaviye devam edilmeli mi?	15
9.4	Diüretik tedavide kombinasyon: Hangi hasta? Hangi kombinasyon?	15
9.5	Düşük doz kombinasyon yüksek doz tekli kullanıma avantaj sağlar mı?	16
9.6	Diüretik rezistansı durumunda ne yapmalı?	16
9.7	Diüretik doz ne kadar arttırılabilir?	17
10.0	İvabradin, digoksin, hidralazin ve/veya nitrat tedavisi	17
	<i>Yüksel Çavuşoğlu</i>	
10.1	Kalp hızı >70/dk olguda ivabradin mi? Beta bloker doz titrasyonu mu?	17
10.2	Semptomatik olguda ivabradin mi? Digoksin mi?	18
10.3	Digoksin ve ivabradin için seçim kriterleri nedir?	18
10.4	İvabradin için hedef kalp hızı nedir?	18
10.5	Digoksin yükleme dozu verilmeli mi? Ne zaman ve nasıl?	18
10.6	Kreatinin düzeyine göre digoksin uygulaması nasıl olmalı?	19
10.7	Haftada 2 gün digoksin dozu atlanmasının dayanağı var mı?	19
10.8	Hidralazin ve/veya nitrat beyaz ırkta klinik yarar sağlıyor mu?	19
10.9	Hidralazin+nitrat kombinasyonu yerine tek başına nitrat kullanılabilir mi?	19
10.10	Nitrat kullanımında nitrat toleransı gelişir mi? Bu durumda ne yapmalı?	20
10.11	Nitrat kullanımında baş ağrısı gelişirse nasıl aşılabılır?	20
11.0	Gebe ve/veya emziren annelerde ilaç kullanım	20
	<i>Mehdi Zoghi</i>	
11.1	Gebelerde hangi ilaçlar kullanılabilir?	20
11.2	Emziren annelerde hangi ilaçlar kullanılabilir?	20
12.0	Kalp yetersizliği ilaç tedavisinde tartışmalı konular	20
	<i>Mehmet Birhan Yılmaz</i>	
12.1	Omega-3 PUFA ve statin tedavisi klinik yarar sağlıyor mu?	20
12.2	Hiperlipidemi ve KAH olanlarda statinin bir yararı yok mu?	21
12.3	ASA kalp yetersizliğine özgü ilaç tedavisinin yararını azaltır mı?	21
12.4	Sinüs ritmindeki kalp yetersizliği olgularında varfarinin yeri var mı?	21
12.5	Ciddi ventrikül disfonksiyonunda varfarin verilmeli mi?	22
13.0	Kalp yetersizliğinde yeni ilaçlar	22
13.1	ARNİ (LCZ696)	22
	<i>Mehmet Birhan Yılmaz</i>	
13.2	Tolvaptan	22
	<i>Yüksel Çavuşoğlu</i>	
13.3	Aliskiren	23
	<i>İbrahim Sarı</i>	
13.4	Nonsteroidal MRA'lar	23
	<i>Ahmet Ekmekçi</i>	
13.5	Empagliflozin	24
	<i>Mehmet Birhan Yılmaz</i>	
13.5	Guanilat Siklaz Aktivatörleri (riociguat, vericiguat, cinaciguat)	24
	<i>İbrahim Sarı</i>	
14.0	Kalp yetersizliği tedavisinin yönetiminde natriüretik peptidlerin rolü nedir?	25
	<i>Mehmet Birhan Yılmaz</i>	
15.0	Tabloyu olumsuz etkileyen ve kaçınılması gereken ilaçlar neler?	25
	<i>Ahmet Ekmekçi</i>	

16.0	İlaç- ilaç etkileşiminden kaçınmak için dikkat edilmesi gereken ilaçlar hangileri?	26
	<i>Ahmet Ekmekçi</i>	
17.0	Atriyal fibrilasyonda ilaç tedavisi	26
	<i>Ahmet Ekmekçi</i>	
17.1	Ritm kontrolünün kalp yetersizliğinde yararı var mı?	26
17.2	Hız kontrolünde ilaç seçimi nasıl olmalı?	27
17.3	Beta adrenoreseptör gen polimorfizminin hız kontrolünde etkisi var mı?	27
17.4	Risk skorlaması ve varfarin endikasyonunda dikkat gerektiren durumlar var mı?	27
17.5	Yeni oral antikoagulanlar varfarine tercih edilmeli mi?	27
18.0	Hipertansiyonda ilaç tedavisi	28
	<i>Timur Selçuk</i>	
18.1	KY'de kan basıncı hedefi ne olmalı?	28
18.2	ACEİ/ARB, beta bloker ve MRA'ya hangi antihipertansifler eklenebilir?	28
18.3	Alfa blokerler ve moksonidin kalp yetersizliğindeki hipertansiyonda neden önerilmez?	28
19.0	Koroner arter hastalığında ilaç tedavisi	28
	<i>Mehdi Zoghi</i>	
19.1	Beta blokere hangi antianginal ilaçlar eklenebilir?	28
19.2	İvabradin, ranolazin ve nikorandil angina kontrolünde ne kadar yararlı?	29
20.0	Kronik böbrek yetmezliğinde ilaç tedavisi	30
	<i>Ahmet Temizhan</i>	
20.1	İlaç tedavi yönetiminde kreatinin düzeyi mi? GFR mi?	30
20.2	Hiperpotasemi'de ilaç tedavisi ve takip nasıl yapılmalı?	30
20.3	Konjesyon tedavisinde diüretik tedavi stratejileri nasıl düzenlenmeli?	30
20.4	Konjesyonda tolvaptan diüretik alternatifi olabilir mi?	32
20.5	Torasemid furosemide avantaj sağlar mı?	32
20.6	Kötüleştiren böbrek fonksiyonlarının RAAS blokerlerine mi yoksa böbrek yetmezliğine mi bağlı olduğunu nasıl anlarız?	33
20.7	Prediyaliz olgularda ve diyalize giren olgularda temel ilaçları nasıl optimize edebiliriz?	34
21.0	Diabetes mellitusda ilaç tedavisi	34
	<i>İbrahim Sarı</i>	
21.1	Hangi antidiyabetikler kullanılmalı? Hangilerinden kaçınılmalı?	34
21.2	Dişabet beta bloker seçimini etkiler mi?	36
21.3	Dişabet diüretik seçimini etkiler mi?	36
21.4	İnsülin kullanımında dikkat edilmesi gereken noktalar nedir?	36
22.0	Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ilaç tedavisi	37
	<i>İbrahim Sarı</i>	
22.1	Beta bloker seçimi ve doz nasıl olmalı?	37
22.2	Sık öksürük durumunda ACEİ mi? ARB mi?	37
22.3	İnhale bronkodilatör seçiminde nelere dikkat etmeli?	37
22.4	Kortikosteroid tedavi gerektiğinde nasıl bir yol izlenmeli?	38
23.0	Sol Kalp yetersizliğine bağlı pulmoner hipertansiyonda (Grup-2 PHT) tedavi	38
	<i>Mehmet Serdar Küçüköğlü</i>	
23.1	Sol kalbe bağlı ciddi PHT'de PAH spesifik tedavi kullanılabilir mi?	38
23.2	Sol kalbe bağlı ciddi PHT varlığında yüksek doz nitrat yarar sağlar mı?	38
23.3	Sol kalbe bağlı ciddi PHT durumunda sildenafil verilebilir mi?	39
23.4	Sol kalbe bağlı PHT'yi beta bloker veya digoksin olumsuz etkiler mi?	39
24.0	İzole sağ kalp yetersizliğinde tedavi	39
	<i>Mehmet Serdar Küçüköğlü</i>	
24.1	Sol ventrikül EF normal olgularda ACEİ/ARB, beta bloker, MRA verilmeli mi?	39
24.2	Diüretik ve nitrat kullanımı nasıl olmalı?	40
24.3	Pulmoner HT'a bağlı izole sağ KY'de tedavi sol KY'den farklı mıdır?	40
24.4	PAH'a (Grup-1 PHT) bağlı sağ KY'de PAH spesifik tedavi nasıl olmalı?	40

25.0	Anemi'de ilaç tedavisi	40
	<i>Timur Selçuk</i>	
25.1	Kalp yetersizliğinde anemi ve demir eksikliği birbirinden ne kadar farklı?	40
25.2	Kalp yetersizliğinde anemi/demir eksikliği ilaçla tedavi edilmeli mi?	40
25.3	Tedavide kullanılabilecek ajanlar ve uygulama şekli nasıl olmalı?	41
26.0	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde tedavi	41
	<i>Dilek Ural</i>	
26.1	ACEİ/ARB'lerin tedavide yeri var mı?	41
26.2	Diüretikler nasıl kullanılmalı?	42
26.3	Beta bloker tedavi yarar sağlar mı?	42
26.4	MRA verilmeli mi?	42
26.5	Digoksin yararlı olabilir mi?	43
26.6	Kalsiyum kanal blokerleri kullanılabılır mı?	43
26.7	Hangi ilaçlar KEF-KY'li hastaların semptom kontrolünde etkilidir?	43
26.8	Rehospitalizasyonun azaltılmasında etkili ilaç var mı?	43
26.9	Komorbid durumların kontrolü ne kadar önemli?	43
26.10	Tedavide umud veren yeni ilaçlar var mı?	43
27.0	İleri evre kalp yetersizliğinde tedavi	44
	<i>Jean Marc Weinstein</i>	
27.1	Ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bulunan semptomatik KY hastalarında aralıklı inotrop destek: Faydalı mı yoksa zararlı mı?	44
27.2	Mitral yetersizliğin şiddetini azaltmada farmakolojik tedavinin herhangi bir rolü var mıdır?	46
27.3	İleri derecede KY olan hipotansif hastalarda kanıta dayalı tedavinin yönetimi	46
27.4	Klinik ortamda dirençli konjesyonu olan hastalarda hiponatreminin tedavisi	47
28.0	Olgularla kalp yetersizliğinde tedavi yaklaşımları	49
	<i>Sinan Aydoğdu</i>	
	Olgu-1: Böbrek disfonksiyonu ve anemi bulunan kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi yaklaşımı	49
	<i>Necla Özer</i>	
	Olgu-2: Korunmuş EF'li kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi yaklaşımı	50
	<i>Merih Kutlu</i>	
	Olgu-3: Hiperlipidemi ve KAH olan sistolik kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi yönetimi	51
	<i>Mahmut Şahin</i>	
	Olgu-4: Sınırdaki hipotansiyon ve hiponatreminin eşlik ettiği düşük debili kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi yönetimi	52
29.0	Ekler: İlaç tedavisinde temel bilgiler	53
	<i>Hakan Altay</i>	
29.1	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/Anjiyotensin reseptör blokerleri	53
29.2	Beta blokerler	53
29.3	Mineralokortikoid reseptör antagonistleri	54
29.4	Diüretik tedavi	54
29.5	Anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitör (ARNİ)	55
29.6	İvabradin, digoksin, hidralazin ve/veya nitrat tedavisi	55
29.6	İvabradin, digoksin, hidralazin ve/veya nitrat tedavisi	55

KISALTMALAR

A-HeFT	African-American Heart Failure Trial		
ACCF	American College of Cardiology Foundation	CIBIS-II	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
ACEİ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü	KBH	Kronik böbrek hastalığı
ADH	Antidiüretik hormon	COMET	Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in Carvedilol or Metoprolol European Trial
AF	Atrial fibrilasyon		
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Trial	COMMANDER-HF	A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Participants With Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure
AHA	American Heart Association		
AIRE	Acute Infarction Ramipril Efficacy	CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
AKS	Akut koroner sendrom	COPERNICUS	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival
Aldo-DHF	Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved nejection fraction	CORONA	Risk of stroke in chronic heart failure patients without atrial fibrillation: Analysis of the controlled rosuvastatin in multinational trial heart failure
ALLAY	Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy		
ALLHAT	Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial	COX	Siklooksijenaz
ALOFT	Aliskiren Observations of Heart Failure Treatment	CR/XL	Controlled release/extended release
AME	Akut miyokart enfarktüsü	CRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
ANP	Atrial natriüretik peptit	KV	Kardiyovasküler
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri	D-HART	Heart Failure Adherence and Retention Trial
ARIES	Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension	DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation Trial	DEF-KY	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
ARNİ	Anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü	DIG	Digitalis Investigation Group. The Effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure
ASTRONAUT	Six Months Efficacy and Safety of Aliskiren Therapy on Top of Standard Therapy, on Morbidity and Mortality in Patients with Acute Decompensated Heart Failure		
AT1	Anjiyotensin 1 reseptörü	DILATE	Acute Hemodynamic Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Diastolic Heart Failure
ATLAS	Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival	DM	Diabetes mellitus
ATMOSPHERE	Aliskiren Trial to Minimize Outcomes in Patients with Heart failure	DOSE	Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure
AVP	Arginine vasopressin	EARTH	Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure
b.i.d.	Günde iki kez	EBDT	Evidence-based drug therapy
BADDHY	The Safety and Efficacy of Bosentan in Patients with Diastolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension	ED	Erektile disfonksiyon
BB	Beta-bloker	EDIFY	Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Chronic Heart Failure with Ivabradine Study
BH4	Tetrahidrobiopterin	EF	Ejeksiyon fraksiyonu
BNP	Beyin natriüretik peptit	eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
bpm	Beats per minute	ELANDD	Effect of the long-term administration of nebivolol on clinical symptoms, exercise capacity and left ventricular function in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction
KAH	Koroner arter hastalığı		
CAPRICORN	Carvedilol Post-Infarction Survival Control in LV Dysfunction	ELITE-II	Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study
CCB	Calcium channel blocker		
cGMP	Siklik guanozin monofosfat	EMPHASIS HF	Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure
CHARM	Candesartan in Heart failure - Assessment of mortality and Morbidity	ENABLE	Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering
CIBIS-ELD	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in		

	Cardiac Events in Heart Failure	NT-proBNP	N-terminal pro-beyin natriüretik peptit
ESC	European Society of Cardiology	NYHA	New York Heart Association
EVER-EST	Effects of oral tolvaftan in patients hospitalized for worsening heart failure	o.d.	Once a day (Günde 1 kez)
FIRST	Flofan International Randomized Survival Trial	OAK	Oral antikoagulan
GDMT	Guideline determined medical therapy	OPTIMAAL	Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan
GEMINI	Differential effect of beta-blocker therapy on insulin resistance as a function of insulin sensitizer use	OPTIMIZE-HF	Organized Program To Initiate Life-Saving Treatment In Hospitalized Patients With Heart Failure
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı	PAH	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
GISSI-HF	Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure	PARADIGM-HF	Prospective Comparison of ARNi With ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure
H-ISDN	Hidralazin-isosorbid dinitrat	PARAGON	Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction
HAPPY	Heart Failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study		
HCTZ	Hidroklorotiyazid	PARAMOUNT	The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial
KY	Kalp yetersizliği		
HF-ACTION	Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial	PCWP	Pulmoner kapiller oklüzyon basıncı
HF-PEF	Heart failure with preserved ejection fraction HF	PDE	Fosfodiesteraz
HFA	Heart Failure Association	PEP-CHF	Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure
HFSA	Heart Failure Society of America	PH	Pulmoner hipertansiyon
I-PRESERVE	Irbesartan in HFPEF Trial	PH-LHD	Pulmonary hypertension associated with left heart disease
IL-1	İnterlökin-1	PKG	Protein kinaz G
ISA	İntrinsik semptomimetik aktivite	PO	Per oral
ISDN	İsosorbid dinitrat	PONTIAC	NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial
IV	İntravenöz		
J-DHF	Japanese Diastolic Heart Failure Study	PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
K	Potasyum	PUFA	Çoklu doymamış yağ asitleri
KAH	Koroner arter hastalığı	RAA	Renin-anjiyotensin-aldosteron
KBH	Kronik böbrek hastalığı	RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
KDIGO	Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease	RACE	Rate Control vs Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Trial
KEF-KY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği	RALES	Randomized Aldactone Evaluation Study
KKB	Kalsiyum kanal blokeri	RALI-DHF	Ranolazine for the Treatment of Diastolic Heart Failure
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	RE-LY	Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy Trial
KY	Kalp yetersizliği	REF	Heart failure with reduced ejection fraction HFSA Heart Failure Society of America
LMWH	Düşük moleküler ağırlıklı heparin	RELAX	Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure
LVEDD	Left ventricular end-diastolic diameter		
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	RITZ-5	Randomized Intravenous Tezosentan
MDC	Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy	ROCKET-AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
ME	Miyokart enfarktüsü		
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure	RV	Sağ ventrikül
dk	Dakika	RyR2	Riyanodin reseptör 2
MR	Mineralokortikoid reseptör	SAVE	Survival and Ventricular Enlargement
MRA	Mineralokortikoid reseptör antagonisti	SENIORS	Study of Effects of Nebivolol Intervention on
Na	Sodyum		
NCX	Sodyum-kalsiyum exchanger		
NEAT	Novel Endovascular Access Trial		
NO	Nitrik oksit		
NOAC	Novel Oral Anticoagulant		
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar		

	Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure	TCA	Tricyclic antidepressant
SHIFT	Ivabradine and outcomes in chronic heart failure	TGA	Therapeutic goods administration
SIDAMI	Sildenafil and Diastolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction	TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
SIGNIFY	Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure	TÖE	Transözofageal ekokardiyografi
SOCRATES	Soluble Guanylate Cyclase Stimulator in Heart Failure Studies	TOPCAT	Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction	TORIC	Torsemide in Chronic Heart Failure Trial
sPAP	Sistolik pulmoner arter basıncı	TRACE	Trandolapril Cardiac Evaluation
STOP-HF	Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: STOP-HF randomized trial	TSA	Trisiklik antidepresan
SV	Sol ventrikül	USG	Ultrasonografi
SVDSÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çapı	V-HeFT II	Veterans Affairs Vasodilator-Heart Failure Trials
t.i.d.	Three times a day (Günde üç kez)	Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
		VALIANT	Valsartan In Acute Myocardial Infarction
		WARCEF	Recurrent stroke in the warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction
		YOAK	Yeni oral antikoagulan

EDİTÖRDEN 1

Değerli meslektaşlarım,

Kalp yetersizliği (KY), yüksek mortalite, morbidite, sık hastaneye yatış ve bozulmuş yaşam kalitesi ile birlikte seyreden ve tüm dünyada milyonları etkileyen ilerleyici bir klinik sendromdur. KY tedavisinde sağlanan ilerlemelere rağmen mortalite ve morbidite halen yüksek bulunmaktadır. Yaşam boyu tedavi gereksinimi, sık hastaneye yatışlar, kompleks ve pahalı cihaz tedavileri nedeniyle KY sağlık sistemleri üzerine önemli ekonomik yükler getirmektedir. KY’de kötü klinik sonuçların üstesinden gelmek için, kanıta dayalı kılavuz önerilerinin uygulanması tedavide büyük önem taşımaktadır. Bununla beraber, KY tedavi sürecinde önemli sınırlılıklar yaşanabilmekte ve güncel uygulamada ortaya çıkan bazı sorunlara KY kılavuzları tam yanıt veremeyebilmektedir.

Bu yazıda, sık sorulan sorular, gözden kaçan noktalar, tartışmalı konular, yeni ilaçlar, gri zonda kalan durumlarda tedavi yaklaşımları ve günlük klinik uygulamada hastaların takibi sırasında ortaya çıkan problemler mevcut literatür bilgisine dayanarak uzman görüşü şeklinde ele alınmaktadır. Türk Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu tarafından hazırlanan bu belge, KY alanında bilgi birikimi ve deneyim sahibi olan kişiler tarafından yazılmıştır. Kardiyolog, iç hastalıkları uzmanı, kardiyoloji asistanı, pratisyen hekim ve hemşirelerin yararlanabilecekleri sözkonusu yazının konusu cihaz tedavisinden çok farmakolojik tedavi üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Güncel klinik uygulamada KY hastalarının yönetiminde sizler için yardımcı bir belge olacağını ümit ediyoruz.

Lale Tokgözoğlu
Türk Kardiyoloji Derneği Başkanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye

Yüksel Çavuşoğlu
Türk Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu
Geçmiş Dönem Başkanı
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir-Türkiye
2015

Yazışma Adresi: Dr. Yüksel Çavuşoğlu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı, 26480, Eskişehir-Türkiye
Tel: +90 222 239 29 79 E-posta: yukselc@ogu.edu.tr

©Copyright 2015 by Turkish Society of Cardiology - Available online at www.anatoljcardiol.com
DOI:10.5152/AnatolJCardiol.2015.15092015



EDİTÖRDEN 2

Değerli meslektaşlarım,

Türk Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu tarafından kronik kalp yetersizliği tedavisinde sık sorulan sorular, gözden kaçan noktalar, tartışmalı konular, yeni ilaçlar, gri zonda kalan durumlarda tedavi yaklaşımları ve günlük klinik uygulamada hastaların takibi sırasında ortaya çıkan problemlerin mevcut literatür bilgisine dayanarak uzman görüşü şeklinde ele alındığı ve rehber niteliğinde hazırlanan “Kronik Kalp Yetersizliği Tedavisinde Pratik Yaklaşımlar” belgesi 2015 yılında Anadolu Kardiyoloji Dergisi’nde yayınlanmıştır. Alanında bilgi birikimi ve deneyim sahibi olan kişiler tarafından yazılan rehberin hem İngilizce hem de Türkçe versiyonları kardiyoloji uzmanı, kardiyoloji asistanı, iç hastalıkları uzmanı, kardiyovasküler cerrah, pratisyen hekim ve hemşirelerin kullanımına sunulmuştur. Ayrıca rehber, cep kitabı haline getirilerek dağıtımı gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda cep telefonu uygulaması hazırlanarak sağlık profesyonellerinin ulaşabileceği kaynak haline getirilmiştir. Aradan geçen zaman içinde yeni kılavuzların ve önemli çalışmaların yayınlanması nedeniyle ortaya çıkan yenilenme ihtiyacını karşılamak üzere rehber yeniden gözden geçirilerek cep telefonu uygulamasının güncellemesi yapıldı. Bu kapsamda sakubitril/valsartan, empagliflozin, guanilat siklaz aktivatörleri ile değişen tedavi algoritmaları ve geleneksel tedavideki yeni öneriler rehberde entegre edildi. Yazı içinde güncelleme yapılan bölümler italik yazı ile vurgulandı.

Güncellenen “Kronik Kalp Yetersizliği Tedavisinde Pratik Yaklaşımlar” rehberinin klinik uygulamada kalp yetersizliği hastalarının yönetiminde sizler için yardımcı bir belge olacağını ümit ediyoruz.

Lale Tokgözoğlu
Türk Kardiyoloji Derneği Geçmiş Dönem Başkanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara- Türkiye

Yüksel Çavuşoğlu
Türk Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu
Geçmiş Dönem Başkanı
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir- Türkiye
2016



Kronik kalp yetersizliği tedavisinde pratik yaklaşımlar: Güncel uygulamada sık sorulanlar, gözden kaçanlar, tartışmalı durumlar

Yüksel Çavuşoğlu, Hakan Altay¹, Ahmet Ekmekçi², Mehmet Eren², Mehmet Serdar Küçüköğlü³, Sanem Nalbantgil⁴,
İbrahim Sarı⁵, Timur Selçuk⁶, Ahmet Temizhan⁶, Dilek Ural⁷, Jean Marc Weinstein⁸, Dilek Yeşilbursa⁹,
Mehmet Birhan Yılmaz¹⁰, Mehdi Zoghi⁴, Sinan Aydoğdu⁶, Merih Kutlu¹¹,
Necla Özer¹², Mahmut Şahin¹³, Lale Tokgözoğlu¹²

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir-Türkiye; ¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye; ²Siyami Ersek Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul-Türkiye; ³İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye; ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir-Türkiye; ⁵Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye; ⁶Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara-Türkiye; ⁷Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli-Türkiye; ⁸Ben Gurion Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bersheva-İsrail; ⁹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa-Türkiye; ¹⁰Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas-Türkiye; ¹¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon-Türkiye; ¹²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye; ¹³19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun-Türkiye

ÖZET

Kalp yetersizliği (KY), yüksek mortalite, morbidite, sık hastaneye yatış ve bozulmuş yaşam kalitesi ile birlikte seyreden ve tüm dünyada milyonları etkileyen ilerleyici bir klinik sendromdur. KY tedavisinde sağlanan ilerlemelere rağmen mortalite ve morbidite halen yüksek bulunmaktadır. Yaşam boyu tedavi gereksinimi, sık hastaneye yatışlar, kompleks ve pahalı cihaz tedavileri nedeniyle KY sağlık sistemleri üzerine önemli ekonomik yükler getirmektedir. KY'de kötü klinik sonuçların üstesinden gelmek için, kanıta dayalı kılavuz önerilerinin uygulanması tedavide büyük önem taşımaktadır. Bununla beraber, KY tedavi sürecinde önemli sınırlılıklar yaşanabilmekte ve güncel uygulamada ortaya çıkan bazı sorunlara KY kılavuzları tam yanıt veremeyebilmektedir. Bu yazıda, günlük klinik uygulamada hastaların takibi sırasında ortaya çıkan problemler, sık sorulan sorular, gözden kaçan noktalar, tartışmalı konular ve gri zonda kalan durumlarda tedavi yaklaşımları, mevcut literatür bilgilerine dayanarak uzman görüşü şeklinde ele alınmaktadır. (*Anatol J Cardiol* 2015; 15 Suppl 2; 1-65)

Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, tedavi, ilaçlar, algoritma, stratejiler

1.0 Giriş – Lale Tokgözoğlu

Kalp yetersizliği (KY) erişkinlerde en sık görülen ölüm ve hastaneye yatış nedenlerinden biri olup giderek global bir epidemi haline gelmektedir. Halen dünyada yaklaşık 26 milyon erişkin, KY ile yaşamaktadır. Toplumların yaşlanması ile bu sayının giderek artması beklenmektedir. Ülkemizde prevalans net olarak bilinmemekle birlikte HAPPY çalışmasında (1) mutlak erişkin KY prevalansı %2.9 olarak bulunmuştur ki bu değer batı ülkelerine göre

daha fazladır. ABD ve Avrupa'da KY hastalarının %85'i 65 yaş ve üzerindedir. Ülkemizde KY yaş ortalaması Avrupa ortalamasının altındadır (2). Toplumumuzun giderek yaşlanması ile KY'nin daha da artması beklenmektedir.

Kalp yetersizliği yaşam boyu tedavi gereksinimi, sık hastaneye yatma ihtiyacı, komplike ve pahalı cihaz tedavisi uygulamaları nedeniyle sağlık ekonomisine yüksek maliyetler getirmektedir. Batı Avrupa'da tüm sağlık harcamalarının %1-3'ü KY hastalarına yapılmaktadır.

"2016 Güncelleme"leri makale içinde italik yazımla gösterilmiştir.

Yazışma adresi: Dr. Yüksel Çavuşoğlu, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 26480 Eskişehir-Türkiye
Tel: +90 222 239 29 79 E-posta: yukselc@ogu.edu.tr

©Copyright 2015 by Turkish Society of Cardiology - Available online at www.anatoljcardiol.com
DOI:10.5152/AnatolJCardiol.2015.6767



Kalp yetersizliği oluşuktan sonra normale dönmemesi ve ilerleyici nitelikte olması nedeniyle korunma büyük önem taşımaktadır. Öncelikli olarak, KY risk faktörleri ve KY'ye yol açan nedenlerle savaşılmaması gerekmektedir. Eğer hastalık yerleşti ise kılavuzların öngördüğü tedavileri uygulamak çok önemlidir. Yetersiz tedavi veya tedaviye uyumsuzluk mortaliteyi arttırmaktadır. Hastaneye yatan KY hastalarının %17-45'i bir yıl içinde kaybedilmektedir. Kılavuz önerilerine uyum ve doğru tedavi ile sağkalımı arttırmak mümkün olmaktadır. Bu hastalarda tedavi uzun ve zorlu bir süreçtir. İzlem esnasında gelişen sorunlar, komorbiditeler ve komplikasyonları yönetmekte bazen kılavuzlar her soruya yanıt verememekte; gri zonlarda karar vermekte klinik tecrübe ön plana çıkmaktadır.

Bu yazıda, günlük klinik uygulamada hastaların takibi sırasında ortaya çıkan problemler, sık sorulan sorular, gözden kaçan noktalar, tartışmalı konular, yeni ilaçlar, ve gri zonda kalan durumlarda tedavi yaklaşımları mevcut literatür bilgilerine dayanarak uzman görüşü şeklinde ele alınmaktadır.

2.0 Kalp yetersizliğinde tedavi hedefleri nedir? – Yüksel Çavuşoğlu

Kronik kalp yetersizliğinde temel tedavi hedefleri mortalite ve rehospitalizasyonun azaltılması, semptom ve bulguların düzeltilmesi, fonksiyonel kapasitenin artırılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (3, 4). Kalp yetersizliği ile ilgili büyük çalışmaların birçoğunda tüm nedenli mortalite, KY'ye bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite ve ani ölümler birincil ve ikincil mortalite sonuçları olarak hedef alınmıştır. Benzer şekilde, sözkonusu büyük çaplı çalışmalarda KY nedenli rehospitalizasyona ek olarak kardiyovasküler hospitalizasyon ve tüm nedenlere bağlı hospitalizasyonlar incelenmiştir. Semptom kontrolü, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi birçok çalışmada ikincil sonuçlar hedefi olarak irdelenmiş olsa da bu olguların izlemlerinde temel tedavi hedefleri arasında gösterilmektedir. Bu temel hedeflere ilave olarak hastalık progresyonunun yavaşlatılması, durdurulması veya geri döndürülmesi, konjesyonun kontrol altında tutulması, natriüretik peptid düzeylerinin düşürülmesi, peak oksijen tüketiminin artırılması, 6 dakika yürüme mesafesinde artış sağlanması, sol ventrikül sistolik ve diyastolik volümlerinde azalma sağlanması, acil servis ve hastane başvurularının azaltılması, klinik takipte ulaşılması gereken hedefler arasında yer almaktadır (Tablo 1).

3.0 Genel öneriler – Mehdi Zoghi

3.1 Tuz kısıtlaması gerekli mi? Gerekliyse, ne kadar?

Kalp yetersizliğinde tuz kısıtlamasının yararlı olduğuna ilişkin randomize kontrollü çalışmalardan gelen güçlü kanıtlar yoktur. Tuz kısıtlamasının gerekli olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi (5) hiçbir yararının olmadığını gösteren verilerde mevcuttur. Tam tuzsuz diyetin KY'de nörohormonal aktivasyona neden olduğu ileri sürülmektedir. Normal tuzlu diyetin zararlı olduğu gösterilmemiştir. Ancak, genel olarak aşırı sodyumun (Na^+) vücutta sıvı

retansiyonuna neden olarak hastane yatışlarını arttırdığı kabul edilmektedir.

Altı randomize çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz raporunda sistolik KY hastalarında çok düşük Na^+ diyetinin (1.8 gr/gün) tüm nedenlere bağlı mortalite (RR 1.95, 1.66'ya karşı 2.29) ve hastane yatışlarının (RR 2.10, 1.67'e karşı 2.64) oranını artırdığı bildirilmiştir. Bu yöndeki çalışmalar daha çok sistolik KY hastalarını kapsamakla birlikte sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş, tamamı hipertansif-KY olgularında DASH diyetinin diyastolik fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisinin olduğunu rapor eden gözlemsel çalışmalar da bulunmaktadır (6).

Akut dekompanse KY hastalarında sıvı (maksimum 800 mL/gün) ve Na^+ (maksimum 800 mg/gün) kısıtlamasının kilo kaybı ve klinik tablo üzerinde bir etkisinin olmadığını gösteren veriler bulunmaktadır (7). Akut KY çeşitli nörohormonal ve çeşitli tetikleyici faktörlerin rol oynadığı bir sendromdur ve tuz kısıtlaması akut KY'de tüm gruplarda genellenmemelidir.

Kalp yetersizliğinde diyetteki Na^+ oranının etkisi doğrusal bir çizgiden ziyade U şeklinde (aşırı tüketim ve aşırı kısıtlanma zararlı) olmaktadır (8). Düşük tuz diyeti, günlük Na^+ tüketimini 2-3 gram (1-2 silme çay kaşığı tuz) ile sınırlandırmaktadır. KY kılavuzları KY hastasının normal popülasyondan daha az tuz tüketmesini önermektedir (Tablo 2). Günlük önerilen Na^+ tüketimi KY'nin tipi (sistolik veya diyastolik), eşlik eden hastalıklar, NYHA fonksiyonel sınıf

Tablo 1. Kalp yetersizliğinde tedavi hedefleri

Temel hedefler
Semptom ve bulguların kontrolü
Mortalitenin azaltılması
Rehospitalizasyonun azaltılması
Fonksiyonel kapasitenin artırılması
Yaşam kalitesinin düzeltilmesi
Klinik hedefler
Hastalık progresyonun yavaşlatılması, durdurulması veya geri döndürülmesi
Konjesyonun kontrol altında tutulması
Natriüretik peptid düzeylerinin düşürülmesi
Peak oksijen tüketiminin artırılması
6 dakika yürüme mesafesinde artış sağlanması
Sistolik/diyastolik ventrikül volümlerinde azalma sağlanması

Tablo 2. Kılavuzların günlük sodyum kısıtlaması önerileri

2013 ACCF/AHA	<3 gr/gün
HFSA 2010	2 gr/gün
AHA Genel	<1.4 gr/gün
Canadian Cardiovascular Society KY 2012	Önerisi yok
ESC-HFA 2016	<6 gr/gün
ACCF – American College of Cardiology Foundation; AHA – American Heart Association; ESC – European Society of Cardiology; HFSA – Heart Failure Society of America; KY – kalp yetersizliği; HFA – Heart Failure Association	

ve hastalığın ciddiyetine göre değişmektedir (3). Konjesyonu bulunan olgularda tuz kısıtlaması kuvvetle önerilmektedir.

Amerikan Kalp Cemiyeti günlük Na^+ alımını, etiolojide sıklıkla hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalığın rol aldığı asemptomatik evre A ve B grubundaki KY hastaları için 1.5 gr/gün, semptomatik olan evre C ve D gruplarındakiler içinse <3 gr/gün olarak sınırlandırmıştır (4).

3.2 Günlük kilo takibi: Nasıl yapılmalı?

Kalp yetersizliği hastalarında kuru vücut ağırlığının sağlanması ve korunması tedavideki temel kurallardandır. Sıvı yüklenmesine bağlı kilo artışı özellikle semptomların giderek kötüleşmesi ve hospitalizasyon sıklığı açısından önem taşımaktadır. Kilo artışının hospitalizasyon riskini yaklaşık 2.77 kat arttırdığı bildirilmektedir. Bu nedenle, KY tedavi sürecinde günlük kilo takibi (sabah tuvalete gittikten sonra, aynı saatte ve aynı tartı ile) mutlaka yapılmalı ve 3 gün içerisinde 2 kg'dan fazla kilo alan hastanın diüretik dozu arttırılmalı ve/veya doktoruna mutlaka başvurulması gerektiği vurgulanmalıdır. İyi eğitilmiş ve tedavisine hakim olgular günlük kilo takibine göre diüretik miktarını arttırıp azaltarak kuru vücut ağırlığının devamlılığını sağlayabilir. Günlük kilo takibi yapan KY hastalarında yıllık hastane yatışlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (9–11).

3.3 Sıvı kısıtlaması yapılmalı mı?

Kalp yetersizliğinde rutin olarak tüm hastalarda sıvı kısıtlamasının klinik yararına ilişkin kanıta dayalı veri yoktur. Evre D olgular ile özellikle hiponatremisi, refrakter konjesyonu veya diüretik direnci olanlar dışında sıvı kısıtlaması önerilmemektedir. Sıvı kısıtlaması düşünülen olgularda genelde günlük sıvı alımı 1.5L/gün ile sınırlandırılır. Ancak, hipervolemik hiponatremisi olan olgularda günlük sıvı alımı 0.5-1L/gün'e kadar sınırlandırılabilir. Hastanın vücut ağırlığına göre (vücut ağırlığı <85 kg olanlarda 30 ml/kg, >85 kg olanlarda ise 35 ml/kg) sıvı kısıtlamasının susuzluk hissi gelişimini önleyebildiği bildirilmektedir (3, 4).

3.4 Düzenli egzersiz programı: Nasıl olmalı?

Optimal medikal tedavi ile birlikte haftada en az 5 gün 30 dakika yapılan düzenli egzersiz programları KY'ye bağlı semptom ve sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir. HF-ACTION çalışmasında, haftada 5 gün olmak üzere aerobik egzersiz yapanlarda tüm nedenlere bağlı mortalite veya hastane yatış oranının %11, kardiyovasküler ölüm veya KY'ye bağlı hastaneye yatış sıklığında ise %15 oranında azalma sağlandığı bildirilmiştir. Klinik olarak stabil olan hastalarda uygulanan kardiyak rehabilitasyon programları; NYHA fonksiyonel kapasite, egzersiz süresi ve yaşam kalitesi yanı sıra mortaliteyi de iyileştirmektedir (4, 12). *Güncellenen 2016 Avrupa Kalp Yetersizliği Kılavuzu, düzenli aerobik egzersiz programlarını gerek semptom/yaşam kalitesinin düzeltilmesi gerekse re-hospitalizasyonun azaltılması nedeniyle, multidisipliner bakım programları çerçevesindeki girişimleri ise re-hospitalizasyon ve mortaliteyi azaltılmasına bağlı olarak sınıf IA kanıt düzeyi ile önermiştir (13). NYHA I-III ve egzersiz için kontrendikasyonu*

olmayanlarda 3 farklı egzersiz yöntemi (1-Aerobik dayanıklılık, 2-Direnç, ağırlık ve 3-Solunumsal) tanımlanmış iken egzersiz kapasitesinin belirlenmesi için pik VO_2 ölçümüne vurgu yapılmıştır. Egzersizin yoğunluğu belirlenirken hastanın yaşı (65 yaş altı veya üstü) ve yaşam tarzı (aktif veya sedanter yaşam) göz önünde bulundurularak pik VO_2 yüzdesinin %40–50'sinden başlayıp %70–80'e ulaşmasının hedeflenmesi önerilmektedir. Kardiyopulmoner egzersiz testinin uygulama olanağı olmadığı durumlarda 6 dakikalık yürüme testi bir alternatif olarak ancak değerlendirilmelidir (14). Egzersiz programları HFpEF hastalarında da yaşam kalitesini, egzersiz süresini, pik VO_2 değerini ve ekokardiyografik olarak ölçülen diyastolik parametreleri iyileştirmektedir. Dolayısıyla kalp yetersizliğinde SVEF ne olursa olsun düzenli egzersiz önerilmektedir (13).

4.0 Kanıta dayalı ilaç tedavisi – Sanem Nalbantgil, Yüksel Çavuşoğlu

4.1 Temel ilaçlar ve tedavi algoritması nasıl olmalı?

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) tedavisinde kullanılan ve etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlar anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ)/Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler (BB), mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), ivabradin, diüretikler, isosorbid dinitrat-hidralazin (ISDN-H) kombinasyonu ve digoksin (Tablo 3). *Anjiyotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü olan (ARNI) LCZ696'nın, ACEİ ile karşılaştırıldığında belirgin mortalite ve rehospitalizasyon yararı sağladığına ilişkin güçlü kanıtlar nedeniyle 2016 ESC kılavuzu ve 2016 ACC/AHA KY güncellemesinde KY rutin tedavisinde yerini almıştır (13, 15).*

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve BB'ler, etyolojiye bakılmaksızın sistolik KY'de mortalite ve morbiditeyi azalttıkları kesin olarak kanıtlanmış ilaçlardır. ARB'ler, ACEİ'lerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda ACEİ alternatifi olarak önerilir. ACEİ ve BB tedavisine eklenen MRA, NYHA II-IV KY olgularında mortalite ve hospitalizasyonu daha da azaltmaktadır. Mortaliteyi azalttıklarına ilişkin kanıt olmasa da diüretikler, sistemik

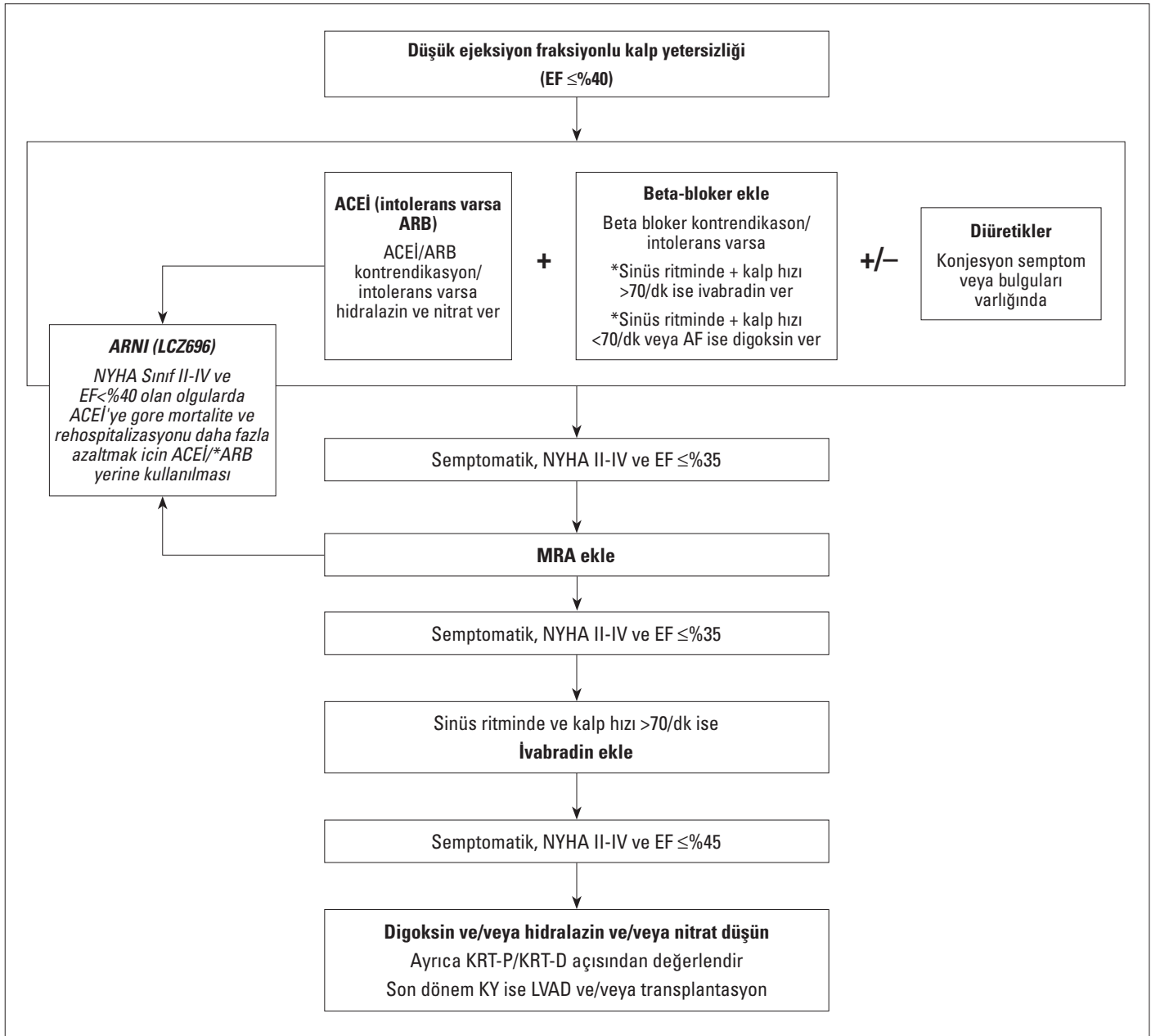
Tablo 3. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde temel ilaçlar

ACEİ* (ARB)**
Beta blokerler*
Mineralokortikoid reseptör antagonistleri*
Anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörleri*
İvabradin*
İsosorbid dinitrat+hidralazin*
Diüretikler
Digoksin
*Randomize klinik çalışmalarda mortaliteyi azalttıkları kanıtlanmıştır
**ACEİ ilk tercihtir. ARB'ler, ACEİ intoleransı durumunda önerilir
ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB – anjiyotensin reseptör blokerleri

ve pulmoner konjesyonu olan semptomatik olguların tedavisinde kullanılan temel ajanlardandır. Optimal ACEİ ve BB tedavisi ile semptomları kontrol altına alınamayan olgularda tedaviye MRA eklenmesi önerilir. *Yeni ESC KY kılavuzu kanıta dayalı 3'lü tedavi (ACEİ, beta bloker ve MRA) uygulanmasına rağmen semptomatik olan olgularda, ARNI'nin düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır (13). ACC/AHA KY güncellemesi ise renin anjiyotensin sisteminin inhibisyonu için beta bloker ve MRA ile birlikte, ACEİ veya ARB veya ARNI'nin kullanılabileceğini dile getirmekte ve ARNI öncesinde net bir MRA kullanım şartı ortaya koymamaktadır (16).* Benzer şekilde 3'lü tedaviye rağmen semptomları devam eden

ve kalp hızı ≥ 70 vuru/dk olan sinüs ritmindeki olgularda tedaviye ivabradin eklenmesinin kardiyovasküler mortalite ve özellikle rehospitalizasyonu azalttığı gösterilmiştir. Halen semptomatik olan olgularda İSDN-H kombinasyonunun tedaviye eklenmesinin özellikle siyahi ırkta yarar sağladığı bilinmektedir. Mortaliteyi etkilemediği gösterilen digoksin, semptomatik olgularda hastaneye yatışları azaltmak, semptomları düzeltmek ve yaşam kalitesini arttırmak amacıyla özellikle atriyal fibrilasyonu (AF) olan olgular başta olmak üzere KY tedavisinde kullanılmaktadır (Şekil 1).

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'de mortaliteyi azalttıkları kanıtlanan ACEİ/ARB, BB'ler, MRA'lar ve ARNI kılavuzlar ta-



Şekil 1. Kronik kalp yetersizliğinde tedavi algoritması

ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; AF – atriyal fibrilasyon; ARBs – anjiyotensin reseptör blokerleri; ARNIs – anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü; D – defibrilatör; EF – ejeksiyon fraksiyonu; KRT – kardiyak resenkronizasyon tedavisi; LVAD – sol karıncık destek aygıtı; MRAs – mineralokortikoid reseptör antagonistleri; NYHA – New York Heart Association; P – pacemaker
*ACEİ kullanılan hastalarda geçiş yapılırken 36 saat ara verilmelidir

rafından sınıf I endikasyon düzeyinde önerilmektedir (3, 4, 15, 16). Söz konusu tedavilerin mortaliteye ek olarak semptomları ve yaşam kalitesini düzelttiği, hastaneye yeniden yatışları azalttığı, sol ventrikül sistolik disfonksiyon progresyonunu geciktirdiği, önlediği veya geri döndürdüğü gösterilmiştir. ACEİ/ARB'ye intolerans veya kontrendikasyon durumunda İSDN-H alternatif tedavi olarak önerilmektedir. Beta bloker intolerans veya kontrendikasyon durumunda ise ivabradin veya digoksin BB yerine kullanılabilir. Bu durumda, kalp hızı yüksek ve sinüste olan olgularda ivabradin; kalp hızı normal ve atriyum fibrilasyonu olanlarda digoksin tercihi mantıklı gibi görünmektedir.

4.2 Mortalite riskini azaltmakta hangi ilaçlar etkilidir?

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olan olgularda ACEİ veya ARB, BB ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) sağ kalıma etkisi kanıtlanmış ilaç gruplarıdır. ACEİ'ler hem ölüm hem de hospitalizasyon riskini azaltmaktadır. Bu ilaç grubunun etkisi koroner arter hastalığı olan ve ya olmayan hafif, orta ve ciddi KY olan olguların tümünü kapsamaktadır. ARB'ler içinde kandesartan, valsartan ve losartan'ın kardiyovasküler ölüm veya hospitalizasyonu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Ancak, tek başına tüm nedenli mortalite üzerine etkinlikleri gösterilememiştir (3, 4).

Beta bloker grubu ilaçlar içinde bisoprolol, karvedilol, uzun etkili metoprolol suksinat, tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite, KY'ye bağlı mortalite ve ani ölümler üzerine etkinliği gösterilmiş ilaçlardır. Koroner arter hastalığı olan veya olmayan, diabetes mellitus (DM) olan veya olmayan, kadın ve erkek olgularda klinik yararları izlenmektedir. Nebivolol'un yaşlı popülasyonda (>70 yaş) tüm nedenlere bağlı ölümleri ve hospitalizasyonu azalttığı gösterilmiştir. Ancak, tek başına mortaliteye etkisi gösterilememiştir (16).

Mortalite üzerine etkili üçüncü ilaç grubu MRA'lardır. RALES çalışmasında (17) spironolakton tüm nedenlere bağlı ölüm, ani kardiyak ölüm ve hospitalizasyonu azaltmıştır. Eplerenon'un hem post-MI KY (18) hem de NYHA II-IV DEF-KY olgularında (19) tüm nedenli mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

İvabradin, sinüs düğümünde bulunan If kanallarını inhibe ederek kalp hızında azalma sağlayan yeni bir ilaçtır. NYHA II-IV KY olan, EF <%35, istirahat kalp hızı >70 vuru/dk ve sinüs ritminde bulunan olgularda, BB, ACEİ, MRA, diüretik tedaviye ek olarak verildiğinde kardiyovasküler ölüm veya KY hospitalizasyon ile tek başına KY ölümleri ve tek başına KY hospitalizasyonu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.

Hidralazin + isosorbid dinitrat kombinasyonunun, diüretik, digoksin, ACEİ (ARB), BB ve spironolakton almakta olan NYHA III-IV ve EF ≤%45 olan Afrika kökenli olgularda mortalite ve hospitalizasyonu azalttıkları gösterilmiştir. Sol ventrikül EF ≤%45 olan ve ACEİ/ARB tolere edemeyen olgularda ölüm riskini azaltmak için hidralazin+nitrat kombinasyonu Amerikan kılavuzunda sınıf IIa ve Avrupa kılavuzunda sınıf IIb düzeyinde endikasyonla önerilmektedir (4, 13). Amerikan kılavuzu optimal medikal tedaviye rağmen fonksiyonel sınıfı NYHA III-IV olan semptomatik Afrika

Tablo 4. Kalp yetersizliği'nde ilaç grupları ve mortalite/morbidite üzerine etkinlikleri

İlaç grubu	Düşük EF KY mortalite / morbidite etkinliği
ACEİ	+ (CONSENSUS, SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE)
ARB	+ (CHARM Alternative, Val-HEFT)
Beta bloker	+ (US Carvedilol, CIBIS II, MERIT HF, COPERNICUS, CAPRICORN)
MRA	+ (RALES, EMPHASIS HF)
İvabradin	+ (SHIFT)
ARNİ	+ (PARADIGM-HF)
Digoksin	± Hospitalizasyon (DIG)
Hidralazin + İSDN	+ (V-HeFT I, V-HeFT II, A-HeFT)
Diüretik	?

ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB – anjiyotensin reseptör blokerleri; EF-KY – ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; MRA – mineralokortikoid reseptör antagonistleri; İSDN – isosorbid dinitrat

kökenli Amerikalı'larda mortaliteyi azaltmak için bu kombinasyonu sınıf I öneri olarak vurgulamaktadır (4). Mortaliteye etki eden ilaçlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Yakın zamanda sonuçlanan PARADIGM-HF çalışmasında, yeni bir molekül olan sakubitrit (neprilisin inhibitörü) ve valsartan (ARB)'den oluşan anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü (ARNİ) LCZ696, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında enalapril tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Sol ventrikül EF ≤%40 olup NYHA II-IV olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara 2x200 mg sakubitrit/valsartan veya enalapril 2x10 mg uygulanmıştır. Sakubitrit/valsartan'ın mortaliteye olan olumlu etkisi nedeni ile çalışma planlanan tarihten önce sonlandırılmıştır. Enalapril ile karşılaştırıldığında sakubitrit/valsartan ile primer son nokta olan kardiyovasküler (KV) mortalite veya KY hospitalizasyon %20, tek başına KV mortalite %20, tek başına KY hospitalizasyon %21 ve tüm nedenlere bağlı mortalite %16 oranında anlamlı azaldığı gösterilmiştir. En sık izlenen yan etki ise hipotansiyon olmuştur (20).

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (KEF-KY) KY olgularında ise günümüze kadar herhangi bir ilaç grubunun sağ kalıma anlamlı etkisi gösterilememiştir.

4.3 Atriyal fibrilasyonda beta bloker tedavinin mortaliteye etkisi var mı?

Hem Avrupa hem kuzey Amerika kılavuzları, DEF-KY olgularında BB tedaviyi sınıf I öneri olarak önermektedir. Bu grup ilaçlar hem mortalite hem de morbiditeyi azaltmaktadır. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda BB tedavinin mortaliteye faydasını değerlendiren spesifik klinik çalışmalar yoktur. Kılavuzlardan sonra literatürde yayınlanan meta analizler mevcuttur. 8500 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde BB tedavinin sinüs ritminde olan hastaların aksine AF'si olan hastalarda sağ kalıma etkisinin olmadığı, hospitalizasyon sıklığı üzerine etkisinin ise daha az olduğu bildirilmiştir (21). Yeni yayınlanan ve 18000'den fazla hastanın dahil edildiği bir meta analizde de AF'li KY hastalarında

BB tedavinin tüm nedenlere bağlı ölüm üzerine etkisi gösterilememiştir (22). Konuyla ilgili randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, randomize prospektif verilerle konu aydınlatılana kadar AF olsun olmasın tüm DEF-KY hastalarına BB tedavi vermeye devam edilmelidir.

4.4 Semptom, yaşam kalitesi ve rehospitalizasyon üzerine etkili ilaçlar hangileridir?

ACEİ/ARB, BB ve MRA'ların sağ kalıma olumlu etkilerinin yanında semptom, yaşam kalitesi ve hospotalizasyon üzerine olumlu etkileri majör klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Hidralazin ve nitrat kombinasyonunun özellikle ACEİ/ARB alamayan olgularda etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu durum Afrika-Amerikalı olan olgularda daha belirgindir; diğer Amerikan popülasyonunda mevcut ACEİ/ARB tedavisine H-ISDN eklenmesinin sonuçları açık değildir (23, 24).

Semptom ve yaşam kalitesine etki eden bir diğer ilaç grubu da diüretiklerdir. Konjesyon ve sıvı retansiyonu olan her hasta diüretik tedavi almalıdır. Digoksinin mortalite üzerine etkinliği olmasa da semptom ve rehospitalizasyon üzerine etkili bir ajan olduğu bilinmektedir. DIG çalışmasında, sinüs ritminde olan semptomatik hastalarda hospotalizasyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir (25).

İvabradin EF <%35 olup sinüs ritminde ve kalp atım hızı >70/dk olan DEF-KY hastalarında tek başına kardiyovasküler ölüm ve tek başına tüm nedenlere bağlı ölüm üzerine etkili bulunmazken kardiyovasküler ölüm veya KY hospotalizasyon ile tekrarlayan hospotalizasyon sıklığını azalttığı ortaya konmuştur (26).

4.5 NYHA, EF, kan basıncı ve kalp hızına göre ilaç seçimi nasıl olmalı?

Avrupa ve Amerika kılavuzlarına göre sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile beraber NYHA I – IV olgular da ACEİ/ARB ve BB'ler, NYHA II – IV olgularda MRA'lar, NYHA II – IV olup optimal tedaviye rağmen semptomatik olan sinüs ritminde ve kalp hızı >70 atım/dk olan olgularda ivabradin, NYHA III – IV olup optimal tedaviye rağmen semptomatik olan Afrika kökenli Amerikalı has-

talarda hidralazin+nitrat kombinasyonu, NYHA II – IV olup volüm yükü olan hastalarda diüretikler ve NYHA II – IV olup optimal tedaviye rağmen semptomatik olan olgularda digoksin kullanılmalıdır (Tablo 5) (3, 4).

Ejeksiyon fraksiyonu göre ilaç seçimi her iki kılavuzda da benzerdir. Sol ventrikül EF ≤%40 olan her hastada ACEİ/ARB ve BB tedavi başlanmalıdır. EF ≤%35 olan hastalarda MRA'lar planlanabilir. Beta bloker tedaviye rağmen kalp atım hızı yüksek olup EF ≤%35 olan sinüs ritmindeki hastalarda Avrupa kılavuzu ivabradin tedavisinin eklenebileceğini belirtirken Kuzey Amerika kılavuzu bu ilaca yer vermemiştir. EF ≤%45 ve optimal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda digoksin ve ya hidralazin+nitrat kombinasyonunun eklenmesi düşünülebilir (3, 4).

Kalp hızına ACEİ/ARB etki etmezken BB tedavinin kullanılması ve doz ayarlaması önem kazanır. Kalp atım hızı <60/dk ise BB tedavi başlanması konusunda dikkatli olunmalıdır. Beta bloker kullananlarda kalp hızı <50 atım/dk olduğunda ilaç kesilmeli ya da dozu yarıya indirilmelidir. Optimal BB dozuna rağmen kalp atım hızı >70 vuru/dk olan hastalarda kalp hızını 70 vuru/dk altına indirmek için ivabradin eklenmesi düşünülmelidir (3). Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda hız kontrolü için BB ve gerekiyorsa digoksin verilmelidir (3, 4).

Kan basıncı 80 mm Hg altında olan olgularda ACEİ/ARB, BB, hidralazin-nitrat kombinasyonu grubu ilaçlar verilmemelidir. İvabradinin kan basıncı üzerine bir etkisi yoktur. MRA'lar genelde KY'de kullanıldıkları antifibrotik dozlarda nadiren kan basıncı azalmasına neden olurlar. Kan basıncına göre bu ilaçların dozu ayarlanırken kan basıncı ölçüm değerine ilave hastanın semptomatolojisinin de dikkate alınması gerekir.

4.6 Semptomlarla birlikte EF düzelse ilaçlar kesilebilir mi?

Semptomlarla beraber EF düzelen KY olgularında ilaç tedavisinin yönetimine dair elde yeterli veri yoktur. Akut miyokardit ve peripartum kardiyomiyopati olgularında ventrikül fonksiyonları düzeldikten sonra ilaç kesimine ait sınırlı veri mevcuttur. Kronik KY olan hastalarda ACEİ ve BB tedavinin kesilmesinin kardiyak

Tablo 5. NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre ilaç tedavisi

	Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu			
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACEİ	+	+	+	+
ARB	+	+	+	+
BB	+	+	+	+
MRA	–	+	+	+
ARNI (LCZ696)	–	+	+	+
İvabradin	–	+	+	+
Digoksin	–	+	+	+
Diüretik	–	–	+	+
Hidralazin+nitrat	–	–	+	+

ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB – anjiyotensin reseptör blokerleri; BB – beta blokerler; MRA – mineralokortikoid reseptör antagonisteri; NYHA – New York Heart Association

fonksiyonlar, semptom ve sonlanım noktaları üzerine olumsuz etkileri bildirilmektedir (27). Semptomları ve EF'si düzelen seçilmiş olgularda BB ve ACEİ tedavisinin tek tek, doz tedricen azaltılarak ve kardiyak fonksiyonlar yakın takip edilerek kesilmesi mantıklı bir yaklaşım olabilir.

4.7 Doz titrasyon intervali ve süresi her ilaç ve hasta için aynı mı?

Genel olarak kılavuzlarda ACEİ, ARB, BB ve MRA doz titrasyonunun 2-4 hafta da bir doz 2 katına çıkacak şekilde yapılması ve 1/8 dozunda başlanması önerilmektedir (3, 4). Ancak, bu genel öneri her hasta ve ilaç için mutlak uyulması gereken kural olarak görülmemelidir. Klinik çalışmalarda genelde stabil olgularda ACEİ/ARB'lerin hedef doza veya tolere edilebilen doza çıkılma süresi ortalama 4 hafta, BB'lerde ortalama 6 hafta ve MRA'da 4-6 haftadır. Beta blokerlerle uptitrasyonda biraz daha yavaş davranmak, ACEİ/ARB ile kan basıncı ve renal fonksiyonlara göre biraz daha hızlı davranmak mümkündür. MRA'ların uptitrasyonunda 3-7 günde bir kontrol edilen kreatinin ve potasyum (K⁺) düzeylerine göre daha hızlı uptitrasyon yapılabilir. Kan basıncı normal veya hafif yüksek ve renal fonksiyonları, K⁺ düzeyi normal olgularda hedef dozun 1/4'ü düzeyinde de başlamak uygun olabilir. Klinik olarak stabil, asemptomatik, NYHA I-II olgularda daha hızlı uptitrasyon düşünülebilir. İstenmeyen etkilerin görülmesi durumunda bir veya iki önceki doza dönmek ve sonrasında daha uzun süreçte tekrar uptitrasyon yapmak denenebilir.

Digoksin dozunun ayarlanmasında yaş, kilo ve böbrek fonksiyonlarına göre başlanacak doz hakkında karar verilmelidir. Digoksinde yükleme dozu önerilmemektedir. Mümkünse plasma digoksin düzeyi ölçümleriyle ideal doz ayarlaması yapılmalıdır. Hidralazin ve/veya nitrat kombinasyonu çok düşük dozda başlanır ve kan basıncı yanıtına göre uptitrasyon yapılır. Yapılan çalışmalarda, hidralazin ve/veya nitrat dozunun artırılması hekime bırakılmış, yan etkiler ortadan kalktıkça ve tansiyon kontrolü ile dozun artırılması gerçekleştirilmiştir (28).

İvabradinin günde 2 kez 5 mg olarak başlanması ve klinik çalışmasındaki protokole göre 15 gün sonraki kalp atım hızı ve ilacın yan etkilerine göre 2x7.5 mg'a yükseltilmesi önerilir (29).

4.8 Mortalite yararı için hedef dozlara ulaşmak şart mı?

Tedavide temel kural ACEİ/ARB, BB ve MRA tedavilerini en düşük dozda başlamak ve çalışmalarda yararın gösterildiği hedef doza çıkmaktır. İkinci temel kural, hedef doza çıkılmasını

tolere edemeyen olgularda maksimal tolere edilebilen dozlara kadar çıkmaktır. Bir başka önemli kural bu ilaçları hiç kullanmamakansa düşük dozlarda da olsa kullanmaktır. Karvedilolün 6.25 mg/gün ve bisoprololün 1.25-3.75 mg/gün dozundan itibaren mortalite yararının ortaya çıktığını destekleyen alt grup analizleri vardır. ACEİ/ARB tedavisine başladıktan sonra hedef doza ulaşmadan BB tedavinin eklenmesi mortalite ve morbidite açısından önemlidir (30). Avusturya'da yapılan bir çalışmada düşük ejeksiyon fraksiyonu olan KY olgularında kılavuzlar doğrultusunda tedavinin düzenlenmesinin tüm nedenlere bağlı ölümü azalttığı ortaya konmuştur (30). Çalışma grubu incelendiğinde hastaların %90.5 ACEİ/ARB, %87.8'i BB ve %42.7'si MRA tedavisi almakta olup hedef dozda ilaç kullanan hasta sayısı %50'nin altındadır. İzlem sonunda kılavuzlar doğrultusunda tedavinin düzenlenmesi ile hedef dozlara ulaşamamış hastaların büyük bir bölümü hedef dozlardan %50'sinden fazlasını alabilmişlerdir. Bu durumda bile tedavinin olumlu etkileri ortaya konmuştur. Tekrarlayan hospitalizasyon, iskemik kardiyomiopati, renal bozukluk, ileri yaşlı olgularda hedef dozlara ulaşmak daha az mümkün olmuştur. Yüksek natriüretik peptid düzeyleri olan ve hipertansif olgularda hedef dozlara daha kolay ulaşılmıştır. İspanya'da yapılan diğer bir çalışmada ise KY olgularında ACEİ tedavi %16.2, ARB %23.3, BB %13.2, MRA %23.5 olguda hedef dozlara ulaşılmıştır (31). CRT uygulaması sonrasında hedef dozlara ulaşılmasa da daha yüksek doz nörohumoral blokerlerin kullanılması sağ kalımı olumlu etkilemiştir (32).

Mortalite ve morbiditeye olan etkinin daha az olabileceği düşünülse de düşük dozlarda da olsa temel ilaçların kullanımının olumlu etkileri olacağı beklenmelidir (4).

5.0 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/ Anjiyotensin reseptör blokeri – Mehmet Eren

5.1 Tedavide hangi ACEİ/ARB'ler seçilmeli?

Her ne kadar ACEİ'lerin KY'de sınıf etkinliği olduğu kabul edilse de tüm ACEİ'lerin randomize-kontrollü çalışmalarla desteklenmiş etkinlik ve güvenlik dozları hakkında bilgi yoktur. Bu yüzden, KY çalışmalarında etkinliği kanıtlanmış ACEİ'lerin kullanılması önerilir (Tablo 6).

Semptomatik düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna sahip, kalp yetersizlikli ACEİ alamayan hastalara anjiyotensin

Tablo 6. Randomize kontrollü çalışmalarla kalp yetersizlikli hastalarda etkinliği ispatlanmış olan ACEİ ve dozları

ACEİ	Hasta özelliği	Çalışma	Başlangıç dozu (mg)	Hedef dozu (mg)
Kaptopril	AMİ	SAVE (33)	3x6.25	3x50
Enalapril	KKY	CONSENSUS (34), SOLVD (35)	2x2.5	2x10-20
Lisinopril	KKY	ATLAS (36)	1x2.5-5	1x30-35
Ramipril	AMİ	AIRE (37)	1x2.5	2x5/1x10
Trandolapril	AMİ	TRACE (38)	1x1	1x4

ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AMİ – akut miyokard infarktüsü; KKY – kronik kalp yetersizliği

reseptör blokleri (ARB) eklendiğinde morbiditenin azaldığı hem kandesartan (39, 40) ve hem de valsartan (41) ile gösterilmiştir. Kandesartanın mortaliteyi azalttığı büyük bir hasta serisinde gösterilmesine rağmen (39, 40) valsartanın mortalite etkinliği Val-HeFT çalışmasının (41) küçük bir alt grubunda gösterilmiştir (Tablo 7). Kalp yetersizliğinde ARB'lerin direkt ACEİ ile karşılaştırıldığı tek çalışma olan ELITE-II'de losartan mortalite ve morbidite üzerine kaptopril kadar etkili değildi (42). Bu çalışmada losartan dozunun düşük olduğu için kaptoprilden kötü çıktığı yorumları yapıldı. Gerçekten de HEAAL çalışmasında (43) 150 mg losartan, 50 mg losartana göre primer sonlanım açısından daha etkili bulundu (44). Ancak, günümüz pratiğinde 150 mg losartanın ACEİ veya plasebo ile karşılaştırmalı çalışması yoktur. Bu nedenle, kılavuzlarda bu durumun dikkate alınarak losartanın kullanılabileceği önerilmektedir.

5.2 Miyokard enfarktüsü geçirilmiş olması ACEİ/ARB seçimini etkiler mi?

Akut miyokard enfarktüsü (AMİ) sonrası ilk hafta içinde başlanan ACEİ'nin klinik sonuçlara faydası ile ilgili sınıf etkinliği olup olmadığı bilinmemektedir. Bu hastalarda çalışmalarda etkinliği ispatlanmış ACEİ'lerin kullanılması kanıta dayalı medikasyon

açısından mantıklıdır (Tablo 8).

Miyokard enfarktüsü (Mİ) sonrası KY gelişen hastalarda yapılan ve ARB kullanılan iki çalışmadan biri olan OPTIMAAL'de (45) losartanın kaptoprile göre mortaliteye etkisi düşükken, VALIANT'ta (44) valsartan kaptopril kadar etkili bulundu. VALIANT çalışmasındaki valsartan kolu diğer çalışmaların plasebo kolu ile karşılaştırıldığında total mortalitede ACEİ'ninkine benzer bir sonuç elde edilmektedir. Böylece Mİ sonrası valsartan ACEİ'ye iyi bir alternatiftir (44, 46).

5.3 ACEİ/ARB kontrendikasyonunda alternatif tedaviler nedir?

Tablo 9'da ACEİ ve ARB kullanımının kontrendike olduğu durumlar verilmektedir. ACEİ'nin yan etkileri ya anjiyotensinin baskılanmasına ya da kinin artışına bağlıdır (Tablo 10). Kinin artışına bağlı durumlarda ARB'ler ACEİ'nin iyi bir alternatifi olabilir (39, 41). Anjiyotensinin baskılanmasına bağlı durumlarda ve gebelikte (47) ARB'ler de verilemez. Bu durumda, hidralazin-nitrat kombinasyonu kullanılabilir (28, 47-49). Ciddi olmayan aort stenozunda ACEİ, ARB ve hidralazin-nitrat kombinasyonu kullanılabilir (50). Hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyonu günde üç defa 37,5/20 mg başlanarak 70/40 mg hedef doza ulaşılır. Ciddi aort

Tablo 7. Randomize kontrollü çalışmalarla kalp yetersizlikli hastalarda etkinliği ispatlanmış olan ARB ve dozları

ARB	Hasta özelliği	Çalışma	Başlangıç dozu (mg)	Hedef dozu (mg)
Kandesartan	KKY	CHARM (39, 40)	1x4-8	1x32
Valsartan	KKY	Val-HeFT (41)	2x40	2x160
Valsartan	AMİ	VALIANT (44)	2x20	2x160

AMİ – akut miyokard enfarktüsü; ARB – anjiyotensin reseptör blokleri; KKY – kronik kalp yetersizliği

Tablo 8. Miyokard enfarktüsü sonrası semptomlu veya semptomsuz düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda yapılan randomize ACEİ veya ARB çalışmaları

Sınıf	Çalışma	Karşılaştırma	Primer sonuçlara etki
ACEİ	SAVE (33)	Kaptopril-Plasebo	%19 azalma
ACEİ	TRACE (38)	Trandolapril-Plasebo	%22 azalma
ACEİ	AIRE (37)	Ramipril-Plasebo	%27 azalma
ARB	OPTIMAAL (45)	Losartan-Kaptopril	Kaptopril daha iyi
ARB	VALIANT (44)	Valsartan-Kaptopril	Kaptopril valsartan benzer

ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB – anjiyotensin reseptör blokleri

Tablo 9. ACEİ ve ARB kullanımı için kontrendikasyonlar

ACEİ için kontrendikasyonlar	ARB için kontrendikasyonlar
Bilateral renal arter stenozu	Bilateral renal arter stenozu
Gebelik	Gebelik
Serum kreatinin >2.5 mg/dl	Serum kreatinin >2.5 mg/dl
Serum K ⁺ >5 mEq/L	Serum K ⁺ >5 mEq/L
Ciddi aort darlığı	Ciddi aort darlığı
Anjiyoödem öyküsü	

ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB – anjiyotensin reseptör blokleri; K⁺ - potasyum

Tablo 10. ACEİ'nin başlıca yan etkileri

Anjiyotensinin baskılanmasına bağlı yan etkiler	Kinin artışına bağlı yan etkiler
1. Hipotansiyon	1. Öksürük
2. Renal fonksiyonların kötüleşmesi	2. Anjiyoödem
3. Hiperkalemi	

stenozu varlığında ciddi hipotansiyon ve senkop gelişebileceğinden bu ajanların hiçbiri verilmez. Kalp yetersizliği veya semptomuz sol ventrikül disfonksiyonlu aort stenozunda öncelikli olarak perkütan veya cerrahi kapak replasmanı veya balon valvuloplasti uygulanır ve takiben ACEİ/ARB verilir. Aksi durumlarda hiçbir vazodilatör kullanılamaz.

6.0 Beta blokerler – Mehmet Eren

6.1 Tedavide önerilen 4 beta blokerden hangisi daha iyi?

Kalp yetersizliği tedavisinde yapılan çalışmalarla dört adet BB (metoprolol süksinat, bisoprolol, karvedilol ve nebivolol) önerilmektedir. KY'de kullanılan BB'leri birbiri ile karşılaştıran randomize çalışmalar olmadığından birinin diğerine üstünlüğünden söz edilemez. Ancak, BB'lerin farmakolojik özellikleri (Tablo 11) ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara (Tablo 12) bakılarak bazı durumlarda tercih edilebilecek en iyi BB'den sözedilebilir.

Kardiyoselektivite: İlacın esas olarak beta-1 reseptörleri bloke ettiğini gösterir. Tüm BB'lerin yüksek dozlarda beta-2 reseptörleri de bloke ettiği unutulmamalıdır. Bisoprolol, metoprolol, ve nebivolol beta-2 reseptörler üzerinde daha az etkilidirler. Bisoprolol kardiyoselektivitesi en yüksek ajandır. Kardiyoselektif BB'ler kronik bronşitte, DM ve periferik damar hastalığında selektif olmayanlara tercih edilirler. Bronkospazmlı hastalarda mümkünse verilmemeli, ancak çok gerekli ise düşük dozda çok dikkatli olarak kullanılmalıdır.

Yağda çözünürlük: Lipid çözünürlüğü olmayan hidrofilik karakterdeki BB'lerin (atenolol, nadolol ve sotalol gibi) beyine geçişleri az olduğu için kabus görme, depresyon, yorgunluk ve impotans gibi santral sinir sistemi ile ilgili yan etkilerine daha az rastlanılır. Ancak, lipid çözünürlüğü fazla olan karvedilol ve metoprolol gibi ajanların hipotalamusta oluşan sempatik deşarjı daha iyi bloke ederek kardiyak ölümleri engellemede daha etkili olduğu düşünülmektedir (51). Lipofilik karakterde olan BB'ler karaciğerde metabolize olurken hidrofilik olanlar

Tablo 11. Kalp yetersizliğinde önerilen beta blokerlerin çalışmalarından elde edilen faydalı klinik sonuçlar

Etki	Çalışmalar	Beta bloker
Total mortalitede azalma	MERIT-HF (54, 55), CIBIS-II (56), COPERNICUS (57)	Metoprolol CR/XL, bisoprolol, karvedilol
Kardiyovasküler mortalitede azalma	MERIT-HF, CIBIS-II, COPERNICUS,	Metoprolol CR/XL, bisoprolol, karvedilol
Kardiyovasküler mortalitede veya kalp yetersizliğinden yatışlarda azalma	MDC (55), CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS, US Carvedilol (59), SENIORS (60)	Metoprolol tartrate, Metoprolol CR/XL, bisoprolol, karvedilol, nebivolol
Kalp yetersizliği semptomlarında azalma	CIBIS-II, MERIT-HF, US Carvedilol	Metoprolol CR/XL, bisoprolol, karvedilol

Tablo 12. Kalp yetersizliğinde kullanılan beta blokerlerin farmakolojik özellikleri ve kullanılan dozları

Özellik	Metoprolol	Bisoprolol	Karvedilol	Nebivolol
B1-blokaj	++++	++++	++++	++++
B2-blokaj	++	++	+++	+
A1-blokaj	0	0	++++	0
İSA	0	0	0	0
Lipid çözünürlük	++	++	+++	+++
Hepatik atılım	++++	++	++++	++
Yarı ömrü	2-6 saat	9-12 saat	6 saat	10 saat ^a
Periferik vazodilatasyon	0	0	+	+ (Nitrik oksit ile)
Anti-oksidan	0	0	+	0
Başlangıç dozu (mg)	1x12.5-25	1x1.25	2x3.125	1x1.25
Hedef dozu (mg)	1x200	1x10	2x25-50	1x10

^aNebivololün metabolitlerinin yarı ömrü 24 saattir.
İSA – İntrinsik semptomimetik aktivite

renal yoldan atılırlar. Lipofilik özelliği en fazla olan BB karvediloldür.

Hepatik metabolizma: Lipofilik olan BB'ler karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğradıkları için aynı doz ilaç alan hastalar arasında farklı kan konsantrasyonları oluşabilir ve karaciğer kan akımını azaltan ilaçların (simetidin gibi) kullanımında veya karaciğer hastalıklarında (siroz gibi) ilacın yıkımı azalır. Böyle durumlarda, özellikle karvedilol ve metoprololün dozunun ayarlanması gerekebilir.

Oksidatif strese etki: Katekolamin artışının bir diğer toksik etkisi serbest radikallerin oluşumu ve oksidatif stres nedeniyle oluşan hasardır (52). Kalp yetersizliğinde dolaşımdaki serbest radikaller hastalığın ilerlemesine katkıda bulunurlar ve muhtemelen apoptoza yol açarlar. Karvedilol'un antioksidan özelliği bilinmektedir (53).

Böylelikle ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) karvedilol hariç diğer BB'ler tercih edilmelidir. COMET çalışmasında karvedilol metoprolol tartarata göre klinik sonuçlarda daha iyi düzelleme sağladığı için metoprolol tartarat yerine karvedilol kullanılmalıdır (61). SENIORS çalışması yaşlı hastalarda nebivololün etkinliğini araştırdığı için, 70 yaş üzeri popülasyonda tercih edilebilecek bir BB'dir (60). CIBIS-III çalışmasında tek başlanıp sonra kombine edilen BB (bisoprolol) ve ACEİ (enalapril) tedavilerinden hangisinin önce başlatılması gerektiği sorusu araştırılmış ve sonuçlarda bir fark bulunamamıştır (62). ACEİ'nin sonra ilave edilmesi düşünülüyorsa, bisoprolol bu durumda tercih edilecek bir BB'dir. Bir meta analizde iskemik kökenli KY hastalarında metoprolol süksinat karvedilole üstünken, iskemik olmayanlarda da karvedilol üstün bulunmuştur (63).

6.2 Halsizlik ve çabuk yorulmanın beta blokerden mi, KY'den mi kaynakladığı nasıl anlaşılabilir?

Kalp yetersizliği, ME veya hipertansiyonu olan hastalarda BB kullanımının yan etkilerini inceleyen bir meta-analizde, BB'ye bağlı halsizlik ve çabuk yorulma %1.8 oranında ve bir yıl boyunca BB ile tedavi edilen her 57 hastanın 1'inde görülmüştür (64). Bu yan etkiler son kuşak BB'lerle daha az gözlenmektedir (64). Beta blokere bağlı halsizliğin ve çabuk yorulmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Beta bloker tedavisi altında olan kalp yetersizlikli hastalarda halsizlik veya çabuk yorulma gelişmesi; hastalığın kendisinden ya da BB tedavisinin etkisinden kaynaklanabilir. Bu durumda yapılması gereken BB dozunun yarıya indirilmesidir. Eğer semptomlarda düzelleme olursa sebep BB'dir ve BB tedavisi hastanın tolere ettiği dozda devam edilir. Düzelleme yoksa hastalığa bağlıdır ve yetersizlik tedavisinin optimize edilmesi gerekir.

6.3 İmpotans durumunda beta bloker tedavi nasıl yönetilmeli?

Normal cinsel fonksiyon psikolojik, hormonal, vasküler ve nörolojik faktörlerin birbiri ile etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Ereksiyon ise vasküler bir fenomendir ve nitrik oksit (NO) bu vasküler olayda önemli bir rol oynar (65). Nitrik oksit-cGMP yolağının etki-

lenmesi sonucu gelişen yetersiz vasküler düz kas relaksasyonu; erektil disfonksiyona (ED) giden ortak son yoldur (66).

Kalp yetersizlikli hastaların dörtte üçünde libido ve erektil fonksiyonun etkilendiği bildirilmiştir (67). Kalp yetersizlikli hastalarda ED'ye yol açabilecek nedenler ve mekanizmaları Tablo 13'de özetlenmiştir (68). Beta blokerle tedavi edilen hastalarda ED eskiden inanıldığı gibi yüksek olmayıp %0.5 oranındadır (64). Beta blokerlerin ED yapıcı etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, alfa-1 reseptör aracılığı ile gerçekleşen korporal düz kas kontraksiyonunu potansiyelize etmesi bu duruma yol açabilir. Karvedilol ve nebivolol bu yönden avantaja sahiptir.

Erektil disfonksiyonu olan kalp yetersizlikli hastaların tedavisinde ilk adım; KY tedavisinin optimize edilmesidir. Eğer mümkünse, cinsel fonksiyonu bozan ilaçlar ya kesilmeli ya da değiştirilmelidir. Kalp yetersizliği ilaçlarından digoksin ve tiazid diüretikleri kesilmeli, BB olarak karvedilol veya nebivolol tercih edilmelidir. Aldosteron antagonisti olarak daha selektif ve daha az androjenik etkisi olan eplerenon spirolaktona tercih edilir. Bu tedbirlerden sonra şikayetler devam ediyorsa, ED'nin esas tedavisi olan fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (sildenafil, vardenafil ve tadalafil) verilmelidir. Bu ilaçlar başlatılmadan önce hasta cinsel ilişki sırasında yaşayabileceği riskler açısından hafif, orta ve yüksek riskli olarak ele alınmalıdır. Düşük riskli grup hastaların çoğu NYHA-I kapasiteye sahiptirler ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri rahatlıkla verebilir. Yüksek riskli hastalar ise NYHA III-IV veya dekompanse olgulardır ve cinsel ilişki bu grupta yasaklanır. Hasta stabilize olduktan sonra ED tedavisi açısından tekrar değerlendirilir. Orta risk grubundaki hastalar (NYHA-II veya asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonlular) ek stres testleri ile değerlendirilmelidir.

Sildenafilin hafif-orta kalp yetersizlikli hastalarda 25-100 mg dozlarda iyi tolere edildiği ve ED'yi de düzelttiği gösterilmiştir (69). Vardenafilin ve tadalafilin böyle bir güvenlik-etkinliği gösterilmemesine rağmen, vardenafil sorunun çözümünde kullanılabilir. Ancak, tadalafil uzun yarılanma süresinden dolayı bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Sonuç olarak, kalp yetersizlikli hastalarda ED'nin tedavisi için sildenafil 25-50 mg dozlarda başlanarak 100 mg'a kadar artırılmalıdır. Bu ilaçlar nitratların hipotansif etkilerini artırdıkları için nitrat ve benzeri NO sağlayıcıları (nitroprusside, molsidomin) ile birlikte kullanımları kontrendikedir.

6.4 Beta bloker kontrendikasyonunda alternatif tedaviler nedir?

Beta bloker kullanımının kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlar Tablo 14'de verilmektedir.

Beta blokerlere intoleransı ya da kontrendikasyonu olan bir KY hastasına, alternatif olarak ivabradin veya digoksin verilebilir. Hastada AF varsa, ventrikül hızını yavaşlatmak için sadece digoksin kullanılabilir. Şayet hasta sinüs ritminde ise öncelikli olarak ivabradin ve ikinci alternatif olarak digoksin verilir (Tablo 15) (3).

Tablo 13. Kalp yetersizlikli hastalarda erektil disfonksiyonun sebepleri

Erektil disfonksiyona yol açan sebepler	Mekanizmaları
Psikolojik	
Depresyon	Azalmış libido
Performans anksiyetesi	Artmış sempatik tonus
Anti-psikotik ilaçlar	Selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi
Korku	
Ateroskleroz	Azalmış penil arter akımı Endotelyal disfonksiyon
Bozulmuş kardiyovasküler egzersiz toleransı	Yetersiz kalp hızı cevabı Yetersiz atım hacmi
Bozulmuş damar tonus cevapları	Bozulmuş endotelden bağımsız vazodilatasyon Endotelyal disfonksiyon Artmış endotelin-1 Artmış noradrenalin Azalmış prostasiklin
Kalp yetersizliği ilaçları	
Beta blokerler (bazıları)	Bilinmiyor
Digoksin	Korporal düz kas sodyum pompa inhibisyonu
Spironolakton	Androjen baskılanması
Diüretikler	Bilinmiyor

Tablo 14. Beta bloker kullanımının kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlar

Kontrendikasyonlar	Kullanımda istenmeyen durumlar
Astım	Hipotansiyon
Sinüs bradikardisi (<50 atım/dk)	Bradikardi
Hasta sinüs sendromu	Sıvı birikimi
İkinci ve üçüncü derece AV blok	KY'de kötüleşme
Bronkospazm	
Ciddi kladikasyon	
Dekompanse KY-akut dönemde	

7.0 Mineralokortikoid reseptör antagonistleri – Mehmet Eren

7.1 MRA'nın antifibrotik ve diüretik dozları nedir?

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri ilaç olarak hem anti-fibrotik etkiye ve hem de diüretik etkiye sahiptirler. Diüretik amaçlı olarak daha çok spironolakton kullanılır. Spironolaktonun RALES çalışmasında kullanılan dozları olan 25-50 mg daha çok antifibrotik etkiye sahip olup diüretik etkisi minimaldir (70). Spironolaktonun diüretik etkisi ise 100 mg/gün üzerindeki dozlarda gözlenir (71).

Kalp yetersizliğinde kalp debisinde azalma ve karaciğer sirozunda splanik vazodilatasyon sonucu arteriyel sistemde kan volümünün azalmasına ve sonuçta renin anjiyotensin aldosteron

sistemi (RAAS), sempatik sinir sistemi ve arginin vazopresinin uyarılması ile vücutta su ve tuz artışına yol açar. Her ikisinde de hiperaldosteronizm vardır. Böylelikle siroz hastalarında var olan asitin tedavisi için ilk planda yüksek doz (2x200 mg/gün) spironolakton kullanılır. Kalp yetersizliğinde ise var olan konjestiyon için ön planda loop diüretikleri kullanılır. Ancak loop diüretikleri, hiperaldosteronizmde daha da artışa yol açarlar. Hiperaldosteronizm de miyokardiyal ve vasküler fibrosis için bir risk faktörü olarak bilinir. Siroza benzer bir şekilde KY'de de spironolaktonun yüksek dozlarının faydalı olması beklenir. Az sayıda hasta içeren bir KY çalışmasında günde 2x200 mg spironolakton tedavisi ile bariz Na⁺ atılımındaki artışın yanı sıra önemsiz miktarda K⁺ artışı gözlenmiştir. Ancak, diüretik dozlarındaki spironolaktonun KY'de antifibrotik etkileri ve klinik sonuçlara yansımaları hakkında çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7.2 MRA doz yönetiminde nelere dikkat etmeli?

Kalp yetersizlikli hastada MRA ile yapılan tedavinin riski hiperkalemi gelişmesidir (17, 19). MRA kullanan kalp yetersizlikli hastalarda ciddi hiperkalemi riski yaklaşık %2-3'dür (17, 19). Bu risk, renal yetersizlikli hastalarda daha fazladır. Hiperkalemi riskinden dolayı MRA için gerek hasta seçiminde ve gerekse tedavinin takibinde titiz davranılmalıdır. Bu durumda hastanın renal fonksiyonları ve serum K⁺ seviyesi yol göstericidir. Ciddi hiperkalemi riskini azaltmak için yapılması gerekenler Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 15. ESC 2012.-2016* kalp yetersizliği kılavuzuna göre sinüs ritimli kalp yetersizliği hastasında beta bloker yerine kullanılan ilaçlar (3)**

İlaç	Endikasyon	Öneri ve kanıt düzeyi
İvabradin*	ACEİ (ARB) ve MRA (ARB) tedavisi almakta olan ve beta bloker intoleransı bulunan, SVEF \leq %35, sinüs ritminde, HR \geq 70/dk olan olgularda hospitalizasyonu ve kardiyovasküler ölümü azaltmak için düşünülebilir	IIa-C
Digoksin**	ACEİ (ARB)+MRA (ARB) almakta olan ve beta bloker intoleransı bulunan, SVEF \leq %45 ve sinüs ritminde olan olgularda hastane yatışlarını azaltmak amacıyla	IIb-B

ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB – anjiyotensin reseptör blokeri; MRA – mineralokortikoid reseptör antagonisti

Tablo 16. Kalp yetersizlikli hastada aldosteron antagonistlerinin kullanımına ait öneriler (3)

Durum	Yapılması gereken
Serum K ⁺ >5 mEq/L Serum kreatinin >2.5 mg/dL (221 mmol/L) tGFR <30 mL/dk/1.73 m ²	Aldosteron antagonisti kullanımı kontrendikedir
ACEİ+ARB kullananlarda Potasyum tutucu diüretik ile beraber Potasyum suplementi ile beraber	Aldosteron antagonisti kullanımı kontrendikedir
Düşük dozda başlanıp, 4-8 haftada hedef doza çıkılmalı	<u>Başlangıç dozu:</u> Spironolaktan 1x25 mg/gün Eplerenon 1x25 mg/gün Yaşlı veya tGFR=30-49 mL/dk/1.73 m ² olanlarda gün aşırı 25 mg <u>Hedef doz:</u> Spironolaktan 1x25-50 mg/gün Eplerenon 1x50 mg/gün
İlacı başladıktan sonraki takip süreleri	1, 4, 8, 12. haftalarda 6, 9, 12. aylarda Sonrasında her 4 ayda bir
Takipte bakılması gerekenler	Serum K ⁺ , Na ⁺ ve kreatinin tGFR
Takipte; serum K ⁺ = 5.5-5.9 mEq/L Serum kreatinin = 2.5-3.5 mg/dL (221-310 mmol/L) tGFR <30 mL/dk/1.73 m ²	50 mg kullanıyorsa 25 mg'a 25 mg kullanıyorsa gün aşırı 25 mg'a Gün aşırı 25 mg kullanıyorsa ilaç kesilir
Takipte; Serum K ⁺ >6 mEq/L Serum kreatinin >3.5 mg/dL (310 mmol/L) tGFR <20 mL/dk/1.73 m ²	İlacı kesilir ve K ⁺ düşürücü tedaviyi başlanır

ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB – anjiyotensin reseptör blokeri; tGFR – tahmini glomerüler filtrasyon hızı; K⁺ – potasyum; Na⁺ – sodyum

7.3 MRA gūnaşırı doz uygulaması yapılabilir mi?

RALES çalışması protokolüne göre spironolaktan 25 mg kullanılırken potasyumda yükselme olursa, yarı doz yerine gün aşırı 25 mg verilmiştir (17). EMPHASIS-HF çalışmasında da eplerenon tGFR değeri 30-49 mL/dk/1.73 m² olanlarda günlük 25 mg yerine gün aşırı 25 mg başlanıp 4 hafta sonra günlük 25 mg'a çıkılmıştır (72). Aynı çalışmada günlük 25 mg eplerenon alınırken böbrek fonksiyonları bozulan veya K⁺ seviyesi artan hastalarda da gün aşırı uygulamaya geçilmiştir.

Bu iki çalışmanın bulgularına dayanarak klinik pratikte kalp yetersizlikli hiperpotasemi gelişmiş (serum K⁺=5.5-5.9 mmol/L)

veya gelişme riski olanlarda (yaşlı veya tGFR=30-49 mL/dk/1.73 m²) MRA'lar gün aşırı düşük dozda kullanılabiliriz.

7.4 MRA kontrendikasyonunda alternatif tedaviler nedir?

Tablo 17'de MRA kullanımında kontrendikasyonlar ve dikkat edilmesi gereken durumlar verilmiştir. Eplerenon spesifik MRA olduğu için spironolaktanun anti-androjenik yan etkilerinde (jinekomasti gibi) tercih edilir. Her ikisinin de kullanılmadığı durumlarda mineralokortikoid blokaj için verilebilecek bir ajan yoktur. Kalp yetersizliği tedavisinde ise MRA almayan hastada ACEİ+BB'ye rağmen hasta semptomatikse ARB

Tablo 17. Mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanımında kontrendikasyonlar ve dikkat edilmesi gereken durumlar

Kontrendikasyonlar	Dikkat edilmesi gereken durumlar
Hiperkalemi (başlangıç Serum K ⁺ >5 mEq/L)	Porfiriya (sadece spironolakton için)
Anüri	Gebelik ve laktasyon
Akut veya ciddi renal yetersizlik (serum kreatinin >2.5 mg/dL-221 mmol/L veya tGFR <30 mL/dk/1.73 m ²)	Child Pugh A veya B hepatik yetersizlik (elektrolitler yakın gözlenmeli)
Addison hastalığı	Orta-ciddi renal yetersizlik (serum kreatinin >1.8 mg/dL-150 mmol/L veya tGFR=30-49 mL/dk/1.73 m ²)
Hiponatremi (Na ⁺ <135 mmol/L)	Diyabetik mikroalbuminüri
Aldosteron antagonistlerine aşırı duyarlılık	
Potasyum tutucu diüretikle beraber kullanım	Yaşlı hastalar (K ⁺ düzeyi yakın gözlenmeli)
Potasyum suplementi ile beraber	Bazı ilaç veya gıdaların alımında
ACEİ+ARB kombinasyonu ile beraber	
Epleronun kuvvetli sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (ketokonazol, itraconazol, nefazodon, troleanomisin, klarithromisin, ritonavir ve nelfinavir) ile kullanımı	
Ciddi hepatik yetersizlik (Childs Pugh-C)	
ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB – anjiyotensin reseptör blokeri; tGFR – tahmini glomerüler filtrasyon hızı; K ⁺ – potasyum; Na ⁺ – sodyum	

eklenebilir (40, 73).

ACEİ alan KY hastalarına ARB eklendiğinde esas olarak morbidite olmak üzere mortalite ve morbidite birleşik sonuçlarında düzelme olduğu gözlenmiştir. Val-Heft çalışmasında ACEİ alan hastalara eklenen valsartan, morbiditeyi düzeltirken mortalite üzerine etkisi gözlenmedi (73). CHARM-ilave çalışmasında hem mortalite ve hem de morbidite ACEİ alan hastalara kandesartan eklenmesi ile azalmakta idi (40). Bu çalışmalarda ACEİ alan hastalara ARB eklenmesi daha fazla yan etki (baş dönmesi, hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve hiperkalemi) gözlenmesine yol açtı. ACEİ'ne ARB eklenecekse, hastalar yan etkiler açısından yakın olarak gözlenmelidir.

ACEİ+BB+ARB üçlü kombinasyonu için çelişkili bulgular vardır. Val-HeFT çalışmasında bu üçlü kombinasyonda yer alan valsartan mortalite ve morbiditeyi artırırken (73), Mİ sonrası hastaları içeren VALIANT çalışmasında böyle bir negatiflik gözlenmedi (44). CHARM-ilave çalışmasında ise kandesartanla yapılan bu üçlü kombinasyon mortalite ve morbiditeyi beraberce ele alan sonuçlarda azalmaya yol açmıştır (40).

8.0 Anjiyotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörleri (ARNİ) – Yüksel Çavuşoğlu

8.1 ARNİ, ACEİ'lerine ne kadar üstün?

ARNİ (LCZ696), bir neprilisin inhibitörü olan sakubitril ile bir ARB olan valsartandan oluşan bileşiktir. Neprilisin, natriüretik peptidleri yıkan bir enzimdir. Bu enzim bloke edildiğinde natriüretik peptidler (ANP, CNP, BNP) yıkılmaz ve kan düzeyleri artar. Natriüretik peptidler başlıca vazodilatasyon ve diürez/natriüze neden olarak KY'de yararlı etkilerini ortaya koyarlar. Sakubitril neprilisini inhibe ederek natriüretik peptid düzeylerinin artmasına neden olur. Diğer taraftan Valsartan, bilinen RAAS blokajı ile

KY'de ki yararlı etkilerini ortaya koyar. Böylece ARNİ (LCZ696) bir taraftan kötüye işleyen mekanizmaları bloke ederken, diğer taraftan yararlı mekanizmaları aktive ederek etkili olur. Tek başına ACEİ veya ARB ise sadece bilinen kötüye işleyen mekanizmaları bloke eder.

Neprilisin sadece natriüretik peptidlerin yıkımından sorumlu değildir. Aynı zamanda anjiyotensin (AT) II, bradikinin, substance-p, adrenomedullin gibi vazoaaktif peptidlerin yıkımında da rol oynar. Böylece tek başına neprilisin inhibisyonunda AT-II düzeyleri yükselir. Bu nedenle sakubitril ile neprilisin inhibisyonunda artan AT-II'nin zararlı etkilerinden korunmak için mutlaka RAAS blokeri ile beraber kullanılması gerekir. Neprilisin inhibitörü ile ACEİ beraber kullanıldığında (ACEİ'nin inhibisyonuna bağlı bradikinin yıkımının azalması nedeniyle), bradikinin düzeylerinin çok daha fazla artmasına bağlı olarak anjiyoödem gelişme riskinin çok arttığı bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, neprilisin inhibitörü ve enalapriliden oluşan omapatrilat ile anjiyoödem riskinin arttığı gösterilmiş ve bu ilacın klinik kullanımından vazgeçilmiştir.

PARADIGM HF çalışmasında, ARNİ'nin KY'de etkinlik ve güvenilirliği bir ACEİ olan enalapril ile karşılaştırılarak test edilmiştir. Çalışmaya, NYHA II-IV, EF <40, beta bloker ve ACEİ/ARB kullanan yaklaşık 8500 olgu dahil edilmişti. 6 haftalık run-in periyodundan sonra olgular ARNİ (2x200 mg/gün) veya Enalapril (2x10 mg/gün) kollarına randomize edildi. Ortalama 27 aylık takip süresi sonunda ARNİ'nin enalapril ile belirgin üstünlüğü nedeniyle çalışma erken sonlandırıldı. Çalışmanın sonuçları, ARNİ (LCZ696)'nin, enapril ile göre kardiyovasküler mortalite (KV) veya KY hospitalizasyonu %20 (p<0.001), tek başına KV mortaliteyi %20 (p<0.001), tek başına KY hospitalizasyonu %21 (p<0.001) ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %16 (p<0.001) azalttığını gösterdi.

Daha sonra yapılan analizler, ARNI ile enalapril'e göre NYHA sınıfında daha fazla düzelme ve daha az kötüleşme olduğunu ($p<0.0015$), takipte ilave oral veya intravenöz tedaviye daha az ihtiyaç duyulduğunu (HR: 0.84, $p<0.0029$), KY nedeniyle acil servise başvuran hasta sayısı (HR: 0.66, $p<0.001$) ve acil servis başvuru sayısının (HR: 0.70, $p<0.017$) daha az olduğunu, tekrarlayan yatışlarda dikkate alındığında hastaneye yatış sayısının daha düşük olduğunu (HR: 0.77, $p<0.0004$), yoğun bakıma yatış gereksiniminin daha az olduğunu (HR: 0.87, $p<0.019$), yoğun bakımda kalış süresi (HR: 0.82, $p<0.005$) ve intravenöz inotropik tedavi ihtiyacının (HR: 0.69, $p<0.001$) daha az olduğunu, herhangi bir nedenle hospitalizasyon oranının daha düşük olduğunu (HR: 0.84, $p<0.001$) gösterdi. Ayrıca ARNI'nin ani ölümleri %20 (HR: 0.80, $p<0.008$) ve KY'de kötüleşme (progresyon) nedeniyle olan ölümleri %21 (HR: 0.79, $p<0.034$) azalttığını ortaya koydu.

8.2 Hangi hastaya verilmeli? Hangi hastaya verilmemeli?

ESC 2016 KY kılavuzu ile ACC/AHA 2016 kılavuz güncellemesinde ARNI ile ilgili Sınıf IB önerisi hakkında ortak görüş söz konusu olsa da hasta seçimi açısından farklılıklar bulunmaktadır. ESC KY kılavuzu ARNI başlanması için EF'nin $\leq 35\%$ ve NYHA II-IV olmasını isterken (13) ACC/AHA kılavuzu DEF-KY (EF $< 40\%$) ve NYHA II-III koşulunu getirmektedir (15). ESC kılavuzu ARNI başlanabilmesi için BNP ≥ 150 pg/mL veya NT-proBNP ≥ 600 pg/mL olmasını veya hasta 1 yıl içinde hospitalize edilmiş ise BNP ≥ 100 pg/mL veya NT-proBNP ≥ 400 pg/mL olması şartını aramaktadır (13). ACC/AHA kılavuzunda natriüretik peptid şartı yoktur. ESC kılavuzunda ARNI öncesi enalapril 2x10 mg kullanımına eşdeğer bir ACEİ veya ARB kullanım şartı aranırken, ACC/AHA kılavuzunda ACEİ veya ARB'yi tolere edebilen olgularda kullanılabileceği önerilmekte, bir ACEİ/ARB doz kullanım şartı aranmamaktadır. ARNI ile ilgili kılavuzlar arasında ayrıntılarda bazı farklılıklar söz konusu olsa da genel olarak her 2 kılavuz da PARADIGM HF kriterlerine vurgu yapmaktadır. Dolayısıyla hasta seçiminde PARADIGM HF hasta seçim kriterlerini dikkate almak gerekmektedir.

PARADIGM HF (17) hasta seçim kriterleri dikkate alındığında genel olarak kronik stabil KY bulunan, NYHA II-IV, EF $< 40\%$ (daha sonra EF kriteri $\leq 35\%$ olarak revize edilmiştir), ACEİ (ARB) ve beta bloker tedavi almakta olan olguların ARNI için potansiyel aday olgular olduğu söylenebilir. Olguların daha önce (en az 4 haftadır) ACEİ (ARB) kullanıyor olması gerekmektedir. Ayrıca BNP ≥ 150 pg/mL veya NT-proBNP ≥ 600 pg/mL olması veya hasta 1 yıl içinde hospitalize edilmiş ise BNP ≥ 100 pg/mL veya NT-proBNP ≥ 400 pg/mL olması PARADIGM HF dahil etme kriterleri arasında bulunmaktadır. Anjiyoödem riski nedeniyle ARNI başlamadan en az 36 saat önce ACEİ'nin kesilmiş olması gerekmektedir.

ARNI'nin, ACEİ kesildikten en az 36 saat sonra günde 2 kez 100 mg dozda başlanması ve 2-4 hafta sonra kan basıncına göre günde iki kez 200 mg doza çıkılması önerilmektedir. ACEİ veya ARB'yi düşük dozlarında kullanmakta olan veya kan basıncı sınırda olgularda günde 2 kez 50 mg dozda başlanarak 2-4 haftada bir doz artırımına gidilebilir.

ARNI için potansiyel aday olgulardan, sistolik kan basıncı < 95 mm Hg, GFR < 30 mL/dl/1.73 m², potasyum > 5.4 mmol/L bulunanlara ARNI verilmemelidir. Bugün için akut dekompanse KY ve akut koroner sendrom sonrası (post MI) KY gelişen olgularda ARNI'nin etkinlik ve güvenliği hakkında veri bulunmamaktadır.

8.3 ARNI başlanacak hastanın MRA kullanıyor olması şart mı?

ESC 2016 KY kılavuzu ACEİ (veya ARB), beta bloker ve MRA kullanımına rağmen halen semptomatik olan olgularda ACEİ yerine ARNI'nin başlanmasını önermektedir (13). ACC/AHA KY güncellemesi ise beta bloker ve MRA ile birlikte renin anjiyotensin sisteminin inhibisyonu için, ACEİ veya ARB veya ARNI'nin kullanılabileceğini söylemektedir (15). ACC/AHA KY kılavuz güncellemesi ARNI başlanması öncesinde MRA kullanımını şart koşmamaktadır. Ancak her 2 kılavuzda da ARNI başlanması öncesinde mutlaka ACEİ (veya ARB) kullanım şartı aranmaktadır.

PARADIGM HF (17) hasta seçim kriterlerinde, olguların çalışmaya dahil edilebilmesi için en az 4 haftadır stabil dozlarda ACEİ (ARB) ve beta bloker kullanım şartı bulunmakta idi. Ancak MRA kullanım şartı bulunmuyordu. Çalışmaya dahil edilme için bir şart olmasa da uygun olgularda MRA kullanımının düşünülmesi gerektiği de vurgulanmaktaydı. Nitekim çalışmaya alınan olguların yaklaşık %55'i MRA almaktaydı. Sonradan yapılan subgrup analizleri, çalışmada MRA alan ve almayan olguların benzer şekilde ARNI'den anlamlı klinik yarar gördüğünü ortaya koydu. Dolayısıyla ESC kılavuzunun, PARADIGM HF kriterlerinde şart olmasa da, öncesinde kanıta dayalı tüm ilaçların alınmasını sağlamak adına ARNI başlanmadan önce ACEİ (ARB), beta bloker ve MRA kullanım şartını aradığı söylenebilir.

Güncellemesi yapılan bu belge, her iki kılavuz önerilerini de kapsayan bir algoritma ile hem MRA kullanmayan ancak ACEİ (ARB) ve beta bloker kullanan olgularda hemde ACEİ (ARB), beta bloker ve MRA kullanmasına rağmen halen semptomatik olan olgularda ARNI kullanımını dikkate alan bir algoritmayı benimsemektedir (Şekil 1).

8.4 Post-MI kalp yetersizliğinde ARNI verilebilir mi?

Gerek ACEİ'lerin gerekse beta blokerlerin, post-MI semptomatik KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda etkinliklerine ilişkin büyük randomize çalışmaların sonuçlarına dayalı kanıtlar vardır ve bugün için bu grup olgularda kullanımları kuvvetle önerilmektedir. PARADIGM HF (17) çalışmasına stabil KY bulunan olgular dahil edilmiştir. Yeni akut koroner sendrom olguları (ilk 3 ay) çalışma dışı tutulmuştur. ARNI'nin post-MI olgularda etkinliğine ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle post-MI dönemde ACEİ yerine ARNI kullanım endikasyonu yoktur. Ancak PARADIGM HF çalışmasına alınan olguların %43'nün önceden geçirilmiş MI öyküsü bulunan olgular olduğu dikkate alındığında, post-MI erken dönemde olmasa da, uzun dönemde, KY kronik döneme girmiş semptomatik olgularda ACEİ yerine kullanılabileceği söylenebilir.

9.0 Diüretik tedavi – Dilek Yeşilbursa

9.1 Hangi hastada hangi diüretik nasıl uygulanmalı?

Beta-blokerler, ACEİ ve MRA'lardan farklı olarak, diüretiklerin mortalite ve morbiditeye etkileri araştırılmamıştır. Ancak, konjesyon belirti ve bulguları olan KY hastalarında ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın nefes darlığı ve ödemi rahatlamada kullanımları önerilmektedir (Sınıf I, Kanıt B) (3). Böbrek fonksiyonları ve serum elektrolitleri değerlendirildikten sonra diüretik tedavi düşük dozdan başlayıp klinik bulgu ve semptomlar gerile-yene kadar doz artırılarak uygulanır.

Hafif şiddetteki konjesyon durumunda tiyazid grubu diüretiklerin haftada iki veya üç kez kullanılması normal intravasküler volümün idamesinde yeterli olabilir. Ayrıca, antihipertansif etkilerinden dolayı hafif sıvı retansiyonu olan hipertansif kalp yetersizlikli hastalarda da tiyazidler tercih edilebilir. Ancak, konjesyonun fazla olduğu veya azalmış renal fonksiyonların tiyazidlerin etkisini azalttığı (GFR <30-40 mL/dk ise tiyazidler etkisizdir) durumlarda furosemid gibi bir loop diüretiğinin günlük kullanımı gerekir. Loop diüretikleri özellikle azalmış GFR durumunda diğer diüretiklere göre anlamlı olarak daha güçlü natriüretiktirler.

Belirgin konjesyon bulguları olmayan hastalarda günlük tek doz loop diüretiği genellikle yeterlidir. Daha ciddi konjesyonu olanlarda günde iki-üç doz gerekebilir. Loop diüretiğine ve tuz kısıtlamasına rağmen konjesyon bulguları devam eden hastalarda tiyazidler veya benzer etkiye sahip fakat renal tübül (ardışık nefron blokajı) üzerinde farklı yerlerde aktivite gösteren diüretikler etkili olabilir. Bu tedavi şemasını alan hastalarda serum K⁺ düzeyleri dikkatle izlenmeli, gerekirse K⁺ replasmanı yapılmalıdır. GFR yaşla birlikte azaldığı için yaşlılarda tiyazid grubu diüretiklerin kullanımı sınırlıdır. Yaşlı olgularda loop diüretikleri tiyazidlere tercih edilir.

Kılavuzlar hastaneye yatış gerektiren dekompanse KY durumunda intravenöz (İV) tedaviyi önermektedir (3). İV uygulama, oral uygulamaya göre daha hızlı etki gösterir. Ayrıca, intestinal ödem nedeniyle oral kullanımda görülen emilim sorunu İV kullanımda yaşanmaz. Pratik olarak İV dozun, hastanın kronik kullandığı dozun iki katı olacak şekilde verilmesi önerilir. Ancak, ideal tedavi dozu ve uygulama şekli (bolus veya sürekli infüzyon) net değildir. Ejeksiyon fraksiyonu düşük ve akut dekompanseasyon nedeni ile hospitalize edilen hastalarda yapılan bir çalışmada, furosemidin İV bolus veya devamlı infüzyonu ile düşük doz veya yüksek doz verilmesi karşılaştırılmıştır (74). Furosemidin aralıklı İV bolus uygulaması ile İV sürekli infüzyon uygulaması arasında bir farklılık saptanmamıştır. Semptomların düzelmesi ve konjesyon bulgularının gerilemesinde yüksek dozun daha üstün olduğu görülmüştür. Olgular hastaneden çıkarılmadan önce semptom ve konjesyon bulgularının tamamen kaybolmuş ve en az 48 saatte sabit oral diüretik tedavi rejimi alır hale gelmiş olması gerekir.

9.2 Hasta kendi diüretik dozunu kendisi yönetebilir mi? Nasıl?

Diüretik ihtiyacı hastanın diyeti, aktivite düzeyi, NYHA sını-

fı, KY'nin evresine göre değişkenlik gösterdiği için hastaların kendi diüretik dozlarını kendilerinin ayarlaması uygun bir yaklaşım olabilir.

Diüretiklerin kullanım amacı, olabilecek en düşük dozda övolemiyi (hastanın 'kuru ağırlığı') elde etmek ve sürdürmektir (3). Bu diüretik dozun ihtiyaca göre ayarlanması ile mümkün olur. Özellikle kuru vücut ağırlığına ulaşıldıktan sonra, hipotansiyon ve böbrek işlevlerinde bozulmaya yol açabileceği için, dehidrasyondan kaçınılmalıdır (3). Dehidrasyon, KEF-KY hastalarında kalp debisini azaltabilir; DEF-KY hastalarında ise ACEİ (veya ARB'ler) ve MRA gibi hastalığın seyrini değiştirebilecek diğer ilaçların kullanılmasına veya hedef dozlara ulaşılmasına sıklıkla gereksiz yere engel olur. Birçok hasta, konjesyon belirti ve bulguları ile günlük vücut ağırlıklarını izleyerek diüretik dozlarını kendileri ayarlamaları konusunda eğitilebilir. Nefes darlığı ve ödem artışı durumunda ya da 3 günde >2 kg kilo alımında kendi diüretik dozunu artırabileceği, bulgular gerilediğinde de tekrar dozu azaltabileceği öğretilir.

9.3 Konjesyonu düzelmiş olguda diüretik tedaviye devam edilmeli mi?

Konjesyon semptom ve bulguları olmayan kalp yetersizlikli hastalarda diüretiklerin tedavide yeri yoktur. Bu durumda kullanımları nörohumoral aktivasyonu artırarak zararlı olabilir. Konjesyona ait semptom ve bulguları olan hastalarda ise diüretiklerin mutlak kullanımları gerekir (4). Bu olgularda diüretik tedavi konjesyona ait bulgular düzelene kadar kesilmemelidir. Hasta övolemik hale geldikten sonra KY'nin ciddiyeti de dikkate alınarak diüretik tedavi tamamen kesilip klinik seyrin takip altına alınabilir. Klinik takipte yeniden konjesyon gelişmiyorsa olgu sadece temel tedavi (ACEİ, BB, MRA) ile takipte kalabilir. Ancak, klinik takipte semptom ve konjesyon bulguları tekrar ortaya çıkıyorsa hasta tekrar övolemik hale getirildikten sonra yeniden sıvı retansiyonu gelişmesini önleyecek dozlarda sürekli diüretik tedavisine devam etmelidir. Çünkü tekrarlayan konjesyona rağmen diüretik tedavisi kesilen hastalarda akut KY ataklarına bağlı sık hastane yatışları olmaktadır.

9.4 Diüretik tedavide kombinasyon: Hangi hasta? Hangi kombinasyon?

Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan diüretikler etki mekanizmalarına göre başlıca üç gruba ayrılır:

Loop diüretikleri, henle kulpunun çıkan kolunda Na-K-2Cl kanalını engelleyerek etki gösterir. Tiyazidler, distal tübülde NaCl geri emilimini engelleyerek etki gösterirler. Etki güçleri loop diüretiklerine göre daha azdır. Potasyum tutucu diüretikler zayıf diüretik etkilidirler. Potasyum tutucu diüretikler arasında amilorid ve triamteren distal tübül ve toplayıcı kanallarda Na⁺ emilimini engellerler. Aldosteron antagonistleri ise etkilerini aldosteron reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Kalp yetersizliğinde mortaliteyi azaltmaları nedeniyle özel bir yere sahiptir. Bu etkileri nörohormonal aktivasyon üzerindeki olumlu rolleri ile ilişkilidir, sağladıkları diürez diğer diüretiklere kıyasla oldukça azdır.

Her tip diüretik nefronun farklı bölgelerinde etki yapmaktadır. Kombinasyon tedavisinde; furosemid + tiyazid, furosemid + spiranolakton, tiyazid + spiranolakton veya furosemid + metolazon kombinasyonları uygulanmaktadır. Ancak ülkemizde metolazon bulunmamaktadır. İndapamid hariç diğer tiyazidlerin kombinasyon preparatları dışında tek başına preparatları mevcut değildir. Tiyazidler kombinasyon preparatları olarak mevcuttur.

Farklı diüretik ilaçların kombinasyonları refrakter ödemi olan hastalarda diüretik direncinin aşılmasında kullanılan bir yöntemdir (4). Tiyazid veya K^+ tutucu diüretiklerin loop diüretikleri ile kombinasyonu diüretik direncinde ardışık nefron blokajı yaparak etkili olur. Loop diüretikleri ve tiyazid kombinasyonu ile diüretik etki artarken hipokalemi, hiponatremi ve böbrek fonksiyonunun bozulması riskini artırdığından hastanın yakın takibi gerekir (3).

Loop diüretikleri ve tiyazidler K^+ düzeylerinde ciddi düşmelere ve bunun sonucu ölümcül aritmilere neden olabilirler. Bunu önlemek için hastalara K^+ tutucu diüretikler verilebilir. Bu ajanlar genellikle zayıf diüretik etkiye sahiptirler. Tek başlarına kullanıldıklarında konjesyon semptomlarını kontrol etmede genellikle yetersizdirler. ACEİ ve diüretik tedaviye rağmen semptomlar kontrol altına alınamıyorsa veya ACEİ tedavisine rağmen hipokalemi devam ediyorsa K^+ tutucu diüretiklerin tedaviye eklenmesi önerilir. Aldosteron antagonistleri diğer K^+ tutucu diüretiklere tercih edilmelidir.

9.5 Düşük doz kombinasyon yüksek doz tekli kullanıma avantaj sağlar mı?

Diüretikler su ve Na^+ retansiyonunu düzelteren en düşük dozda uygulanmalıdır. Bu doz genellikle her hasta için yavaş doz artımı yapılarak bulunur. Loop diüretikleri hızlı ve güçlü etkileri sebebiyle en sık tercih edilen ajandır. Yüksek dozda diüretik kullanımı aşırı diüreze yol açabilir. Bu durumda, intravasküler volümde azalmaya bağlı hipotansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir.

Diüretiklerin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu yaptığı bilinmektedir. Bu ajanlar sıvı ve Na^+ kaybına neden olarak kardiyak atım hacmini düşürmekte ve dolaşımdaki renin ve aldosteron miktarında artışa neden olabilmektedir.

Tiyazidler ve spironolakton sıklıkla loop diüretikleri ile kombin edilerek kullanılmaktadır. İhtiyaç durumunda, düşük dozlarda kombinasyon, yüksek dozda tekli kullanıma göre daha fazla etkili ve daha az yan etkiye neden olur.

Tiyazidler KY'de tek başına kullandıklarında yetersiz bir diüretik etki göstermelerine rağmen loop diüretikleri ile beraber verildiğinde idrar miktarında artış ve yakınmalarda belirgin azalmaya neden olurlar. Burada hem tiyazidlerin uzun yarılanma ömürleri sayesinde loop diüretikleri ile tedavide görülen post diüretik Na^+ retansiyonu önlenmekte hem de distal tübül hücrelerinde gelişen yapısal değişimin (hücresel hipertrofi ve hiperplazi) önüne geçilmektedir. Loop diüretiği veya tiyazidlerin neden olduğu hipokalemiiden kaçınmak için K^+ tutucu diüretikler kombinasyona dahil edilebilir. Ancak, KY hastalarının çoğu ACEİ veya ARB aldığından

doz titrasyonunun dikkatli yapılması ve K^+ düzeyinin yakın takip edilmesi önerilir.

9.6 Diüretik rezistansı durumunda ne yapmalı?

Standart diüretik tedavisine beklenen yanıtın alınamaması durumunda diüretik rezistansı olduğu düşünülür. Kalp yetersizliğinde hastaların %20-30'unda diüretik rezistansı gelişebilmektedir.

Diüretiklere yanıtın azalması ya da rezistans nedenleri arasında ilaçların gastrointestinal sistemde emiliminin azalması, artmış tuz kullanımı, böbrek perfüzyonunun bozulması (düşük debi), diüretiklerin böbrekten sekresyonunun azalması, NSAİ grubu ilaçların kullanımı, nörohormonal aktivitede artış, distal tübüllerde hipertrofi ve hiperplazi sayılabilir.

Diüretik tedaviye yanıtı azalan hastalarda; uygulanan diyet, kullanılan diüretiklerin kullanım şekli ve dozları ile kullanılan diğer ilaçlar gözden geçirilmelidir. Hastaların günlük tuz (<2 gr) ve su (1-1.5 L) tüketimleri kısıtlanmalıdır. Diüretiklerin etkinliğini azaltan NSAİ grubu ilaçların kullanımı engellenmelidir. Elektrolitler ve renal fonksiyonlar takip edilmeli ve hipovolemik olgularda sıvı verilmelidir.

Bu sebepler düzeltildikten sonra ilk aşamada diüretik dozun artırılması faydalı olabilir. Bu yolla loop diüretiklerin bozulmuş böbrek kan akımı sebebiyle tübüle aktif sekresyonundaki azalmanın önüne geçilebilir. Loop diüretiklerin doz aralıkları kısa yarılanma ömürleri sebebiyle kısaltılabilir (günde 2-3 kez). Bu ajanların daha sık aralıklarla verilmesi postdiüretik Na^+ retansiyonunu engelleyebilir. Loop diüretiklerinin IV yolla verilmesi biyoyararlanımlarını artırmaktadır. Uygulamanın devamlı infüzyon şeklinde yapılması diüretik rezistansını düzeltmede yarar sağlayabilir (Tablo 18).

DOSE çalışmasında akut dekompanse KY olan hastalarda furosemidin bolus veya devamlı infüzyon şeklinde verilmesi ve düşük doz ile yüksek doz verilmesi karşılaştırılmıştır (74). Furosemidin aralıklı IV uygulaması ile devamlı IV infüzyonu arasında bir farklılık saptanmamıştır. Semptomların düzeltilmesi, kilo kaybı, konjesyon bulgularının gerilemesinde yüksek dozun daha üstün olduğu görülmüştür.

Farklı diüretik ilaçların kombinasyonları diüretik rezistansının aşılmasında diğer bir yöntemdir (4). Tiyazid ve K^+ tutucu diüretik-

Tablo 18. Diüretik rezistansına yaklaşım

Öneriler
Sodyum ve sıvı kısıtlanması
Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların kesilmesi
Hipovolemide volüm replasmanı
Loop diüretiklerin doz ve sıklığının artırılması
Diüretik tedavisinin IV bolus veya infüzyon olarak verilmesi
Loop diüretiklerin tiyazidlerle ve spironolakton ile kombinasyonu
Tedaviye renal dozdan (2-5 µg/kg/dk) dopamin eklenmesi
Tedaviye vazopressin antagonistlerinin eklenmesi
Ultrafiltrasyon

lerin birlikte verilmesi diüretik rezistansında ardışık nefron bloka-
jı yaparak etkili olabilir.

Düşük dozlarda dopamin infüzyonu diüretiklerin etkinliğini
arttırmak için kullanılabilir (3).

Tedaviye vazopressin antagonistlerinin (tolvaptan, konivap-
tan) eklenmesi de düşünülebilir. Özellikle hipervolemik hiponat-
reminin tedavisinde kullanılan vazopressin antagonistleri natri-
üretik veya kaliüretik etki yapmadan böbrekler yoluyla sadece
saf su atılımını arttırmaktadırlar. EVEREST çalışmasında, akut
dekompanse KY olgularında rutin tolvaptan uygulamasının, mor-
talite ve hospitalizasyon üzerine bir etkisi bulunmasa da ödem,
vücut ağırlığı ve dispne de anlamlı düzelmeye sağladığı gösterilmiştir
(3, 4).

Sözkonusu önlem ve uygulamalara yanıt alınamayan hasta-
larda sıvı yükünü azaltmak için ultrafiltrasyon uygulanabilir (3, 4).

ACEİ ve ARB'ler kan basıncını düşürürler, KY'de kan basıncı-
nın düşmesi diüretik rezistansı riskini artırır. Ancak, KY'de kanı-
ta dayalı güçlü faydalarından dolayı, bu ilaçların kesilmesi veya
dozlarının azaltılması başvurulacak en son çare olmalıdır.

9.7 Diüretik doz ne kadar arttırılabilir?

Diüretiklerin hangi dozda kullanılacağı konusu açık değildir.
Genel yaklaşım hastanın klinik durumuna göre dozu ayarlamaktır.

Loop diüretikleri ile tedaviye düşük dozda başlanır. Alınan
diürez yanıtı ve semptomatik düzelmeye göre doz titrasyonu ya-
pılır. Furosemid için başlangıç dozu oral veya İV olarak 20-40
mg'dır. Renal fonksiyon bozukluğu bulunanlarda yüksek dozlara
çıkılması gerekebilir. Hastanın durumuna göre günde 500 mg'ın
üzeri dozlar dahi gerekebilir. Bu tür hastalarda sürekli İV infü-
zyona geçilmesi daha uygun olabilir. Furosemidin infüzyon dozu 3
mg/saat ile 200mg/saat arasında değişmekle beraber genellikle
5-40 mg/saat dozu yeterli kabul edilir. Yüksek doz diüretik kulla-
nımından hipovolemi, hiponatremi, renin anjiyotensin-aldoste-
ron sisteminin uyarılması ve mortalite riskinde artış nedeniyle
kaçınılmalıdır. Yüksek dozlarda ototoksikite görülebilir. Toplam
furosemid dozu ilk 6 saatte <100 mg ve ilk 24 saatte <240 mg

olmalıdır.

Aşırı volüm yüklenmesi veya diüretik direnci olan KY olgu-
larında loop diüretikleri ile birlikte tiazidler (oral yoldan 25 mg
hidroklorotiazid) ve MRA'lar (oral 25-50 mg spironolakton) kul-
lanılabilir. Tedavi sırasında hastalar hipovolemi, hiponatremi ve
hipo/hiperkalemi açısından dikkatle takip edilmelidir. İdrar çıkışı
ve konjesyon bulguları yakın takip edilerek tedavi planlanmalıdır.

Kalp yetersizliği tedavisinde yaygın kullanılan diüretik dozları
Tablo 19'da verilmiştir (3, 4).

10.0 İvabradin, digoksin, hidralazin ve/veya nitrat tedavisi – Yüksel Çavuşoğlu

10.1 Kalp hızı >70/dk olguda ivabradin mi? Beta bloker doz titrasyonu mu?

Yüksek kalp hızı, KY'de kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Beta
blokerlerle yapılan çalışmaların analizleri, BB'lerin mortalite ya-
rarının kalp hızında sağlanan azalma ile korelasyon gösterdiğini
ortaya koymuştur. 19000 olgudan oluşan 23 BB çalışmasının meta
analizi, BB'lerin mortalite yararının BB dozundan çok kalp hızın-
da sağladıkları azalma ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir (75).
SHIFT çalışmasının sonuçları, sinüs ritminde, EF <35 ve kalp hızı
>70 atım/dk olan KY olgularında BB, ACEİ/ARB, MRA, diüretik,
digoksin'den oluşan standard tedaviye ivabradin eklenmesiyle
kalp hızında sağlanan azalmanın kardiyovasküler ölüm veya KY
nedenli hospitalizasyon ile tek başına KY nedenli ölüm, tek başına
KY nedenli hospitalizasyon, tek başına tüm nedenli hospitalizas-
yon ve kardiyovasküler nedenli hospitalizasyonu anlamlı azalttı-
ğını göstermiştir (26). Bu sonuçlar kronik DEF-KY'de yüksek kalp
hızının azaltılmasının klinik yarar sağladığını göstermektedir.

Beta blokerler, birçok majör çalışmada KY'de mortaliteyi an-
lamlı azalttığı kanıtlanmış ve kılavuzlar tarafından mutlak verilmesi
önerilen ilaçlardır (3, 13). Beta bloker tedaviye rağmen kalp hızı
yüksek seyreden (>70 atım/dk) sinüs ritmindeki olgularda kalp
hızı kontrolü için ivabradin tedavisi eklenmelidir. Kalp hızı yüksek

Tablo 19. Kalp yetersizliğinde sık kullanılan diüretiklerin dozları

Diüretikler	Başlangıç dozu (mg)	Rutin günlük doz (mg)	Maksimum doz (mg)
Loop diüretikleri			
Furosemid	20-40	40-240	600
Bumatenid	0.5-1	1-5	10
Torasemid	5-10	10-20	200
Tiyazidler			
Hidroklorotiyazid	25	12.5-100	200
Metolazon	2.5	2.5-10	20
İndapamid	2.5	2.5-5	5
Potasyum tutucu diüretikler			
Spironolakton/eppleronon	12.5-25	25-50	100
Amilorid	5	10	20
Triamteren	50-75	100	200

olgularda öncelik BB dozunun hedef veya maksimal tolere edilebilen doza çıkılmasıdır. Hedef veya maksimal tolere edilen BB dozuna rağmen kalp hızı >70 atım/dk olanlarda ivabradin tedavie eklenmelidir. Birçok çalışmada BB kullanımına rağmen olguların %50-70'inde kalp hızının >70 atım/dk kaldığı ve BB dozu ile kalp hızı kontrolü arasında çok iyi bir korelasyon olmadığı da bildirilmektedir. Gerçek yaşamda yan etkiler nedeniyle BB'in hedef doza ulaşma oranının sadece %17 olduğu veya kalp hızının BB tedavie rağmen birçok olguda >70 atım/dk olduğu dikkate alındığında, >50 sinüs ritmindeki KY olgusunun ivabradin tedavisine ihtiyacı olduğu söylenebilir. Beta bloker ve ivabradin tedavilerinin birbirinin alternatifi değil birbirini tamamlayan tedavi biçimleri olduğu düşünülmelidir. Ayrıca, 2012 ve 2016 Avrupa KY kılavuzları BB kontrendikasyonu olan olgularda BB yerine ivabradin kullanılması önermektedir (3, 13).

10.2 Semptomatik olguda ivabradin mi? Digoksin mi?

Avrupa Kalp Yetersizliği Kılavuzu, maksimal tolere edilebilen BB, ACEİ/ARB, MRA ve diüretik tedavie rağmen semptomatik olan (NYHA II-IV), EF ≤ 35 , sinüs ritminde ve kalp hızı ≥ 70 /dk olan olgularda öncelikle ivabradin başlanmasını önermektedir (3, 13). 2016 yılında yayınlanan ACC/AHA KY güncellemesi de benzer koşullarda ancak NYHA II-III olgularda ivabradin başlanmasını önermektedir (15).

Digoksin ile yapılan ve mortalite yararının bulunmadığının gösterildiği DIG çalışması 1990'lı yıllarda yapıldığından sözkonusu çalışmada olgular sadece diüretik ve ACEİ kullanmaktaydı (25). Bu nedenle digoksinin; hastaneye yatışlar, semptom ve yaşam kalitesi üzerine çıkan olumlu etkinliği ACEİ ve diüretik kullanan olgularda kanıtlanmıştır. Günümüz modern tedavisini (BB, ACEİ, MRA, diüretik) kullanmakta olan olgularda digoksinin ek yarar sağlayıp sağlamadığına ilişkin kanıt yoktur. Oysa ivabradinin; BB, ACEİ/ARB, MRA, diüretik, ve hatta digoksin'den oluşan standard tedavie eklenmesiyle primer sonlanım olan kardiyovasküler ölüm ve KY nedenli hospitalizasyonu azalttığı, ayrıca tek başına KY nedenli ölüm, tek başına KY nedenli hospitalizasyonu, tek başına tüm nedenli hospitalizasyonu ve kardiyovasküler nedenli hospitalizasyonu da anlamlı azalttığı gösterilmiştir (26). Bu sonuçlar ivabradinin, digoksine göre önceliğe sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, ivabradin tedavisine rağmen NYHA II-IV olgularda digoksinin ivabradin temelli tedavie ilave edilebileceği ve beraber kullanılmasında bir kontrendikasyon bulunmadığı da akılda tutulmalıdır.

10.3 Digoksin ve ivabradin için seçim kriterleri nedir?

İvabradin, maksimal tolere edilebilen BB, ACEİ/ARB, MRA ve diüretik tedavie rağmen semptomatik olan (NYHA II-IV), EF ≤ 35 ve kalp hızı ≥ 70 /dk olan olgularda endikedir (3). İvabradin, sinüs düğümünde yer alan If kanallarını bloke ederek etki gösterdiğinden olgunun sinüs ritminde olması koşulu bulunmaktadır (26). Atriyal fibrilasyonda kullanımı sözkonusu değildir. Dolayısıyla, ivabradin için olgunun sinüs ritminde olması ve kalp hızının ≥ 70 /dk olması şartı vardır. Digoksin için bu şartlar sözkonusu değildir. Hem sinüs ritmi hem de AF'de kullanılabilir. Digoksin için belirli bir

kalp hızı sınırı yoktur. AF'de BB ile beraber ventrikül hız kontrolünde oldukça etkilidir. Bu nedenle, özellikle AF'de hız kontrolünde kullanılması önerilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde intoksikasyon nedeniyle digoksin kullanımında sınırlılık sözkonusudur. İvabradinin bu olgularda kullanımı etkin ve güvenli bulunmaktadır.

Bu bilgiler temel alındığında, maksimal tolere edilebilen BB, ACEİ/ARB, MRA ve diüretik tedavie rağmen semptomatik olan, EF ≤ 35 , sinüs ritminde olgularda, kalp hızı ≥ 70 /dk ise öncelikle ivabradin başlanması ve kalp hızı <70 /dk olgularda digoksin verilmesi uygundur. Kalp hızı ≥ 70 /dk olan ve ivabradin başlanan ancak semptomları kontrol altına alınmayanlarda digoksinin tedavie eklenmesi düşünülmelidir. Kronik böbrek yetmezliği olan ve kalp hızı ≥ 70 /dk olanlarda ivabradin ilk tercih olmalıdır. AF bulunan KY'de, başta hızlı ventrikül yanıtı olgular olmak üzere kalp hızına bakılmaksızın semptomatik olgularda digoksin başlanabilir. Ancak, bradikardik olgularda (kalp hızı <60 /dk) digoksinin BB'lerle ve/veya ivabradin ile beraber kalp hızını daha da azaltabileceği göz önünde bulundurulmalı ve kalp hızı <50 /dk olanlarda kullanımından kaçınılması gerektiği akılda bulundurulmalıdır.

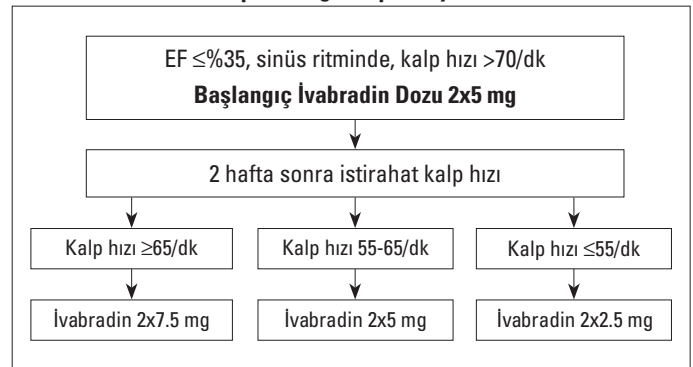
10.4 İvabradin için hedef kalp hızı nedir?

SHIFT çalışmasının sonuçları, kalp hızında her 1 atım/dk artış ile ölüm veya KY nedenli hospitalizasyon riskinde %3'lük artış olduğunu desteklemektedir (26). İvabradin ile kalp hızı >10 atım/dk azalan olgularda daha az azalan veya azalmayan olgulara göre primer sonlanım olan kardiyovasküler ölüm ve KY nedenli hospitalizasyonun anlamlı olarak daha fazla azaldığı görülmektedir. Aynı çalışmada ivabradin ile 28. günde ulaşılan kalp hızı kategorize edildiğinde primer sonlanımın azalması açısından optimal kalp hızının 55-60 atım/dk aralığı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (26). Beta bloker çalışmasının meta analizi, BB tedavi ile kalp hızı 70/dk altına düşen olgularda mortalite yararının belirgin olduğu dikkati çekmektedir (76). Bu sonuçlar ivabradin tedavisi ile kalp hızının 55-65 arasında tutulmasının ideal hedef değerler olduğunu desteklemektedir (Tablo 20).

10.5 Digoksin yükleme dozu verilmeli mi? Ne zaman ve nasıl?

Klinik olarak stabil KY olgularında digoksin yükleme dozunun bir dayanağı yoktur. Başlangıç ve devam dozu olarak günde 0.125

Tablo 20. İvabradinin kalp hızına göre uptitrasyonu* (26)



*SHIFT çalışmasından uyarlanmıştır (26)

veya 0.25 mg verilmesi önerilir (4). Hafif-orta renal fonksiyon bozukluğu, ileri yaş (>70 yıl) veya vücut ağırlığı düşük olanlarda günde 0.125 mg veya günde 0.125 mg verilmesi tavsiye edilmektedir. DIG çalışmasının post-hoc analizleri plazma digoksin düzeyi 0.5-0.9 ng/ml olan olgularda mortalite yararının olduğunu, 0.9-1.1 ng/ml olan olgularda mortaliteye etkisinin olmadığını, daha yüksek plazma düzeyleri (≥ 1.2 ng/ml) ölüm riskinde artışla ilişkili bulunduğunu desteklemektedir (25, 77). Bu nedenle, ölçüm olanağı varsa plazma düzeyleri takibi ile doz ayarlaması yapılabilir.

Digoksin yükleme dozunun gündeme gelebileceği en önemli durum hızlı ventrikül yanıtı AF ile seyreden akut kalp yetersizliğidir. Bu durumda hemodinamik anormallik varsa kardiyoversiyon ile sinüs ritminin sağlanması gerekir. Hemodinamik anormallik yok fakat hızlı ventrikül yanıtının hemen kontrol altına alınması gerektiğinde, hız kontrolü amacıyla kullanılacak BB, akut KY tablosunu daha da kötüleştirebileceğinden intravenöz digoksin kullanılabilir. Olgunun vücut ağırlığı, yaşı, renal fonksiyonları ve halen digoksin tedavisi altında bulunup bulunmadığı da dikkate alınarak 0.25 mg veya 0.5 mg yapılacak IV digoksin 30-60 dakika içinde AF hız kontrolü sağlayabilir ve gerektiğinde total doz 0.75-1.0 mg'ı geçmeyecek şekilde ilave oral digoksin tablet verilebilir.

10.6 Kreatinin düzeyine göre digoksin uygulaması nasıl olmalı?

Digoksin büyük oranda renal yolla temizlenir. Renal disfonksiyon durumunda intoksikasyon riski artar. Bu nedenle, digoksin verilmesi düşünülen olgularda plazma kreatinin veya glomerular filtrasyon hızı (GFR) dikkate alınarak tedaviye başlama kararının verilmesi ve risk/yarar oranının değerlendirilmesi gerekir. Renal fonksiyonları değerlendirmede GFR çok daha doğru bilgi verir. Özellikle ileri yaş olgularda kreatinin düzeyi normal olsa bile GFR belirgin ölçüde düşük bulunabilir. Bu nedenle, ileri yaş olgularda GFR ile böbrek fonksiyonları hakkında karar vermek daha doğrudur. Digoksin verilmesi düşünülen olgularda hafif-orta renal disfonksiyon durumunda dozun yarıya veya $\frac{1}{4}$ doza indirilmesi ve mümkünse aralıklarla plazma düzeyi ölçümlerinin tekrarlanması önerilmektedir. Vücut ağırlığı ve GFR dikkate alınarak önerilen digoksin dozları Tablo 21'de verilmiştir (78). Ülkemizde sadece 0.25 mg'lık formu bulunmakla beraber yurtdışında düşük doz uygulamasına kolaylık sağlayan 0.125 ve 0.0625 mg'lık formları da bulunmaktadır.

10.7 Haftada 2 gün digoksin dozu atlanmasının dayanağı var mı?

DIG çalışmasında digoksin uygulaması 0.25 mg/gün'dür (25). Hemen hemen sadece ülkemize özgü klinik uygulamada yaygın kullanılan haftada 1 gün veya 2 gün doz atlanmasının bir dayanağı bulunmamaktadır. Digoksin intoksikasyonu gelişiminden endişe ediliyorsa ideal olan yaklaşım serum digoksin düzeyi ölçümleriyle oral dozun ayarlanmasıdır. Serum digoksin düzeyi ölçüm olanağı bulunmuyorsa, hafif-orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan, düşük vücut ağırlığına sahip olgular ile ileri yaş (>70 yıl) olgularda her gün veya günde 0.125 mg veya 0.0625 mg verilebilir.

Tablo 21. Vücut ağırlığı ve GFR'ye göre önerilen digoksin dozları * (78)

Vücut ağırlığı - GFR, ml/dk	Digoksin dozu, mg/gün
45-50 kg - ≤ 60	0.0625
45-50 kg - > 60	0.125
51-60 kg - ≤ 45	0.0625
51-60 kg - 46-110	0.125
51-60 kg - > 110	0.25
61-70 kg - ≤ 35	0.0625
61-70 kg - 36-110	0.125
61-70 kg - > 110	0.25
71-80 kg - ≤ 21	0.0625
71-80 kg - 21-80	0.125
71-80 kg - > 80	0.25
81-90 kg - ≤ 10	0.0625
81-90 kg - 11-70	0.125
81-90 kg - > 70	0.25

GFR – glomerular filtrasyon hızı
*DiDomenico RJ et al. Pharmacotherapy 2014'ten uyarlanmıştır (78)

10.8 Hidralazin ve/veya nitrat beyaz ırkta klinik yarar sağlıyor mu?

Klinik çalışmalar, İSDN-H kombinasyonunun mortaliteyi ve KY yatışlarını azalttığı, ventriküler fonksiyon, semptom ve egzersiz kapasitesini düzelttiğini desteklemektedir. İSDN-H'nin özellikle siyah ırkta mortalite yararına ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır. V-HeFT-I çalışmasında (48) diüretik ve digoksin tedavisine eklenen İSDN-H tedavisi ile egzersiz kapasitesi, EF ve tüm nedenli mortalitede düzelme gözlenmiştir. Ancak, V-HeFT-II'de (49), enalapril ile tüm nedenli mortalite H-İSDN'ye göre anlamlı düşük bulunmuştur (%18 ve %25, $p=0.016$). Siyah ırktan olguların oluşturduğu A-HeFT çalışmasında (28), diüretik, digoksin, ACEİ (ARB), BB ve spironolakton almakta olan NYHA III-IV ve EF düşük KY olgularına H-İSDN eklendiğinde mortalitenin %43 ($p<0.02$) ve hospitalizasyonun %33 ($p<0.001$) azalması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. V-HeFT-I ve V-HeFT-II siyah ve beyaz olguları içeren çalışmalardır. Son yayınlanan çalışmalar, ACEİ/ARB tedavisine eklenen H-İSDN'nin beyaz ırkta da tüm nedenli mortaliteyi %35 ($p=0.04$) ve tüm nedenli mortalite/KY nedenli hospitalizasyonu %28 ($p=0.03$) azalttığını ve kardiyak indeks ile sistemik vasküler rezistansda anlamlı düzelme sağladığını göstermektedir (79). Bu sonuçlar, her ne kadar klinik yararların siyah ırkta daha güçlü kanıtlanmış olduğunu gösterse de standart tedaviye yanıt alınamayan veya standart ilaçlara kontrendikasyon/intoleransı olan beyazlarda da İSDN-H'nin klinik yararlar sağladığını desteklemektedir.

10.9 Hidralazin+nitrat kombinasyonu yerine tek başına nitrat kullanılabilir mi?

Hidralazin arteriolar vazodilatör etkili İSDN daha çok venodilatör etkili vazodilatör ajanlardır. Ülkemizde İSDN-H kombinasyonu bulunmamaktadır. H-İSDN kombinasyonunda hem arteriyel

hem de venöz vasküler dilatasyon sağlanır. Böylece, sistemik ve venöz vasküler rezistans azalarak preload ve afterload azalır. Nitratların venodilatör etkileri ön planda olsa da aynı zamanda arteriyel vazodilatasyon özellikleri de vardır. Her ne kadar KY çalışmalarında ağırlıklı olarak H-ISDN kombinasyonu değerlendirilmiş ve H-ISDN ile elde edilen klinik yararlar kanıtlanmış olsa da (28, 48, 49) kombinasyonun bulunmadığı durumlarda tek başına nitrat kullanımının da en azından benzer etkilerin bir kısmını ortaya koyabileceği düşünülebilir. Nitekim, önceden yayınlanmış bazı çalışmalar KY'de tek başına ISDN uygulamasının semptom ve egzersiz toleransını düzelttiğini göstermektedir (80, 81). Ülkemize H-ISDN kombinasyonu kullanıma sunulana kadar güçlü kanıtlara dayalı olmasa da gerektiğinde tek başına nitrat kullanımı mantıklı gibi görünmektedir.

10.10 Nitrat kullanımında nitrat toleransı gelişir mi? Bu durumda ne yapmalı?

Nitrat kullanımında en önemli problemlerden biri tolerans gelişimidir. Tüm nitrat formlarında görülür. 10-12 saatlik bir nitratsız dönem sonrası tolerans kaybolur. Nitrat toleransından büyük damarlardan çok sistemik rezistan damarlar etkilenir. Bu nedenle KY'de nitrat toleransı gelişimi önemlidir. Hem ISDN hem de isosorbid 5-mononitrat kullanımında kısmi veya tam tolerans gelişimi olur. KY'de ISDN günde 3 – 4 kez 20-40 mg şeklinde uygulanır. Uygulamada 10-12 saatlik nitratsız dönem oluşturulması önerilir. Bunun için saat 08:00, 13:00 ve 18:00'de olmak üzere günde 3 doz uygulaması veya 6 saatte bir olmak üzere günde 3 doz uygulaması nitratsız dönem oluşturulması için idealdir. Isosorbid 5-mononitrat'ın günde tek doz uygulanmasında tolerans gelişmez. Ancak, 2 doz 12 saat aralıklı uygulanırsa tolerans gelişir. Bu nedenle, uzun salınımlı isosorbid 5-mononitrat'ın günde tek doz kullanımı yeterli nitratsız dönem bırakılmasına izin verir ve tolerans gelişmez. KY çalışmalarında kullanılan ISDN dozu genelde günde 120-160 mg'dır (28, 48, 49).

10.11 Nitrat kullanımında baş ağrısı gelişirse nasıl aşılabılır?

Nitrat kullanımında sık görülen yan etkilerden bir tanesi baş ağrısıdır. Bu nedenle, başlangıçta kısa etkili nitrat (ISDN) ile tedaviye başlamak önerilir. Baş ağrısı gelişirse, 1/4'lik dozdan başlayarak 2-3 günde bir doz 2 katına çıkılacak şekilde artırılarak istenen dozlara uptitrasyon baş ağrısına tolerans geliştirir. Şiddetli vakalarda, ISDN tableti toz haline gelene kadar ezip parmak ucuna gelecek kadar ISDN toz almak ve miktarını giderek arttırmak çoğunlukla baş ağrısına tolerans geliştirmeye yardımcı olur.

11.0 Gebe ve/veya emziren annelerde ilaç kullanımı – Mehdi Zoghi

11.1 Gebelerde hangi ilaçlar kullanılabilir?

Fetüs üzerinde teratöjenik etkisi olan ilaçlara dikkat edilmesi dışında gebelerde, akut ve kronik KY'deki tedavi prensipleri

normal KY popülasyonundaki olgularla aynıdır. Bu kapsamda, ACEİ'ler, ARB'ler ve MRA'lar teratöjeniktir ve gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Afterload'ı azaltmak için ACEİ/ARB yerine hidralazin ve/veya nitrat kullanılabilir. RAAS blokerlerin kesilmesi sonrası LVEF'de belirgin bir düşüş gözlenirse gebelik riski gözden geçirilmelidir. Farkında olmadan ilk trimesterde bu ilaç gruplarına devam edilmiş ise hemen kesilmesi ve fetal USG ile fetüsün durumu incelenmesi gerekir. İlaç tedavisine dirençli peripartum kardiyomyopati hastalarda mekanik sol ventrikül destek cihazları veya kalp nakli (%4 oranında) gerekebilir (82). Gebelikte beta blokler hakkındaki bilgilerimiz hipertansif gebelerdeki kanıtlardan ibaret olmakla birlikte beta-1 selektif olanlar önerilmektedir. Diğer beta-blokerlere kıyasla gebelikte en çok kanıt olan metoprolol güvenle kullanılabilir. Atenololün kullanımı önerilmemektedir. Digoksin genellikle gebelikte güvenle kullanılabilmesine rağmen normal KY popülasyonunda olduğu gibi ilk tercih edilen ilaçlar arasında yer almamaktadır. Loop diüretikler semptomatik pulmoner ödem ve çevresel ödemi belirgin olan gebelerde verilebilir (82). Endikasyonu durumunda dopamin ve levosimendan kullanılabilir.

11.2 Emziren annelerde hangi ilaçlar kullanılabilir?

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerin süte geçen miktarı azdır ve tercihen klinik araştırmalarda güvenilirliği tesbit edilmiş olanlar (enalapril, kaptopril veya benazepril) seçilmelidir (Tablo 22). ARB'lerin güvenilirliği konusunda ise yeterli kanıt bulunmamaktadır. Furosemid süt üretimini azaltabilmektedir. Beta-blokerler arasından süte geçişi az ve klinik araştırması diğerlerine göre daha fazla olan BB yavaş salınımlı metoprolol suksinatıdır. Oral digoksin preparatları güvenle kullanılabilen ilaç grupları arasında yer almaktadır (82, 83).

12.0 Kalp yetersizliği ilaç tedavisinde tartışmalı konular – Mehmet Birhan Yılmaz

12.1 Omega-3 PUFA ve statin tedavisi klinik yarar sağlıyor mu?

Kronik KY'de Omega-3 PUFA tedavisinin etkisi GISSI-HF çalışmasıyla değerlendirilmiştir (84). Bu çalışmada, NYHA Sınıf II-IV yakınmaları olan 6975 hasta 1 gr omega-3 PUFA ve plaseboya randomize edilmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite ve ölüm veya KV nedenli hastaneye yatış birleşik sonlanımında küçük ama anlamlı bir azalma gözlenmiştir (mortalite için risk oranı [hazard ratio - HR] 0.91 [%95.5 GA 0.833-0.998], p=0.041). Ayrıca, alt grup çalışmasında bu tedavinin ejeksiyon fraksiyonunda da küçük bir iyileşme sağladığı da gösterilmiştir (85). Mevcut nedenle, Omega-3 PUFA tedavisi, kronik KY hastalarında önerilebilir.

Statin tedavisi, uzak ya da yakın geçmişte AMI ya da akut koroner sendrom (AKS) öyküsü olan hastalarda (Evre A), semptomatik KY gelişimini ve KV olayları önlemek için kılavuzlarda sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir. Söz konusu endikasyon önleyici (korunma) amaçlı tedavidir. Yerleşmiş KY'si olan hastalarda, sadece KY tedavisi için statin başlamanın bir faydası

Tablo 22. Gebelikte ve emzirme döneminde ilaçlar ve kategorileri

İlaç	TGA hamilelik kategorisi	Emzirme ile uyumu
Nebivolol	C	Dikkat, yetersiz veri
Nifedipine	C	Uyumlu
Enalapril	D	Uyumlu
Perindopril	D	Dikkat, yetersiz veri
Ramipril	D	Dikkat, yetersiz veri
Kaptopril	D	Uyumlu
Digoksin	A	Uyumlu
Furosemid	C	Dikkat, yetersiz veri
Sodyum nitroprusid	C	Kaçın, yetersiz veri
Spironolakton	B3	Uyumlu
İvabradin	D	Dikkat, yetersiz bilgi
Metoprolol	C	Uyumlu
Kandesartan	D	Kaçın, yetersiz veri
Karvedilol	C	Dikkat, yetersiz veri
Valsartan	D	Kaçın, yetersiz veri
Amiodaron	C	Kaçın
ARNİ(LCZ696)	D	Kaçın yetersiz veri

TGA - Therapeutic Goods Administration
A - Kontrol gruplu insan çalışmalarında risk olmadığı gösterilmiştir; B - Çalışmada riske ilişkin kanıt yok; B3 - Sınırlı sayıda çalışmada riske ilişkin kanıt yok; C - Risk dışlanamaz; D - Riske ilişkin kanıtlar var

yoktur. Gözlemsel çalışmalar ve post-hoc analizlerdeki pozitif bulgulara rağmen, rosuvastatin ile yapılan iki büyük randomize çalışmada, DEF-KY hastalarında, statin tedavisinin etkisi tamamen nötr çıkmıştır. Bu nedenle, kılavuzlar, kullanımını zorunlu kılan endikasyonlar haricinde statin eklenmesinin Evre B ve C kronik KY'de bir faydasının olmadığını Sınıf III endikasyon ve "A" kanıt düzeyi ile net şekilde belirtmektedir.

12.2 Hiperlipidemi ve KAH olanlarda statinin bir yararı yok mu?

Aterosklerotik hastalığın KY gelişiminde önemli ve sık bir etken olduğu bilinmektedir. Hiperlipidemiyin agresif bir biçimde statinler ile tedavi edilmesi yüksek riskli hastalarda KY gelişme ihtimalini azaltır. Mevcut nedenle, KY gelişme riski yüksek ancak semptomatik KY kliniği gelişmemiş grup olarak tanımlanan evre A hastalarına zorunlu endikasyon varlığında statin tedavisi başlanmalıdır (4). Buradaki tedavinin KY gelişimini önleyici amaçlı olduğu akıld tutulmalıdır. Semptomatik KY kliniği gelişmiş olan Evre C ve D olgularda (özellikle DEF-KY), salt KY tedavisi olarak statinlerin faydası yoktur (86). Öte yandan, çok yakın zamanda yayımlanan ve CORONA ve GISSI-HF çalışmalarının bir arada değerlendirildiği bir meta-analizde, rosuvastatin tedavisinin, iskemik KY'de MI gelişimini önleme açısından küçük bir olumlu etkisinin olabileceği bildirilmiştir (87). Ancak, KAH bulunan ve hiperlipidemi nedeniyle statin endikasyonu olan KY olgularında statin kullanılmalı, kullanmakta olanlarda da kesilmemelidir.

12.3 ASA kalp yetersizliğine özgü ilaç tedavisinin yararını azaltır mı?

KY hastalarında (özellikle DEF-KY), aspirin (ya da OAK) tedavisinin (düşük dozda bile) faydası gösterilememiştir. Bunun ötesinde, kanama riskinin yüksek olmasından dolayı, zorlayıcı endikasyonlar haricinde kullanımı sınırlandırılabilir. Öte yandan, farmakokinetik yolak gereği, ACEİ'ler ve BB'lerin nefroprotektif etkilerini (burada ürodilatin etkisi de dahildir) sınırlandırabilir. Ancak, aspirin haricindeki diğer NSAİİ'lerin (COX-2 inhibitörleri dahil), yukarıda belirtilen etki üzerinden, KY hastalarında olumsuz etkileri olduğu ve bunun kılavuzlarda vurgulandığı akıld tutulmalıdır (4). ASA'nın KY'ye özgü ilaç tedavisinin etkilerini sınırlandırabileceğine ilişkin düşüncelere karşın majör KY çalışmalarının analizlerinde bu doğrulanamamıştır. Bu nedenle ASA kullanımı için zorunlu endikasyonu olan KY olgularında ASA kullanılması ve kullanmakta olanlarda kesilmemelidir.

12.4 Sinüs ritmindeki kalp yetersizliği olgularında varfarinin yeri var mı?

Sinüs ritmindeki DEF-KY hastalarında, varfarin ve aspirin tedavisinin karşılaştırıldığı bir randomize çalışmada, etkinlik anlamında bir fark izlenmemiş, ancak kanama varfarin kolunda daha sık tespit edilmiştir. Bu nedenle, sinüs ritmindeki DEF-KY hastalarında (paroksizmal AF açısından hastalar yakın takip edilmelidir) varfarin tedavisinin faydası yoktur. Öte yandan, çok yakın zamanda yayımlanan CORONA ve GISSI-HF ortak veri setinin incelendiği bir çalışmada, yüksek riskli DEF-KY hastalarında, AF olmasa bile, antikoagülan tedavinin faydalı

olabileceği bir alt grubun belirlenebileceği yorumu yapılmıştır (88). Bu beklenti, YOAK tedavisinin olası etkisi açısından, halen devam etmekte olan COMMANDER-HF çalışmasında test edilmektedir (72).

12.5 Ciddi ventrikül disfonksiyonunda varfarin verilmeli mi?

Ciddi sol ventrikül disfonksiyonunda oral antikoagülan (OAK) tedavi halen çok tartışmalı ve netleşmemiş bir konudur. Varsayım olarak, OAK'tan potansiyel fayda görme ihtimali olan hasta grubu olduğu için, tüm antiagregan-antikoagülasyon tartışmalarında hedefe konulmaktadır. Kanıt anlamında alt grup analizi kapsamında değerlendirilmiş bir konudur. WARCEF çalışmasının alt grup analizinde, yeni iskemik serebrovasküler olay riski, EF <%15 olan hastalarda (diğer DEF-KY hastalarına göre) daha yüksek bulunmuştur (89). Yakın zamanda yapılan bir analizde, NYHA III-IV yakınmalara sahip sinus ritmindeki DEF-KY hastalarının, NYHA II yakınmalara sahip hastalara göre inme riskinin %60 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (88). Dolayısıyla, teorik olarak düşük EF'li ve yüksek NYHA sınıflı DEF-KY hastalarında, antikoagülan tedavi faydalı olabilir. Ancak, serebrovasküler olay riski yüksek olan bu alt grupta, özellikle hasta yaşı göz önüne alındığında, kanama riskinin de yüksek olduğu unutulmamalıdır (90). Mevcut sebeple, konuyla ilgili net ve genel bir öneride bulunmak mümkün değildir.

13.0 Kalp yetersizliğinde yeni ilaçlar

13.1 ARNİ (LCZ696) – Mehmet Birhan Yılmaz

Anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü (ARNİ), kronik DEF-KY tedavisinde uzun süredir bileği bükülemeyen ve DEF-KY'nin bel kemiği kabul edilen ACEİ tedavisinin (Enalapril) saltanatına son veren moleküldür (21). ARNİ (LCZ696) kimyasal olarak bir araya getirilmiş valsartan-sakubitril tuzudur. Moleküldeki valsartan bir ARB, sakubitril ise neprilisin inhibitörüdür. Neprilisin inhibitörleri, özellikle atriyal natriüretik peptit (ANP) olmak üzere bazı vazoaktif moleküllerin (bradikinin, anjiyotensin-2 dahil) yıkımından sorumlu enzimi bloke eden ilaçlardır. Tek başına kullanımında anjiyotensin-2 düzeyleri de artar (91). Bu nedenle, bir ARB veya ACEİ ile birlikte kullanılarak anjiyotensin-2 etkilerinin bloke edilmesi gerekir. ACEİ ile kombinasyonunun anjiyoödem riskini belirgin derecede arttırdığı daha önceki çalışmalarda gözlemlendiğinden ACEİ ile birlikte kullanımından vazgeçilmiştir. ARB ile birlikte kullanımı olabilecek en güvenli kombinasyondur. Böylece ARNİ bir yandan RAAS aksının olumsuz etkilerini bloke ederken, diğer yandan, neprilisin inhibisyonunun meydana getirdiği olumlu etkili moleküllerin etkisinin uzaması ile çifte kazanç sağlamaktadır. Bu nedenle, PARADIGM-HF çalışmasında, NYHA II-IV (NYHA IV çok az temsil edilmiştir) DEF-KY hastalarında ARNİ, yüksek doz enalapril tedavisine kıyasla KV mortalite veya KY hospitalizasyonu %20, tek başına KV mortaliteyi %20, tek başına KY hospitalizasyonu %21 ve tek başına tüm nedenli ölümleri %16 azaltmıştır (21). Ayrıca, anjiyoödem açısından da korkulan olmamıştır. Burada

dikkat çekici nokta, DEF-KY'de alışılmış olan üstüne ekleme (add on) tedavisi değil, "yerine koyma" (substitution) tedavisinin etkisinin gösterilmesidir. *Sonuçta, uygun endikasyonu olan DEF-KY hastalarında, ACE inhibitörü (ya da ARB) yerine ARNİ verilmesi kılavuzlarda güçlü bir endikasyonla (Sınıf 1B) yerini almıştır*[13, 15]. *Yalnız burada açıkta kalan hususlar bulunmaktadır: Örneğin post-MI hastalarda PARADISE-HF çalışmasıyla test aşamasına yeni gelinmiştir. Öte yandan, ACE inhibitörü ya da ARB almamış (treatment naïve) hastalarda ve Evre B hastalarda (asemptomatik KY hastaları) ne yapılacağı da kanıta dayalı tıp açısından net değildir. Tabi ki, KEF-KY hastalarındaki olası kullanımı da henüz test aşamasındadır (PARAGON-HF).*

13.2 Tolvaptan – Yüksel Çavuşoğlu

Kalp yetersizliğinde vazopresin (antidiüretik hormon) düzeyleri artmıştır. Bu artış NYHA III-IV olgularda çok daha belirgindir (92).

Baroreseptör aktivasyonu ve anjiyotensin II artışı nedeniyle ortaya çıkan nonosmotik vazopresin salınımı ile karaciğer/böbrek disfonksiyonu kaynaklı vazopresin yıkımında azalma KY'de vazopresin düzeylerindeki artışın sorumlu mekanizmalarıdır (93). Vazopresin, böbrek toplayıcı kanallarındaki V2 reseptörleri aracılığı ile serbest su tutulumuna neden olur. Vasküler düz kas ve miyokarda bulunan V1a reseptörleri aracılığı ile vazokonstriksiyon, inotropi ve hipertrofiye neden olur. Fazla su tutulumu intravasküler ve ekstrasvasküler konjesyonu artırır. Bu durum, özellikle hiponatremik olgularda hipervolemik hiponatremiyi derinleştirir. Hiponatremi sınırı <135 mEq/L alındığında hastaneye başvuran olguların %8-27'inde hiponatreminin bulunduğu bildirilmektedir. Hiponatremi özellikle <130 mEq/L itibaren mortalite, rehospitalizasyon, daha uzun hastane yatışları ve daha yüksek maliyet artışı ile ilişkilidir (94). Vaptanlar, böbrekten serbest su atımını artırarak etkili olan ajanlardır. Bugün için kullanımda olan vaptanlar tolvaptan ve konivaptandır. Tolvaptan oral kullanılan V2 selektif ve konivaptan intravenöz kullanılan V1a ve V2 nonselektif vazopresin reseptör blokeridir. Ülkemizde tolvaptan bulunmaktadır ve başlıca kullanım endikasyonu hipervolemik hiponatremidir. EVE-REST çalışması, hiponatremi olsun olmasın akut dekompanse KY ile hastaneye yatırılan olgularda tedaviye rutin olarak tolvaptan eklenmesinin mortalite ve KY rehospitalizasyon üzerine bir etkisinin olmadığını ancak standard tedaviye göre dispne, ödem, vücut ağırlığı ve hiponatremide anlamlı düzelme sağladığını göstermiştir (95). Sonradan yapılan subgroup analizleri hiponatremik olgularda mortalite ve kardiyovasküler hospitalizasyon üzerine anlamlı olumlu etkisinin olduğunu desteklemiştir (96). Diüretik tedaviye dirençli olgularda idrar miktarını arttırdığı ve konjesyonu düzelttiğine ilişkin randomize çift kör çalışmalar vardır (96). Çalışmalar, tolvaptan kullanımında yüksek doz diüretik kullanım ihtiyacının azaldığını, böbrek fonksiyonlarının korunduğunu göstermektedir. Kardiyorenal sendromda böbrek fonksiyonlarını bozmadan idrar çıkışını artırarak yararlı olduğu rapor edilmektedir. Bu nedenle Japonyada KY'ye bağlı konjesyonun tedavisinde endikasyonu bulunmaktadır. Ülkemiz dahil olmak üzere birçok ülkede hipervolemik hiponatreminin tedavisinde endikasyon

almıştır. Ancak hiponatremi dışında, diüretiklere dirençli ciddi konjesyon ve kardiyorenal sendrom da kullanılabilecek ve ultra-filtrasyona gidişi engelleyebilecek bir ajan olarak da akılda bulundurulmasında fayda vardır.

13.3 Aliskiren – İbrahim Sarı

Kalp yetersizliği (KY) tedavisinde standart olarak kullanılan ACEİ (veya ARB), BB ve MRA'lar RAAS'ın son basamaklarını bloke ederek nörohormonal aşırı aktiviteyi baskırlar. Ancak, kompansatuvar olarak renin sekresyonda artışa neden olmaktadır. Renin inhibitörleri, renin molekülünün aktif bölgesine bağlanıp RAAS kaskadının ilk basamağında etkisini göstererek anjiyotensinojenden anjiyotensin-I oluşumunu engeller. Bu nedenle, renin inhibisyonunun KY tedavisinde ilave yarar getirebileceği düşünülmektedir. Aliskiren non-peptid yapıda, oral olarak aktif bir direkt renin inhibitörüdür.

Aliskiren'in KY tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılmış ve devam eden üç adet çalışma mevcuttur (Tablo 23).

Bu çalışmalardan ilki olan ALOFT çalışmasında ACEİ (veya ARB) ve BB tedavisi altında olan NYHA II-IV KY olgularında tedaviye eklenen direkt renin inhibitörü aliskirenin NT-proBNP ve üriner aldosteron düzeylerini azaltarak belirgin ilave nörohormonal yarar sağladığı gösterildi (97). ASTRONAUT çalışmasında kronik KY'nin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların mevcut tedavilerine (hastaların %85'i ACEİ ve/veya ARB kullanıyordu) yatışın ortalama 5. gününde aliskiren eklenmesi, birincil sonlanım açısından plaseboya benzer sonuç verdi (98).

Son olarak, yakın zamanda sonuçları açıklanan ATMOSPHERE çalışmasında, sistolik KY olan 7016 hastada tek başına enalapril, tekbaşına Aliskiren ya da bu iki ilacın kombinasyonunun kardiyovasküler (KV) ölümler ve KY nedeniyle hastane yatışı üzerine olan etkileri araştırılmıştır (99). Birleşik birincil sonlanım ve alt kırımları açısından baktığımızda üç grup ta benzer özelliklere sahip olmakla birlikte aliskiren kullanılan gruplar önceden belirlenen noninferiorite kriterlerini sağlayamadılar. Üstelik aliskiren kullanımı böbrek fonksiyon bozukluğu, hipotansiyon ve hiperkalemi riskini artırdı. Sonuç olarak, kronik KY tedavisinde aliskiren, enalapril ile karşılaştırıldığında gerek tek başına gerekse enalapril ile kombine kullanımın ek bir klinik yarar sağlamamakta ve daha fazla yan etkiye neden olmaktadır.

2013 Amerika KY tedavi kılavuzunda aliskirenden bahsedilmemektedir. Gerek 2012 gerekse 2016 Avrupa KY kılavuzları mevcut bilgiler ışığında aliskirenin, KY tedavisinde ACEİ (veya ARB)'ne alternatif olarak bir yeri olmadığını birer cümle ile vurgulamaktadır (13).

13.4 Nonsteroidal MRA'lar – Ahmet Ekmekçi

Minerelokortikoid reseptörleri (MR) mineralokortikoid ve glukokortikoidlerle bağlantılı hücre içi steroid reseptörleridir. MR'lar başta böbrek ve kalp olmak üzere bir dizi dokuda bulunmaktadır. Eplerenon ve spironolakton (ve metaboliti K⁺ kanrenot) halen klinik kullanımda olan MR antagonistleridir (MRA). Spironolakton yüksek afiniteli fakat non-spesifik MRA olup progesteron ile yapısal benzerliğinden dolayı progesteron, androjen ve glukokorti-

Tablo 23. Kalp yetersizliğinde Aliskireni inceleyen klinik çalışmalar

	ALOFT	ASTRONAUT	ATMOSPHERE
Hasta özellikleri	Kronik KY	Akut KY hastaneye yatış sırasında, EF <%40, BNP ≥400 veya NT-proBNP ≥1600 pg/mL	Kronik KY, EF <%35 ve artmış BNP
Hasta sayısı	302	1639	7016
Ortalama yaş	55	65	67
Fonk. sınıf	II-IV	II-IV	II-IV
Çalışma süresi	3 ay	12 ay	36 ay
Tedavi kolları	Aliskiren veya plasebo (1:1)	Aliskiren veya plasebo (1:1)	Aliskiren veya enalapril veya aliskiren+enalapril (1:1:1)
Birincil sonlanım	NT-proBNP düzeyindeki değişim	6. ve 12. ayda KV ölüm veya KY'ye bağlı hospitalizasyon	KV ölüm veya KY'ye bağlı hospitalizasyon
Sonuç/yorum	Aliskiren grubunda NT-proBNP, BNP ve üriner aldosteron düzeylerinde anlamlı azalma oldu. Plazma renin aktivitesi aliskiren grubunda daha fazla azalma gösterdi	Plaseboya benzer. 12 aylık takipte diyabetik olanlarda plasebo daha iyi, olmayanlarda aliskiren daha iyi, hipotansiyon verenal fonk. bozulması aliskiren grubunda daha fazlaydı	Birincil sonlanım açısından üç grupta da sonuçlar benzerdi. Ancak aliskiren alan hastalarda hipotansiyon ve hiperkalemi anlamlı olarak daha sıkı. Diyabetik olan ve olmayanlarda sonuçlar benzerdi

koid reseptörleri ile de zayıf etkileşimde bulunmaktadır.

Eplerenon da steroid komponent içermekte olup yüksek afinite ile MR'ye ve minimal de olsa progesteron ve androjen reseptörlerine etki edebilmektedir. Ayrıca, halen çeşitli basamaklarda geliştirilme aşamasında olan Finerenone ve BR4628 gibi non-steroidal MRA bulunmaktadır.

Bu ilaçlar MR üzerine benzer etkinliktedir fakat non-steroid yapılarından dolayı impotans, jinekomasti ve adet düzensizlikleri gibi yan etkiler ya yoktur ya da çok çok daha azdır. Ayrıca, kardiyak MR üzerine afiniteleri böbreklere göre çok daha fazla olduğu için hiperkalemi gibi MRA'ların genel ve korkutucu yan etkileri de daha azdır.

Finerenone bir çalışmada sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan orta derecede renal disfonksiyonu olan olgularda hemodinamik stres biyobelirteçlerini spironolaktona benzer şekilde azaltmış fakat hiperkalemiye daha az yol açmıştır (100, 101). Halen klinik çalışmaları devam eden yeni ve umut veren bir molekül olan finerenone ile mevcut MRA'ların karşılaştırılması Tablo 24'de verilmiştir.

13.5. Empagliflozin – Mehmet Birhan Yılmaz

Gliflozinler, böbrekte yer alan sodyum-glukoz kotransporter 2'nin (SGLT-2) selektif inhibitörleridir. Bu sayede renal seviyede glukoz reabsorpsiyonunu bozarak, kan glukozunun düşürülmesini sağlarlar. Beklenen etkileri de idrarda glukoz atılımının artmasıdır. Ancak bu beklenen antidiyabetik etkinin yanı sıra, idrarda sodyum atılımını da sağlamış olmaları kardiyovasküler anlamda olumlu etki sağlayabilir. EMPA-REG OUTCOME çalışması, tip 2 DM ve yüksek KV riske sahip bireylerde standart tedaviye eklenen empagliflozinin KV morbi-mortaliteye etkisini araştırmayı amaçlamıştır (102). Çalışma sonunda, istatistiksel anlamlı olacak şekilde empagliflozin kolunda KV ölüm %38, KV ölüm&MI&inme kombine sonlanımı %16, KY'ye bağlı hastaneye yatışı %35, toplam mortalite %32 daha az izlenmiştir. Mevcut çalışmanın so-

nunda, empagliflozinin beklenen antidiyabetik etkilerinin yanı sıra, kilo ve kan basıncında azalmaya yol açtığı, aynı zamanda KV sonlanımları iyileştirdiği (en azından güvenli olduğu) ortaya konmuştur. Çalışma boyunca, idrarda glukoz atılımına sekonder idrar yolu enfeksiyonlarında artış beklentisine rağmen, empagliflozin kolunda sadece genital enfeksiyonlarda artış izlenmiştir. Empagliflozi'nin KY hospitalizasyonu ve KV mortaliteyi azalttığı gösterildiğinden yeni ESC 2016 KY kılavuzu DM'li olgularda empagliflozin kullanımını sınıf IIa düzeyinde endikasyonla önermiştir. Mevcut bulgular, empagliflozinin hem DEF-KY hem de KEF-KY'de test edilmesinin önünü açmıştır ve önümüzdeki aylarda bu çalışmaların başlatılması da beklenmektedir. Öte yandan diğer bir gliflozin olan dapagliflozinin de, DEF-KY hastalarındaki sonlanım çalışmasının hazırlıkları devam etmektedir.

13.6. Guanilat Siklaz Aktivatörleri (riociguat, vericiguat, cinaciguat) – İbrahim Sarı

Endotel hücreleri kalp, böbrek ve dolaşım sisteminin çeşitli durumlara adaptasyonunda önemli yere sahiptir. Endotel hücrelerinden salınan anahtar mediyatörlerden nitrik oksit (NO), guanilatsiklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (sGMP) üretimini tetikler. Bir dizi reaksiyon sonucunda da hücre içi kalsiyum miktarı azalır ve sonuçta vasküler tonusta azalma meydana gelir. Kalp yetersizliğinde hem üretimde azalma hem de yıkımda artmadan dolayı NO miktarı azalır. Bu da sGMP miktarında azalma ile vasküler tonusta artmaya neden olarak KY'nde artmış sempatik aktivite ve inflamasyonun olumsuz etkilerinin tetiklenmesine katkıda bulunur. Bu nedenle NO'den bağımsız olarak guanilat siklazı aktive eden veya tetikleyen ajanlar KY tedavisinde potansiyel yeni seçenekler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Guanilat siklazı aktive eden bir ajan olan riociguat operasyon şansı olmayan ve operasyon sonrası rezidüel pulmoner hipertansiyonu olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon olgularında onaylanmış bir moleküldür. Düşük ejeksiyon fraksi-

Tablo 24. Mevcut MRA'lar ve finerenone karşılaştırılması

	Finerenone (BAY94-8862)	Spironolakton	Eplerenon
Kimyasal grup	Non-Steroid	Steroid	Steroid
Etki mekanizması	Kompetitif MRA	Kompetitif MRA	Kompetitif MRA
MR afinitesi	+++	+++	+
MR selektivitesi	+++	+	+++
Nongenomik MR etkisini inhibisyon	Bilinmiyor	Hayır	Evet
Aktivasyonun başlaması ve etki kaybı	Bilinmiyor	Yavaş	Hızlı
Biyoyararlanım	İnsanda bilinmiyor, ratlarda %94	%60-90	Kesin biyoyararlanımı bilinmiyor
Proteinlere bağlanma	Bilinmiyor	%90 bağlanıyor	%50 bağlanıyor
Metabolizma	Bilinmiyor	Hepatik, aktif metabolit	CYP3A4 yoluyla hepatik, inaktif metabolitler
Yarılanma ömrü	Bilinmiyor	1-2 saat	4-6 saat
İlaç ve metabolitlerinin eliminasyon zamanı	Bilinmiyor	10-35	4-6 saat

yonlu sol kalp yetersizliğine (DEF-KY) bağlı pulmoner hipertansiyonu bulunan 201 hastanın dahil edildiği 16 haftalık çalışmada hastalar günde 3 kez 0.5, 1.0 veya 2.0 mg riociguat ile plaseboya randomize edildiler (103). Çalışma sonucunda riociguat birincil sonlanım olan ortalama pulmoner arter basıncını düşüremedi ancak kardiyak debiyi artırırken sistemik ve pulmoner vasküler dirençleri düşürdü. Ayrıca 2 mg riociguat kullanan grupta 6 dakika yürüme mesafesi anlamlı biçimde arttı.

İlerlemiş kronik kalp yetersizliği olan DEF-KY hastalarında çözünebilir bir guanilat siklaz stimülatörü olan ve günde 1 kez kullanılan vericiguatın optimal doz ve toleransını değerlendirmek için SOCRATES-REDUCED (SOLubleguanylateCyclasestimulatorin heArTfailureStudies) çalışması yapıldı (104). Çalışmanın öncelikli amacı 12 haftalık tedavinin sonucunda NT-proBNP'deki değişimdi. Birincil analizlere göre 12 haftalık NT-proBNP düzeylerindeki değişim açısından vericiguat gruplarıyla plasebo arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.15$). Bununla birlikte ikincil analizlerde vericiguatın yüksek dozlarının NT-proBNP'yi anlamlı düzeyde azalttığı tespit edildi ($p<0.02$).

Son ajan olan cinaciguat intravenöz olarak kullanılan bir guanilat siklaz aktivatörüdür. Akut dekompanse kalp yetersizliği olan 139 hastanın dahil edildiği faz IIb çalışmasında cinaciguat pulmoner kapiller kama basıncını, sağ atriyum basıncını, sistemik ve pulmoner vasküler dirençleri anlamlı olarak düşürdü ancak özellikle cinaciguat dozu 200 µg/st ve üzerinde olanlarda hipotansiyona neden olduğundan dolayı çalışma güvenlik nedeniyle erken sonlandırıldı (105).

Sonuç olarak guanilatsiklaz aktivatörleri KY tedavisinde çekiçi alternatifler olarak karşımıza çıkmakla birlikte klinik kullanım için geniş serili faz 3 çalışma sonuçlarını beklemek gerekiyor.

14.0 Kalp yetersizliği tedavisinin yönetiminde natriüretik peptidlerin rolü nedir? – Mehmet Birhan Yılmaz

Natriüretik peptitlerin, miyokard duvar geriliminin kantitatif biyobelirteçleri olduğu bilgisi, bu biyobelirteçlerin hastalık yönetimindeki yerinin düşünülmesini de beraberinde getirmiştir. Öncelikli olarak KY hastalık gelişiminin engellenmesi ve tedavisi alanında, literatürde en az iki adet kanıt bulunmaktadır. Hem PONTIAC (106) hem de STOP-HF (107) çalışmalarında gösterildiği üzere, asemptomatik olmasına rağmen yüksek riskli popülasyonda bulunan ve natriüretik peptit değerleri sınırın az üstünde bulunan kişilerin tanınması, yakın takibi ve tedavisi sonuçları iyileştirmektedir. Dolayısıyla, natriüretik peptitler, KY erken tanı ve tedavisinde kendine yer bulabilir. Öte yandan, Evre C ve D hastalarda natriüretik peptid kılavuzluğunda yönetilen KY tedavisinin rolü ile ilgili yapılan çalışmalar, farklı ve çelişkili sonuçlar vermiştir. Bu nedenle, kılavuzlarda natriüretik peptid kılavuzluğunda kronik KY tedavisi sınıf IIa endikasyon olarak gösterilmektedir.

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde (108), kronik KY tedavisinin ayaktan yönetiminde natriüretik peptid kılavuzlu-

ğunun 75 yaş altı bireylerde, tüm nedenlere bağlı mortalitenin azaltılmasında etkili olduğu bulunmuştur [HR = 0.62 (0.45–0.86); $p=0.004$]. Yetmiş beş yaş üstü bireylerde bu etki kaybolmaktadır. Öte yandan, KY nedenli hastaneye yatışları azaltmak yönünden, natriüretik peptit kılavuzluğu, yaştan bağımsız olarak etkili bulunmaktadır. Buradaki sorunlar, mutlak mı yoksa yüzdelik dilimin mi kullanılacağı, kılavuzluğuna başvuru peptidin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemin duyarlılığı ve kesinliği, en üst dozdan prognoz değiştirici tedavi almakta olan bir hastada neyin değişeceğinin bilinmemesi, etkileyen diğer faktörler (obezite vs.) ve eşlik eden hastalıklardır. Bu sorunların tamamının çözümü mümkün gözükmemektedir. Bununla beraber, natriüretik peptit kılavuzluğunun, özellikle ACEİ, ARB, BB, MRA gibi ilaçları henüz en yüksek doza uptitre edilmemiş hastalarda, prognozu olumlu etkileyebileceği unutulmamalıdır.

15.0 Tabloyu olumsuz etkileyen ve kaçınılması gereken ilaçlar neler? – Ahmet Ekmekçi

Kalp yetersizliği olan hastalarda başlıca 3 grup ilaç konusunda dikkatli olunmalıdır (109). Bunlar negatif inotropik etkisi olan ilaçlar, sodyum retansiyonu yapan ilaçlar ve direkt kardiyotoksik olan ilaçlardır.

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), ejeksiyon fraksiyondan bağımsız olarak KY'nin ağırlaşması, renal disfonksiyona neden olabilmeleri, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) ve diüretiklerin etkilerini azaltmaları nedeniyle KY'de kullanımlarından kaçınılması önerilir. Gözlemsel veriler KY olan hastalarda NSAİİ kullanımının mortaliteyi artırdığı yönündedir. Bu durum COX-2 selektif inhibitörleri için de geçerlidir. Kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda aspirin endikasyonu olsa da kardiyovasküler hastalığın eşlik etmediği KY hastalarında zarar oranı hakkında yeterli kadar bilgi yoktur (110).

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB), KY olan hastalarda negatif inotropik etkileri nedeniyle, özellikle nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin (verapamil, diltiazem) kullanımı kontrendike kabul edilmektedir. Ancak, dihidropiridin grubu içinde yer alan ve vazoselektif bir ajan olan amlodipinle yapılan çalışmalarda amlodipinin mortalite ve morbidite üzerine nötral etkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle, anjina ve hipertansiyon gibi başka endikasyonlarla KKB kullanımı gerektiğinde sadece amlodipin ve felodipin KY hasta grubunda kullanılabilir (109, 111).

Depresyon KY olan hastalarda mortalite artışı dahil kötü sonlanım noktalar ile ilişkilidir. Bu nedenle, mutlaka tedavi edilmelidir. Ancak trisiklik antidepressanlarla (TSA) özellikle sistolik KY olan hastalarda kötü sonlanımlar nedeniyle önerilmez. Ancak, randomize kontrollü çalışmaların alındığı bir analizde, TSA'lar ile selektif serotonin geri alım inhibitörleri arasında KY, MI, inme ya da kardiyovasküler ölümler açısından fark olmadığı ancak çarpıntı gibi diğer kardiyovasküler yan etkilerin TSA'lar ile daha fazla görüldüğü gözlenmiştir (112).

Oral hipoglisemik ajanlardan, tiazolidionlar, pioglitazon dahil, sıvı retansiyonuna neden oldukları için kullanılmamalıdır. *Metformin ESC 2016 kılavuzunda önceki bilgilerin aksine kalp yetersizliği*

ve diabeti olan hastalarda güvenli ve etkili olarak tanımlanmış, ağır böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise kontrendike olduğu vurgulanmıştır (13, 113).

Antiaritmik ilaçların bir kısmı negatif inotropik etki nedeniyle, sınıf I ve III (ibutilid ve sotalol gibi) ajanlar proaritmik etkileri nedeniyle ve yine ibutilid, sotalol ve dofetilid gibi ilaçlar QT uzamasına ve torsades de pointe neden olmaları nedeniyle tercih edilmezler (109).

Kemoterapötik ajanlar içinde antrasiklinler, yüksek doz siklofosfamid, trastuzumab, bevacizumab, paklitaksel, interferon gibi kardiyotoksik ilaçlar yakın gözetim altında kullanılmalıdır.

16.0 İlaç- ilaç etkileşiminden kaçınmak için dikkat edilmesi gereken ilaçlar hangileri? – Ahmet Ekmekçi

İlaç-ilaç etkileşimleri KY hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Genel olarak kullanılan ilaçlar farmakodinamik ilaç etkileşimleri ile etkilenebilirler (Tablo 25). Örneğin, digoksin, amiodaron, varfarin ve BB'ler CYP 2D6 yoluyla metabolize olmaktadır. ACEİ, ARB, MRA ve BB'lerin birlikte kullanımı ile ciddi hiperpotasemi riski artmaktadır (114). ACEİ (veya ARB) ile ARNI (sakubitril/valsartan)'nin birlikte kullanımı kontrendikedir, ek olarak anjiyödem riskini azaltmak için ACEİ kullanan hastalarda geçiş yapılırken 36 saat ara verilmelidir (13). Hipokalemi bir hastada digoksin toksisitesi görülme ihtimali artar. Varfarin, aspirin, klopidogrel, tikagrelor ve prasugrel'in birlikte kullanımlarıyla kanama riski artmaktadır. Bazı antiaritmiklerin kombine kullanılması ile QT uzaması ve hayati tehdit eden aritmiler görülebilir. Bazı diüretiklerin kombine kullanımı elektrolit imbalansına neden olur. Nitrat, alfa bloker, BB, ACEİ, diüretik, sildenafil, kalsiyum kanal blokerlerin birlikte kullanımları hipotansiyon riskini artırmaktadır. Amiodaron, BB, digoksin, verapamil, diltiazem, sotalol, profeponon birlikte kullanımları bradikardi riskini beraberinde getirir (114, 115). Akut volüm yüklenmesi gibi durumlarda bağırsak ödemi, hepatik konjesyon ve renal yetersizlik nedeniyle ilaç emilimi, dağılımı ve klirensi değişebilir. Varfarin etkisi akut durumlarda artabilir. Digoksin klirensi KY'nin alevlendiği durumlarda azalır ve yakın monitörizasyon gerektirir. Amiodaron, verapamil, diltiazem, propafenon, kaptopril, karvedilol, spironolakton, makrolidler ve triamteren digoksin etkisini artırır, salbutamol, sukralfat ve rifampin digoksin etkisini azaltır. Yetmişden fazla ilacın varfarin etkinliğini değiştirdiği bilinmektedir. Amiodaron, kinidin, simetidin, allopurinol, sefalosporin ve metronidazol varfarin etkisini artırır, kolestiramin, barbitüratlar, fenitoin ise varfarin etkinliğini azaltır. Fosfodiesteraz 5 inhibitörü (PDE-5) kullanan hastaların düzenli veya aralıklı da olsa nitrat tedavisi almaları ciddi ve ölümcül hipotansiyon neden olabilir. Nitrat kullanacak hastalarda sildenafil 24 saat öncesinden, tadalafil ise 48 saat öncesinden kesilmelidir (116).

17.0 Atriyal fibrilasyonda ilaç tedavisi – Ahmet Ekmekçi

17.1 Ritm kontrolünün kalp yetersizliğinde yararı var mı?

Atriyal fibrilasyon, KY'nin şiddetine bağlı olarak, KY hastalarının %13-27'sinde bulunmaktadır (117). KY'ye bakmaksızın AF çalışmalarında farmakolojik ritm kontrolünün sağkalım üzerine net bir etkisi gösterilememiştir. Atriyal Fibrilasyonda Ritm Tedavisine İlişkin İzlem Araştırması (AFFIRM) ve Persistan Atriyal Fibrilasyon için Elektriksel Kardiyoversiyona Karşı Hız Kontrolü (RACE) çalışmalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önlenmesi açısından ritm kontrolünün hız kontrolüne bir üstünlüğü bulunamamıştır (118, 119).

Atriyal fibrilasyonu bulunan KY olgularının alındığı Atriyal Fibrilasyon ve Konjestif Kalp Yetersizliği (AF-CHF) çalışmasında, 37 aylık takipte, LVEF ≤ %35, konjestif KY semptomları ve AF'si olan hastalarda hız veya ritm kontrolünün, kardiyovasküler mortalite veya herhangi bir nedene bağlı ölüm, KY'de kötüleşme veya inme açısından hiçbir fark gözlenmemiştir (120). Ritm kontrolü sadece yeterli hız kontrolü sağlanmasına rağmen semptomatik olan hastalarda önerilmektedir (121, 122). AFFIRM çalışmasından elde edilen bir analizde ortaya çıkan sonuçlar, ritm kontrolünde kullanılan antiaritmik ilaçların zararlı etkilerinin sinüs ritminin sağladığı yararları gölgelediğini düşündürmüştür (123).

Tablo 25. Kalp yetersizliğinde sık kullanılan ilaçların birlikte kullanımında görülebilecek olası yan etkilere örnekler

İlaç-ilaç kombinasyonu	Şiddet	Olası advers etki
ACEİ + Diüretik (Loop or tiazid)	Orta	Postural hiptansiyon
ACEİ + Potasyum-Koruyucu diüretik	Yüksek	Hiperkalemi
Fenprokumon + Spironolakton	Orta	Azalan antikoagulant etki
Aspirin (Acetylsalicylic acid) [düşük doz] + LMWH	Orta	Artan kanama riski
Antidiyabet ajan + β-Adrenoseptör Antagonist	Orta	Azalan diyabetik kontrol
Aspirin (düşük doz) + Klopidoğrel	Hafif	Artan kanama riski
Klopidoğrel + Torasemide	Orta	Torasemide toksisitesi
LMWH + Fenprokumon	Yüksek	Artan kanama riski
ACEİ + K ⁺	Yüksek	Hiperkalemi
Amiodaron + Fenprokumon	Orta	Artan kanama riski

ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; LMWH – düşük moleküler ağırlıklı heparin; K⁺ – potasyum

17.2 Hız kontrolünde ilaç seçimi nasıl olmalı?

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda hız kontrolü sağlamak; kullanılan ilaçların doz sıklığının ayarlanması, çeşitli ilaç kombinasyonlarının kullanılması ve sık medikasyon değişikliklerinin yapılmasını gerektirir (124–126).

Hız kontrolü için yaygın olarak kullanılan ilaçlar; BB'ler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri, digoksin ve amiodaron'dur. Bu ilaçlar ihtiyaca göre tek başlarına veya kombine kullanılır. Beta blokerler hız kontrolü için en etkili ajanlardır (113). KY olan hastalarda, BB'ler mortalite ve morbiditeyi azalttığı için KY kılavuzlarında BB kullanımı sınıf 1 A olarak önerilmektedir (127). Beta blokerlerin diğer bir üstünlüğü ise kalp hızını hem istirahatte hem de egzersiz sırasında kontrol edebilmesidir (128).

Kronik sistolik KY olan AF'li hastalarda digoksin de hız kontrolü için tercih edilebilir. Ancak, digoksin ventriküler hızı istirahatte düşürürken egzersiz sırasında hız kontrolünde etkili değildir (128, 129). Digoksinin teröpatik aralığının dar olması ve ilaç etkileşiminin fazla olması nedeniyle kullanımı zordur. En sık yan etkileri ventriküler aritmi, atriyoventriküler blok ve sinusal duraklamadır. Sözkonusu yan etkiler doz bağımlıdır. Beta blokerler ve digoksinin birlikte kullanımı hız kontrolünün sağlanması, semptomların azalması ve ventriküler fonksiyonların iyileşmesi açısından her iki ilacın tek başına kullanımından daha iyi sonuçlara sahiptir (130).

Amiodaron hız kontrolünde daha az etkili bir antiaritmikdir. Kronik KY olan hastalarda, nonkardiyak toksik etkilerinden dolayı BB'ler ve digoksinin ventriküler hız kontrolünü sağlayamadığı durumlarda önerilir (130). İntravenöz veya yüksek dozlarda oral olarak akut ventriküler hız kontrolü sağlamak için kullanılabilir (131).

Nondihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri (verapamil, diltiazem) sistolik KY olan hastalarda negatif inotropik etkileri nedeniyle kullanılmamalıdır. Ancak, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY'de kullanılabilir (132).

17.3 Beta adrenoreseptör gen polimorfizminin hız kontrolünde etkisi var mı?

Beta bloker cevabı hastadan hastaya değişebilmektedir. Bu nedenle, tedavi planlanırken bireysel düşünülmesi gerekmektedir. Beta bloker etkinliğinin hastadan hastaya değişmesinin nedenlerinden biri $\beta 1$ adrenoreseptör Arg389Gly gen polimorfizmidir. $\beta 1$ adrenoreseptör (Arg389Gly) polimorfizminde 389. pozisyonda yer alan glisin yerine arjinin geçmesiyle siklik adenosin monofosfat sentezi azalır (133, 134). Avrupa'da heterozigot genotip sıklığı %40, homozigot genotip sıklığı ise %7'dir. Parvez ve ark.'larının 543 AF'li hasta ile yaptığı Vanderbilt AF çalışmasında homozigot Arg389 genotipine sahip hasta grubu farmakolojik hız kontrolünde (çeşitli BB'ler kullanılarak) Gly389 genotipine sahip hasta grubuna göre daha dirençli olduğu saptanmıştır. Ancak, bu çalışmada hasta grubunun sadece %11'ini KY'li hastalar oluşturmaktaydı.

Cardiac Insuficiency Bisoprolol Study in Elderly study (CIBIS-ELD) çalışmasında bu genetik polimorfizmin AF'li hastalarda ventriküler hız kontrolüne olan etkisi araştırılmıştır. Bu alt grup çalışmasında kronik KY olan 528 hasta (412'si sinüs ritmi, 107'si AF) bisoprolol ve karvedilol gruplarına randomize edilmiş-

tir. Sinüs ritminde olan hasta grubu genotipten bağımsız olarak karvedilol ve bisoprolole aynı cevabı vermiştir. Ancak, Arg389 geni homozigot olan AF'li hastalar en az bir aleli Gly389 olan hasta grubuna göre karvedilole (bisoprolole değil) 12 atım daha az cevap verdiği gösterilmiştir (135).

17.4 Risk skorlaması ve varfarin endikasyonunda dikkat gerektiren durumlar var mı?

Atriyal fibrilasyon, inme ve tromboembolizm için güçlü bir risk faktörüdür (136). AF ile birlikte diğer komorbid durumların (KY, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme veya geçici iskemik atak öyküsü) riski artırdığı bilinmektedir. Hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olarak ayırmak için CHADS₂ ve CHA₂DS₂VASc skorlamaları kullanılır. Yapılan çalışmalarda KY'nin, bu skorlama sistemine dahil edilen risk faktörleri içinde daha yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir (137–140). Bu nedenle, CHADS₂ ve CHA₂DS₂VASc skorları KY'li hastalarda gerçek riskin daha düşük hesaplanmasına neden olabilir. Sadece KY olan bir hasta bu skorlama sistemine göre orta riskli hasta grubunda yer almaktadır ve antikoagülan başlanıp başlanmayacağı kararı belirsiz kalmaktadır. Yüksek riskli hasta grubunda (skor ≥ 2) antikoagülan kesinlikle önerilirken 1 puan ve altında antiplatelet veya antikoagülan tedaviden hangisinin tercih edileceği konusunda veriler yetersizdir. Lee ve ark.'nın (141) yaptığı antikoagülan ve aspirinin kıyaslandığı çalışmada majör kanama oranlarında fark saptanmamıştır. Gorin ve ark.'nın yaptığı çalışmada vitamin K antagonisti kullanan grupta kullanmayan gruba göre serebrovasküler olay sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir (142). Tüm bunlar dikkate alındığında KY olan AF'li hastalarda orta riskli grupta bulunurlarda vitamin K antagonistlerinin antiplatelet ajanlara göre daha üstün olduğu görülmektedir. The European Society of Cardiology AF kılavuzunda CHA₂DS₂VASc skoru 1 olan orta riskli grupta oral antikoagülan kullanımını önerirken, düşük riskli grupta (skor:0) antikoagülan veya antiplatelet kullanımı önermemektedir. The European society of Cardiology CHADS skoru 1 veya daha yüksekse sadece hastanın antikoagülan tedaviyi kullanmayı reddetmesi durumunda antiplatelet kullanılmasını önermektedir.

Kalp yetersizliği olan AF'li hastalarda kanama riski çok yüksek değilse oral antikoagülan başlanması mantıklıdır. HAS-BLED skorlaması (hipertansiyon, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu, inme, kanama öyküsü, labil INR, yaş (≥ 65), ilaç ve alkol kullanımı) kanama riskini belirlemek için kullanılabilir (143).

17.5 Yeni oral antikoagülanlar varfarine tercih edilmeli mi?

Kalp yetersizliği olan hastalarda K vitamini metabolizması değişkenlik göstermekte ve bu da INR değerlerinin terapötik aralıkta kalmasını zorlaştırmaktadır. Kalp yetersizliği vitamin K antagonisti kullanan hastalarda kanamayı artıran faktörlerden biridir.

Yeni oral antikoagülanların nonvalvular AF için kullanımı onaylanmıştır. RE-LY (randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy) ve ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation Trial) çalışmalarında vitamin K antagonistleriyle kıyaslandığında

dabigatran ve apixabanın daha üstün olduğu, ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K antagonist for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) çalışmasında rivaroksabanın vitamin K antagonistlerinden daha etkisiz olmadığı gösterilmiştir (144–146). ACC tarafından son yayınlanan bir meta-analizde KY olan AF'li hastalarda yeni oral antikoagülanlar ve varfarin, sistemik embolik olay ve inmeyi önleme ve kanamaya neden olma açısından kıyaslanmıştır. Yeni oral antikoagülanların sistemik embolik olay ve inmeyi varfarine kıyasla daha çok azalttığı, majör kanama ve intrakranial kanamanın YOAK grubunda daha az görüldüğü belirtilmiştir. Total kanama oranları YOAK ve varfarin grubunda benzer saptanmıştır. Bu meta-analiz, YOAK'ların kalp yetersizlikli hastalarda varfarine iyi bir alternatif olabileceğini göstermiştir.

18.0 Hipertansiyonda ilaç tedavisi – Timur Selçuk

18.1 KY'de kan basıncı hedefi ne olmalı?

Kalp yetersizliğinde görülen hipertansiyonun tedavisinde, KY'nin tipi önemlidir. Kalbin pompalama fonksiyonunun normal olduğu ve diyastolik fonksiyonların bozulduğu korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY'de, kan basıncı hedefi güncel hipertansiyon kılavuzların önerdiği sınırlar içerisinde olmalıdır. Özellikle sistolik fonksiyonların bozuk olduğu düşük ejeksiyon fraksiyonlu kronik KY'de kan basıncının yükselmesi, kalbin önündeki yükün (ardyük) artmasına, artan ön yük ile birlikte kalbin doluş basınçlarını yükselmesine (önyük) neden olmaktadır. Bu durum hastalarda kliniğin kolayca bozulmasıyla birlikte akut KY tablosunun oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Her ne kadar KY için güncel hipertansiyon kılavuzlarında hedef kan basıncı değeri belirtilmemiş olsa da, KY hastalarında kan basıncı yüksekliğinin oluşturduğu olumsuz hemodinamik etkileri minimize etmek için optimal kan basıncı olan sistolik 100-120 mm Hg, diyastolik 60-80 mm Hg civarında tutmak mantıklı gibi görünmektedir. Özellikle ejeksiyon fraksiyonu düşük kronik KY'nin tedavisinde hastaların kullandığı birçok ilacın hipotansif etkilerinin olduğu ve bu ilaçları hedef dozlarına çıkarken veya birbirleriyle kombine ederken hipotansif etkinliklerinin daha da artacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

18.2 ACEİ/ARB, beta bloker ve MRA'ya hangi antihipertansifler eklenebilir?

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kronik KY nedeniyle ACEİ/ARB, BB ve MRA gibi kombinasyon tedavisi alan hastalarda hipertansiyon görülmesi durumunda diüretiklerin antihipertansif özelliklerinden yararlanmak üzere kombinasyon tedavisine eklenmesi oldukça yararlıdır. Sıvı yüklenmesi belirgin olan KY hastalarında loop diüretikler sıklıkla kullanılmaktadır. Loop diüretiklerin yanında tiazid grubu diüretikler KY hastalarında ilk seçenek antihipertansif olarak kullanılabilir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında mortaliteye nötral etkili olan ve vazodilatör özellikleri bulunan dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (amlodipin, felodipin, nifedipin gibi) KY'de görülen hipertansiyon tedavi-

sinde kullanılabilir. İsosorbid dinitrat hidralazin kombinasyonu KY tedavisinde mortaliteye etkili olabilen ilaçlar kategorisinde olup, aynı zamanda vazodilatör özelliklerinden dolayı antihipertansif olarak kullanılabilir. Santral sempatik sistem üzerine etkili ilaçlar (klonidin, moksonidin) ile alfa reseptör blokerleri (prozasin) KY'de görülen hipertansiyon tedavisinde önerilmemektedir (3).

Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu ve semptomatik KY (NHYA işlevsel sınıfı II-IV) hastalarında hipertansiyon tedavisine yönelik öneriler Tablo 26'da verilmiştir (3, 13).

18.3 Alfa blokerler ve moksonidin kalp yetersizliğindeki hipertansiyonda neden önerilmez?

Alfa blokerler vazodilatör özelliklerinden dolayı hipertansiyon tedavisinde kullanılan ajanlardır. Alfa blokerlerin vazodilatör özellikleri, KY tedavisinde de kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Ancak, öncü küçük çaplı çalışmalarda alfa bloker tedaviyle KY riskinin arttığı görülmüştür. Kalp yetersizliği hastalarında İSDN-H kombinasyonu ve prozasinin mortalite üzerindeki etkisini değerlendiren çift kör bir çalışmada, İSDN-H kombinasyonunun plasebo ile karşılaştırıldığında KY hastalarında mortalite üzerine yararlı olduğu, prozasinin ise plaseboya göre KY hastalarında mortalite üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. KY'de kötüleşme oranı prozasin grubunda %8.5 ile en yüksekken, İSDN-H grubunda %7.5, plasebo grubunda %5.5 olarak bulunmuştur (48). ALLHAT çalışmasında, alfa bloker grubunda diüretik grubuna göre daha fazla dekompanse KY görülmüştür. Bu nedenlerle, KY'de görülen hipertansiyonda alfa-adrenoseptör antagonistlerinin kullanımı güvenilirlik endişeleri nedeniyle önerilmemektedir (nörohümorale aktivasyon, sıvı retansiyonu, KY'nin kötüleşmesi) (147).

Moksonidin, santral sempatik sistem üzerinde inhibitör özelliği bulunan ve imidazolin reseptör agonisti olan bir ajandır. Moksonidin KY hastalarındaki etkinliğinin değerlendirildiği MOXCON çalışmasında, plaseboya göre mortalite ve hastaneye yatışları artırdığı görülmüş ve KY'de kullanımı güncel kılavuzlarda önerilmemiştir (148).

19.0 Koroner arter hastalığında ilaç tedavisi – Mehdi Zoghi

19.1 Beta blokere hangi antianginal ilaçlar eklenebilir?

Avrupa Kalp Yetersizliği Kılavuzu anjina tedavisinde BB tedaviyi ilk basamak tedavisi olarak önermektedir. Beta bloker kontrendikasyon veya intoleransı olanlarda BB tedavi yerine ivabradin, nitrat, amlodipin, nikorandil veya ranolazin kullanılabileceği belirtilmektedir. Beta bloker ile anginası kontrol altına alınamayan olgularda BB tedaviye ek olarak ivabradin, nitrat, amlodipin, nikorandil veya ranolazin'den biri eklenebilir. Anginal ağrı tanımlayan sistolik KY hastalarında amlodipin, ivabradin ve nitratlar güvenle kullanılabilir. Anginal ağrı tanımlayan sistolik KY hastalarında amlodipin, ivabradin ve nitratlar güvenle kullanılabilir.

Antianginal etkileri bilinen amlodipin, nikorandil ve nitratlar sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda da güvenle kullanılabilir. Amlodipin ve felodipin dışındaki dihidropiridin kalsi-

yum kanal blokerleri sempatik tonusu arttırdıklarından, verapamil ve diltiazem ise negatif inotropik etkileri nedeniyle KY hastalarında kullanılması önerilmemektedir (13).

Anti-anginal etkinliği olan nikorandil ve ranolazine'in ise bu grup hastalardaki etkinliği tartışmalıdır. KY'de geleneksel tedaviye eklenen trimetazidine'nin değerlendirildiği 15 randomize klinik araştırmanın meta-analizi trimetazidinin NYHA fonksiyonel sınıfı iyileştirdiği (-0.57 , $p=0.0003$), egzersiz süresini arttırdığı (63.75 dk, $p<0.0001$), sol ventrikül EF'sini düzelttiği ($\%6.46$, $p<0.0001$) ve hastayene yatış sıklığını azalttığını ($RR: 0.43$, $p=0.03$) göstermiştir (3, 149). Güncellenen 2016 Avrupa Kalp Yetersizliği Rehberinde beta blokeri tolere edemeyen veya beta-blokere rağmen sinüs ritminde ve kalp hızı ≥ 70 bpm olanlarda anti-anginal olarak İvabradin IIa (B), uzun etkili nitratlar IIa (B), Trimetazidin IIb (A), Amlodipin IIb (B), Nicorandil ve Ranolazin IIb (C) sınıf ve kanıt düzeyleri ile önerilmektedir.

19.2 İvabradin, ranolazin ve nikorandil angina kontrolünde ne kadar yararlı?

Koroner arter hastalığı ve anginası olan seçilmiş hastalarda ivabradin hem sistolik KY'nin esas tedavi ögesi olarak hem de angina ağrılarını kontrol altına almak için önerilmektedir (13). Nikorandil'in etkinliğini değerlendiren 20 çalışmanın meta-analizi olumlu klinik sonuçları rapor etmiş olmakla birlikte meta-analizde yer alan araştırmaların çoğunun gözlemsel olması, heterojen KY hasta gruplarını içermesi ve çalışmaya dahil edilme kriterlerinin farklılık göstermesi açısından önemli kısıtlılıkları da beraberinde getirmektedir (3, 150).

İvabradin, sinüs ritminde sistolik KY olan koroner arter hastalarında antianginal bir ajan olarak Avrupa Kalp Yetersizliği Ki-

lavuzunda yer almaktadır (3). Ancak, yeni yayınlanan SIGNIFY çalışması, ivabradinin KY bulunmayan ve kalp hızı >70 vuru/dk olan yaklaşık 20.000 koroner arter hastasında kardiyovasküler ölüm veya nonfatal-MI, tek başına kardiyovasküler ölüm ve tek başına nonfatal-MI'yı azaltmadığı, aktiviteyi sınırlayan anginası olanlarda kardiyovasküler ölüm veya nonfatal-MI'ı arttırdığını göstermiştir (151).

RALI-DHF (RAnoLazIne for the Treatment of Diastolic Heart Failure) çalışmasında ranolazin, HFpEF hasta grubunda hemodinamik parametrelerde (sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve PCWP) iyileşme sağlarken diyastolik ekokardiyografik veya kardiyopulmoner egzersiz parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Buna karşın, koroner arter hastalığı olan HFpEF (EF: $\%58 \pm 10$) olgularında ortalama 2 aylık ranolazin kullanımı sonrası deselerasyon ve izovolumetrik kontraksiyon zamanları ve miyokardiyal performans indeksinde belirgin düzelme sağlandığı bildirilmiştir (152).

Bu bulgular KY'de angina kontrolünde nikorandil ve ranolazin kullanımı için yeterli etkinlik ve güvenlik verisi olmadığını düşündürmektedir. İvabradin DEF-KY tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilaçtır. Ancak SIGNIFY çalışmasının sonuçlarıyla ortaya çıkan tartışmalardan dolayı, EMA (European Medicines Agency), ivabradin kullanımına ilişkin 20 Kasım 2014 tarihinde aşağıdaki maddelerden oluşan önerilerini yayınlamıştır: 1) İvabradin'in başlangıç dozu 2×5 mg/gün ve maksimum dozu 2×7.5 mg/gün'ü geçmemeli, 2) Verapamil veya diltiazem ile birlikte kullanılmamalı, 3) Atrial fibrilasyon geliştiği takdirde tedavinin devamı açısından risk yarar dengesi gözetilmelidir, 4) Anginal semptomlarda 3 ay içerisinde gerileme saptanmaz ise ivabradin tedavisi kesilebilir (153, 154).

Tablo 26. HF-REF'li olgularda hipertansiyon tedavi önerileri (13)

Öneriler	Sınıf	Düzye
Adım 1		
ACEİ (ya da ARB), BB veya MRA (veya kombinasyon), sırasıyla birinci, ikinci ve üçüncü sıra tedavi seçenekleri olarak önerilir	I	A
Adım 2		
ACEİ (ya da ARB), BB ve MRA üçlüsünün, mümkün olan en fazla sayıda kombinasyonla kullanılmasına rağmen devam eden hipertansiyonda bir tiyazit diüretik (tiyazit diüretik kullanıyorsa bir kıvrım diüretik ile değiştirilmesi) önerilir	I	C
Adım 3		
Amlodipin veya hidralazin; ACEİ (ya da ARB), BB, MRA ve diüretik dörtlüsünün mümkün olan en fazla sayıda kombinasyonla kullanılmasına rağmen devam eden hipertansiyonda önerilir	I	A
Felodipin, ACEİ (ya da ARB), BB, MRA ve diüretik dörtlüsünün mümkün olan en fazla sayıda kombinasyonla kullanılmasına rağmen devam eden hipertansiyonda önerilir	IIa	B
Moksonidin güvenilirlik endişeleri nedeniyle önerilmemektedir (mortalite artışı)	III	B
Alfa-adrenoseptör antagonistleri güvenilirlik endişeleri nedeniyle önerilmemektedir (nörohumoral aktivasyon, sıvı retansiyonu, KY'nin kötüleşmesi)	III	A
Diltiazem ve verapamil, negatif inotropik aktiviteleri ve kalp yetersizliğini kötüleştirme riskleri nedeniyle kan basıncını düşürmek için önerilmez	III	C

20.0 Kronik böbrek yetmezliğinde ilaç tedavisi – Ahmet Temizhan

20.1 İlaç tedavi yönetiminde kreatinin düzeyi mi? GFR mi?

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) sıklıkla serum kreatinin konsantrasyonu üzerinden tahmin edilir. Yaşlılarda ve düşükün hastalarda kas kitlesinin azalmasından dolayı kreatinin üretimi azaldığından serum kreatininini normal sınırlarda veya hafifçe yüksek çıksa bile bu hastalarda GFR belirgin şekilde düşük olabilir. Bu nedenle, böbrek fonksiyonları değerlendirilirken serum kreatininin değil ırk, yaş, ağırlık ve cinsiyete göre düzeltilmiş GFR tahmin denklemleri kullanılır. GFR ölçümünün doğru sonuç vermesi için serum kreatinin düzeylerinin stabil olması gerekir. Serum kreatinin değerleri giderek yükselen veya değişkenlik gösteren hastalarda GFR hesaplamasının kullanılması doğru değildir. Dekompanse KY'de özellikle de yoğun diüretik tedavisi uygulanan hastalar bunun tipik örneğidir. Bu nedenle, KY hastalarında ilaç tedavi yönetimini yaparken; ayaktan takip edilen stabil hastalarda GFR'yi, yoğun diüretik alan dekompanse hastalarda kreatinin değerini kullanmak doğrudur.

20.2 Hiperpotasemi'de ilaç tedavisi ve takip nasıl yapılmalı?

Kronik KY tedavisinde kullandığımız ilaçların hemen tümü (RAS blokerleri, MRA, BB ve diüretikler) serum K⁺ düzeylerine etki eder. Böbrek fonksiyonları normal hastalarda hiperpotasemi gelişme ihtimali oldukça düşük iken böbrek disfonksiyonu olanlarda- ki bu durum KY'ye sıklıkla eşlik eder- hiperpotasemi gelişme ihtimali daha fazladır. Bununla birlikte "hiperpotasemi gelişme ihtimali yüksek olan böbrek fonksiyonları azalmış hastalar aynı zamanda tedaviden de en çok kardiyovasküler fayda sağlanacak hastalar" olmaktadır. Bu sebepten ötürü KY ve böbrek disfonksiyonu olan hastalarda K⁺ düzeyini yakından takip ederek tedavide ısrarcı olmamız gerekmektedir.

Kronik kalp yetersizliği ve serum K⁺ düzeyi için bazı noktalara dikkat edilmesi gerekmektedir. Her şeyden önce serum K⁺ ölçümünün doğru olduğundan emin olunmalıdır. Hipopotaseminin en az hiperpotasemi kadar tehlikeli olduğu unutulmamalıdır. Serum potasyum düzeyi 4 mEq/L üzerinde tutulmalıdır. Serum K⁺ düzeyinin optimal değeri 4–5 mEq/L arasındadır. Ancak, 5–5.5 mEq/L arasındaki değerlerin de güvenli olduğu kabul edilmektedir (155). Serum K⁺ düzeyi 4.0–5.5 mEq/L aralığında olduğu sü-

rece ilaçlara devam edilebilir. Serum K⁺ 5–5.5 mEq/L aralığında, özellikle diyabetik ve/veya böbrek disfonksiyonu olan hastalarda yakın takip yapılması şarttır (156). Nonsteroid anti inflamatuvarlar, K⁺ tutucu diüretikler ve tuz eşdeğeri kullanıyor ise kesilmeli ve K⁺dan zengin gıdalar azaltılmalıdır. Düzenli takip yapılan hastalarda ciddi hiperpotasemi gelişme ihtimali azalmaktadır (157, 158). EKG değişikliği olmadan 5.5–6.5 mEq/L aralığındaki serum potasyum düzeyinin zararlı olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak, bu hastalarda hızla ciddi hiperpotasemi gelişebileceği unutulmamalıdır (Tablo 27, Şekil 2).

20.3 Konjesyon tedavisinde diüretik tedavi stratejileri nasıl düzenlenmeli?

Konjesyonu olan hastalarda diüretiklere karşı doz cevap eğrisinin hastaya göre değişken olması ve parenteral uygulama şekilleri arasında fayda zarar oranının büyük farklar göstermesi sebebiyle önerilen kesin bir diüretik stratejisi yoktur (3, 4). Diüretikler içinde en sık kullandığımız furosemid ve tiyazid grubu diüretiklerin yatan hastalarda ve ayaktan takip edilebilen hastalarda bireysel uygulaması farklılıklar gösterir.

Yatan hastalarda: Hastanın daha önce diüretik kullanıp kullanmadığı ve ilaca olan cevabı sorgulanmalıdır. Diüretik hiç kullanmamış ise İV düşük doz (≤ 1 mg/kg/gün) furosemid başlanması cevaba göre dozun ayarlanması önerilir. Diüretik kullanmış ise önceki furosemid oral dozunun aynısının (bu tür hastalar için düşük dozu temsil eder) İV verilmesi veya konjesyonu fazla ise kullandığı oral dozun 2.5 katının (yüksek dozu temsil eder) İV verilmesi, cevaba göre dozun ayarlanması önerilir (bkz. doz artımına yardımcı olacak örnek Tablo 28).

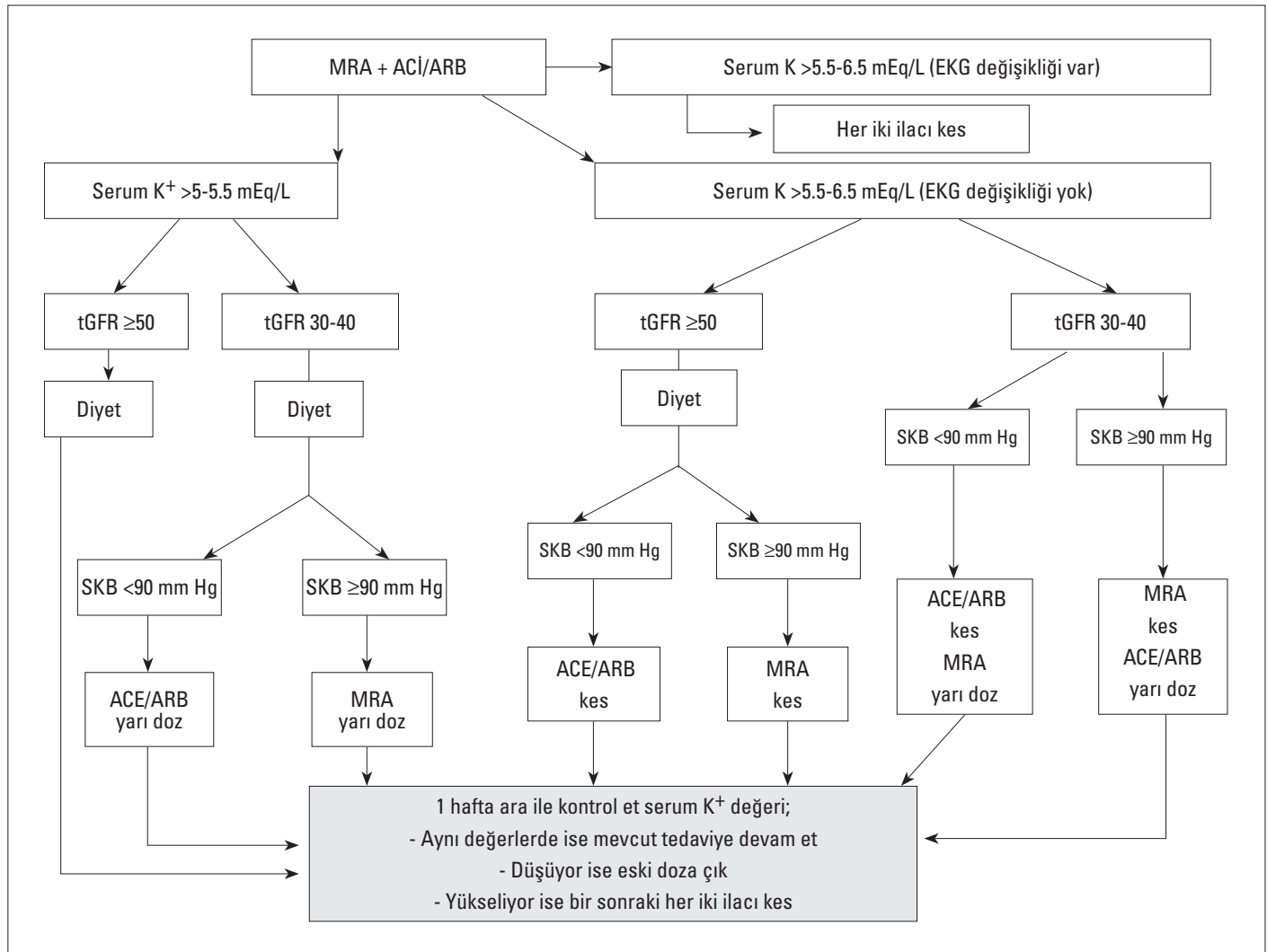
Intravenöz uygulama 24 saat infüzyon veya ikiye bölünmüş dozlarda puşe olarak yapılabilir. Günlük maksimal doz 600 mg'dır (3, 4). Diğer loop diüretikler furosemid 40 mg'a eşdeğer dozlarına uygun şekilde (torasemide 20 mg ve bumetanid 1 mg) kullanılabilir (3, 4). Tiyazid grubu diüretikler tGFR ≥ 30 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda tedaviye eklenebilir (3, 4). Metolazon hidroklorotiyazide (HCTZ) göre yaklaşık 10 kat daha potent bir tiyazid diüretiktir (3, 4). Dirençli hastalarda tedaviye HCTZ yerine eklenebilir. Günde tek doz 5 mg genellikle yeterli olmaktadır. Hastanın takibi yakından ve bireyselleştirilerek yapılmalıdır (Tablo 29).

Yatan hastalarda "böbrek fonksiyonunun daha da kötüleşmesi" dikkat edilecek bir durumdur. Serum kreatinin değerinin >26.5 mmol/L (0.3 mg/dL) ve/veya %25 artması veya GFR'nin %20

Tablo 27. Mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin başlangıç ve idame dozları (4)

	tGFR (mL/min/1.73 m ²)			
	≥ 50		30-40	
	Başlangıç dozu (K ≤ 5 mEq/L ise)	İdame dozu (4 hafta sonunda K ≤ 5 mEq/L ise)	Başlangıç dozu (K ≤ 5 mEq/L ise)	İdame dozu (4 hafta sonunda K ≤ 5 mEq/L ise)
Eplerenon	25 mg/gün	50 mg/gün	25 mg gün aşırı	25 mg/gün
Spironolakton	12.5-25 mg/gün	25-50 mg/gün	12.5 mg/gün veya gün aşırı	12.5-25 mg/gün

tGFR – tahmini glomerüler filtrasyon oranı



Şekil 2. ACEİ/ARB ve MRA birlikte alan hastaların takibinde serum potasyum düzeylerine göre ilaç yönetimi

Tablo 28. Daha önce diüretik kullanan hastalarda doz artırıma önerisi* (159)

Önceki doz (mg)	Önerilen doz
≤80	40 mg İV bolus + saatte 5 mg infüzyon
81-160	80 mg İV bolus + saatte 10 mg infüzyon
161-240	80 mg İV bolus + saatte 20 mg infüzyon
>240	80 mg İV bolus + saatte 30 mg infüzyon

*CARRESS-HF çalışmasından uyarlanmıştır (159)

oranında düşmesi durumunda böbrek fonksiyonunun daha da kötüleştiği düşünülmelidir. Bu tür hastalar, kalp yetersizliği prognozunun kötüleşeceği dikkate alınarak, daha yakın takip edilmelidir.

Diüretik cevabı değerlendirilmesi ve diüretik dozun ayarlanması sırasında günde yarım ile bir kg ağırlık kaybı beklenir. Konjesyon bulguları geçene kadar (çoğunlukla kuru ağırlığa eş değerdir) İV loop diüretik devam edilir. Kuru hal sağlandıktan sonra başlangıçtaki yüksek doz böbrek fonksiyonlarına göre kuru hali muhafaza edebilecek doza düşürülür. Konjesyon geçin-

ce oral tedaviye geçilmelidir. Son verilen parenteral dozun iki katı oral olarak verilir. Günlük doz ikiye bölünür ve mutlaka aç karna verilir. Sistolik kan basıncı ≥90 mm Hg olduğu sürece parenteral diüretikler verilebilir. Serum potasyum değeri ≥4 -5.5 mEq/L tutulmalıdır. Yüksek doz tedaviye rağmen serum Na⁺ değeri <125 mEq/L ise tolaptan eklenmelidir.

Ayaktan takip edilen hastalarda: Hastanın daha önce diüretik kullanıp kullanmadığı ve ilaca olan cevabı sorgulanmalıdır. Diüretik hiç kullanmamış ise furosemid 40 mg/gün başlanır. Günlük doz ikiye bölünür ve mutlaka aç karna verilir. Diüretik kullanmış ise önceki furosemid dozunun 2 katı oral verilir ve yine günlük doz ikiye bölünür ve mutlaka aç karna verilir. Oral furosemid doz ayarlaması kilo kaybına, böbrek fonksiyonlarına ve elektrolit düzeylerine göre yapılmalıdır.

Takip sıklığına tedavi başlangıcındaki tGFR değerine göre karar verilebilir. tGFR değeri <30 olanlarda 3 gün, ≥30 olanlarda ise 1 hafta sonra böbrek fonksiyonlarına ve elektrolitlere bakmak yeterli olacaktır. Ancak böbrek fonksiyon takibinde kreatinin düzeyini dikkate almak daha doğrudur.

Tablo 29. Hastanede diüretik tedavi alan hastaların takibi

1- Günlük kilo takibi çıkardığı sıvı takibinden daha güvenilir ve zahmetsizdir
2- Enfeksiyon riski nedeniyle çok gerekmedikçe idrar sondası takılmamalıdır
3- Günlük aldığı sıvı takibi yapılmalıdır (bkz. sıvı kısıtlaması kısmı)
4- Günlük kan basıncı takibi yapılmalıdır
5- Böbrek fonksiyonlarının ve elektrolitlerin takibi hastaya göre ayarlanmalıdır. <ul style="list-style-type: none"> • Takip sıklığına tedavi başlangıcındaki tGFR değerine göre karar verilebilir. tGFR değeri <30 olanlarda her gün, ≥30 olanlarda ise 3 günde bir böbrek fonksiyonları ve elektrolitlere bakmak yeterli olacaktır • Yoğun diüretik alanlarda kreatinin değerleri dinamik değişim göstereceğinden GFR güvenilir olmamaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyon takibini kreatinin düzeyine göre yapmak daha doğrudur

Günde yarım ila bir kg ağırlık kaybı beklenir. Yeterli kilo kaybı sağlanana ve konjesyon bulguları kaybolana kadar doz tedrici olarak artırılır. Furosemid doz artışının yanısıra tedaviye HCTZ eklenebilir. Ülkemizde tek başına HCTZ preparatı yoktur. Bu nedenle RAS blokerleri veya spironolakton ile olan kombinasyonlar düşünülmelidir. Kan basıncı yüksek olmayan hastalarda 25 ve 50 mg HCTZ dozlarına spironolakton kombinasyonu ile çıkmak diüretik etkinlik ve hipotansiyon gelişmemesi açısından tercih edilebilir. Serum potasyum değeri ≥ 4 -5.5 mEq/L tutulmalıdır. Tedaviye uyumlu hastalarda günlük maksimal doz furosemid için 600 mg, HCTZ için 50 mg olmalı (3, 4), bu dozlara rağmen konjesyon giderilemiyorsa veya böbrek fonksiyonları bozuluyor ise hasta hastaneye yatırılmalıdır.

Genel önlemler: Kilo takibi (bkz. kilo takibi kısmı), kan basıncı takibi, günlük tuz tüketiminin-tuz eşdeğerleri dahil- takibi (bkz. tuz kısıtlaması kısmı), ilaçların düzenli kullanılması ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların mümkünse kesilmesi düşünülmelidir.

Tablo 30. Akut böbrek hasarı için KDIGO sınıflaması (169)

Evre	Serum kreatinin	İdrar miktarı (İM)*
1	Bazal değer 1.5-1.9 katı veya ≥ 0.3 mg/dl artış	İM <0.5 ml/kg/saat (6-12 saat süreyle)
2	Bazal değer 2.0-2.9 katı artış	İM <0.5 ml/kg/saat (≥ 12 saat süreyle)
3	Bazal değer 3.0 katı artış veya kreatinin ≥ 4.0 mg/dl olması veya dializ gereksinimi veya <18 yaş hastalarda tGFR'nin <35 ml/dak/1.72 m ²	İM <0.3 ml/kg/saat (≥ 24 saat süreyle) veya ≥ 12 saat süreyle anüri

*İdrar miktarındaki azalma böbrek disfonksiyonu için oldukça duyarlı bir göstergedir. Sıklıkla kreatinin yükselmesinden önce olur. İdrar miktarının diüretik kullanımından etkilenebileceği unutulmamalıdır

20.4 Konjesyonda tolvaptan diüretik alternatifi olabilir mi?

Tolvaptan oral kullanılabilen aktif bir vazopressin antagonis-tidir. Akuaretik etkisiyle hiponatremisi olan övolemik ve özellikle hipervolemik hastalarda serum Na⁺ düzeyini yükseltmesi nedeniyle KY'nin tedavisinde önemli bir yeri bulunmaktadır. Yüksek doz diüretik tedavisine rağmen (bkz. Konjesyon tedavisinde diüretik tedavi stratejileri nasıl düzenlenmeli?) hiponatremisi (<125 mEq/L) devam eden KY hastalarında -konjesyonu olsun ya da olmasın- doğru bir tedavi yaklaşımıdır. Ancak diüretik tedaviye alternatif değil yardımcı bir tedavi yaklaşımıdır ve hastanede yatış süresini kısaltabilmektedir.

Tolvaptan, günde 15 mg ile başlanır. Takip ederken idrar çıkışı kadar ilk 8 saatte serum Na⁺'daki artışın saatte >1.0 mmol/L olmasına da dikkat edilmelidir (osmotik demiyelinizasyon sendromu riski). İki günlük tedavi sonunda yeterli diüretik etkinlik ve/veya serum Na⁺ düzeyinde artış sağlanamaz ise 30 mg'a çıkılabilir.

Uzun süre kullanımının (>30 gün) güvenli ve etkili olduğuna dair yeterli literatür bilgisi olmamakla birlikte (160, 161) hiponatremi ilaç kesilince tekrar ediyor ise daha uzun süre verilebilir. Ancak hiponatremi düzeldikten sonra diğer diüretiklerle Na⁺ düzeyi kontrol altında ise tolvaptanın uzun dönem verilmesi önerilmez.

20.5 Torasemid furosemide avantaj sağlar mı?

Açık etiketli gözlemsel Torasemide in Chronic heart failure (TORIC) çalışması her ne kadar mortalite için tasarlanmamışsa da torasemid ile tedavi edilen kronik KY hastalarında total ve kardiyovasküler mortalite furosemid (ve diğer diüretikler) alanlara göre daha düşük bulunmuştur (162). Torasemid alanlarda ayrıca fonksiyonel kapasitenin daha fazla düzelmesi ve serum K⁺ düzeylerinin daha az anormallik göstermesi ilacın yüksek biyoyararlanımına (163) ve anti-aldosteronerjik etkisine (164) bağlanmaktadır.

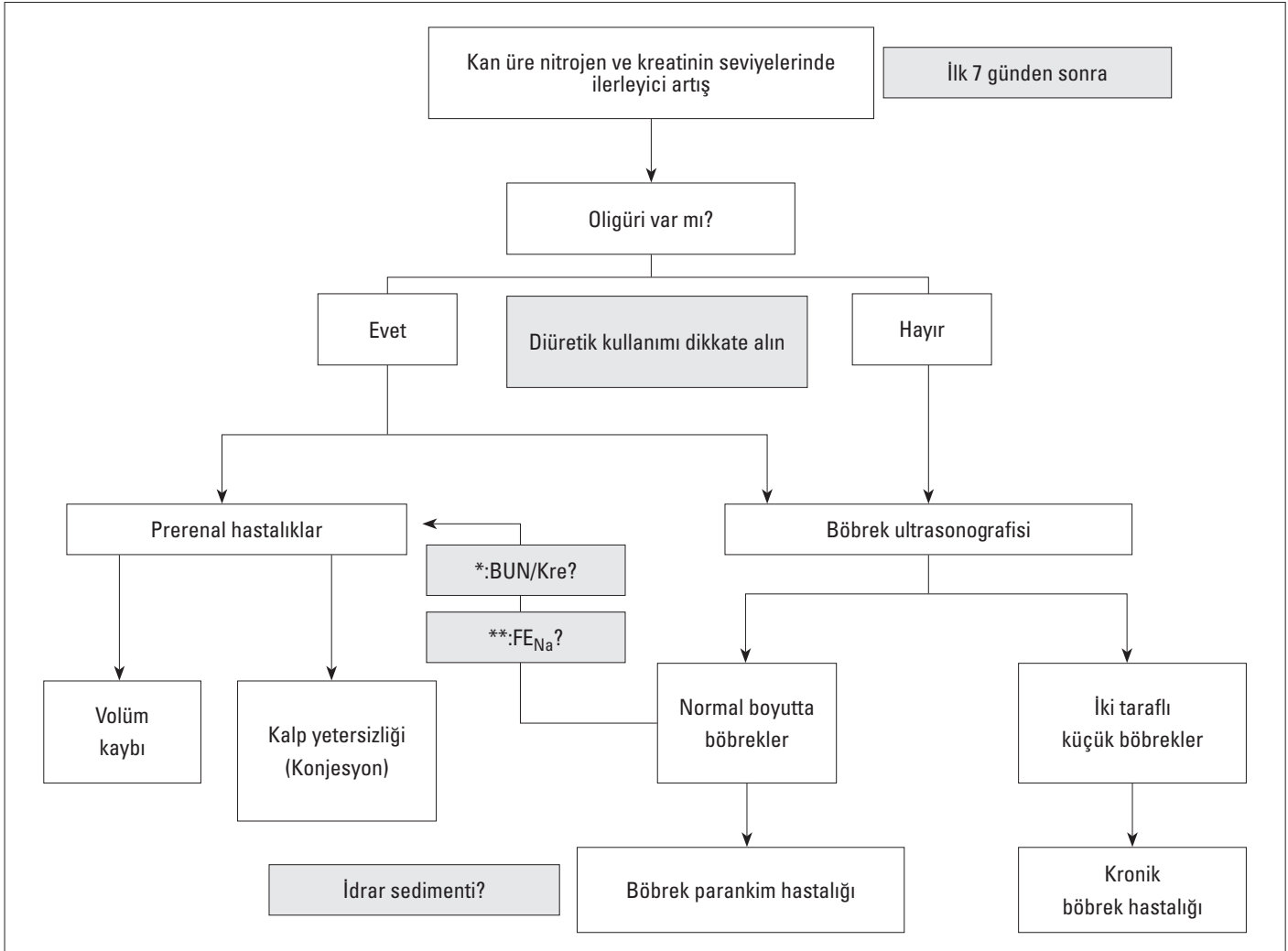
Konjesyonun eşlik ettiği KY hastalarında en sık kullanılan diüretik olan furosemidin her hastada aynı oranda etkinlik göstermediğini göz önüne alınacak olursa torasemid'in bir avantaj

sağlayacağı söylenebilir. Torasemid'in oral başlangıç dozu günde bir defa 10 - 20 mg'dır ve 200 mg'a kadar doz arttırılabilmektedir.

20.6 Kötüleşen böbrek fonksiyonlarının RAAS blokerlerine mi yoksa böbrek yetmezliğine mi bağlı olduğunu nasıl anlarız?

Serum kreatininini yükselen ve/veya GFR'si düşen KY hastalarında altta yatan böbrek hastalığı ile kardiyorenal sendromu ve ilaçlara bağlı değişimi birbirinden ayırmak önemlidir. Ancak bu ayırımı yapmak her zaman mümkün değildir. Bazı hastalarda hepsi bir arada olabilir (165). Belirgin proteinüri (genellikle günde 1000 mg üzeri), üriner sediment değişiklikleri ile birlikte hematüri olması, radyolojik değerlendirmede böbreklerin küçük olması altta yatan böbrek hastalığını düşündürmelidir. Kardiyorenal sendromda ve ilaçlara bağlı değişimlerde idrar tetkikinin normal olması tipiktir ancak nefroskleroz ve obstrüktif nefropati hallerinde de idrar tetkikinin normal olduğunu unutmamak gerekir.

RAAS blokerleri ile serum kreatinininde %30 oranında artış olabilir. Bu artış çoğu zaman böbrek fonksiyonlarında bir bozulmadan ziyade anjiyotensin II inhibisyonunun bir yansımasıdır (166, 167). Ancak, RAAS blokerleri böbrek fonksiyonlarında ileri derecede bozulmaya yol açacak kadar nefrotoksik de olabilmektedir. Böbrek fonksiyonlarında ilaca bağlı gelişen değişim ilaca başlandıktan 3–5 gün sonra görülür ve nefrotoksisite değil ise 7 gün içerisinde stabil hal alır (168). İlaça bağlı olarak serum kreatinin değeri 48 saat içerisinde \geq %50 (bazal değerin 1.5 katı) artıyorsa veya idrar miktarı azalıyorsa (altı saatten uzun süre idrar miktarının $<0,5$ mL/kg/saat olması) bu durum akut böbrek hasarına işaret eder (Tablo 30). RAAS blokeri almakta olan kronik KY hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğu tedrici olarak devam ediyor ve ilerliyorsa hasta daha yakından takip edilmeli ve araştırılmalıdır (Şekil 3). Hastanın tedavi öncesindeki veya stabil dönemlerindeki böbrek fonksiyonlarının bilinmesi daha sonra gelişen böbrek disfonksiyonunun ayırıcı tanısını yapmakta yardımcı olmaktadır



Şekil 3. Tedavi süresince böbrek fonksiyonları bozulan kronik kalp yetersizliği hastalarına yaklaşım (171, 172)

*Kan üre nitrojen/ kreatinin oranı (BUN/Kre) sıklıkla prerenal böbrek yetmezliğini temeldeki böbrek hastalığından ayırt etmek için kullanılır. Artmış BUN/Kre oranı (üre üretiminde bir artış yok ise) tipik olarak prerenal etiyolojiyi gösterir. **FE_{Na}: sodyumun fraksiyonel ekskresyonu (171)

FE_{Na} = 100 x (idrar sodyum x serum kreatinin)/ (serum sodyum x idrar kreatinin); FE_{Na} < %1 ise prerenal ihtimali yüksek (akut glomerulonefrit, kontrast nefropatisi, rabdomiyoliz,üriner obstrüksiyon olabilir); FE_{Na} > %2 ise böbrek kaynaklı olma ihtimali yüksek

(Tablo 31). Bu nedenle, kronik KY hastalarının rutin takibinde bakılması gereken en önemli tetkik böbrek fonksiyonlarıdır.

20.7 Prediyaliz olgularda ve diyalize giren olgularda temel ilaçları nasıl optimize edebiliriz?

Kalp yetersizliği çalışmalarının büyük çoğunluğuna kronik böbrek hastaları dahil edilmediği için bu iki sorunun birlikte olduğu hastalarda RAAS blokerlerinin kullanımına ve olası sonuçlarına dair elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır. KY tedavi kılavuzları kronik böbrek hastalığı (KBH) varlığında RAAS blokerlerinin dikkatli verilmesini önermiş, net bir kontrendikasyon olmamasına rağmen tGFR değeri <30 ml/min/1.73 m² olan hastalar için bu ilaçları kısıtlamıştır (3, 4). Aslında KY'de ve kronik böbrek hastalığında tedavinin köşe taşlarını oluşturan RAAS blokerlerinin iki hastalığın birlikte olduğu durumlarda da prognozu olumlu yönde etkilemesi mantıklı bir beklentidir. Gerek retrospektif çalışma sonuçlarında (172, 173) gerekse KY uzman görüşü (174) ve KDIGO önerilerinde (175) bu problemlili hastaların uygun takip ile RAAS blokajından faydalanacağı belirtilmiştir. Çok yakın zamanda yapılan prospektif kohort analizinde ciddi böbrek hastalığı olan (kreatinin klirens <30 mL/dk, evre 4-5 KBH) KY hastalarında RAS blokerlerinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı rapor edilmiştir (176). Yeni geliştirilmekte olan RAAS blokerleri (ör: se-

lektif nosteroid aldosteron blokerleri) ve daha iyi tolere edilen K⁺ bağlayıcı polimerler gibi ilaçların sonuçları merakla beklenmektedir. Bu bilgiler ışığında prediyaliz ve diyalize giren KY hastalarında temel ilaç önerileri Tablo 32 ve Tablo 33'te özetlenmiştir.

İlaçların kullanımı ile ilgili öneriler yorumlanırken iki noktanın akılda tutulması gerekir. Bunlardan biri sözkonusu temel ilaçların KBH olan KY hastalarında faydalı olduğu ve mümkün olduğunca kullanılmaya çalışılması gerçeğidir. Her hastada kullanmak kadar yan etki kaygısı ile ilacı hastalarda kısıtlamak da doğru değildir. Dolayısıyla kanıtları ve genel hususları (Tablo 33) dikkate alarak; kardiyovasküler mortalitesi yüksek bu hasta grubunda RAAS blokerlerini kullanırken güvenliği ön planda tutmak ve tedaviyi bireyselleştirmek en doğru yaklaşımdır.

21.0 Diabetes mellitusda ilaç tedavisi – İbrahim Sarı

21.1 Hangi antidiyabetikler kullanılmalı? Hangilerinden kaçınılmalı?

Metformin, normalde diyabet tedavisinde monoterapi ajanı olarak veya kombinasyonda ilk seçilecek ilaçtır. Hepatik glukoneogenesisi azaltır, insüline duyarlılığı ve periferde glukoz uptake'ini artırır, bağırsaktan glukoz emilimini azaltır. Metforminin

Tablo 31. GFR ve serum kreatinine göre muhtemel ABİ, ABH ve KBH tanıları (170)

Bazal GFR değeri >60 ml/dk/1.73 m ² olan hastalar		
Serum kreatinin artışı (7 gün süreyle)	GFR (3 ay süreyle)	Tanı
>1.5 katı	Değişmiyor	ABİ
<1.5 katı	<60	ABH (ABİ yok)
<1.5 katı	>60	Bilinen böbrek hastalığı yok
Bazal GFR değeri <60 ml/dk/1.73 m ² olan hastalar		
Serum kreatinin artışı (7 gün süreyle)	GFR (3 ay süreyle)	Tanı
>1.5 katı	Değişmiyor	ABİ+KBH
<1.5 katı	>%35 azalma	ABH (ABİ yok) + KBH
<1.5 katı	<%35 azalma	KBH
ABİ – akut böbrek hasarı; ABH – akut böbrek hastalığı; KBH – kronik böbrek hastalığı		

Tablo 32. Kronik böbrek hastalığı olan kalp yetersizliği hastalarında temel ilaçların kullanım önerileri

İlaç	Evre 3 KBH (tGFR 30–59 ml/dak/1.73 m ²)	Evre 4–5 KBH (tGFR <30 ml/dak/1.73 m ²)
ACEİ	Sol ventrikül EF ≤%40 olan tüm kalp yetersizliği hastalarına önerilir (177, 178, 179)	Kullanılabilir ancak böbrek fonksiyonları ve elektrolitleri yakından takip edilmelidir (34, 178, 179).
ARB	Sol ventrikül EF ≤%40 olan tüm kalp yetersizliği hastalarına; ACEİ intoleransı varsa veya ACEİ ve BB'e rağmen semptomları devam ediyor ancak MRA'ya intolerans varsa önerilir (180, 181)	Kullanılabilir ancak böbrek fonksiyonları ve elektrolitleri yakından takip edilmelidir (182).
MRA	Sol ventrikül EF ≤%35 olan tüm kalp yetersizliği hastalarına; ACEİ ve BB'e rağmen semptomları devam ediyor ise önerilir (18, 20, 183)	Önerilmez-kanıtı yok
BB	Sol ventrikül EF ≤%40 olan tüm kalp yetersizliği hastalarına önerilir (34, 179, 180, 175–178)	Sol ventrikül EF ≤%40 olan tüm kalp yetersizliği hastalarına önerilir (184–188).
KBH – kronik böbrek hastalığı; tGFR – tahmini glomerüler filtrasyon oranı; ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB – anjiyotensin reseptör blokörü; MRA – mineralokortikoid eseptr antagonist; BB – beta bloker; EF – ejeksiyon fraksiyonu		

Tablo 33. RAAS blokeri verdiğimiz hastalarda bilinmesi gereken genel hususlar

<ul style="list-style-type: none"> – Öncelikli olarak ACEİ (ARB) ve MRA kombinasyonunu vermeye çalışmalıyız. Hasta tolere edemez ise (hiperkalemi, hipotansiyon, böbrek disfonksiyonunda ilerleme) ve sadece bir tane RAAS blokerini verebileceksek ACEİ (ARB) tercih edilmelidir (189); <ul style="list-style-type: none"> • Klinik çalışmalarda MRA ACEİ (ARB)'ye ilave edilerek kullanılmıştır. Tek başına verildiğinde nasıl bir sonuç alınacağı bilinmemektedir • ACEİ (ARB)'nin MRA olmadan da faydalı olduğuna dair kanıtımız vardır.
<ul style="list-style-type: none"> – Yüksek dozlarda verilen RAAS blokerleri kardiyovasküler sonlanımları düşük dozlara göre daha fazla azaltmaktadır. Ancak düşük dozlarda böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın, hiperkaleminin ve hipotansiyonun daha az olacağını dikkate alırsak faydası azalsa da hiç almamasından iyi olacağını söyleyebiliriz; <ul style="list-style-type: none"> • Randomize çalışmaların alt grup analizlerinde GFR'si azalmış kalp yetersizliği hastalarında ACEİ/ARB, BB ve MRA tedavisi ile relatif risk azalmasının böbrek fonksiyonları normal olanlar ile benzer olduğu (absolut risk azalması daha fazla) saptanmıştır (175).
<ul style="list-style-type: none"> – Prognozu olumlu etkilemekle birlikte özellikle evre 4-5 (tGFR değeri <30 ml/min/1.73 m²) KBH'na RAS blokerlerini başlarken fayda zarar dengesini iyi tartmak gerekir.
<ul style="list-style-type: none"> – İlaçlara başladıktan sonra böbrek fonksiyonlarının ve serum potasyumunun yakın takibi esastır. Standart bir takip yöntemi olmamakla birlikte randomize klinik çalışmalarda test edilmiş yöntemler kullanılabilir; <ul style="list-style-type: none"> • Örneğin EMPHASIS-HF çalışmasında; serum potasyumu 5.5-5.9 mmol/L ise doz azaltılmış, ≥6.0 mmol/L ise kesimıştır. Potasyum düzeyi 72 saat sonra ≤5.0 mmol/L olduğunda ilaç yeniden başlanmıştır (19). • RAAS blokerlerinin doz ayarlama işleminde hastanın bazal böbrek fonksiyonları kadar kan basıncı da dikkate alınmalı, bireysel yaklaşılmalıdır (Bknz. Hiperpotasemide tedavi düzenlemesi ve takip nasıl yapılmalı?)
<p>RAAS – renin anjiyotensin aldosteron sistem; tGFR – tahmini glomerüler filtrasyon oranı; ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB – anjiyotensin reseptör blokeri; MRA – mineralokortikoid eseptör antagonisti; BB – beta bloker; KBH – kronik böbrek hastalığı</p>

laktik asidoz riskini artırdığı düşünüldüğünden, uzun yıllar KY'de kontrendike kabul edildi. Ancak, gerçek hayatta bu riskin sanıldan çok daha az olduğu ve diğer antidiyabetiklerden daha fazla olmadığı tespit edildi. Dahası gözlemsel çalışmalarda, metformin KY'de tek başına veya sülfanilüre ile kombine kullanıldığında, tek başına sülfanilüre kullanan hastalara göre mortaliteyi azaltmıştır. Bu yüzden, 2007'de FDA metforminin KY'de kontrendike olduğu uyarısını kaldırdı. *Özetle metformin, KY olsun veya olmasın kontrendikasyonu olmadıkça bütün diyabetiklerde ilk seçenektir. Nitekim 2016 ESC KY kılavuzu da KY hastalarında kontraendikasyon olmadığı sürece ilk seçenek antidiyabetik olarak metformini önermektedir (sınıf IIa) (13).*

Sülfanilüreler; pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artırır. KY'de kullanımı ile ilgili prospektif çalışma yoktur. Gözlemsel çalışmalar sülfanilürelerin KY hastalarında daha kötü sonlanımla ilişkili olmadığını göstermektedir. Metformin ile karşılaştırılan çalışmalarda metformin ile sonlanım daha iyi çıkmaktadır. Hipoglisemi riski ve kilo artışı etkisi olduğundan sülfanilüre kullanan KY hastalarında bu etkilere dikkat edilmelidir. Özetle ilk seçenek olmaktan ziyade metformine ek olarak ya da metformin kontrendike olanlarda kullanımı daha mantıklı gözükmektedir.

Glitazonlar (tiazolidinedionlar), insülin duyarlılığını artırarak yağ ve kas dokusu ile kalpte glukoz transporterlerinin sunumunu ve fonksiyonunu düzeltir. Miyokard tarafından esterleşmemiş yağ asidi kullanımını azaltır. Lipid profiline de olumlu etkileri olmakla birlikte sıvı retansiyonu yaptığı için KY'ni kötüleştirir. Bu kötüleşme özellikle eş zamanlı insülin kullananlarda daha belirgindir. FDA NYHA fonksiyonel kapasite 3-4 hastalarda glitazonların kontrendike olduğunu, NYHA 1-2 hastalarda ise dikkatle kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır. Avrupa KY kılavuzu ise genel olarak glitazonların kullanılmaması gerektiğini belirtmektedir.

İnsülin; çoğu hasta monoterapi veya kombinasyon olarak in-

süline ihtiyaç duyar. Birincil olarak KY hastalarında insülinin etkisini inceleyen çalışma olmamakla birlikte güvenli görünmektedir. Miyokard dokusu üzerinde (+) inotropik etkisi vardır ve KY'de hemodinamiyi düzeltir. Bununla birlikte Na⁺ retansiyonuna ve kilo alınımına neden olması istenmeyen etkileri arasındadır. KY'de insülin kullanımı ile ilgili çalışmaların sonlanımları çelişkilidir. Kullanılacaksa, özellikle hipoglisemi ve sıvı retansiyonuna dikkat edilerek, hasta düzenli olarak takip edilmelidir.

İncretin Sekratuar Modülatörleri; glukoz metabolizmasını birden fazla mekanizma ile düzenleyen bir grup gastrointestinal proteini iktiva eder. Glukagon benzeri peptid agonistleri (GLP-1) (exenatide, albiglutide, lixisenatide ve liraglutide) ile dipeptidyl peptidase-4 inhibitörlerini (DPP-4) (sitagliptin, saksagliptin, vildagliptin, alogliptin ve linagliptin) içerirler. Yemekle aktive oldukları için özellikle postprandial hiperglisemi tedavisinde öne çıkarlar. Hipoglisemi ve diğer yan etkileri daha az olduğundan çekici alternatifler olarak görünmektedirler. Preklinik ve küçük çaplı çalışmalar kardiyak hemodinamiye etkilerinin olumlu olduğunu göstermiştir. Gliptinlerden sitagliptin ve saxagliptinin KY'ne bağlı yatışları artırdığıyla ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Devam eden büyük çalışmalar bu grubun KY hastalarındaki etkinliği ve güvenliğiyle ilgili daha net bilgi sağlayacaktır (Tablo 34).

Empagliflozin bir sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörüdür. Yakın zamanda sonuçlanan EMPA-REG OUTCOME çalışmasında kardiyovasküler riski yüksek diyabetiklerde (hastaların bir kısmında KY vardı) empagliflozinin mortaliteyi ve KY nedeniyle hastaneye yatışları azalttığı gösterildi (15). Bu nedenle empagliflozinin 2016 ESC KY kılavuzunda metforminle beraber öne çıktığını ve diyabetik hastalarda KY gelişimini önlemek veya geciktirmek amacıyla sınıf IIa ile önerildiğini görmekteyiz (13). Bu gruptaki diğer ilaçların çalışması olmadığından sınıf etkisinden bahsedemeyeceğimiz kılavuzca vurgulanmış.

Tablo 34. Kalp yetersizliğinde antidiyabetik ilaçların kullanım önerileri

İlaç/Grup	Kullanım/Yorum
Metformin	İlk seçenek Kontraendikasyonlar: tGFR <30 mL/min, şok, sepsis
Sülfanilüreler (glipizid, gliklazid, glibenklamid, [gliburid], glimepirid, gliquidon) Sülfanilüre benzeri grup, glinidler (repaglinid, nateglinid)	Metformine ek olarak ya da kontraendike olanlarda kullanılabilir Hipoglisemiye ve kilo alımına dikkat
Glitazonlar (pioglitazon, rosiglitazon)	Sıvı retansiyonuna neden olduklarından KY'de kontraendike
İnsülin	Sonlanım verileri çelişkili. Sodyum retansiyonu ve kilo alımına neden olabilir
İnkretin sekratuvar modülatörleri	Daha çok postprandial hiperglisemiye önüyorlar, hipoglisemi riski daha düşük, KY hastalarındaki etkinliği ve güvenliğiyle ilgili veriler çelişkili, büyük çalışmalar devam ediyor
<i>Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri (empagliflozin)</i>	<i>Kardiyovasküler ölüm, tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY'ne bağlı hastaneye yatışları azaltıyor. Genital enfeksiyon riskini artırıyor</i>

21.2 Diyabet beta bloker seçimini etkiler mi?

Geleneksel olarak diyabetik hastalarda BB kullanımında çekince vardır. Bunun başlıca sebepleri, olası hipoglisemiye vücudun vereceği yanıtı (çarpıntı ve titreme gibi) baskılama potansiyelleri ve hipoglisemik durumun düzelmesinin BB kullananlarda daha uzun olduğunun (beta 2 reseptörlerinin bloke edilmesine bağlı karaciğerde glukoz üretilmesinin baskılanması) düşünümesidir. Ancak çoğu klinik çalışma, bu olumsuz etkinin plasebo-dan daha fazla olmadığını göstermiştir.

Günümüzde BB'ler KY tedavisinde anahtar moleküllerden birisidir. Beta blokerlerle yapılan büyük çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde (1883 diyabetik ve 7042 diyabetik olmayan hasta), BB'lerle elde edilen sağkalım avantajı hem diyabetik hem de diyabetik olmayan grupta mevcuttu (nisbi risk diyabetiklerde 0.77, diyabetik olmayanlarda 0.65). Risk azalması bakımından diyabetik olan ve olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (189).

Bu yüzden, hem Avrupa, hem de Amerika KY kılavuzunun BB'lerle ilgili önerileri diyabetik olan ve olmayan hastalar için benzerdir. Üstelik diyabetik olan hastalarda BB kullanım oranlarının daha düşük olduğuna vurgu yapılmaktadır. Klinik pratikte KY hastalarının yaklaşık üçte biri diyabetik hastalardan oluşmaktadır. Diyabetik KY hastalarında kılavuzların önerdiği BB'lerin hangisini kullanmamız gerektiği konusunda bir öneri yoktur.

Diyabetik hipertansif hastaların dahil edildiği GEMINI çalışmasında metoprolol tartrat insülin direncini kötüleştirirken, karvedilol nötr etki yapmıştı (190). Lipid profiline olan etkiler bakımından da karvedilol daha üstün bulunmuştur. COMET çalışmasında yeni gelişen diyabet oranı karvedilol grubunda, metoprolol grubuna göre %22 daha azdı (p=0.039) (191).

Sonuç olarak, özellikle diyabetik grupta BB'lerin birbirleriyle karşılaştırıldığı sonlanım çalışması olmamakla birlikte karvedilolün metoprolole kıyasla daha olumlu metabolik etkilere sahip olduğunu söyleyebiliriz. Ancak, bisoprolol ve nebivolol ile karşılaştırma yapamayız.

21.3 Diyabet diüretik seçimini etkiler mi?

Diüretiklerin KY'de mortaliteye etkisi bilinmemekle birlikte nefes darlığı ve ödemi azaltırlar. Bu nedenle konjesyon belirti ve bulguları olan hastalarda, ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak kılavuzlarca önerilirler.

Diüretikler temel olarak hastaların kuru ağırlığını elde etmek amacıyla, olabilecek en düşük dozda kullanılmalıdır. Bunun sebebi hipotansiyon, böbrek işlevlerinde bozulma, elektrolit bozuklukları, hiperürisemi, sempatik ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi aşırı aktivasyonu gibi potansiyel istenmeyen etkileridir. Bunların dışında glukoz metabolizmasına olumsuz etkileri vardır. Hiperglisemiye tetikleyebilirler ve insülin direncine neden olabilirler. Glukoz seviyesine olumsuz etkileri kullanılan diüretik dozuyla ilişkilidir ve doz ilişkisi tiazid diüretiklerle daha belirgindir. Diyabetik hastalarda yukarıda sayılan bozukluklara yatkınlık olduğundan diüretik dozunun mümkün olduğu kadar düşük tutulması bu hastalarda daha da önemlidir.

KY hastalarında diüretiklerin etkilerinin diyabeti olan veya olmayan hastalarda aynı olup olmadığını değerlendirecek veri mevcut değildir. Bununla beraber, diyabetik hastalarda diüretik kullanımıyla ilgili genel ölçütlerin diyabetik olmayanlarla aynı olduğu düşünülebilir (192).

21.4 İnsülin kullanımında dikkat edilmesi gereken noktalar nedir?

Diyabetik hastaların önemli bir kısmında monoterapi veya kombinasyon olarak insüline ihtiyaç duyulur. İnsülinin miyokard üzerinde (+) inotropik etkisi vardır ve KY'de hemodinamiyi düzeltir. Birincil olarak KY hastalarında insülinin etkisini inceleyen büyük çalışma olmamakla birlikte güvenli görünmektedir. Bununla birlikte Na⁺ retansiyonuna ve kilo alınımına neden olması istenmeyen etkileri arasındadır. İnsüline bağlı sıvı retansiyonu periferik (pretibiyal ödem) ödemden çok santral olduğundan gözden kaçabilir. Bu durumla baş edebilmek için hastalara tuz kısıtlaması konusunda eğitim verilebilir ve/veya diüretik dozu artırılabilir. İnsülinin önemli bir yan etkisi de hipoglisemidir. KY hastaları BB

kullandığı için hipoglisemi konusunda daha dikkatli olunmalıdır.

KY'de insülin kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları çeşitlidir. CHARM çalışmasında insülin kullanan diyabetik hastalarının sonlanması, insülin kullanmayanlardan daha kötüydü (193). İnsülin kullanan grupta kötü sonlanımın bu grupta diyabet süresinin daha uzun olması ve daha ileri evre hastalıkla ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Özetle, önemli oranda hasta insüline ihtiyaç duymaktadır ancak kullanılacaksa hasta düzenli takip edilmelidir. İnsülin kullanımı sırasında hipoglisemi ve sıvı retansiyonuna dikkat edilmelidir.

22.0 Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ilaç tedavisi – İbrahim Sarı

22.1 Beta bloker seçimi ve doz nasıl olmalı?

Kalp yetersizliği ve eşlik eden KOAH'ı olan hastalarda BB'lerin bronkospazmı tetikleyebileceği korkusu, bu grup hastalarda BB'lerin gerekenden çok daha az kullanılmalarına neden olmaktadır. Araştırmalar, KY hastalarında BB kullanılmama veya gerekenden az doz kullanılmasının en önemli gerekçesinin eşlik eden KOAH varlığı olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte güncel veriler ve kılavuz bilgilerine göre KY hastalarında KOAH varlığı tek başına BB kullanımına kontrendikasyon oluşturmamaktadır (194).

İleri evre olanlar hariç, KOAH hastalarında beta-1 selektif olan ajanlar (bisoprolol, metoprolol süksinat, nebivolol) güvenli kullanılabilir. Eşlik eden KY ve KOAH'ı olan 35 hastalık bir çalışmada (195) BB'lerin akciğer fonksiyonları üzerine etkileri araştırıldı. FEV1 değeri (1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim), karvedilol ile en az iken bisoprolol ile en fazlaydı (karvedilol 1.85 [%95 GA, 1.67-2.03]; metoprolol 1.94 [%95 GA, 1.73-2.14]; bisoprolol 2.0 [%95 GA, 1.79-2.22]).

Beta bloker kullanımında önemli nokta, KOAH'ı olmayan hastalara göre başlangıç dozunu daha düşük tutmak ve doz artırımını daha yavaş yapmak gerektiğidir. Selektif olmayan bir BB olan karvedilol'ün KOAH hastalarında kullanımı konusunda ise biraz daha çekimceli olmakta fayda bulunmaktadır. Zira, bronkospazma neden olma riski daha fazladır ve beta-2 agonistlere olan bronkodilatör yanıtı engel olabilmektedir (196).

22.2 Sık öksürük durumunda ACEİ mi? ARB mi?

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY olan bütün hastalarda, kontrendikasyon bulunmadığı takdirde ACEİ, ACEİ'yi tolere edemeyen hastalarda da ARB kullanılması gerektiği kılavuzlarca vurgulanmaktadır.

Kronik KY olan hastalarda KOAH prevalansı %20-30 civarındadır. ACEİ'lerinin eşlik eden KOAH'ı bulunan hastalarda ek potansiyel faydaları vardır. Anjiyotensin-II, hava yolları için güçlü bir konstriktördür. ACEİ, anjiyotensin-II seviyesini düşürerek hava yollarındaki obstrüksiyonu hafifletirler. Pulmoner inflamasyonu ve pulmoner vasküler konstriksiyonu azaltırlar. Alveolar membrandan gaz değişimine olumlu etkileri vardır.

Bununla birlikte, ACEİ'nin öksürüğe neden olması eşlik eden

KOAH'ı bulunan hastalarda kafa karışıklığına neden olabilir. KY ve eşlik eden KOAH'ı olan ve ACEİ kullanan hastalarda öksürük şikayetinde şunlara dikkat etmek gerekir: 1) Öksürük, KOAH'ın ana belirtilerinden birisidir. Dolayısıyla, KOAH'ın doğasından kaynaklanabilir veya KOAH'taki kötüleşmeden veya üzerine binen akciğer enfeksiyonundan kaynaklanabilir. KOAH'tan kaynaklanan öksürüğe genellikle sekresyon veya balgamin eşlik ettiğini bilmekte fayda vardır. Bu durumda KOAH'a ait tedavilerin gözden geçirilmesi gerekir. ACEİ'nü ARB ile değiştirmek gerekmez. 2) Öksürük, KY'deki kötüleşmeden yani artan pulmoner konjesyondan kaynaklanabilir. Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar inceleme (NT-proBNP gibi) ile sebep bulunabilir. Öksürük başlangıçta kuru olabilmekle beraber ileri evrede sekresyonlu olabilir. Bu durumda KY tedavisini yoğunlaştırmak gerekir (diüretik dozu artırmak gibi). ACEİ'yi ARB ile değiştirmek gerekmez. 3) ACEİ kullananlarda kuru nitelikte, persistan karakterli öksürük ortaya çıkabilmektedir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bradikinin yıkımının ACEİ tarafından yavaşlaması sonucunda bradikininin birikimiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. ACEİ'ye bağlı öksürük görülme oranı kadınlarda daha fazla olmak kaydıyla %0,5 ile 25 arasında değişmektedir. Hastanın öksürüğünün ACEİ'ne bağlı olduğu düşünülüyorsa ACEİ'yi kılavuzlarda belirtilen ARB'lerden biriyle (valsartan, kandesartan veya losartan) ile değiştirmek gerekir.

Öksürüğün ACEİ'den kaynaklanıp kaynaklanmadığını anlamının tek yolu ilacı kesince öksürüğün seyrine bakmaktır. Öksürüğün burada sayılan 3 durumdan hangisiyle ilişkili olduğunu ayırt etmek klinik pratikte her zaman kolay olmayabilir. Bu durumda, ACEİ'nü ARB ile değiştirerek öksürüğün seyrine bakılabilir.

22.3 İn hale bronkodilatör seçiminde nelere dikkat etmeli?

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. KOAH'da kullanılan inhale bronkodilatörler semptomatik olan hastalarda tedavinin temelini oluşturmaktadır. İn hale bronkodilatörler temel olarak beta-2 agonistler ve antikolinergiklerden oluşmaktadır.

Beta-2 agonistler; kısa etkili (salbutamol [ventolin®] ve terbutalin) ve uzun etkili olanlar (salmeterol [Serevent®] ve formaterol [Foradil®, Ventafor®]) şeklinde iki gruba ayrılırlar. Beta-2 agonistler, hücre içi cAMP'yi stimüle ederek bronş düz kas gevşemesine neden olur. Beta-2 agonistler KOAH'ta akciğer fonksiyonlarını iyileştirir, semptomları azaltır, egzersiz kapasitesini artırır, alevlenmeleri azaltır ve yaşam kalitesini iyileştirir. Ancak, beta-2 agonistler kalp hızını artırarak miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa sebep olurlar. Hiperglisemi, hipokalemi, hipomagnezemi ve QT uzamasına neden olurlar. Bu yan etkiler özellikle kısa etkili beta-2 agonistleriyle daha belirgindir ve eşlik eden KY olan hastalarda daha çok probleme neden olurlar. KY'de azalmış beta-1 reseptör sayısı ve aktivitesi varken beta-2 reseptörleri sayı ve fonksiyon olarak korunur.

Bu yüzden, özellikle kısa etkili beta-2 agonistlere abartılı kardiyovasküler sempatik yanıtla ilişkili olarak KY hastalarında yan

etki riski artmaktadır (185). Burada bahsedilen yan etkiler uzun etkili beta-2 agonistlerle çok daha az görülmektedir ve uzun etkili beta-2 agonistler KY hastalarında daha güvenlidirler. Sonuç olarak KOAH ve KY birlikteliğinde eğer beta-2 agonist kullanılacaksa uzun etkili olanlar tercih edilmeli (195).

Antikolinerjikler; kısa etkili (ipratropium bromür) ve uzun etkili olanlar (tiotropium [Spriva®] ve aclidinium) şeklinde iki gruba ayrılırlar. Antikolinerjikler, muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlar. İnhalasyon antikolinerjikler KOAH tedavisinde en az beta-2 agonistler kadar etkilidir ve kardiyovasküler yan etki profili açısından ise onlardan daha güvenlidir. Dolayısıyla KOAH ve KY birlikteliğinde ön planda tercih edilecek inhale bronkodilatörler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (196).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve KY birlikteliğinde ön planda uzun etkili beta-2 agonistleri mi yoksa antikolinerjikleri mi kullanmamız gerektiği konusunda yeterli veri mevcut değildir. Beta-2 agonistlerin KY'de kullanılan BB'lerle etkileşebildiği konusunda çekinceler bulunmaktadır ve antikolinerjiklerin kardiyovasküler yan etkilerinin daha az olduğu bilinmektedir.

Bu bağlamda en azından teorik olarak antikolinerjiklerin uzun etkili beta-2 agonistlere tercih edilebileceği söylenebilir. Bununla birlikte çoğu hastanın bu iki ajanın kombinasyonuna ihtiyacı olduğunu unutmamak gerekir.

22.4 Kortikosteroid tedavi gerektiğinde nasıl bir yol izlenmeli?

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda kortikosteroidler, farmakolojik tedavinin ana elemanlarından biridir. Kortikosteroidler KOAH'da hem ataklar sırasında hem de atakları önlemede sıklıkla kullanılırlar.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kortikosteroidler, hastalığın evresine ve prezentasyonuna göre intravenöz, oral veya inhaler olarak kullanılabilirler. Eşlik eden KY olan hastalarda kortikosteroidler dikkatle kullanılmalıdır. Steroidler sıvı ve tuz tutulumuna neden olduğundan, KY hastalarında konjesyona neden olabilirler. Bu yüzden olabildiğince kısa süreli kullanılmalıdır. Kullanılmaları gerektiğinde ise sistemik yan etkileri en aza indirmek için mümkünse inhale formlar tercih edilmelidir.

23.0 Sol Kalp yetersizliğine bağlı pulmoner hipertansiyonda (Grup-2 PHT) tedavi – Mehmet Serdar Küçüköğlü

23.1 Sol kalbe bağlı ciddi PHT'de PAH spesifik tedavi kullanılabilir mi?

Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon (SKHBPH) grup II PHT olarak kabul edilmektedir (197) (Tablo 35). Uzun yıllar, SKHBPH en sık sebebi kapak hastalıkları özellikle de mitral darlığı olmuştur (198). Mitral yetersizliği olgularının %15'inde istirahat sırasında, %46'ında egzersiz sırasında PH saptanmaktadır (199). Aort darlığında PH görülme oranı %30 civarında bildirilmektedir (200). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) son yıllarda en sık bildirilen SKHBPH nedenleri

Tablo 35. Güncel pulmoner hipertansiyon klinik sınıflandırılması 2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu (197)

Grup 1	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Grup 2	Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon
Grup 3	Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
Grup 4	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
Grup 5	Mekanizması belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon

arasında bulunmaktadır. KEF-KY olgularında PHT sıklığı ve klinik özellikleri gözlemsel çalışmalarla araştırılmıştır (201). Pulmoner hipertansiyonun; yaşlı, obez, DM, KOAH, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve atriyal aritmi gibi komorbiditeleri olan KEF-KY'li olgularda daha sık gözlemlendiği bildirilmektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde (DEF-KY) PHT sıklığını araştıran çalışmalarda sıklık hastalığın derecesi, kullanılan PHT tanımı ve araştırılan hasta grubuna bağlı olarak değişmektedir (202).

Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda tedavi alta yatan hastalığın tedavisine yöneliktir. Düzeltici kapak cerrahisi ve KY tedavisinin optimizasyonu ile PHT geriler. Medikal ve/veya cerrahi yöntemlerle düzeltilemeyen, pulmoner vasküler direnci yükselmiş hem prekapiller hem de post kapiller PHT olgularında PAH spesifik ilaçların yararlı olabileceğine ilişkin düşünce nedeniyle yapılan çalışmalarda belirgin yarar gösterilememiştir (Tablo 36). Mevcut PAH spesifik tedaviler içinde en çok umud vadeden sildenafil ile yapılan RELAX çalışmasında da umutlar boşa çıkmıştır (202). Bugünkü veriler ışığında, Avrupa PH kılavuzu sol kalbe bağlı PHT'da PAH spesifik tedavinin kullanılmasını önermemektedir (sınıf III endikasyon).

23.2 Sol kalbe bağlı ciddi PHT varlığında yüksek doz nitrat yarar sağlar mı?

Pulmoner hipertansiyonun fizyopatolojisinde pulmoner vazokonstriksiyon, intima ve düz kas proliferasyonu, *in situ* tromboz ve pulmoner arterlerin patolojik yeniden biçimlenme süreçleri yer alır. PHT oluşumu multifaktöryel kabul edilse de vasodilatör (nitrik oksit ve prostaglandin yolları) ve vasokonstriktör (endotelin-1, anjiyotensin II) yollarında ki bozukluklar başlangıcı oluşturur. Bu bilgilere dayanarak NO yolağını etkileyen ilaçlar (fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, guanilat siklaz uyarıcıları), prostanoidler ve endotelin reseptör antagonistleri PAH spesifik tedavi olarak kabul edilmişlerdir. Nitratlar kronik KY'de özel hasta gruplarında hidralazine beraber ve intravenöz olarak akut dekompanse KY'de kullanılmakla beraber PHT gelişmiş hastalarda kullanımları ile ilgili bilgi çok kısıtlıdır. Bu hasta grubunda sistemik hipotansiyon kullanımlarını kısıtlar. Tek bir yayında 3 olguda sildenafille ortak oral nitrat kullanımı yararlı sonuçlar vermiştir (203). Sistemik hipotansiyona yol açmadan pulmoner vasküler direnci ve pulmoner basıncı düşürmüş ve sistemik hipotansiyona yol açmamıştır. Ancak, sildenafil nitrat kombinasyonunun, ciddi sistemik hipotansiyon tehlikesi nedeniyle birlikte kullanımlarının kontrendike olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

Tablo 36. Kalp yetersizliğinde PAH-spesifik tedaviler ile yürütülen çalışmalar

İlaç	Çalışmanın kısa adı	Hasta popülasyonu	İnklüzyon kriteri olarak KY	Sonuç
Epoprostenol (4 ng kg ⁻¹ min ⁻¹)	FIRST	KY düşük EF NYHA III-IV (n=471; 2y)	Yok	Artan mortalite yüzünden çalışma erken sonlandırıldı
Bosentan 125 mg PO BID (hedef)	ENABLE	KY düşük EF NYHA III-IV (n= 1613; 1.5 y)	Yok	B klinik statü, gelişme yok; sıvı retansiyon riski
Bosentan 8-125 mg PO BID	Kaluski	KY düşük EF NYHA III-IV (m = 94; 20 wk)	Var; SPAP	Hemodinamik ve ekokardiyografik parametrelerde değişiklik yok; daha ciddi advers etkiler
Darusentan	EARTH	NYHA II-IV (n=642)	Yok	Kardiyak biçimlenme veya sonuçta değişiklik yok
Tezosentan 50-100 mg/h IV	RITZ-5	Akut pulmoner ödem	Yok	Oksijen saturasyonunda değişiklik yok; daha yüksek dozla sonuç daha kötü
Sildenafil 25 mg PO TID	Gözlemsel çalışma	KY, 6 ay (n=40)	Yok	Sildenafil ile iyileşmiş kalp atım hızı
Sildenafil 25-75 mg PO TID	Randomize çalışma	KY düşük EF, NYHA II-IV (n=34)	Var; MPAP >25 mm Hg	PAP'ta düşüş, peak VO ₂ , 6-dk Yürüme mesafesi ve daha az hospitalizasyon
Sildenafil 50 mg PO BID	Gözlemsel çalışma	KY, 6 ay (n=46)	Yok	PAP'ta düşüş, peak VO ₂ ve ventilasyon etkinliği

23.3 Sol kalbe bağlı ciddi PHT durumunda sildenafil verilebilir mi?

Son yıllarda yapılan çalışmaların bir araya getirildiği bir meta-analizde sildenafilin özellikle DEF-KY grubunda pulmoner hemodinamiği düzelttiği ve korkulan yan etkileri göstermediği bildirilmiştir (204). Söz konusu meta-analiz 6 KEF-KY çalışması 3 de DEF-KY çalışmasını içeriyordu. Bulgular, oksijen tüketimi ve EF'nin DEF-KY grubunda anlamlı olarak arttırdığını gösterdi. Herhangi bir klinik kötüleşme görülmedi. Bu meta-analizde mortaliteye ilişkin bir sonuç olmadığından DEF-KY grubunda yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. KEF-KY'de temel tedavi sol ventrikül diyastol fonksiyonlarını düzeltmeye ve pulmoner venöz basıncı düşürmeye yöneliktir. Ancak elimizde akciğer damar hastalığının primer tedavi hedefi olabileceğini düşündüren bulgular olmasına rağmen kanıtlar çok azdır. Endotelin reseptör antagonistleri ve prostanoid çalışmaları ya nötr ya da negatif sonuç vermiştir (205). Halen devam eden iki çalışmada ambrisentan (The Safety and Efficacy Trials to Treat Diastolic Heart Failure Using Ambisentan) ve bosentan (The Safety and Efficacy of Bosentan in Patients with Diastolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension (BADDHY)) DEF-KY grubunda denlenmektedir.

Son zamanlarda, fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibisyonu ile siklik GMP yıkımının engellenmesinin sol kalbe bağlı PHT olgularında sağ ventrikül ve pulmoner damarları hedefleyerek yararlı olabileceğinin çok sayıda kanıtı yayınlanmıştır (205). Bu yararlılık pulmoner arterlerde ve intrapulmoner dolaşımda çok sayıda bulunan PDE 5 inhibisyonu nedeni ile olmalıdır. Bu sayede sistemik vazodilatasyon daha az olur.

Olumlu çalışmalara rağmen RELAX (Evaluating the Effectiveness of Sildenafil at Improving Health Outcomes and Exercise Ability in People With Diastolic Heart Failure) çalışmasında günde 3 kez 60 mg sildenafil kullanılması yararlılık göstermemiştir.

Ancak, bu çalışmada pulmoner hemodinami ve sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilmemiştir (205). Bu konuyu açıklığa kavuşturacak iyi planlanmış mortalite ve morbidite çalışmaları gereklidir.

23.4 Sol kalbe bağlı PHT'yi beta bloker veya digoksin olumsuz etkiler mi?

Beta bloker tedavi, sol KY'de temel tedavi seçeneklerinden biridir. Ancak, sağ KY'de kullanımlarına ilişkin kanıtlar çok açık değildir. Bunun ötesinde, hemodinami ve egzersiz kapasitesine negatif etkileri olabileceği düşüncesiyle kullanılmaları önerilmemektedir. Portopulmoner hipertansiyonlu 10 hastada propranololun kesilmesinin egzersiz toleransına olumlu etkisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır (206). Bununla beraber, yeni veriler bu ilaçların sağ KY'de güvenle kullanılabileceklerini ve sağ kalpte oluşabilecek yeniden biçimlenmeyi önleyebileceklerini göstermiştir (207, 208). Ancak, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Digoksinin akut kullanımda kalp debisini artırdığı gösterilmiştir. Ancak kronik uygulamada bu tedavinin etkinliği bilinmemektedir. Atriyal taşiaritmi gelişen PHT'de ventrikül hızını yavaşlatmak için digoksin uygulanabilir (209)

24.0 İzole sağ kalp yetersizliğinde tedavi – Mehmet Serdar Küçüköğlu

24.1 Sol ventrikül EF normal olgularda ACEİ/ARB, beta bloker, MRA verilmeli mi?

Kalp yetersizliğinde sempatik sinir sistemi ve RAAS, kardiyak debi azalmasını telafi etmek amacı ile aktive olur. Ancak bu sistemlerin kronik aktivasyonu, kalbin patolojik yeniden biçimlenmesine yol açarak KY'nin ilerlemesine yol açar (127, 210). Bu nedenle, nörohormonal ve sempatik aktivasyonu bloke eden ACEİ

(veya ARB), beta-bloker, MRA kombinasyonu KY tedavisinin temelini oluşturur. Bu sistemlerin sağ KY'de de aktive oldukları bilinmektedir (211). Örneğin, sağ KY'de, plazma epinefrin seviyelerinin yükseldiği, sağ ventrikülde beta-1 adrenerejik reseptörlerin "downregüle" olduğu, kalp hızı değişkenliğinin azaldığı gözlenmiştir (212–215). Benzer şekilde RAAS'ın aktive olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (216, 217). Ancak, bu sistemleri hedef alan tedavilerin sağ KY'de etkisi konusunda yapılan çok az çalışma vardır. Örneğin, So ve arkadaşları pulmoner hipertansiyon (PAH) hastalarında BB kullanımının yan etkisi olmadığını gösterdiler (208). Bu çalışmayı takiben halen PAH hastalarında bisoprolol ve karvedilol ile devam eden çalışmaların sonuçlanması beklenmektedir (218).

PAH hastalarında aldosteron seviyelerinin de yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (219). Ambrisentanin PAH etkinliğini araştıran ARIES çalışmalarında spiranolakton kullanan hasta grubunda daha olumlu iyileşme görüldüğü ve hiç ölüm gözlenmediği bildirilmiştir (220). Bu konuda prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak, izole sağ KY'de sempatik sistem ve RAAS'ın aktive olması nedeniyle, bu sistemlerin ACEİ (veya ARB), BB, MRA ile baskılanmasının tedavide yararlılığı konusunda yeterli çalışma olmamasına rağmen, sol KY'de elde edilen yararların burada da sağlanacağı düşüncesiyle tedavide kullanılabileceği düşünülebilir.

24.2 Diüretik ve nitrat kullanımı nasıl olmalı?

Dekompanse sağ KY'de sıvı tutulmasını takiben, santral venöz basınç artışı, karaciğerde konjesyona bağlı büyüme, asit ve periferik ödem gelişebilir. Sol KY'de olduğu gibi İzole sağ KY'de de diüretiklerin değerlendirildiği randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Konjesyonu olan hastalarda diüretik tedavi uygulamasının belirgin semptomatik yarar sağladığını klinik gözlemlerimiz göstermektedir. İzole sağ KY'de de diüretik seçimi ve doz, sol KY'deki uygulamalara benzer şekilde yapılabilir. Ancak ani preload azalmasına bağlı gelişebilecek hipotansiyon konusunda dikkatli olunması gerekir. Düşük dozlardan başlanıp alınan diürez yanıtına göre doz uptitrasyonu önerilir. Hastalarda intravasküler hacim azalmasının prerenal yetersizliğe yol açmasını önlemek için, kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve kan kimyasının izlenmesi önemlidir (209).

Nitrat kullanımı için gereklilik ve yeterli kanıt yoktur. Kullanılacaksa preloadun azalmasını takiben oluşacak debi azalması ve hipotansiyon nedeni ile dikkatli olunmalıdır. Yine bu grup ilaçların fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ile beraber kullanımının hipotansiyon riskini artırabileceği unutulmamalıdır.

24.3 Pulmoner HT'a bağlı izole sağ KY'de tedavi sol KY'den farklı mıdır?

Pulmoner HT'a bağlı izole sağ KY'de tedavi hedefi; pulmoner basınç ve pulmoner direncin azaltılarak sağ ventrikül afterload'ının azaltılmasıdır. Bunun için PHT'ye yol açan nedenin tedavisi tedavideki temel hedef olmalıdır. Ne yazık ki bugün için elimizde

PHT'ye bağlı sağ KY'de hangi ilaçların yararlı olacağı konusunda yeterli kanıt yoktur.

24.4 PAH'a (Grup-1 PHT) bağlı sağ KY'de PAH spesifik tedavi nasıl olmalı?

Pulmoner arteriyel hipertansiyona (PAH) bağlı sağ KY'de PAH spesifik tedavi PHT kılavuzlarında önerildiği gibi uygulanır (209). PAH spesifik ilaçlar RV afterload azaltıcı etkileri ile sağ KY olan hastalarda da başarılı olarak kullanılmaktadır. PAH spesifik ilaçların hepsi pulmoner vazodilatör olmakla beraber sağ kalp (RV) üzerinde sadece PDE-5 inhibitörlerinin etkisi gösterilmiştir. Nagendran ve arkadaşları sağ ventrikül hipertrofisi (RVH) olan hastaların miyokardında ve RVH'li fare deneylerinde PDE-5 ekspresyonunun arttığını gösterdiler (221). Sağ ventrikül hipertrofili hastalarda PDE-5 inhibisyonunun RV kontraktilete artışına ve RV afterload azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (209).

PAH tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç olan prostasiklinde gen ekspresyonu modulatörü olan intranükleer reseptörler PPAR β / δ 'a ligand olarak etki edebilir. PPAR γ agonistlerinin fare monokratilin ve kronik hipoksik PH modellerinde pulmoner vaskülerlerden yeniden biçimlenmeyi azaltarak koruyucu etkisi gözlenmiştir. PPAR β / δ agonistlerinin hipoksiye bağlı PH fare modelinde RVH ve RV sistolik basıncı azalttığını ancak bu modelde vasküler yeniden biçimlenme üzerine etkisinin olmadığını gözlemişlerdir (222).

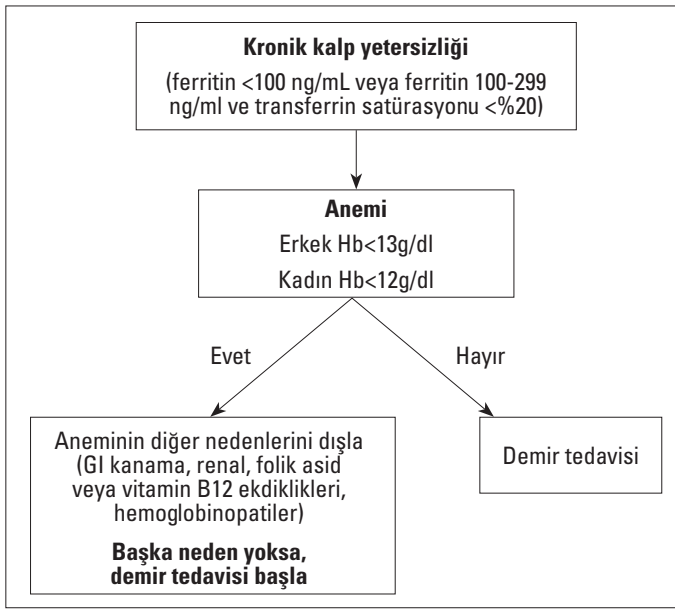
25.0 Anemi'de ilaç tedavisi – Timur Selçuk

25.1 Kalp yetersizliğinde anemi ve demir eksikliği birbirinden ne kadar farklı?

Kalp yetersizliğinde anemi görülme sıklığı çeşitli çalışmalara göre %17-22 aralığında değişmektedir. Kayıt çalışmalarında ise sıklık %40'a kadar çıkabilmektedir. Anemi sıklığı kötüleşen fonksiyonel sınıfa göre de artış göstermektedir (223–225). KY'de demir eksikliği oranları ise çeşitli çalışmalarda %5-21 arasında saptanmıştır (225–227). Anemik hastaların %43'ünde serum demir düzeyi veya ferritin düzeyi düşük saptanırken, mikrositer anemi oranı sadece %6'dır (228). Küçük bir çalışmada ileri derecede KY bulunan ve anemiyle birlikte normal serum demir, ferritin ve eritropoietin düzeylerine sahip hastaların %73'ünde kemik iliğinde demir eksikliği gösterilmiştir (229). Serum ferritin düzeyleri demir eksikliği bulunan KY hastalarının yalnızca küçük bir kısmında düşüktür (230). Bu durumun açıklaması KY'de demirin kemik iliğine yeterince sunulmadığı böylelikle retiküloendotelial sistemde biriktiği, kanda ölçülen demir ve ferritin düzeyleri normal veya yüksek olsa da KY ile birlikte anemi görülen hastalarda demir eksikliğinin daha sık olduğu şeklindedir.

25.2 Kalp yetersizliğinde anemi/demir eksikliği ilaçla tedavi edilmeli mi?

Avrupa Kalp Birliği (ESC) 2016 Kalp Yetersizliği Kılavuzu (13), anemiden bağımsız olarak demir eksikliğinin KY hastalarında sık bulunan bir komorbid durum olduğunu ve demir eksikliğinin kas disfonksiyonu ve anemiye neden olabileceğini belirtmektedir. Kılavuz KY şüphesi bulunan hastaların değerlendirilmesinde,



Şekil 4. Kalp yetersizliğinde anemi/demir eksikliği yönetimi

ferritin ve transferrin saturasyon düzeylerine bakılarak demir eksikliği araştırılmasını önermektedir (Şekil 4). *Demir tedavisi, KY hastalarında anemi olsun veya olmasın demir eksikliği varsa başlanmalıdır. ESC 2016 KY kılavuzu serum ferritin düzeyi <100 µg/L ya da ferritin 100-200 µg/L arasında ve transferrin saturasyonu <%20 bulunan semptomatik KY olgularında, KY smptomlarını azaltmak, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini düzeltmek amacıyla intravenöz ferrik karboksimaltoz tedavisini sınıf IIa ve kanıt düzeyi A olacak şekilde önermektedir (13).* Eğer KY hastalarında eritropoetin tedavisi endikasyonu varsa (özellikle renal disfonksiyonlu hastalarda) demir ihtiyacındaki artış nedeniyle beraberinde demir tedavisi verilmesi önemli olabilir. Demir eksikliği nedeni olmayan anemide tedavi aneminin nedenine göre değişmektedir.

25.3 Tedavide kullanılabilecek ajanlar ve uygulama şekli nasıl olmalı?

Kalp yetersizliği hastalarında görülen hafif ve orta düzeyde aneminin tedavisinde eritropoezi stimüle eden ajanların kulla-

nımını eldeki veriler desteklememektedir. Yapılan çalışmalarda eritropoezi stimüle eden ajanların KY hastalarında kullanımının primer sonlanımlara bir katkısı olmadığı ancak tromboembolik istenmeyen olayları arttırdığı gösterilmiştir (231).

Kalp yetersizliğinde görülen aneminin nedeninin belirlenmesi (demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, folik asit, kanama, böbrek yetersizliği vs.) ve nedene yönelik tedavi uygulanması esastır. Demir eksikliği anemisinin oral yolla tedavisinde, demir emilimi genellikle kötüdür. Ayrıca, oral demir tedavisi alan %60 hasta da gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Bu problemler KY'de gastrointestinal emilim azalması nedeniyle daha da artmaktadır. KY'de görülen demir eksikliğinin tedavisinde oral yolla kullanılan demirin klinik yararı ile ilgili kanıtlar yetersizdir. Bunun yanında intravenöz demir uygulamasının egzersiz kapasitesini, kardiyak fonksiyonları, semptomları ve yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir (232, 233). Bu nedenle, KY'de görülen demir eksikliğinde demirin intravenöz olarak verilmesi daha mantıklı görünmektedir. *ESC 2016 KY kılavuzu kanıta dayalı olarak intravenöz ferrik karboksimaltoz tedavisini önermektedir (13).* Ancak, intravenöz demir tedavisinde allerji ve enfeksiyon riskini göz önünde bulundurmak gereklidir.

Kalp yetersizliğinde, akut ve semptomatik anemi dışında kan transfüzyonunun yeri yoktur. Kan transfüzyonu, taşıdığı riskler ve geçici etkisi nedeniyle oldukça sınırlı kullanım alanına sahiptir. Gerekli olduğu durumlarda kan transfüzyonu sırasında hastanın volüm durumuna dikkat edilmelidir.

26.0 Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde tedavi – Dilek Ural

26.1 ACEİ/ARB'lerin tedavide yeri var mı?

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin (DEF-KY) aksine, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) hastalarında ACEİ veya ARB'lerin rolü net değildir. Günümüze kadar ACEİ ve ARB'lerle yapılmış başlıca randomize kontrollü klinik araştırmalar ve sonuçları Tablo 37'de özetlenmiştir. Gözlemsel çalışmalarda KEF-KY hastalarında ACEİ veya ARB'lerin mortalite üzerine olumlu etkileri görülmekle beraber, randomize kontrollü

Tablo 37. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde ACEİ ve ARB'lerle yapılmış başlıca randomize kontrollü klinik araştırmalar

	Çalışma ilacı	Olgu sayısı (n)	İzlem süresi (yıl)	Sonuç
ACEİ'ler ile yapılan çalışmalar				
PEP-CHF	Perindopril 4 mg/gün	850	2.1	Kronik KY'li yaşlı hastalarda perindopril kardiyovasküler ölümü azaltmadı, ancak KY nedeni hastaneye yatışları azaltıp efor kapasitesini artırdı
ARB'ler ile yapılan çalışmalar				
CHARM	Kandesartan 32 mg/gün	3023	3.1	Kardiyovasküler nedeni ölüm azalmadı, ancak kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda hafif azalma saptandı
I-PRESERVE	İrbesartan 300 mg/gün	4128	4.1	Ölüm veya kardiyovasküler nedeni hastaneye yatışlarda azalma gösterilemedi

ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB – anjiyotensin reseptör blokleri

çalışmaların meta-analizlerinde gerek tüm nedenli ölüm, gerekse diğer kardiyovasküler olaylar üzerinde herhangi bir etkileri saptanamamıştır (234–236). Ancak, KY nedeni ile hastaneye yatış oranı bir miktar azalmaktadır (RR 0.88, %95 GA 0.80-0.97). 2012 yılında yayınlanan ve >16 000 diyastolik KY olgusunun dahil edildiği Swedish Heart Failure Registry verileri (237), hedef dozun >%50 ACEİ veya ARB kullanan olgularda mortalite yararının sağlanabileceğine işaret etmektedir. Bu bulgulara dayanarak KEF-KY hastalarında ACEİ veya ARB'lerin başlıca kullanım alanı hipertansiyon, diyabet, proteinüri vb. gibi ek patolojilerin tedavisidir.

26.2 Diüretikler nasıl kullanılmalı?

KEF-KY hastalarında pulmoner kapiller tıkalı basıncının (PKTB) artması, devamında PKTB artmış olsun veya olmasın pulmoner hipertansiyon ve sağ KY gelişmesi nedeni ile konjesyon görülmektedir. Bu nedenle su ve Na⁺ tutulumunu kontrol altına almak, nefes darlığı ve ödemi azaltmak için DEF-KY hastalarında olduğu gibi diüretik tedavisi kullanılır. Konjesyonun giderilmesinde farmakolojik alternatifleri olmadığı için diüretikler konusunda randomize kontrollü çalışma yapılamamaktadır. KEF-KY hastalarında diüretik tedavi ile diüretik tedaviye eklenen irbesartan veya ramiprilin etkisini araştıran Hong Kong Diyastolik Kalp Yetersizliği çalışmasında üç tedavi grubunda da semptomlar ve efor kapasitesi düzelmiş, ACEİ veya ARB'nin ek bir yararı gösterilememiştir (238). Herşeye rağmen, 1 yıllık tedavi sonunda ACEİ veya ARB eklenen olgularda sol ventrikül işlevlerinde ve NT-proBNP değerlerinde iyileşme kaydedilmiştir.

Diüretik tedavi Amerikan KY kılavuzunda, konjesyon nedeniyle semptomatik olan KEF-KY olgularında sınıf I endikasyonda önerilmektedir. Diüretik tedavinin gereğinden fazla uygulanması özellikle yaşlı KEF-KY hastalarında postprandial veya ortostatik hipotansiyona, hatta bayılmaya yol açabilir. Belirgin konjesyonu olmayan hastalarda diüretik tedavinin kesilerek hastanın izleme alınması intravasküler volümü ve önyükü koruyarak hemodinamiyi daha olumlu etkileyebilir (239, 240).

26.3 Beta bloker tedavi yarar sağlar mı?

KEF-KY hastalarında beta-blokerlerin kullanımına ilişkin bir görüş birliği yoktur. Taşikardi kuramsal olarak diyastol süresinin daha da kısalmasına yol açarak KY semptomlarının artmasına neden olabilir. Ancak taşikardi yoksa, kalp hızının azaltılması kronotropik yetersizliğe neden olarak diyastazın uzamasına neden olabilir. Böyle bir durumda beta-blokerlerin kullanılmaması daha

uygundur. KEF-KY'li olgularda diyastol sınırlandığı için efor sırasında kardiyak debinin arttırılması önemli oranda kalp hızı artışına bağımlı hale gelir. Beta blokerler efor sırasında ortaya çıkacak olan fizyolojik kalp hızı artışına engel olarak kardiyak debi artışının önüne geçebilirler. Bu nedenle, BB başlanan ve semptomları artan olgularda BB'nin kesilmesi gerekebilir.

Kayıt çalışmalarında, bazı gözlemsel çalışmalarda ve bu çalışmalar kapsayan meta-analizlerde beta-blokerlerle tüm nedenli ölümlerde azalma görülmüşse de, konu ile ilgili iki randomize kontrollü çalışmada (SENIORS çalışmasının alt grup analizi ve J-DHF) böyle bir etki saptanamamıştır (Tablo 38) (241–243). Benzer şekilde nebivolol ile yapılan ELANDD çalışmasında da efor kapasitesi veya semptomlarda iyileşme sağlanamamıştır. Bu nedenle, KEF-KY hastalarında beta-blokerlerin başlıca kullanım alanı eşlik eden hipertansiyon, iskemi ve aritminin iyileştirilmesi şeklinde özetlenebilir.

26.4 MRA verilmeli mi?

KEF-KY patogeneğinde aldosteron ile aktiflenen mineralokortikoid reseptörleri; sempatik aktivasyon, kardiyak ve vasküler fibrozis, endotel işlev bozukluğu, Na⁺ retansiyonu ve K⁺ kaybı aracılığıyla kardiyak yeniden şekillenme ve diyastolik işlev bozukluğu oluşumunda rol oynamaktadır. Bu nedenle, MRA'ların KEF-KY hastalarında olumlu etki yapabilecekleri görüşü hakimdir. Bu hipotezi sınamak amacıyla gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmalarda genel sonuç; MRA'ların mortaliteye herhangi bir etki yapmamakla birlikte, KY nedeni ile hastaneye yatışı azalttıkları, yaşam kalitesini iyileştirdikleri ve kardiyak yeniden şekillenme ile diyastolik işlev bozukluğunu kısmen düzelttikleri şeklindedir.

Yakın zamanda yapılan ve konu ile ilgili başlıca çalışmalar olan Aldo-DHF (244) ve TOPCAT (245) çalışmalarının da dahil olduğu 14 randomize kontrollü çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde tüm nedenli ölümden herhangi bir azalma gösterilememiştir (246). Buna karşılık hastaneye yatış oranı anlamlı derecede azalmıştır (RR 0.83; p=0.03). Ancak, TOPCAT çalışmasında Rusya ve Gürcistan'dan gelen sonuçlar dışlandığında kardiyovasküler nedenli ölüm, kardiyak arrest veya KY nedeni ile hastaneye yatışlardan oluşan birleşik sonlanımda anlamlı azalma saptanmıştır (RR 0.85; %95 GA 0.74-0.96; p=0.01).

Bugünkü mevcut ajanlar arasında MRA'lar KEF-KY hastalarında en tercih edilebilecek ajanlar olarak görülmektedir. Araştırmalarda sıklıkla spironolakton 25-50 mg/gün veya eplerenon 25

Tablo 38. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde beta-blokerlerle yapılmış başlıca randomize kontrollü klinik araştırmalar

	Çalışma ilacı	Olgu sayısı (n)	İzlem süresi (yıl)	Sonuç
SENIORS	Nebivolol 1.25-10 mg/gün	643	1.75	Tüm nedenli ölüm ve kardiyovasküler nedenli hastaneye yatışlarda azalma saptanmadı
J-DHF	Karvedilol 2.5-20 mg/gün	245	3.2	Kardiyovasküler nedenli ölüm veya hastaneye yatışlarda azalma gösterilemedi, ancak medyan dozun üstünde (>7.5 mg/gün) ilaç alanlarda ilk olayın ortaya çıkmasına kadar geçen süre uzamıştı

mg/gün kullanılmıştır. Özellikle yaşlı hastalarda MRA tercih edilecekse kreatinin ve K⁺ yükselmesine karşı dikkatli olunmalıdır.

Çalışmaların meta-analizinde böbrek yetersizliği insidansı %1.91, potasyumun >5.5 mmol/L düzeyine yükselmesi %12.15'dir. Ayrıca spironolaktona bağlı olarak gelişebilen jinekomasti (%2.8) de hasta açısından rahatsız edici olabilir.

26.5 Digoksin yararlı olabilir mi?

KEF-KY'de digoksinin rolünü inceleyen başlıca araştırma Digitalis Investigation Group - DIG çalışmasının alt grup analizidir (DIG-PEF) (247). Bu çalışmada, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan (EF >%45) hastalarda digoksin mortaliteyi değiştirmemiş, KY nedeni ile hastaneye yatışı hafifçe azaltmış (HR 0.79; %95 CI, 0.59-1.04; p=0.094), buna karşılık kararsız anjina nedeni ile hastaneye yatışı arttırmıştır (HR 1.37; %95 GA 0.99-1.91; p=0.061). Çalışmanın yaşlı bireylere ilişkin bir alt analizinde, 65 yaşın üstündeki hastalarda digoksin kullanımı ile 30 günlük dönemde tüm nedenli hastaneye yatış anlamlı ölçüde artmaktadır (HR 2.46, %95 GA 1.25-4.83; p=0.026) (248).

Bugün için, KEF-KY hastalarında digoksinin tek kullanım alanı AF'nin hızının baskılanmasıdır.

26.6 Kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir mi?

Kalsiyum diyaastolün aktif relaksasyon aşamasında rol oynayan başlıca iyonudur. Bu nedenle, geçmiş yıllarda kalsiyum kanal blokerlerinin diyaastolik KY'de yararlı olabilecekleri düşünülmüştür. İki çok küçük çalışmada hız-kısıtlayıcı kalsiyum kanal blokeri verapamilin egzersiz kapasitesini ve belirtileri iyileştirebildiği gösterilmiştir (249, 250). Konu ile ilgili büyük randomize klinik çalışma olmamasına rağmen, yaşlı bireylerde yapılan bir kayıt çalışmasında toplam mortalite ve KY nedeni ile hastaneye yatış oranı değişmemiştir (251).

Bugün için KEF-KY hastalarında kalsiyum kanal blokerlerinin başlıca kullanım alanları AF'li hastalarda ventrikül hızının kontrolü (hız-kısıtlayıcı KKB'ler), hipertansiyon ve miyokard iskemisinin tedavisidir.

26.7 Hangi ilaçlar KEF-KY'li hastaların semptom kontrolünde etkilidir?

KEF-KY oldukça heterojen bir hasta grubudur. Bu nedenle, tedavi her hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Semptomları azalttığı gösterilen başlıca tedavi egzersizdir (252). Yakın zamanda 6 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde egzersizin ekokardiyografik değişkenler üzerinde belirgin bir etki yapmamakla birlikte, kardiyorespiratuar zindeliği ve yaşam kalitesini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (253). Bu nedenle, klinik durumu uygun olan her hastaya egzersiz/rehabilitasyon programı önerilmelidir.

Farmakolojik tedavi olarak yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiş başlıca ilaçlar ise MRA'lardır. Diüretikler su ve Na⁺ tutulumunu kontrol altına almak, nefes darlığı ve ödemi azaltmak için kullanılırlar. Hipertansiyon ve miyokard iskemisinin yeterli tedavisinin, AF hastalarında ise ventrikül hızının kontrolünün önemli olduğu düşünülmektedir.

26.8 Rehospitalizasyonun azaltılmasında etkili ilaç var mı?

KEF-KY hastalarında KY nedeni ile yeniden hastaneye yatışı azaltabilen başlıca ilaç grubu renin-angiotensin-aldosteron sistem blokerleri ve MRA'lardır. PEP-CHF çalışmasında; perindopril ile 1 yıllık KY nedeniyle hastaneye yatış ve 6 dk yürüme mesafesinde anlamlı düzelme sağlandığı ancak 3 yılın sonunda muhtemelen tedaviyi bırakma ve önemli oranda cross-over nedeniyle bu düzelmelerin anlamlılığını kaybettiği rapor edilmiştir. CHARM-preserved çalışmasında, kandesartan ile tek başına KY nedeniyle hospitalizasyon ve tek başına hospitalize edilen olgu oranında anlamlı azalma sağlanmıştır. TOPCAT çalışmasının sonuçları; primer sonlanım noktası (kardiyovasküler ölüm, KY hospitalizasyon ve resusite kardiyak arrest) açısından spironolaktonun plasebo-dan farklı olmadığını desteklese de, tek başına KY hospitalizasyonu ise anlamlı düzelttiğini göstermiştir.

Hastayı kuru ağırlığında tutacak dozda diüretik verilmesi de rehospitalizasyonun azaltılmasında yararlı olabilir.

26.9 Komorbid durumların kontrolü ne kadar önemli?

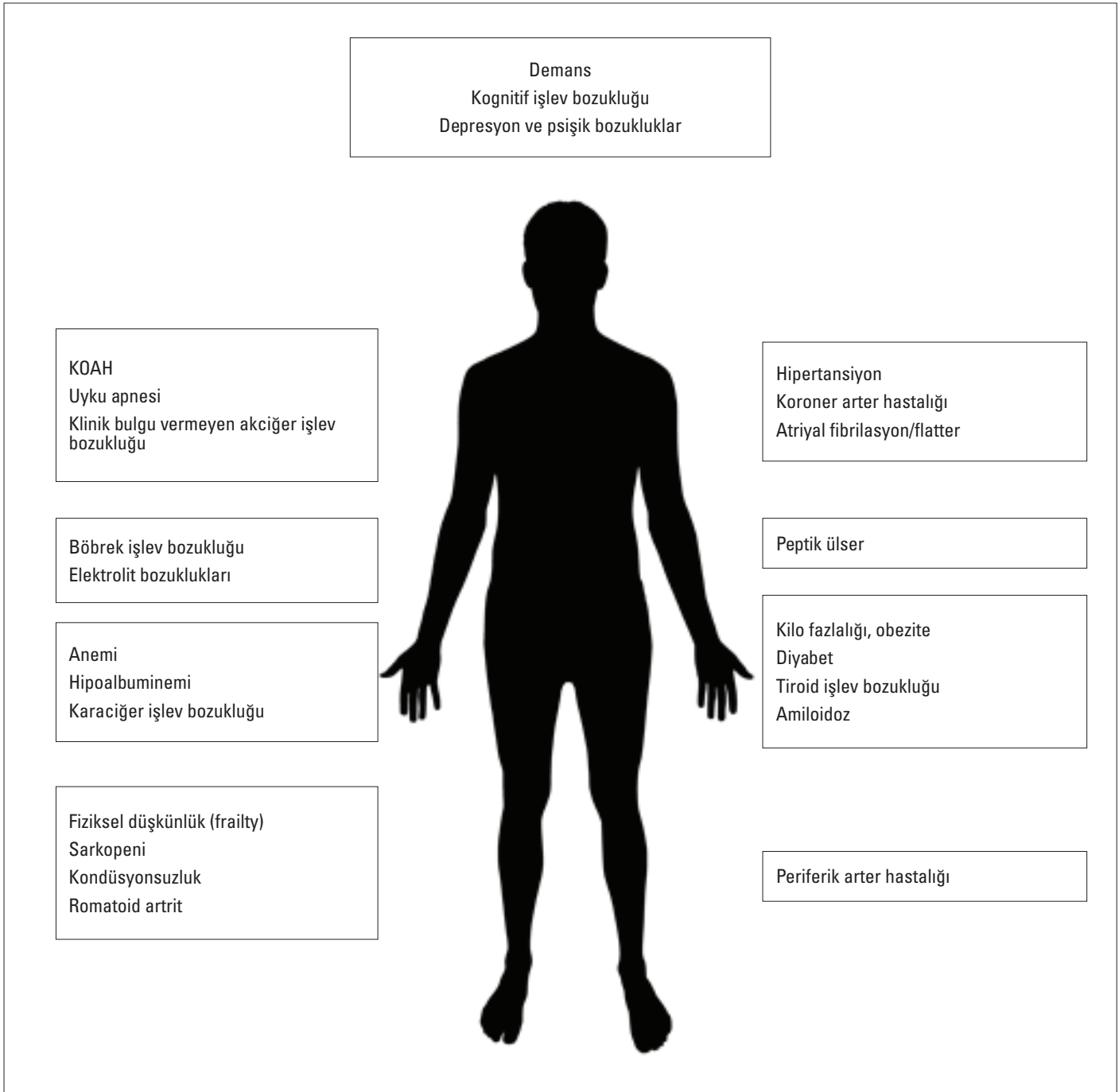
KEF-KY hastaları genellikle ileri yaşlarda oldukları için hemen her hastada en az bir, çoğunda birden çok eşlik eden hastalık mevcuttur (Şekil 5) (254, 255). Bu hastalıkların, KEF-KY'nin ayrıcı tanısına girmeleri, KY'nin mortalite ve morbiditesini arttırmaları, tedavi ile etkileşimleri ve tanı konmaması durumunda tekrarlayan hastane yatışlarına neden olmaları bakımından önemlidir (256). Dolayısıyla, hastanın bir bütün olarak ele alınması ve eşlik eden patolojilerin tespit edilip iyileştirilmeye çalışılması gereklidir (257). İleri yaştaki KEF-KY hastaları için ideal çözüm rehabilitasyon programlarını da içeren multidisipliner bir geriatri kliniği tarafından izlenmeleri gibi görünmektedir.

26.10 Tedavide umud veren yeni ilaçlar var mı?

KEF-KY farklı fenotipte patolojilerin birarada görüldüğü karışık bir hastalık olmakla beraber temel sorunun miyokardın ekstraselüler matriks yapısında olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada fibrozis, kollajen-I/III, titin, matriks metalloproteinazları, TIMPler, fibrillin, fibronektin, vitronektin, sitokinler, galektin-3 vb. düzeyinde bozukluklar incelenmiş ve yeni tedavi hedefleri araştırılmıştır.

Son yıllarda endotel işlev bozukluğunun da önemi giderek belirginleşmektedir. Ancak, KEF-KY'nin genel kabul görmüş bir tanımının olmaması ve net bir deneysel model oluşturulamaması ilaç araştırmalarını güçleştirmektedir.

KEF-KY'de denenmekte olan ve şu anda klinik çalışmaları süren ilaçlar Tablo 39'da listelenmiştir (258). İlaç tedavisi dışında girişimsel tedavilerin de KEF-KY'nin semptomlarının iyileştirilmesinde rolü olabilir. Son yıllarda, sol atriyum basıncının transkater yolla küçük bir interatriyal şant oluşturularak azaltılması konusunda denemeler yapılmış ve ön çalışmaların olumlu sonuç vermesi üzerine uzun dönemli izlem çalışması başlatılmıştır (259). Atriyal pacing ve renal denervasyon denenmekte olan diğer girişimsel tedavi yöntemleridir.



Şekil 5. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine eşlik eden başlıca durumlar

27.0 İleri evre kalp yetersizliğinde tedavi – Jean Marc Weinstein

27.1 Ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bulunan semptomatik KY hastalarında aralıklı inotrop destek: Faydalı mı yoksa zararlı mı?

İleri derecede KY olan hastaların %50'si bir yıl içinde ölmektedir. Bu hasta grubunun sağkalım süresini iyileştirmek için çok sayıda girişimde bulunulmuştur. Bunlar arasında inotropik ajanlar da bulunmaktadır.

Bu ilaçlar (dobutamin, dopamin, milrinon, levosimendan gibi), genellikle konjesyon ve hemodinamik kötüleşmenin eşlik ettiği akut dekompanse KY olgularında intravenöz olarak kullanılırlar (260). [ESC kılavuzuna göre IIa, C önerisi, (3), ACCF/AHA kılavuzuna göre I, C önerisi (4), HFSA kılavuzuna göre "Düşünülebilir", C önerisi (261)]. Inotropik tedavinin kullanımı sadece birkaç gün ile sınırlıdır.

Kalp transplantasyonu veya mekanik destek cihazı (SV destek cihazı, SVDC gibi) bekleyen ileri evre KY olan hastalar, bu ajanlardan bir veya daha fazlası ile daha uzun süreli inotrop des-

Tablo 39. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde yeni ilaçlar

	İlaç	Çalışmalar (Fazı)	Sonuçları
RAA antagonistleri			
Direk renin inhibitörleri	Aliskiren	ALLAY	Losartana benzer oranda sol ventrikül hipertrofisi azaldı
AT1 ve neprilisin inhibitörü (ARNI)	LCZ696	PARAMOUNT II (Faz II)	NT-pro BNP'de tek başına valsartana göre daha fazla düşüş oldu
		PARAGON (Faz III)	Sürüyor
cGMP-PKG yolu			
Selektif PDE inhibitörü	Sildenafil	SIDAMI	AMI sonrası sildenafil ile sol ve sağ ventrikül hemodinamisinde değişme olmadı
		RELAX	24 hafta sonunda efor kapasitesi değişmedi
Solubl cGMP uyarımı	Vericiguat	SOCRATES (Faz III)	Sürüyor
	Riociguat	DILATE (Faz IIb)	Olumlu hemodinamik etki görüldü
If kanal blokleri	İvabradin	EDIFY	Sürüyor
Endotelim reseptör blokajı			
	Bosentan	BADDHY (Faz III)	
Ca²⁺ siklusu			
NCX revers mod blokleri	SEA0400	Deneyisel	
RyR2 stabilizasyonu	K201 (JTV519)		
SERCA2-aracılı Ca ²⁺ sekstrasyonu	BH4	Deneyisel	
NO yolu			
NOS coupling	BH4	Deneyisel	
Nitratlar	Isosorbid-mononitrat	NEAT	Sürüyor
Cytokines			
Rekombinant IL-1 reseptör antagonisti	Anakinra	D-HART	Aerobik efor kapasitesinde olumlu düzelme görüldü
AT1 – anjiyotensin 1 reseptörü; BH4 – tetrahidriyopterin; cGMP – siklik guanozin monofosfat; IL-1 – interlekin-1; NCX – sodyum-kalsiyum exchanger; NO – nitrik oksit; PKG – protein kinaz G; RAA – renin, anjiyotensin, aldosteron; RyR2 – ryanodin reseptör 2			

teğe ihtiyaç duyabilir (ACCF/AHA kılavuzuna göre IIa, B önerisi) (4). Ek olarak, sözkonusu inotropik ajanlar, hipotansif DEF-KY hastalarında kısa süreli hemodinamik destek ya da transplan-tasyon veya SVDC için uygun olmayan hastalarda palyatif tedavi amaçlı uzun süreli kullanılabilir (ACCF/AHA kılavuzuna göre IIb, B önerisi) (4).

Intravenöz inotropiklerin, palyatif tedavi dışında uzun süreli aralıklı kullanımı, güvenlik ve etkinlik şüphesi nedeniyle önerilmektedir (ACCF/AHA kılavuzuna göre III-Zararlı-, B önerisi) (4).

Diğer yandan, düşük dozlarda ve yakın takip altında kullanıldığında, bu güçlü ajanların kullanımının güvenlik ve etkinliğine ilişkin veriler giderek artmaktadır.

Freimark ve ark. (262), ileri evre KY hastalarının aralıklı inotropik destekle ilgili, tek merkezli, 5 yıllık takibini ilişkin verilerini yayınlamışlardır. Hastalar, diğer ajanların yanında, aralıklı düşük doz ($\leq 5 \mu\text{g/kg/dak.}$) dobutamin ve/veya düşük doz ($\leq 3 \mu\text{g/kg/dak.}$) dopamin ile birlikte intravenöz diüretik kombinasyonu ile

tedavi edilmiştir. Sözkonusu olgularda gözlenen yıllık %29 ölüm oranı, literatürde bildirilenden (%50) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Benzer olarak, hastaneye yatış oranı da literatürde bildirilen oranlarla karşılaştırıldığında belirgin oranda düşük bulunmuştur (0,6 hospitalizasyon/hasta/yıl).

Dobutamin veya milrinon gibi inotropiklerin aralıklı infüzyonla-rını kullanarak birçok küçük çalışma gerçekleştirilmiştir. Ancak, protokollerin yanında hasta seçimi ve infüzyon ilaçları standar-dize edilmediğinden ölüm üzerine çıkarımlar mümkün değildir (263). Guglin ve Kaufman, parenteral inotropik çalışmalara ait in-celemelerinde (263), çalışmaların bazılarında gösterilen aşırı ölü-mün belirli ortak özelliklerden kaynaklandığını öne sürmektedir: çalışmalar, güncel olarak kullanımda olmayan inotropik ajanlarla gerçekleştirilmiştir; otomatik kardiyoverter-defibrilatörler, birin-cil önleme amaçlı standart tedavi olmadan önceki dönemlerde gerçekleştirilmiştir ve çoğunlukla düşük debili olmayan KY'de ve inotropdestek için endikasyonu olmayan hastalarda gerçekleştirilmiştir.

rılmıştır. Bu nedenle, söz konusu çalışmaların sonuçları, güncel uygulama koşullarında geçerli olmayabilir.

Yakın zamanda, bir uzman paneli, aralıklı levosimendan tedavisinin kullanımını incelemiştir (264). Kronik ileri evre KY hastalarında bu ilacın aralıklı kullanımı ile yapılan çalışmalara 500'den fazla hasta dahil edilmiştir. Çalışmaların hasta seçimi, dizaynı ve takip protokollerinde farklılıklar nedeniyle kesin çıkarımlar yapmak oldukça zor görünmekle beraber levosimendanın aralıklı kullanımı ile semptom, hemodinami, yeniden hastaneye yatış oranları ve biyobelirteçlerde anlamlı düzeltilmeler gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, mortalite konusunda net bir kanıya varmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

27.2 Mitral yetersizliğin şiddetini azaltmada farmakolojik tedavinin herhangi bir rolü var mıdır?

Akut mitral yetersizliği (MY) olan hastalarda dolum basınçları, nitratlar ve diüretiklerle azaltılabilir. Na⁺ nitroprussid ve intra-aortik balon pompası ile ardyük ve regürjitan fraksiyonda azalma sağlanabilir. Hipotansiyon durumunda inotropik destek ve intra-aortik balon pompası tedaviye eklenmelidir (265).

Akut şiddetli MY'de vazodilatör tedavinin yararlı olduğu dikkate alındığında, sol ventrikül fonksiyonlarının henüz normal olduğu kronik asemptomatik MY'de vasodilatör tedavi ile ard yükün azaltılması cerrahinin geciktirilmesi açısından mantıklı bir yaklaşım olarak görülebilir. Ancak, bu yaklaşımın değerlendirildiği az sayıdaki çalışmada, klinik yarar gösterilememiş ya da çok az bir fayda gösterilmiştir. Böylece, kronik, ciddi MY olan ve normal ejeksiyon fraksiyon (EF) değeri olan asemptomatik, normotansif hastalarda, ACEİ'leri içeren vazodilatörlerin kullanımını destekleyen bulgu yoktur ve bu nedenle rutin tedavide kullanımı önerilmemektedir (265, 266). Aslında, vazodilatörler, SV boyutunu ve mitral kapanma gücünü azalttığından MY'yi iyileştirmekten çok kötüleştirir. Diğer yandan, hipertansiyonu olan hastalarda, morbidite ve mortaliteyi artırması ve SV sistolik basıncını yükseltmesi nedeniyle MY'yi kötüleştirmesinden dolayı hipertansiyonun kontrol altına alınması gerekmektedir.

AHA/ACC 2014 kılavuzu: Kronik, primer ciddi MY olan ve normal ejeksiyon fraksiyon (EF) değeri olan asemptomatik, normotansif hastalarda vasodilatör tedavi endike değildir Sınıf III, Yararı yok, (Kanıt düzeyi: B). Mitral yetersizliği olan hastalarda, miyokardial hasar, SV işlev bozukluğu ve KY geliştirebilmektedir. Bu evreye ulaşıldığında cerrahi endikasyon doğar. Ancak, cerrahinin gerçekleştirilmediği veya ertelendiği hastalarda, sistolik işlev bozukluğu için medikal tedavi başlanmalıdır. MY ve SV işlev bozukluğu olan hastalarda spesifik bir tedavi için çok az kanıt vardır, ancak BB, ACEİ veya ARB ve MRA tedavilerini içeren kabul görmüş KY tedavisi önerilmektedir. Beta-blokerlerin deneysel MY'de SV işlev bozukluğunu geri döndürdüğü gösterilmiştir ve bu ajanları alan hastalar, almayanlar ile karşılaştırıldığında daha iyi cerrahi sonuçlar ve SV disfonksiyonu gelişiminde gecikme göstermektedirler (3, 265, 266).

AHA/ACC 2014 kılavuzu: Cerrahinin düşünülmediği semptomatik ve SVEF %60'tan düşük olan kronik primer MY (evre D)

hastalarında, sistolik işlev bozukluğu için medikal tedavi mantıklıdır. Sınıf IIa, (Kanıt Düzeyi: B).

Kronik MY, özellikle SV genişlemesinin eşlik ettiği şiddetli SV işlev bozukluğunun bir sonucu olarak gelişmektedir. Bu hastalarda, diüretikler, beta-blokerler, ACEİ'ler veya ARB'ler ve MRA'ları içeren standart KY tedavisi gerekmektedir. Bu ilaçlar KY'de ve kronik sekonder MY ile KY birlikte olduğunda prognozu ve/veya semptomları iyileştirmektedir (3, 266).

AHA/ACC 2014 kılavuzu: Kronik sekonder MY'nin eşlik ettiği (evre B-D) düşük EF'li KY'de, ACEİ, ARB, beta-blokerler ve/veya aldosteron antagonistlerini içeren, standart, kılavuzların yönlendirdiği medikal tedavi verilmelidir. Sınıf I, (Kanıt Düzeyi: A).

27.3 İleri derecede KY olan hipotansif hastalarda kanıta dayalı tedavinin yönetimi

Hipotansiyon, ileri evre DEF-KY'si olan hastalarda nadiren görülmektedir ve kronik KY olan hastaların %5-10'unda görüldüğü tahmin edilmektedir. Hipotansiyon, kanıta dayalı ilaç tedavileri olan ACEİ'ler, ARB'ler veya BB'lerin kan basıncını düşürücü etkilerinden veya pompa yetersizliğinin kendisinden kaynaklanabilmektedir. Belirgin hipotansiyon bulgusu, sıklıkla kaygı verici bir bulgudur ve kötü prognoz işaretidir. Bu gibi hastaları tedavi ederken çeşitli sorular ortaya çıkmaktadır (267).

1. İlk olarak, geri döndürülebilir bir neden tespit edilebilir ve düzeltililebilir mi?

KY hastalarında, gastrointestinal kanama, sepsis, otonomik işlev bozukluğu, dehidrasyon veya kan basıncını düşüren ilaçlar ile hipotansiyon gelişebilir. Hipotansiyona neden olan kardiyak sorunlar, iskemik epizodlar veya aritmileri içermektedir. Bütün bunlar, KY tedavi rejimlerini değiştirmeden önce dışlanmalı veya tedavi edilmelidir. Nitratlar, KKB'ler, alfa-blokerler, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve belirli psikiyatrik ilaçlar hipotansiyona neden olabilecek ilaçlardır. Mümkünse bu ilaçlar kesilmelidir.

2. İkinci olarak, kanıta dayalı ilaç tedavisi başlanabilir mi? (hasta henüz almıyorsa)

İleri derecede KY hastalarında, düşük kan basıncı (sistolik kan basıncı 80 mm Hg'nin üzerinde kaldığı sürece), kanıta dayalı ilaç tedavisi başlanması ya da uptitrasyonu için bir kontrendikasyon değildir. Tedavinin başlangıcında veya doz artırımında hastaların bayılma hissi veya baş dönmesi yaşaması mümkündür, ancak bu, hemen hemen değişmez bir şekilde düzeltilmektedir. Hastanın kan basıncı stabilize olduğunda, sıklıkla daha uzun sürede ve daha küçük doz artırımlarıyla uptitrasyona devam edilebilir.

3. Kanıta dayalı ilaç tedavisi başlandığında, titrasyonun gerçekleştirilmesi için hangi ilaçların, hangi sırada ve hangi dozda verilmesi gerekmektedir?

Tersinden başlanması da kabul edilebilir olmasına rağmen (3), genellikle tedavinin, BB'lerden önce ACEİ'ler ile başlanması önerilmektedir (62). Hipotansif KY hastalarında hangi tedavinin ilk başlanacağına, bireysel temelde karar verilebilir. Örneğin, belirgin taşikardisi ya da iskemisi olan hastalarda, bir BB ile başlayıp sonra ACEİ eklemek daha uygun olabilir. Ek olarak, kullanılan BB üzerinde de düşünülmalıdır, böylece, metoprolol gibi beta-1

selektif antagonistler, alfa-adrenoseptör antagonist etkiye sahip karvedilolden daha az hipotansif etkiye sahip olabilir.

Hipotansif hastalarda ACEİ tedavisine başlarken, doz artırımında daha fazla esneklik sağlayabilen, kaptopril gibi kısa etkili bir ilaç kullanmak uygun olabilir.

Çeşitli nedenlerden (düşük kan basıncı veya belirgin bradikardi gibi) dolayı gerçek dünyada sıklıkla mümkün olamasa da, kanıta dayalı ilaç tedavisi, kanıta dayalı dozlara ulaşmayı vurgulamaktadır. Bir sonraki ilaca başlamadan önce, birinci ilacın dozunu, önerilen hedef düzeylere artırıp artırmamak konusunda soru da ortaya çıkmaktadır. Genellikle, hangi ilaç ilk seçilirse seçilsin, dozu tedricen, orta düzeydeki dozlara paralel olarak devam eden bir artış ile artırılmakta ve sonra, bir sonraki ilaca başlanmaktadır. Bu hastalarda, sıklıkla ulaşılan maksimum dozlar, önerilen hedeflerden düşüktür. Örneğin sıklıkla kabul edilen daha uzun aralıklarla ve daha düşük dozlarda doz artırımı gibi bazı pratik noktalar yardımcı olabilir. Başka yararlı bir ipucu, hastanın ilaçları birlikte değil, ayrı ayrı almasını ve diüretiklerden farklı bir zamanda almasını tavsiye etmektir.

Belirgin hipotansiyonu olan asemptomatik hastalarda, düşük kan basıncı, ACEİ veya BB gibi önemli ilaçları kesmek ya da dozlarını azaltmak için bir endikasyon değildir. Bu ilaçlar sadece şok ya da organ hasarı gelişen hastalarda, hastanın durumunda kötüleşmeye neden olabileceği akılda tutularak, geçici olarak durdurulabilir veya dozları azaltılabilir.

Olası çözüm?

Yakın geçmişte yapılan bir çalışmada, optimal medikal tedaviye ulaşmaya engel olan semptomatik hipotansiyonu olan DEF-KY'li olgu grubunda, bir periferik alfa-1 adrenerejik agonist olan midodrin'in tedavi optimizasyonuna etkisi değerlendirilmiştir. Bu ilacın uygulandığı olgularda daha fazla sayıda hasta kanıta dayalı hedef dozlara ulaşmış ve ilacı almayanlar ile karşılaştırıldığında, KY'de daha fazla iyileşme ve hastaneye yatışlarda daha fazla azalma gibi klinik sonuçlar elde edilmiştir (268).

27.4 Klinik ortamda dirençli konjesyonu olan hastalarda hiponatreminin tedavisi

Hiponatremi, KY hastalarında yıllar boyunca istenmeyen olaylar için güçlü bir prognostik faktör olarak tanınmıştır. Örneğin, akut dekompanse KY (ADKY) nedeniyle hastaneye yatan 47.647 olguyu içeren OPTIMIZE-HF çalışmasında [(Kalp Yetersizliği Nedeniyle Hastanede Yatan Hastalarda Yaşam Kurtarıcı Tedaviyi Başlatmak için Organize Program) Organized Program To Initiate Life-Saving Treatment In Hospitalized Patients With Heart Failure)], hastaların yaklaşık %20'sinde hiponatremi (Na^+ düzeyi $<135 \text{ mEq/L}$) saptanmıştır (269). Bu hastalar, anlamlı olarak daha kötü klinik sonuçlara sahipti. Diyaliz veya inotropik ilaçlara gereksinim olasılıkları daha fazla idi. Hastane içi mortalite oranları, normal serum Na^+ düzeylerine sahip hastalar ile karşılaştırıldığında (%6'ya karşı %3,2, $p<0.0001$) anlamlı olarak daha kötüydü. Çalışma popülasyonunun yaklaşık yarısı, korunmuş SVEF'ye sahipti. Bu, hem korunmuş, hem de düşük SVEF olan KY hastalarında hiponatreminin kötü klinik sonuçlar için bağımsız

bir gösterge olduğuna işaret etmektedir (270).

Kalp yetersizliğinde hiponatreminin nedenleri

Dilüsyonel hiponatremi: KY olan hastalarında, kardiyak debi ve kan basıncında azalma, perfüzyon basıncında düşüşe neden olur ve bu perfüzyon azalması karotis sinüs baroreseptörleri ve aferent renal arteriyoller tarafından algılanır. Sonuçta düşük perfüzyonu düzeltmeye çalışan bütün hormonların salınımında artış olur. Böylece, böbrekler tarafından salınan renin, Na tutulumuna (dolayısıyla su tutulumuna) yol açar. Renin ayrıca, anjiyotensin II ve aldosteron (RAAS) düzeylerinde artışa neden olur. Anjiyotensin II ve azalmış baroreseptör perfüzyonuna yanıt olarak sempatik sinir sistemi tarafından salgılanan noradrenalin, renal perfüzyonu azaltarak Na ve su geri emilimini daha da artırır. Anjiyotensin II aynı zamanda, böbreğin serbest su salgılanmasını kısıtlayan antidiüretik hormonun (ADH, arginin vazopresin-AVP olarak da adlandırılmaktadır) posterior hipofizden salgılanmasını uyarmaktadır. Bu mekanizmalar sonucu, tuz ve sıvı tutulumu artar ve ödem durumu daha da kötüleşir. Artmış hacim durumuna rağmen, azalmış perfüzyon nedeniyle baroreseptörler ve böbrekler üzerinden vücutta volem deplesyonu algısı nedeniyle kısır döngüler devam eder. Ek olarak, anjiyotensin II ve azalmış kardiyak debi susamayı uyarak su alımında artışa neden olur. KY ile ilişkili hiponatremi genellikle hipervolemik hastalarda görülmektedir. Vücut sıvı hacminde, toplam Na^+ içeriğini aşan bir artış ile orantısız bir Na^+ ve sıvı tutulumu söz konusudur. Sonuçta dilüsyonel düşük serum Na konsantrasyonu ortaya çıkar.

Deplesyonel hiponatremi: Bu durum akut gastrointestinal veya üçüncü boşluk kayıpları, klinik hipovolemi ve özellikle yüksek doz veya kombine diüretik ajan kullanımında yaygın olarak görülmektedir (93).

Hiponatremi, kronik KY olan hastalarda, artan diüretik kullanımı veya diyare gibi ek bir akut faktör tarafından çok daha düşük düzeylere inmedikçe, sıklıkla subklinik hafif düzeylerde gelişmektedir. Hafif hiponatremi, asemptomatik olabilir veya minimal nörolojik semptomlara neden olabilir. Tersine, şiddetli hiponatreminin gelişimi ($<125 \text{ mEq/L}$) oldukça tehlikelidir ve özellikle başlangıcı hızlı ise şiddetli nörolojik semptomlara neden olabilir. Hiponatreminin düzeltilmesi de son derece dikkatle yönetilmelidir. Çünkü hiponatremiyi düzeltmenin kendisi de, eğer hızlı bir şekilde gerçekleştirilirse, santral pontin miyelolizis'e yol açarak geri dönüşümsüz beyin hasarına neden olabilir.

Hiponatremi tedavisine yaklaşım

Başlangıçta, dikkatli bir hikaye, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile diyare, ilaç nedenli hiponatremi veya belirgin hiperglisemi gibi kardiyak olmayan nedenlerin dışlanması önemlidir.

Deplesyonel: Belirgin bir hacim kaybı hikayesi olan vakalarda, izotonik salin solüsyonu infüzyonu, serum Na^+ düzeylerini normale yükseltecektir. Ek olarak, K^+ ve magnezyum depolarının tekrar doldurulması, hiponatreminin düzeltilmesine yardımcı olur.

Dilüsyonel: Bu durumun tedavisi, dikkatli klinik ve biyokimyasal takip ile sıvı kısıtlaması (1.5-2 litre/gün, ACCF/AHA kılavuzu, sınıf IIa, C önerisi) (4), eş zamanlı salin infüzyonu ve diüretiklerin kullanımına dayanmaktadır. Diüretik kullanımı açısından, I.V.

kıvrım (loop) diüretikleri önerilen tedavidir. Asetazolamid, kıvrım diüretikleri ile birlikte veya kıvrım diüretikleri yerine kullanılabilir. Ancak hiponatremiyi kötüleştirebilen ya da başlangıcında hiponatremi gelişimine katkıda bulunmuş olabilen tiyazidler veya mineralokortikoid reseptörleri tedavide kullanılmaz. Salin kullanımı açısından, hipertonic salin kullanımı ile ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalar ikna edici görünsede genellikle izotonik salin uygulanmaktadır.

RAAS blokerleri (ACEİ'ler, ARB'ler), renal kan akımını arttırmakta ve proksimal tübüler Na reabsorbsiyonunu azaltmaktadırlar. Bu nedenle serum Na düzeylerini normale döndürmede önemli bir role sahiptirler.

AVP (ADH) reseptör antagonistleri

V1a, V1b ve V2 reseptörlerini içeren çeşitli AVP reseptörleri mevcuttur. V1a reseptörleri vazokonstriksiyon, V1b reseptörleri

adrenokortikotropik hormon salınımından sorumlu iken V2 reseptörleri esas olarak antidiüretik yanıtta sorumludur. AVP reseptör antagonistleri, Na ve potasyum atılımını etkilemeden selektif serbest su atılımına neden olur.

Oral AVP antagonistleri, V2 selektif blokerleri olan tolvaptan, satavaptan ve licksivaptanı içermektedir. Konivaptan, IV kullanılan nonselektif V2 ve V1a blokeridir. Tolvaptan ve konivaptan, KY'de hiponatremi tedavisinde kullanım için ABD'de onaylanmıştır. Bu ajanlar, susamada artışa neden olabilirler. Ayrıca tedavi sırasında ek oral sıvı alımı, bu ilaçların su atılımı ile elde edilen kazanımlarını etkisiz hale getirebileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

Konjestif KY, hiponatremi ve belirgin renal disfonksiyonu olan hastalarda, fazla sıvıyı uzaklaştırma ve hiponatreminin düzeltilmesine yardımcı olmada renal replasman tedavisi (hemodiyaliz gibi) gerekli olabilir.

28.0 Olgularla kalp yetersizliğinde tedavi yaklaşımları

OLGU-1

Böbrek disfonksiyonu ve anemi bulunan kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi yaklaşımı – Sinan Aydoğdu

Özet: Yeni tanı KY, semptomatik, KB 135/85 mm Hg, kalp hızı 86/dk-sinüs, NYHA III, LVEF %22, NT-proBNP 11200 pg/ml, kreatinin 1.9 mg/dl, potasyum 4.8 mEq/L, Hb 10.4 g/dL, ferritin 80 µL olan bir hastada ilaç tedavisi yönetimi.

Olgu: Altmış beş yaşında erkek hasta yaklaşık bir aydır artan efor dispnesi, halsizlik ve bacaklarda şişlik şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden efor dispnesinin yaklaşık 3 ay önce başladığı ancak son bir aydır hafif efor gerektiren işleri bile yapmadığı ve son birkaç gündür uyumakta zorluk çektiği öğrenildi (NYHA'a göre sınıf III). Anginal yakınması olmayan hastanın medikal öyküsünden düzenli ilaç kullanımı olmadığı sadece aralıklı NSA-İl ve vitamin ilaçları kullandığı ve yaklaşık 5 yıl önce hipertansiyon tanısıyla medikal tedavi başlandığı ancak hastanın verilen tedaviyi kullanmadığı öğrenildi. Fizik muayenede kan basıncı 135/85 mm Hg nabız düzenli ve 86/dk idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde kalp sesleri ritmik, S3+ ve mitral odakta 2/6 sistolik üfürüm duyuldu. Solunum sistemi muayenesinde her iki akciğerde bazal ve 1/3 orta zonlarda krepitan ral mevcuttu. Boyun venöz dolgunluğu ve her iki alt ekstremitede ++ gode bırakan ödem vardı. Elektrokardiyografide sinüs ritmi izlendi. Hastanın tam kan sayımında hemoglobin (Hb) 10.4 g/dl, ferritin 80 µL ölçüldü diğer tam kan parametreleri normal limitlerdeydi. Kan biyokimyasında açlık kan şekeri 96 mg/dl, potasyum: 4.8 mEq/L, Na: 138 mEq/L, serum kreatinin: 1.9 mg/dl ve NT-proBNP: 11200 pg/L olarak saptandı. Hastanın transtorasik eko-kardiyografisinde sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ): 65 mm, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF): %22, septum / arka duvar kalınlıkları: 6 mm / 7 mm ve sol atriyum çapı: 48 mm olarak ölçüldü. Sol ventrikülde duvar hareketi diffüz ileri derecede hipokinetikti ve orta derece mitral yetersizliği ve hafif derece triküspit yetersizliği mevcuttu. Triküspit yetersizliği üzerinden ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) 36 mm Hg olarak hesaplandı.

Daha öncesine ait KY tanısı olmayan hastada LVEF'nun düşük olması, KY belirti ve bulguları ve NT-proBNP'nin >300 pg/L olması KY tanısını koymamızı sağlamıştır. Özetle fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemi bulgularına göre hastamız, yeni tanı düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'ye, renal yetersizlik ve aneminin eşlik ettiği bir hastadır. Böyle bir hastanın tedavisinin planlanmasında renal fonksiyon bozukluğu ve anemi dikkatlice

izlenmelidir. Kalp yetersizliğinde renal fonksiyon bozukluğunun nedenleri renal hastalıklar, renal konjesyon, ACE inh. /ARB veya minerolokortikoid kullanımı, NSAİl ya da diğer nefrotoksik ilaçlar veya dehidratasyon olabilir. Hastamızın da bu faktörler açısından değerlendirilmelidir. Anemi, KY hastalarında renal yetersizlik gibi olumsuz prognostik belirteçtir.

Hastanın tedavisinde semptomların azaltılması, hayat kalitesinin düzeltilmesi ve uzun dönemde sağ kalımın artırılıp hastaneye yatışın azaltılması tedavi hedefleri olmalıdır. Bizim hastamıza da; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan tüm hastalar gibi KY nedeniyle hastaneye yatışı ve mortaliteyi azalttığı için ACEİ (tolere edemiyorsa ARB) ve BB başlanmalıdır. ACEİ için kesin kontrendikasyonlar bilateral renal arter darlığı, anjiyödem öyküsü ve gebeliktir. Kreatinin >2,5 mg/dl olduğunda ve/veya K⁺ >5,0 mEq/L olduğunda ACEİ-ARB için kesin kontrendikasyon yoktur ancak dikkatli kullanılması önerilmektedir. Hastamızda K <5 mEq/L ve kreatinin <2,5 mg/dl olduğu için ACEİ (tolere edemezse ARB) başlanmalıdır. Tedaviye en düşük dozdan başlanmalı, doz titrasyonu en az 2 haftalık aralıklarla yapılmalı ve maksimum doza çıkmak hedeflenmelidir. Bu süreçte kan biyokimyası başlangıçtan 1-2 hafta sonra, son doz titrasyonundan 1-2 hafta sonra ve sonrasında 4 ayda bir tekrarlanmalıdır. Kreatininin bazale göre %50'ye kadar veya <3 mg/dl olacak şekilde (hangisi daha azsa o kabul edilir) artışı ve/veya serum K düzeyinin <5,5 mmol/L olması durumunda doz azaltılması gerekli değildir (Tablo 40). Potasyum artışına neden olabilecek destek tedaviler ve diüretik tedaviler kesilerek takip edilmelidir. Buna rağmen kreatininde artış ısrarcı oluyorsa ACEİ dozu azaltılmalı ve renal fonksiyonlar 1-2 hafta sonra tekrar bakılmalıdır. Kreatininde ve potasyumda yükselme devam ederse ACEİ kesilmelidir. Tedavi başlangıcından sonra bakılan kan biyokimyasında kreatinin bazale göre %100 artmış veya >3,5 mg/dl ve/veya K >5,5 mEq/L ise ACEİ/ARB kesilmelidir (Tablo 40). Beta blokerler, EF <%40 olan tüm kalp yetmezliği hastalarına başlanmalıdır. Hastamızda renal fonksiyon bozukluğu olduğu için karaciğerde metabolize edilen ajanlardan biri tercih edilmelidir. Hastamız ACEİ ve BB tedavisine rağmen halen NYHA sınıf 2-4 ise tedaviye mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) eklenmesi planlanmalıdır. Kreatinin >2,5 mg/dl ve/veya K >5,0 mmol/L ise MRA kullanımı önerilmektedir. Hastanın bazal kreatinin değerleri kadınlarda 1.5-2 mg/dl, erkeklerde 2-2.5 mg/dl arasında ise MRA'lerinin en düşük dozda başlanması önerilmektedir. Bu nedenle hastamızda MRA başlarken spironolakton için 12,5 mg/gün, eplerenon kullanılabaksa 25 mg/gün dozlarında başlanmalıdır. Dozlar 4-8 hafta aralıklı artırılmalıdır. MRA başlanmasını ve/veya doz artışını takiben

Tablo 40. Renal fonksiyon bozukluğu-ACEİ/ARB kullanımı

ACEİ/ARB	Kreatininde <%50 artış (<3 mg/dl) ve/veya K<5,5 mEq/L	Kreatininde %50-99 artış (<3,5 mg/dl) ve/veya K<5,5 mEq/L	Kreatininde >%100 artış (>3,5 mg/dl) ve/veya K ⁺ >5,5 mEq/L
	Doz değişimi yapma, potasyum (K ⁺) yüksekliğine neden olabilecek diüretik, potasyum replasmanı vb etkileri önle	Dozu azalt, K ⁺ yüksekliğine neden olabilecek diüretik, potasyum replasmanı vb etkileri önle	Tedaviyi kes

Tablo 41. Renal fonksiyon bozukluğu - MRA kullanımı

MRA	Kreatinin <2,5-3,5 mg/dl) ve/veya K ⁺ =5-5,5 mEq/L	Kreatinin >3,5 mg/dl) ve/veya K ⁺ >6 mEq/L
	Dozu azalt, renal fonksiyonları yakın takip et	Tedaviyi kes
ACEİ – anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB – anjiyotensin reseptör blokeri; K ⁺ - potasyum; MRA - mineralokortikoid reseptör antagonistleri		

1 ve 4. haftalarda kan biyokimyasında K⁺ ve kreatinin düzeylerinin bakılması önerilmektedir. Sonrasında 8 ve 12. haftalarda, 6, 9 ve 12. aylarda sonrasında ise 4 ayda bir biyokimyasal testler tekrarlanmalıdır. Serum kreatinini >3,5 mg/dl ve/veya K >6 mEq/L ise MRA hemen kesilmelidir (Tablo 41). Serum kreatinini 2,5-3,5 ve/veya K 5,5-6 mmol/L ise doz azaltılıp renal fonksiyonların yakın takibi önerilmektedir. Olgumuzun tedavisinde, renal fonksiyonlarının yetersiz olması nedeniyle ACEİ/ARB ve MRA tedavilerine bağlı oluşabilecek olası K⁺ yüksekliliği ve kreatininde artan yükselmelerin minimize edilmesi amacıyla NSAİ kullanımı önlenmesi ve K⁺ takviyelerinin kesilmesi önemlidir.

Hastamızda konjesyon bulguları olduğu için diüretik tedavisi planlanmalıdır. Diüretik tedavide amaç konjesyonun belirti ve bulgularının önlenmesi olmalı ve sıvı dengesinin takibiyle gereksiz uzamış diüretik kullanımının önüne geçilmelidir. Böylece diüretik kullanımının neden olabileceği renal fonksiyon bozukluğunda kötüleşme engellenebilir. Diüretikler, semptomatik iyileşme sağlamakla beraber mortalite ve hastaneye yatış oranlarını etkilememektedir. Bu nedenle, sadece konjesyon olan dönemlerde kullanılmaları yeterlidir. Diüretik tedavisinin konjesyon nedeniyle uygulanmasının gerektiği durumlarda eğer renal fonksiyonlarda progresif kötüleşme izleniyorsa (kreatinin >2,5 mg/dl) MRA kesilmeli, loop ve tiazid grubu diüretikler beraber kullanılıyorsa tiazid grubu diüretik kesilmeli, ACEİ/ARB dozu azaltılmalı ve tüm bu önlemlere yanıt alınamıyorsa hemofiltrasyon/dializ düşünülmelidir.

Hastamızdaki bir diğer sorun anemidir. Anemi, fonksiyonel kötüleşme, hastaneye yatış riskinin artması ve sağkalımın azalmasıyla ilişkilidir. Genellikle bir etioloji saptanamasa da tanışal testlerle anemi nedeni araştırılmalıdır. Düzeltilebilir nedenlerin standart şekilde tedavi edilmesi gereklidir. Herhangi bir neden saptanmayan hastalarda demir eksikliği anemisinin iv demir preparatlarıyla tedavisi önerilmektedir. Tedavi kılavuzlarında sınıf önerisi olarak bulunmamakla beraber yapılan randomize çalışmalarda İV demir preparatlarının KY prognozunda olumlu etki gösterdiği saptanmıştır. Ferritin <100 µg ve/veya Hb 9-12 g/L olan hastalarda İV demir tedavisinin olumlu etkisi gösterilmiştir. Ancak KY'de ki aneminin tedavisinde eritropoetin uyarıcı ajanlarla ilgili çalışmaların sonucu olumsuzdur. Bu nedenle kullanımları önerilmemektedir.

OLGU-2

Korunmuş EF'li kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi yaklaşımı – Necila Özer

Özet: Yetmiş sekiz yaşında, kadın olgu, eforla dispne, NYHA II-III, hipertansiyon (KB 150/95 mm Hg) + sol ventrikül hipertrofisi, EF %66, ventriküler dilatasyon yok, AF (ventrikül hızı 98/dk), Diyabet (HbA1c %7.2), kreatinin 1.4 mg/dL, potasyum 4.2 mEq/L,

NT-proBNP 2400 ng/L, olan bir hastada ilaç tedavisi yaklaşımı.

Olgu: Yetmiş sekiz yaşında kadın hasta, son 1 yıldır olan ancak son 2 haftadır belirgin olarak artış gösteren efor dispnesi şikayeti ile kardiyoloji polikliniğine başvuruyor. Hasta nefes darlığı yanında eforla artan baskı şeklinde göğüs ağrısı şikayetlerinin de olduğunu fakat yaklaşık üç ay önce göğüs ağrısı şikayetiyle başvurduğunda koroner anjiyografi yapıldığını ve koronerlerinin normal olduğunu belirtiyor. Hastanın efor kapasitesinin NYHA III olduğu, özgeçmişinde hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olduğu, medikal tedavi olarak ramipril 1x5 mg, metformin 2x1000 mg aldığı öğreniliyor. Fizik muayenesinde kan basıncı (KB): 150/95 mm Hg, nabız: 98 atım/dk (düzensiz) olarak ölçülüyor. Boyun venöz dolgunluğu, pretibial alanda gode bırakan 1. derece ödemi olduğu saptanıyor. Akciğer muayenesinde ral veya ronküs duyulmuyor. Hastanın tam kan sayımı normal sınırlarda olmakla birlikte kan biyokimyasında HbA1c: %7.2, potasyum: 4.2 mEq/L, serum kreatinin: 1.4 mg/dl ve NT-proBNP: 2400 ng/L olarak saptanıyor. Elektrokardiyografide AF'nin olduğu ve ventrikül hızının 104 atım/dk olduğu gözleniyor. Hastanın ekokardiyografisinde sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ): 46 mm, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF): %66, septum / arka duvar kalınlıkları: 12 mm/12 mm ve sol atriyum çapı: 4.3 cm sol atriyal volüm indeksi: 36.8 mL/m², sol ventrikül E/E' oranı: 9.3 olarak ölçülüyor. Sol ventrikülde duvar hareket bozukluğu olmayan hastada orta derece mitral yetersizliği, orta derece triküspit yetersizliği tespit ediliyor. Sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) 45 mm Hg olarak hesaplanıyor.

Uzun süreli hipertansiyonu, KY semptom ve bulguları ile başvuran hastamızda EF normal sınırlarda iken miyokard kalınlığının artması, sol atriyumun genişlemesi, E/E' oranının artması ve BNP değerlerinin yüksek olması korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY tablosuyla uyumludur. Etkin medikal tedavi yanında girişimsel-cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilen durumların düzeltilmesi bu hastaların yönetiminde önemli faydalar sağlayacağı için bu tarz hastalarda öncelikle diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek koroner arter hastalığı (KAH), aort kapak hastalıkları, depo-infiltratif miyokard hastalıkları gibi nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Hastamızda KAH ve ciddi kapak hastalıkları dışlanmıştır. KB: 150/95 mm Hg olarak ölçülmüştür. Ancak, hastanın öyküsünden yeterince etkin bir medikal tedavi almadığı anlaşılmaktadır. Korunmuş EF'li KY olan hastalarda ani dekompanzasyonların en önemli nedenlerinden biri ardyük artışına neden olan kan basıncındaki ani yükselmelerdir. Diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı olan hastamızda kan basıncı hedefinin, son yayınlanan kılavuzlar doğrultusunda <150/90 mm Hg olması uygun gözükmemektedir. Ancak, hastada önemli sorunlardan biri de böbrek fonksiyon testlerindeki bozukluktur. Özellikle ileri yaş

hasta grubunda böbrek fonksiyon testlerinde anormallik olması sık rastlanılan durumlardan biridir. Böbrek fonksiyon bozukluğunun kalıcı nedenlerini araştırmadan önce hem ACEİ veya ARB kullanımının hem de bu yaş grubundaki hastalarda sıklıkla rastlanabilen hipovoleminin gözden geçirilmesi gerekir. Bunların dışında hipertansiyona ve diyabete bağlı böbrek parankim hasarı, renal arter stenozuna ikincil gelişebilen sekonder hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu da akılda tutulmalıdır. Dolayısıyla hastada mutlaka renal patolojilerin ekarte edilmesi vereceğimiz medikal tedavinin seçimi açısından da önemlidir.

Bu bilgiler ışığında, hastamızda KAH dışlandığı, sekonder HT'nin ekarte edildiği ve DM ve HT'ye ikincil gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu da göz önüne alındığında öncelikle daha etkin kan basıncı kontrolü sağlanması gerekliliği açıktır. Bu nedenle hastaya tiyazid içeren ACEİ veya ARB başlanırken böbrek fonksiyon testlerinde bir bozulma olup olmadığı da yakından takip edilmelidir. Bu hastada gözden kaçırılmaması gereken önemli konulardan biri de hastane ortamında sağlanan KB kontrolünün günlük yaşamda nasıl devam ettiğinin takibidir. Bu hasta grubunda yoğun antihipertansif tedavinin özellikle ortostatik hipotansiyon yapabileceği göz önünde bulundurularak hastaneden çıkmadan önce ortostatik hipotansiyon açısından otururken ve ayakta KB ölçümleri mutlaka yapılmalı, gerekirse tedavinin etkinliği ve hastanın şikayetlerine göre 24 saatlik ambulator KB takibi ile de değerlendirilmelidir.

Hastamızda korunmuş EF'li KY olduğundan, AF'nin mümkünse sinüs ritmine döndürülmeye çalışılması mümkün değilse de hız kontrolünün sağlanması oldukça önemlidir. Bu hastalarda AF için hız kontrolünde digoksin kullanımı uygun değildir. Hız kontrolünde BB'ler veya kalsiyum kanal blokerleri tercih edilebilir. Hastaya ayrıca oral antikoagülan tedavi de başlanmalıdır. Hastamızda önemli noktalardan biri de koroner anjiyografi ile KAH'ın dışlanmasına rağmen devam eden tipik anjina öyküsüdür. Bu bağlamda hastaya hem etkin KB kontrolü sağlamada yardımcı olmak hem de göğüs ağrısını azaltmak için, bazal tedavisine ek olarak üçüncü nesil BB veya KKB de verilebilir. Hastamızda aynı zamanda AF'de olduğundan KKB seçiminin non-dihidropiridin grubundan bir KKB (verapamil/diltiazem) olması doğru bir yaklaşım olacaktır. Bunların dışında hastaların dekompanze oldukları dönemde diüretik tedavi almaları gerekli olabilse de özellikle korunmuş EF'li KY'de yoğun diüretik tedavinin böbrek fonksiyonlarında daha da bozulmaya yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu bağlamda bu hastalara akut dekompanzasyon döneminde aşırı diüretik verilmesinden kaçınılmalıdır. Ayrıca spironolaktonla yapılan çalışmaların sonucuna göre bu hastalara spironolakton verilmesi hospitalizasyonu azalttığından ilave bir seçenek olarak düşünülebilir.

Tüm bu bulgular ışığında hastaya kardiyoversiyon öncesi transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE) yapıldı. TÖE'sinde sol atriyal apendikte trombus olduğu gözlemlendi. Bu bulgularla hastaya kardiyoversiyon yapılmaktan vazgeçildi. Kan basıncı kontrolü, AF hız kontrolü ve konjesyon kontrolü için ramipril 5 mg tedavisine spironolakton 25 mg+hidroklortiazid 25 mg kombinasyonu, me-

toprolol suksinat 2x25 mg ve varfarin (1x5) eklendi. 5 gün sonraki kontrolde kan basıncı 145/90 mm Hg, AF hızı 94 atım/dk, kreatinin 1.5 mg/dL, K⁺ 4.9 mEq/L bulundu. Metoprolol dozu 2x50 mg'a çıkıldı. 7 gün sonraki kontrolde optimal kan basıncı ve AF hız kontrolü için tedaviye 3x40 mg verapamil eklendi. Kan basıncı, AF ventrikül hızı, renal fonksiyonların yakın takibine doz optimizasyonu planlandı.

OLGU-3

Hiperlipidemi ve KAH olan sistolik kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi yönetimi – Merih Kutlu

Özet: KY tanılı olgu, NYHA II, EF %32, NT-proBNP 4300 pg/ml, dilate sağ ve sol ventrikül, diyabetik, koroner anjiyografide revaskülarizasyona uygun olmayan yaygın küçük damar hastalığı, kreatinin 1.3 mg/dL, potasyum 4.9 mEq/L, LDL 184 mg/dL, TG 320 mg/dL, HDL 28 mg/dL, AST 62 U/L, ALT 58 U/L, ACEI+BB+MRA almakta olan olguda ilave ilaç tedavisi yaklaşımı.

Olgu: Kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı (KAH) ve DM tanıları ile izlenen 63 yaşında, erkek hasta son dönemlerde artan nefes darlığı (NYHA'a göre sınıf II), efor kapasitesinde azalma şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Hastanın kardiyovasküler sistem muayenesinde: Kan basıncı: 150/95 mm Hg, kalp hızı 85 vuru/dk, ritmik, kalp sesleri ve akciğer sesleri normal olarak değerlendirildi. Hastada volüm yükü saptanmadı.

Hastanın EKG'sinde normal sinüs ritmi, prekordiyal R kaybı, nonspesifik ST-T değişiklikleri, EKO'sunda EF %32, sağ ve sol ventrikül dilatasyonu, hafif mitral yetersizlik tespit edildi. Yapılan biyokimyasal tetkiklerde açlık kan şekeri 98 mg/dl, hemoglobin 13.4 gr/dL, kreatinin 1.3 mg/dl, K⁺ 4.9 mEq/L, NT-proBNP: 4300 pg/ml, LDL-K 184 mg/dl, TG 320 mg/dl, HDL-K 28 mg/dl, AST 62 U/L, ALT 58 U/L, troponin normal, ürik asit: 5,7 mg/dl, HbA1C: %7 ve VKİ: 27 olarak saptandı.

Hastanın daha önce yapılan koroner anjiyografisinde revaskülarizasyona uygun olmayan yaygın KAH mevcut olup, hasta ACEİ (ramipril 2,5 mg/gün), BB (metoprolol 50 mg/gün), MRA (spironolakton 25 mg/gün) ve antidiyabetik olarak da metformin (günde 2 kez 750 mg) kullanıyordu. Hasta hekimi tarafından önerilmesine rağmen statin ve asetil salisilik asidi (ASA 100 mg/gün) kendi isteğiyle bıraktığını ve yaşam şekli değişikliklerine uymadığını söylüyordu.

Özetle, olgumuz KAH ve diyabeti olan, NYHA'a göre sınıf II dispne tarifleyen, düşük EF'li KY hastasıydı. Ancak tedavisinde eksiklikler vardı.

Koroner arter hastalığı ve diyabeti olan hasta ASA kullanmıyordu, tedavisi bu yönü ile eksikti. Bu nedenle, hastaya ASA 100 mg 1x1 başlandı. Ayrıca ATP IV ve ESC kılavuzlarına göre mutlak statin kullanması gereken hasta statin almıyordu. LDL-K'ü de 184 mg/dl olan hastaya yaşam şekli değişikliklerine ilave olarak yüksek doz statin tedavisi başlandı (rosuvastatin 40 mg/gün). ALT ve AST'de hafif yükseklik bulunan hastanın ALT ve AST değerleri, normalin üst sınırının 3 katından daha düşük olduğundan statin kullanımına engel değildi. Yaşam şekli değişikliği uygulamayan ve statin kul-

lanmayan hastada fibrat tedavisi başlanması düşünülmüdü.

Kalp yetersizliği açısından ACEİ, BB, MRA tedavisi almakta olan hasta dispne tarifliyordu. Kullandığı ilaçlar; KAH, KY ve diyabet açısından uygundu. Ancak bu tedaviye rağmen kan basıncı değerleri hafif yüksek, istirahat kalp hızı 70 atım/dk'nın üzerindeydi ve NYHA fonksiyonel sınıfı II idi.

Hipertansiyon açısından kan basıncı hedefi, hastanın diyabeti de göz önünde bulundurduğunda JNC 8 ve ASH/ISH 2014'e göre <140/90 mm Hg ve ESC Hipertansiyon kılavuzuna göre <140/85 mm Hg olmalıdır. Kalp yetersizliği açısından sinüs ritmindeki kalp hızı hedefi ise dakikada <70 atım/dk olmalıdır. Hem kan basıncı kontrolü, hem kalp hızının <70 atım/dk altına indirilmesi hem de almakta olduğu KY ilaçlarının uptitrasyonu amacıyla ramipril dozu 5 mg/gün, metoprolol dozu 100 mg/gün'e yükseltildi. Kullanmakta olduğu 25 mg'lık MRA dozu değiştirilmedi.

Vücut kitle indeksi 27 olan hastaya kullandığı ilaçlar, yeni önerilen ilaçlar ve yaşam şekli değişikliği hakkında detaylı eğitim verildi (günlük ilaç alımı, kan basıncı takibi, kalp hızı takibi, diyet, tuz kısıtlaması, egzersiz, kilo verme gibi). Statin ve ASA tedavisini bırakmaması önemle vurgulandı. Volüm yükü olmadığından loop diüretik tedavisi düşünülmüdü. Kalp hızını azaltmak için öncelikli olarak BB dozu yükseltildi. Hastaya kan basıncı takip çizelgesi verilerek 10 gün sonra tekrar kontrole çağrıldı.

10 gün sonra kontrole gelen hastada kan basıncı 135/85 mm Hg, kalp hızı 66 atım/dk, ritmik, kreatinin düzeyi 1.3 mg/dl, K⁺ düzeyi 5.1 mEq/L olması üzerine mevcut tedaviye devam etmesi önerilerek 1 ay sonra kontrole çağrıldı. Kontrolde yeni başlanan ve dozları artırılan ilaçlar göz önüne alınarak açlık lipid profili, ALT, AST, kreatinin ve K⁺ düzeylerinin değerlendirilmesi planlandı.

OLGU-4

Sınırdaki hipotansiyon ve hiponatreminin eşlik ettiği düşük debili kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi yönetimi – Mahmut Şahin

Özet: KY tanılı olgu, EF %16, konjesyon-periferik +++ ödem, NYHA III, KB 95/70 mm Hg, kalp hızı 89/dk-sinüs, NT-proBNP 8600 pg/ml, kreatinin 1.4 mg/dl, Na⁺ 124 mEq/L, potasyum 4.7 mEq/L olan bir hastada ilaç tedavisi yaklaşımı.

Olgu: Son iki haftadır giderek artan nefes darlığı yakınması ile başvuran 73 yaşındaki kadın hastanın fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf 3 olarak değerlendirildi. Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı 95/70 mm Hg, kalp hızı 89/dk sinüs ritminde idi. Akci-

ğerde bazallerde kreptan raller ve pretibial +++ ödem saptandı. Hastanın öyküsünden 7 yıl önce koroner anjiyografi yapıldığı ve normal koroner arterleri olduğu saptandığı ve 3 yıl önce de kardiyak resenkronizasyon tedavisi amaçlı KRT-D implantasyonu yapıldığı öğrenildi. Hasta tıbbi tedavi olarak karvedilol 2x6,25 mg, ramipril 1x2,5 mg, furosemid 1x40 mg ve digoksin 0,125 mg/gün alıyordu. Transtorasik ekokardiyografide ciddi global hipokinezi ile birlikte ejeksiyon fraksiyonu %16 bulundu. Laboratuvar incelemesinde Na⁺ 124 mEq/l, kreatinin 1,4 mg/dl, K⁺ 4.7 mEq/l, NT-proBNP: 8600 pg/ml olarak saptandı. Hasta dekompanse KY kliniği ile kardiyoloji kliniğine yatırıldı.

Olgunun semptomlarındaki kötüleşmenin konjesyona bağlı olduğu düşünüldü. Sınırdaki hipotansif kan basıncı değerleri düşük kardiyak debiyeye işaret etmekteydi. Düşük Na⁺ değerleri hipervolemik hiponatremi tablosuna bağlandı. Konjestif semptomları ile birlikte hiponatremi tedavisine yönelik sıvı alımı 0.5-1 L/gün ile kısıtlandı. Günlük kilo ve idrar çıkışı takibi yapıldı. Diüretik tedavi olarak İV furosemid 2x40mg verildi. Kan basıncı <100 mm Hg olduğundan hemodinamik konjesyonuna yönelik İV vazodilatör uygulanamadı. Hastanın karvedilol, ramipril ve digoksini içeren tıbbi tedavisine aynen devam edildi. Gönderilen digoksin düzeyi 0,9 ng/ml olarak geldi.

Diüretik tedaviye rağmen 48 saatlik takipte diürezde beklenen artış ve hiponatremide düzelme sağlanmadı. İV furosemid 10 mg/saat infüzyona başlandı ve renal vazodilatör dozda 2 µgr/kg/dk dozda 12 saatlik dopamin infüzyonu eklendi. Öngörülen diürez artışı ve hiponatremide düzelme olmadı. Böbrek fonksiyonlarını bozma riski ve kan basıncını daha da düşürme riski nedeniyle diüretik dozu daha fazla arttırılmadı. Tedaviye tolvaptan 1x15 mg eklendi. Diüretik dozu yarıya azaltılarak devam edildi. İlk gün 8 saatte bir Na⁺ düzeyi takibi yapıldı. Tolvaptan sonrası kan basıncı ve kreatinin düzeylerinde bir kötüleşme olmadan diürez miktarı artış gösterdi. Hastanın klinik bulguları ile takibi optimal olduğundan ileri bir fayda sağlamadığı düşünülerek invazif monitorizasyon düşünülmüdü. 5. günde Na⁺ düzeyi 133 mEq/l'ye yükseldi. Pretibial ödemi belirgin geriledi. Hastada başlangıçtaki vücut ağırlığına göre %10 azalma ve semptomlarında rahatlatma saptanması üzerine tolvaptan kesildi ve diüretik tedavisi oral tedaviye geçildi. Hastanın mevcut tedavisine 25 mg/gün spironolakton eklendi. Karvedilol 2x6,25 mg tedavisini ancak tolere edebildiğinden ve kan basıncı uptitrasyona izin vermediğinden 7 gün sonraki kontrolünde kalp hızı düzeyine göre ivabradin başlanması planlanarak taburcu edildi.

29.0 Ekler: İlaç tedavisinde temel bilgiler – Hakan Altay

29.1 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/ Anjiyotensin reseptör blokerleri

Tedavi endikasyonları

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) <40% olan tüm KY hastalarında kullanılmı.

NYHA sınıf II-IV hastalarda ilk basamak tedavi; en erken zamanda başlanmalı.

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan asemptomatik hastalarda da faydalı (NYHA sınıf I).

Miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişen tüm hastalarda kullanılmalı.

ACEİ tolere edemeyenlerde ARB kullanılabilir.

Başlangıç ve hedef dozları

En düşük doz ile başlanmalı ve hedef dozlara veya tolere edilebilen en yüksek doza çıkılmalı.

En az iki haftada bir doz ikiye katlanarak artırılır.

ACEİ/ARB'nin başlangıç ve hedef dozları Tablo 42 ve Tablo 43'de gösterilmiştir.

Kontrendikasyonlar

Anjiyoödem hikayesi

Bilinen bilateral renal arter stenoz

Hamilelik/hamilelik riski

Doz azaltımı veya kesilmesi gerektiren durumlar

Önemli hiperkalemi (Serum K⁺ >5 mEq/L) geliştiğinde öncelikle diğer K tutucu diüretikler kesilmeli, devam ediyorsa ACEİ/ARB dozu azaltılmalı.

Ciddi hiperkalemi geliştiğinde (Serum K⁺ >5,5 meq/L) ACEİ/ARB kesilmeli.

Kreatininde (Kr) bazale göre %50 artış veya Kr 3 mg/dl'ye kadar ACEİ/ARB devam edilebilir.

Kr'de artış devam ederse öncelikle diğer nefrotoksik ilaçlar kesilmeli ve konjesyon yoksa diüretik dozu azaltılmalı.

Kr'de %50-100 arasında artış olduğunda ACEİ/ARB dozu yarıya indirilmeli ve 1-2 hafta sonra böbrek fonksiyonları tekrar bakılmalı

Kr'de >%100 artış olursa veya Kr >3.5 mg/dl veya GFR <20 ml/dk/1.73 m² olduğunda ACEİ/ARB kesilmeli.

Hipotansiyonda ACEİ/ARB kesilmeden önce öncelikle diüretik dozu optimize edilmeli, diğer antihipertansifler kesilmeli ve sonra ACEİ/ARB dozu azaltılmalı.

Yukardaki önlemlere rağmen semptomatik veya ciddi asemptomatik hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mm Hg) varsa ACEİ/ARB kesilmeli.

29.2 Beta blokerler

Tedavi endikasyonları

Tüm stabil semptomatik sistolik KY hastaları (EF <%40).

Miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik disfonksiyon gelişen tüm hastalar.

Stabil KY hastalarında ilk basamak tedavide (ACEİ/ARB ve

Tablo 42. ESC 2016 kılavuzunda önerilen ilaçların başlangıç ve hedef dozları (13)

İlaçlar	Başlangıç dozu	Hedef doz
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü		
Kaptopril, mg, x3/gün	6.25	50
Enalapril, mg, x2/gün	2.5	20
Lisinopril, mg, x1/gün	2.5-5	20-35
Ramipril, 2.5 mg, x1/gün	2.5	10
Trandolapril, mg, x1/gün	0.5	4
Anjiyotensin reseptör blokeri		
Kandesartan, mg, x1/gün	4-8	32
Valsartan, mg, x2/gün	40	160
Losartan, mg, x1/gün	50	150
Beta bloker		
Bisoprolol, mg, x1/gün	1.25	10
Karvedilol, mg, x2/gün	3.125	25
Metoprolol suksinat, mg x1/gün	12.5-25	200
Nebivolol, mg x1/gün	1.25	10
Anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitör		
Sakubitril/Valsartan, mg, x2/gün	49/51	97/103
Mineralokortikoid reseptör antagonisti		
Spirolakton, mg x1/gün	25	50
Eplerenon, mg, x1/gün	25	50
Loop diüretikler		
Furosemid, mg	20-40	40-240
Bumetanid, mg	0.5-1	1-5
Torasemid, mg	5-10	10-20
İvabradin		
İvabradin, mg, x2/gün	5	7.5
Digoksin		
Digoxin, mg, x1/gün	0.125-0.25	0.25
Hidralazin - isosorbid dinitrat		
İSDN-H, mg, x3/gün	37.5/20	75/40

MRA ile birlikte); en erken zamanda başlanmalı.

Başlangıç ve hedef dozları

Düşük doz ile başlanmalı ve hedef doz veya tolere edilebilen en yüksek doza çıkılmaya çalışılmalı.

En az iki haftada bir, doz ikiye katlanır; bazı hastalarda doz titrasyonu daha yavaş yapılmalı.

Beta bloker başlangıç ve hedef dozları Tablo 42 ve Tablo 43'de gösterilmiştir.

Kontrendikasyonlar

Astım (KOA bir kontrendikasyon değildir).

2. veya 3. derece atriyoventriküler blok (kalp pili varlığında kontrendikasyon değil).

Doz azaltımı veya kesilmesi gerektiren durumlar

Ciddi (NYHA sınıf IV) KY (mümkün olduğunca kesilmeden devam edilmeli).

Şimdiki veya son zamanlarda (<4 hafta) KY kötüleşmesi (mümkün olduğunca kesilmeden devam edilmeli).

Kalp bloğu kötüleşmesi veya bradikardi (<50/dk) oluşması.

Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mm Hg) veya düşük debi bulguları.

29.3 Mineralokortikoid reseptör antagonistleri**Tedavi endikasyonları**

ACEİ (veya ARB) ve BB'ye rağmen semptomu (NYHA sınıf II-IV) devam eden ve EF <%35 olan tüm KY hastaları.

Miyokard infarktüsü sonrası EF <%40 olan ve semptomatik KY veya DM'si olan hastalar.

Başlangıç ve hedef dozları

Düşük doz ile başlanmalı ve hedef doz veya tolere edilebilen en yüksek doza çıkılmalı.

Doz 4-8 haftada bir artırılmalı.

Başlangıç ve doz artırımında 1 ve 4 hafta sonra ve sonrasında 2, 3, 6, 9, 12. ayda ve sonrasında her 4 ayda bir potasyum, kreatinin, GFR bakılması önerilir.

MRA başlangıç ve hedef dozları Tablo 42 ve Tablo 43'de gösterilmiştir.

Kontrendikasyonlar

Serum kreatinin düzeyi erkeklerde >2.5 mg/dl ve kadınlarda >2 mg/dl.

ACEİ ve ARB kombinasyonu ile birlikte.

Potasyum tutucu diüretikler ile birlikte.

Potasyum desteği ile birlikte.

Doz azaltımı veya kesilmesi gerektiren durumlar

Serum K⁺ >5,5 mEq/L, kreatinin >2.5 mg/dL, GFR <30 mL/dk gelişirse doz yarıya azaltılmalı.

Serum K⁺ >6 mEq/L, kreatinin >3.5 mg/dL, GFR <20 mL/dk olursa kesilmeli.

29.4 Diüretik tedavi**Tedavi endikasyonları**

EF'den bağımsız konjesyona bağlı semptom ve bulguları olan tüm KY hastaları kullanmalı; Düşük EF'li hastalarda her zaman ACEİ (veya ARB), BB ve MRA'lar ile birlikte kullanılmalı.

Diüretik seçimi, doz ve uygulama

Genellikle loop diüretikleri kullanılır; Furosemid en fazla kullanılan ajan.

Eğer diüretik direnci oluşursa diğer loop diüretiklerine geçilebilir (Bumetanid veya Torasemid); veya Tiazid tipi diüretik eklenebilir.

Düşük doz ile başlanır ve hastanın konjesyon durumuna, tansiyonuna ve böbrek fonksiyonlarına göre doz artırılır.

Hastada övölemi (hastanın kuru ağırlığı) sağlayabilecek en düşük doz kullanılmalı.

Tablo 43. ACC/AHA/HFSA 2013 ve 2016 güncellemesinde önerilen ilaçların başlangıç ve hedef dozları (15)

İlaçlar	Başlangıç dozu	Hedef doz
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü		
Kaptopril, mg, x3/gün	6.25	50
Enalapril mg, x2/gün	2.5	10-20
Fosinopril, mg/g	5-10	40
Lisinopril, mg/g	2.5-5	20-40
Perindopril, mg, x2/gün	2	8-16
Quinalapril, mg, x2/gün	5	20
Ramipril, mg/g	1.25-2.5	10
Trandolapril, mg/g	1	4
Anjiyotensin reseptör blokleri		
Kandesartan, mg/g	4-8	32
Losartan, mg/g	25-50	50-150
Valsartan, mg, x2/gün	20-40	160
Anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü		
Sakubitril/Valsartan, mg, x2/gün	49/51	97/103
Beta-bloker		
Bisoprolol, mg/g	1.25	10
Karvedilol, mg, x2/gün	3.125	50
Karvedilol CR, mg/g	10	80
Metoprolol süksinat, mg/g	12.5-25	200
İvabradin		
İvabradin, mg, x2/gün	5	7.5
Aldosteron antagonistleri		
Spironolakton, mg/g	12.5-25	25 (veya x2/gün)
Eplerenon, mg/g	25	50
Hidralazin - isosorbid dinitrat		
Fiks doz kombinasyon, mg	Hidralazin, 37.5 + ISDN, 20 x3/gün	Hidralazin, 75 + ISDN, 40 x3/gün
Hidralazin +	25-50 mg, x3/gün /x4/gün	300 mg/g (bölünmüş dozlarda)
İsosorbid dinitrat	20-30 mg, x3/gün /x4/gün	120 mg/g, (bölünmüş dozlarda)

Ciddi konjesyon varlığında hastanede yüksek doz (oral dozun x 2.5) intravenöz yol ile bolus veya infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Diüretik başlangıç ve maksimum dozları Tablo 42 ve Tablo 43'te gösterilmiştir.

Diüretik tedavide dikkat gerektiren noktalar

Ciddi hipokalemi (K⁺ <3.5 mEq/L) gelişebilir.

Böbrek fonksiyonu kötüleşebilir.

Tiyazid diüretiklerle birlikte kullanıldığında ciddi hiponatremi (<125 mEq/L) gelişebilir.

Semptomatik veya asemptomatik hipotansiyon (Sistolik kan basıncı <90 mm Hg) gelişebilir.

29.5 Anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitör (ARNİ)**Tedavi endikasyonları**

Sistolik KY (EF<%35) olan ACEİ, BB ve MRA tedavisine rağmen semptomatik (NYHA sınıf II-III ve ambulator sınıf IV) olan hastalarda ACEİ yerine kullanılabilir.

Özellikle başlanacak hastalarda BNP ≥ 150 pg/ml veya NT-pro BNP ≥ 600 pg/ml veya son 12 ayda KY nedeni ile hastahane yatmış ise BNP ≥ 100 pg/ml veya NT-pro BNP ≥ 400 pg/ml olmalı ve hastalar mutlaka öncesinde 10 mg günde iki kez enalapril eşdeğer ACEİ/ARB tolere edebilmiş olmalıdır.

Başlangıç ve hedef dozları

Düşük doz ile başlanmalı 2-4 hafta sonra kan basıncına göre günde iki kez 200 mg doza çıkılmalı. ARNİ başlamak için ACEİ son dozundan en az 36 saat geçmelidir.

Başlangıç ve hedef dozları Tablo 42 ve Tablo 43'de gösterilmiştir.

Yan etki

Semptomatik hipotansiyon (<90 mm Hg)

Renal fonksiyonlarda bozulma

Hiperkalemi

Anjiyoödem

Kontraendikasyonlar

İstirahat veya semptomatik hipotansiyon

Anjiyoödem hikayesi

Hamilelik/hamilelik riski

GFR<30 ml/kg/dak

ACEİ ile birlikte veya ACEİ aldıktan sonra 36 saat içinde

ACEİ/ARB'ler ile gelişen tüm kabul edilemez yan etki hikayesi

ACEİ/ARB'lere tüm kontraendikasyonlar

29.6 İvabradin, digoksin, hidralazin ve/veya nitrat tedavisi**İvabradin****Tedavi endikasyonları**

Sistolik KY (EF <%35) olan ACEİ, BB ve MRA tedavisine rağmen semptomatik (NYHA sınıf II-IV) olan sinüs ritminde, kalp hızı >70/dk olan hastalarda kullanılabilir.

Sistolik KY (EF <%35) olan BB kullanamayan sinüs ritminde, kalp hızı >70 atım/dk olan semptomatik (NYHA sınıf II-IV) hastalarda kullanılabilir.

Başlangıç ve hedef dozları

5 mg günde iki kez ile başlanır (>75 yaş hastalarda 2.5 mg günde iki kez ile başlanabilir).

Hastanın istirahat kalp hızına göre günlük doz 7.5 mg'a çıkılabilir veya 2.5 mg'a düşülebilir.

Başladıktan sonra 2 hafta sonra doz artırılır.

Kalp hızı 50-60 atım/dak olduğunda halı hazırdaki doz ile devam edilir.

Kalp hızı < 50 atım/dak ise kesilmelidir

İvabradin başlangıç ve hedef dozları Tablo 42'de gösterilmiştir.

Kontraendikasyonlar

Kararsız kardiyovasküler durumlar (Akut Koroner sendrom,

TIA/inme, semptomatik hipotansiyon)

Ciddi karaciğer veya böbrek hastalığı (GFR <15 ml//dak)

Hamilelik veya süt verme

İlaça karşı allerjik reaksiyon

İvabradin kullanımında dikkat gerektiren yan etkiler

Semptomatik bradikardi.

Görme defekti (Fosfen).

Dikkat Edilmesi gereken durumlar

Ciddi (NYHA sınıf IV) KY

Halı hazırda veya son zamanlarda (<4 hafta) KY kötüleşmesi (ör. KY kötüleşmesi ile hastaneye yatış)

Tedavi sırasında kalp hızının <50 atım/dak olması

Orta derece karaciğer yetmezliği

Kronik retina hastalıkları (Retinitis Pigmentoza)

Laktoz veya galaktoz intoleransı olanlarda semptom yaratır-sa kesilebilir

Persistan veya devamlı AF gelişirse ilaç kesilmeli

İlaç etkileşimleri:

a) Bradikardi yapan ve QT uzatan ilaçlar

i) Diltiazem, verapamil (İkisi de kesilmeli)

İİ) Beta blokerler

iii) Digoksin

IV) Amiodaron

b) Güçlü C3A4 (sitokrom p450) inhibitörleri

i) Mantar ilaçları (Ketakanazol)

ii) Makrolid antibiyotikler (Eritromisin)

iii) HIV proteaz inhibitörleri

Digoksin**Tedavi endikasyonları**

Sistolik KY (EF <%45) ve AF'si olan hastalarda, BB ile hız kontrolü sağlanamadığında kullanılabilir.

Sistolik KY (EF <%45) ve sinüs ritmi olan hastalarda ACEİ/ARB, BB ve MRA ile optimal medikal tedaviye rağmen semptomu devam eden hastalarda kullanılabilir.

Başlangıç ve idame dozları

Klinik durumu stabil olan hastalarda digoksin yükleme dozu-na ihtiyaç yoktur.

Digoksin başlangıç ve idame dozları Tablo 43'de gösterilmiştir.

Digoksin kullanımında dikkat gerektiren durumlar/yan etkiler

Yaşlılarda, böbrek fonksiyonu bozuk ve kas kitlesi az olanlarda doz azaltılmalıdır.

Amiodaron, verapamil, diltiazem, kinidin gibi ilaçlar digoksin serum düzeyini artırabilir.

Digoksin özellikle hipokalemi varlığında aritmiye ve kalp bloğuna neden olabilir.

İştahsızlık, bulantı, görmede bozukluk digoksin intoksikasyonunu akla getirmelidir.

Digoksin intoksikasyonda ventriküler aritmi ve ileri AV blok görülebilir.

Hidralazin ve/veya nitrat**Tedavi endikasyonları**

Sistolik KY'de (EF <%45) ACEİ/ARB tolere edilemiyorsa veya kontrendikasyon varsa yerine İSDN-H kullanılabilir (BB ve MRA'ya ek olarak).

Sistolik KY (EF <%45) olan hastada ACEİ (veya ARB), BB ve MRA tedavisine rağmen semptom devam ederse İSDN-H eklenir.

Başlangıç ve hedef dozları

İSDN-H başlangıç ve hedef dozları Tablo 42 ve Tablo 43'de gösterilmiştir.

Düşük doz ile başlanır ve 2-4 haftada doz artırılarak hedef doz veya tolere edilebilen en yüksek doza çıkarılır.

Hidralazin/izosorbit kullanımında dikkat gerektiren yan etkiler

Baş ağrısı, hipotansiyon, artralji, lupus benzeri sendrom yapabilir.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar katkıları: Y.Ç., M.B.Y., M.E., M.Z., A.T., D.U., İ.S., T.S., H.A., A.E., M.S.K., S.N., J.M.W., D.Y., L.T., S.A., N.Ö., M.Ş., M.K.; Fikir - Y.Ç., M.B.Y., M.E., M.Z., A.T., D.U.; Tasarım - Y.Ç., M.B.Y., M.E., M.Z., A.T., D.U., İ.S., T.S., H.A.; Denetleme - Y.Ç.; Kaynaklar - Y.Ç., M.B.Y., M.E., M.Z., A.T., D.U.; Malzemeler - Y.Ç., M.B.Y., M.E., M.Z., A.T., D.U., İ.S., T.S., H.A., A.E., M.S.K., S.N., J.M.W., D.Y., L.T.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Y.Ç., M.B.Y., M.E., M.Z., A.T., D.U., İ.S., T.S., H.A., A.E., M.S.K., S.N., J.M.W., D.Y., L.T., S.A., N.Ö., M.Ş., M.K.; Literatür taraması - Y.Ç., M.B.Y., M.E., M.Z., A.T., D.U., İ.S., T.S., H.A., A.E., M.S.K., S.N., J.M.W., D.Y., L.T.; Yazıyı yazan - Y.Ç., M.B.Y., M.E., M.Z., A.T., D.U., İ.S., T.S., H.A., A.E., M.S.K., S.N., J.M.W., D.Y., L.T., S.A., N.Ö., M.Ş., M.K.; Eleştirel inceleme - Y.Ç., M.B.Y., M.E., M.Z., A.T., D.U., İ.S., T.S., H.A., A.E., M.S.K., S.N., J.M.W., D.Y.

Kaynaklar

- Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2012; 40: 298-308.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 808-17.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803-69.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 147-239.
- Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, Sheth SS, Ghosh E, Zhu S, et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular-arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 1165-71.
- DiNicolantonio JJ, Di Pasquale P, Taylor RS, Hackam DG. Low sodium versus normal sodium diets in systolic heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2013 Mar 12.
- Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, Rohde LE, Biolo A, Beck-da-Silva L. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1058-64.
- Rami K. Aggressive salt and water restriction in acutely decompensated heart failure: is it worth its weight in salt? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 1125-8.
- Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1549-54.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
- Jones CD, Holmes GM, DeWalt DA, Erman B, Wu JR, Cene CW, et al. Self-reported recall and daily diary-recorded measures of weight monitoring adherence: associations with heart failure-related hospitalization. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 12.
- Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1451-9.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
- Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 347-57.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016; doi:10.1016/j.jacc.2016.05.011.
- van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2150-8.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study

- Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
18. 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.
 19. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
 20. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
 21. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJ, Van Veldhuisen DJ. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 21-8.
 22. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235-43.
 23. Ferdinand KC, Elkayam U, Mancini D, Ofili E, Piña I, Anand I, et al. Use of isosorbide dinitrate and hydralazine in African-Americans with heart failure 9 years after the African-American Heart Failure Trial. *Am J Cardiol* 2014; 114: 151-9.
 24. Anand IS, Win S, Rector TS, Cohn JN, Taylor AL. Effect of fixed-dose combination of isosorbide dinitrate and hydralazine on all hospitalizations and on 30-day readmission rates in patients with heart failure: results from the African-American Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 759-65.
 25. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
 26. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85.
 27. Hopper I, Samuel R, Hayward C, Tonkin A, Krum H. Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure? systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2014; 20: 522-32.
 28. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049-57.
 29. Borer JS, Böhm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J* 2012; 33: 2813-20.
 30. Poelzl G, Altenberger J, Pacher R, Ebner CH, Wieser M, Winter A, et al. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 175: 83-9.
 31. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Roig E, et al. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015 May 20.
 32. Schmidt S, Hürlimann D, Starck CT, Hindricks G, Lüscher TF, Ruschitzka F, Steffel J. Treatment with higher dosages of heart failure medication is associated with improved outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2014; 35: 1051-60.
 33. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé 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.
 34. [No authors listed] 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.
 35. [No authors listed] 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.
 36. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
 37. [No authors listed] Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
 38. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1414-21.
 42. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
 43. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374: 1840-8.
 44. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
 45. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-60.

46. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
47. Meadows M. Pregnancy and the drug dilemma. *FDA Consum* 2001; 35: 16-20.
48. 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.
49. 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.
50. Greenberg BH, Massie BM. Beneficial effects of afterload reduction therapy in patients with congestive heart failure and moderate aortic stenosis. *Circulation* 1980; 61: 1212-6.
51. Pitt B. The role of beta-adrenergic blocking agents in preventing sudden cardiac death. *Circulation* 1992; 85(1 Suppl): 107-11.
52. Kucin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, Buchholz-Varley C, Ocampo ON, Eng C. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2645-51.
53. Lopez BL, Christopher TA, Yue TL, Ruffolo R, Feuerstein GZ, Ma XL. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. *Pharmacology* 1995; 51: 165-73.
54. 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.
55. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295-302.
56. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
57. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1651-8.
58. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
59. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Shore S, Aggarwal V, Zolty R. Carvedilol or sustained-release metoprolol for congestive heart failure: a comparative effectiveness analysis. *J Card Fail* 2012; 18: 919-24.
64. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-7.
65. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257: 401-3.
66. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol* 1999; 161: 5-11.
67. Jaarsma T, Dracup K, Walden J, Stevenson LW. Sexual function in patients with advanced heart failure. *Heart Lung* 1996; 25: 262-70.
68. Schwarz ER, Rastogi S, Kapur V, Sulemanjee N, Rodriguez JJ. Erectile dysfunction in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1111-9.
69. Katz SD, Parker JD, Glasser DB, Bank AJ, Sherman N, Wang H, Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 36-42.
70. [No authors listed] Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-7.
71. Hensen J, Abraham WT, Dürr JA, Schrier RW. Aldosterone in congestive heart failure: analysis of determinants and role in sodium retention. *Am J Nephrol* 1991; 11: 441-6.
72. Zannad F, McMurray JJ, Drexler H, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 617-22.
73. 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.
74. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797-805.
75. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-94.
76. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 2008; 101: 865-9.
77. Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178-86.
78. DiDomenico RJ, Bress AP, Na-Thalang K, Tsao YY, Groo VL, Deyo

- KL, et al. Use of a simplified nomogram to individualize digoxin dosing versus standard dosing practices in patients with heart failure. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 1121-31.
79. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB, et al. Usefulness of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1113-9.
 80. Franciosa JA, Nordstrom LA, Cohn JN. Nitrate therapy for congestive heart failure. *JAMA* 1978; 240: 443-6.
 81. Leier CV, Huss P, Magorien RD, Unverferth DV. Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 1983; 67: 817-22.
 82. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 3147-97.
 83. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 85-95.
 84. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-30.
 85. Ghio S, Scelsi L, Latini R, Masson S, Eleuteri E, Palvarini M, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1345-53.
 86. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-9.
 87. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, et al. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 434-41.
 88. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, Jhund PS, Latini R, Tognoni G, et al. Risk of Stroke in Chronic Heart Failure Patients Without Atrial Fibrillation: Analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. *Circulation* 2015; 131: 1486-94.
 89. Pullicino PM, Qian M, Sacco RL, Freudenberger R, Graham S, Terlink JR, et al. Recurrent stroke in the warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction (WARCEF) trial. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38: 176-81.
 90. Homma S, Thompson JL, Sanford AR, Mann DL, Sacco RL, Levin B, et al. Benefit of warfarin compared with aspirin in patients with heart failure in sinus rhythm: a subgroup analysis of WARCEF, a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 988-97.
 91. Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo. *Circulation* 1998; 97: 2323-30.
 92. Nakamura T, Funayama H, Yoshimura A, Tsuruya Y, Saito M, Kawakami M, Ishikawa SE. Possible vascular role of increased plasma arginine vasopressin in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2006; 106: 191-5.
 93. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 480-92.
 94. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiade M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail* 2013; 19: 390-7.
 95. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-31.
 96. Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, Fukunami M; Tolvaptan Investigators. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload despite the standard treatment with conventional diuretics: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (QUEST study). *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25 Suppl 1: 33-45.
 97. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.
 98. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 1125-35.
 99. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Køber LV, Desai AS, et al. *ATMOSPHERE Committees Investigators. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med* 2016; 374: 1521-32.
 100. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghiade M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2453-63.
 101. Fagart J, Hillisch A, Huyet J, Bärfacker L, Fay M, Pleiss U, et al. A new mode of mineralocorticoid receptor antagonism by a potent and selective nonsteroidal molecule. *J Biol Chem* 2010; 285: 29932-40.
 102. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
 103. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013; 128: 502-11.
 104. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CS, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRA-TES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* 2015; 314: 2251-62.
 105. Erdmann E, Semigran MJ, Nieminen MS, Gheorghiade M, Agrawal R, Mitrovic V, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator, unloads the heart but also causes hypotension in acute decom-

- pensated heart failure. Eur Heart J* 2013; 34: 57-67.
106. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1365-72.
 107. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 66-74.
 108. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Ernst H, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 1559-67.
 109. Amabile CM, Spencer AP. Keeping your patient with heart failure safe: a review of potentially dangerous medications. *Arch Intern Med* 2004; 164: 709-20.
 110. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169: 141-9.
 111. Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet* 2003; 362: 147-58.
 112. Swenson JR, Doucette S, Fergusson D. Adverse cardiovascular events in antidepressant trials involving high-risk patients: a systematic review of randomized trials. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 923-9.
 113. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003; 290: 81-5.
 114. Masoudi FA, Krumholz HM. Polypharmacy and comorbidity in heart failure. *BMJ* 2003; 327: 513-4.
 115. Martínez-Sellés M, García Robles JA, Muñoz R, Serrano JA, Frades E, Domínguez Muñoz M, Almendral J. Pharmacological treatment in patients with heart failure: patients knowledge and occurrence of polypharmacy, alternative medicine and immunizations. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 219-26.
 116. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 504-13.
 117. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009; 119: 2516-25.
 118. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-40.
 119. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
 120. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-77.
 121. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360-420.
 122. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: 257-354.
 123. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-13.
 124. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-73.
 125. Silvet H, Hawkins LA, Jacobson AK. Heart rate control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure. *Congest Heart Fail* 2013; 19: 25-8.
 126. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1201-8.
 127. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 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; 119: 391-479.
 128. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000; 49: 47-59.
 129. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22: 35-45.
 130. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1944-51.
 131. Parvez B, Chopra N, Rowan S, Vaglio JC, Muhammad R, Roden DM, Darbar D. A common β 1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 49-56.
 132. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123: 269-367.
 133. Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human β 1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1999; 274: 12670-4.
 134. Joseph SS, Lynham JA, Grace AA, Colledge WH, Kaumann AJ. Markedly reduced effects of (-)-isoprenaline but not of (-)-CGP12177 and unchanged affinity of β 1-adrenoceptors at Gly389- β 1-adrenoceptors compared to Arg389- β 1-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 51-6.

135. Kao DP, Davis G, Aleong R, O'Connor CM, Fiuzat M, Carson PE, et al. Effect of bucindolol on heart failure outcomes and heart rate response in patients with reduced ejection fraction heart failure and atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 324-33.
136. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
137. [No authors listed] Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
138. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Risk factors for new thromboembolic stroke in patients > or = 62 years of age with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 119-21.
139. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
140. Lee BH, Park JS, Park JH, Park JS, Kwak JJ, Hwang ES, et al. The effect and safety of the antithrombotic therapies in patients with atrial fibrillation and CHADS score 1. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 501-7.
141. Gorin L, Fauchier L, Nonin E, de Labriolle A, Haguenoer K, Cosnay P, et al. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score=1. *Thromb Haemost* 2010; 103: 833-40.
142. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
143. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
144. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
145. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
146. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
147. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
148. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 659-67.
149. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, Ge J. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 913-22.
150. Figueredo VM, Pressman GS, Romero-Corral A, Murdock E, Holderbach P, Morris DL. Improvement in left ventricular systolic and diastolic performance during ranolazine treatment in patients with stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011; 16: 168-72.
151. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091-9.
152. Maier LS, Layug B, Karwatowska-Prokopczuk E, Belardinelli L, Lee S, Sander J, et al. RAnoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 115-22.
153. European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/11/news_detail_002217.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
154. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091-9.
155. Ahmed MI, Ekundayo OJ, Mujib M, Campbell RC, Sanders PW, Pitt B, et al. Mild hyperkalemia and outcomes in chronic heart failure: a propensity matched study. *Int J Cardiol* 2010; 144: 383-8.
156. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 155-61.
157. Raebel MA, Ross C, Xu S, Roblin DW, Cheetham C, Blanchette CM, et al. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: effect of potassium monitoring. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 326-33.
158. Wei L, Struthers AD, Fahey T, Watson AD, Macdonald TM. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ* 2010; 340: c1768.
159. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Redfield MM, Felker GM, O'Connor CM, et al. Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure: rationale and design of CARRESS-HF for the Heart Failure Clinical Research Network. *J Card Fail* 2012; 18: 176-82.
160. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297: 1332-43.
161. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705-12.
162. Cosin J, Díez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507-13.
163. Brater DC. Loop diuretics-translating pharmacokinetic properties into improved clinical outcomes. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3(Suppl. G): G19-G24.
164. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, Ohtaki Y, Kido H, Watanabe M. Anti-aldosteronergic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 205: 145-50.
165. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010; 121: 2592-600.
166. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1987; 106: 346-54.
167. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol* 1992; 70: 479-87.
168. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36(4 Suppl): 216-23.

169. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012; 2: 19-36.
170. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2012; 86: 631-9.
171. Smith MC. Acute renal failure. In: Resnick MI, Elder JS, Spirnak JP, editors. *Clinical Decisions in Urology*. 3rd ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker, Inc.; 2004: 61.
172. Frances CD, Noguchi H, Massie BM, Browner WS, McClellan M. Are we inhibited? Renal insufficiency should not preclude the use of ACE inhibitors for patients with myocardial infarction and depressed left ventricular function. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2645-50.
173. Ahmed A, Kiefe CI, Allman RM, Sims RV, DeLong JF. Survival benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in older heart failure patients with perceived contraindications. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1659-66.
174. Damman K, Tang WH, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, McMurray JJ. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 853-71.
175. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter* 2013; Suppl 3: 1-150.
176. Edner M, Benson L, Dahlström U, Lund LH. Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J* 2015 Jun 11.
177. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, Rogers WJ, Patel K, Aban IB, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol* 2013; 167: 151-6.
178. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation* 2004; 110: 3667-73.
179. Anand IS, Bishu K, Rector TS, Ishani A, Kuskowski MA, Cohn JN. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation* 2009; 120: 1577-84.
180. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1959-66.
181. Cice G, Di Benedetto A, D'Isa S, D'Andrea A, Marcelli D, Gatti E, Calabrò R. Effects of telmisartan added to Angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1701-8.
182. Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2082-9.
183. Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, Fagerberg B, Goldstein S, Hjalmarson A, et al. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). *J Card Fail* 2009; 15: 310-8.
184. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJ, Lewsey JD, Erdmann E, Zannad F, et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 607-16.
185. Cohen-Solal A, Kotecha D, van Veldhuisen DJ, Babalis D, Böhm M, Coats AJ, et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 872-80.
186. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, Chartyan DM, Chonchol M, Lukas MA, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 18-26.
187. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438-44.
188. Butler J, Givertz MM. Response to Sexton: Inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with heart failure and renal dysfunction: common sense or nonsense? *Circ Heart Fail* 2014; 7: 537-40.
189. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529-38.
190. Fonseca V, Bakris GL, Bell DS, McGill JB, Raskin P, Messerli FH, et al. Differential effect of beta-blocker therapy on insulin resistance as a function of insulin sensitizer use: results from GEMINI. *Diabet Med* 2007; 24: 759-63.
191. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93: 968-73.
192. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 136-45.
193. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
194. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013; 34: 2795-803.
195. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellekjaer S, Coleman CF, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1780-7.
196. Güder G, Rutten FH. Comorbidity of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: more than coincidence. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11: 337-46.
197. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
198. Hoepfer MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am*

- Coll Cardiol 2009; 54(1 Suppl): 85-96.
199. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010; 122: 33-41.
 200. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Chandrasekaran K, et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 789-95.
 201. Ohara T, Ohte N, Little WC. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnosis and management. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27: 281-7.
 202. Haddad F, Kudelko K, Mercier O, Vrtovec B, Zamanian RT, de Jesus Perez V. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: characteristics, emerging concepts, and treatment strategies. *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 54: 154-67.
 203. Stehlik J, Movsesian MA. Combined use of PDE5 inhibitors and nitrates in the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients with heart failure. *J Card Fail* 2009; 15: 31-4.
 204. Zhuang XD, Long M, Li F, Hu X, Liao XX, Du ZM. PDE5 inhibitor sildenafil in the treatment of heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2014; 172: 581-7.
 205. Guazzi M, Gomberg-Maitland M, Arena R. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 273-81.
 206. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130: 120-6.
 207. Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, Abbate A, Chang PJ, Chau VQ, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 652-60.
 208. So PP, Davies RA, Chandy G, Stewart D, Beanlands RS, Haddad H, et al. Usefulness of beta-blocker therapy and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1504-9.
 209. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
 210. Packer M. Evolution of the neurohormonal hypothesis to explain the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl F: 4-6.
 211. Schrier RW, Bansal S. Pulmonary hypertension, right ventricular failure, and kidney: different from left ventricular failure? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1232-7.
 212. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
 213. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, Toher C, Judd D, Francis GS, Rich S. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1581-5.
 214. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest* 1992; 89: 803-15.
 215. Wensel R, Jilek C, Dörr M, Francis DP, Stadler H, Lange T, et al. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 895-901.
 216. Anand IS, Chandrasekhar Y, Ferrari R, Sarma R, Guleria R, Jindal SK, et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery. *Circulation* 1992; 86: 12-21.
 217. Watkins L Jr, Burton JA, Haber E, Cant JR, Smith FW, Barger AC. The renin-angiotensin-aldosterone system in congestive failure in conscious dogs. *J Clin Invest* 1976; 57: 1606-17.
 218. Farha S, Lundgrin EL, Erzurum SC. Novel therapeutic approaches to preserve the right ventricle. *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10: 12-7.
 219. Maron BA, Opatowsky AR, Landzberg MJ, Loscalzo J, Waxman AB, Leopold JA. Plasma aldosterone levels are elevated in patients with pulmonary arterial hypertension in the absence of left ventricular heart failure: a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 277-83.
 220. Maron BA, Waxman AB, Opatowsky AR, Gillies H, Blair C, Aghamohammadzadeh R, et al. Effectiveness of spironolactone plus ambrosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials). *Am J Cardiol* 2013; 112: 720-5.
 221. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007; 116: 238-48.
 222. Harrington LS, Moreno L, Reed A, Wort SJ, Desvergne B, Garland C, et al. The PPARbeta/delta agonist GW0742 relaxes pulmonary vessels and limits right heart hypertrophy in rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *PLoS One* 2010; 5: 9526.
 223. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 955-62.
 224. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006; 113: 2454-61.
 225. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
 226. Witte KK, Desilva R, Chattopadhyay S, Ghosh J, Cleland JG, Clark AL. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J* 2004; 147: 924-30.
 227. Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002; 87: 377-8.
 228. de Silva R, Rigby AS, Witte KK, Nikitin NP, Tin L, Goode K, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 391-8.
 229. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2485-9.
 230. Hughes DA, Stuart-Smith SE, Bain BJ. How should stainable iron in bone marrow films be assessed? *J Clin Pathol* 2004; 57: 1038-40.
 231. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013; 368: 1210-9.

232. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-48.
233. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 657-68.
234. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2012; 308: 2108-17.
235. Agarwal V, Briasoulis A, Messerli FH. Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 429-37.
236. Emdin CA, Callender T, Cao J, McMurray JJ, Rahimi K. Meta-Analysis of Large-Scale Randomized Trials to Determine the Effectiveness of Inhibition of the Renin-Angiotensin Aldosterone System in Heart Failure. *Am J Cardiol* 2015; 116: 155-61.
237. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2012; 308: 2108-17.
238. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2008; 94: 573-80.
239. van Kraaij DJ, Jansen RW, Bouwels LH, Hoefnagels WH. Furosemide withdrawal improves postprandial hypotension in elderly patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1599-605.
240. van Kraaij DJ, Jansen RW, Bouwels LH, Gribnau FW, Hoefnagels WH. Furosemide withdrawal in elderly heart failure patients with preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1461-6.
241. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M, Friberg L. Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2014; 312: 2008-18.
242. Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, Yuan Y, Bin J. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: 90555.
243. Yamamoto K, Origasa H, Hori M; J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 110-8.
244. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 781-91.
245. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-92.
246. Chen Y, Wang H, Lu Y, Huang X, Liao Y, Bin J. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Med* 2015; 13: 10.
247. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114: 397-403.
248. Hashim T, Elbaz S, Patel K, Morgan CJ, Fonarow GC, Fleg JL, et al. Digoxin and 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic diastolic heart failure. *Am J Med* 2014; 127: 132-9.
249. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981-6.
250. Hung MJ, Cherg WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 57-62.
251. Patel K, Fonarow GC, Ahmed M, Morgan C, Kilgore M, Love TE, et al. Calcium channel blockers and outcomes in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 945-52.
252. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2014.
253. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 33-40.
254. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2281-93.
255. Saczynski JS, Go AS, Magid DJ, Smith DH, McManus DD, Allen L, et al. Patterns of comorbidity in older adults with heart failure: the Cardiovascular Research Network PRESERVE study. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 26-33.
256. Kajimoto K, Sato N, Takano T; investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Relation of left ventricular ejection fraction and clinical features or co-morbidities to outcomes among patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2015; 115: 334-40.
257. Kitzman DW, Upadhyay B, Reeves G. Hospitalizations and Prognosis in Elderly Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Time to Treat the Whole Patient. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 442-4.
258. Konstantinou DM, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathophysiology-based novel pharmacotherapy for heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacol Ther* 2013; 140: 156-66.
259. Hasenfuss G, Gustafsson F, Kaye D, Shah SJ, Burkoff D, Reymond MC, et al. Rationale and Design of the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (Reduce LAP-HF) Trial. *J Card Fail* 2015; 21: 594-600.
260. Zoghi M, Çavuşoğlu Y, Yılmaz MB, Nalbantgil S, Eren M, Mebazaa A. Practical approach to acute heart failure with algorithms. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 436-46.
261. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010; 16: 1-194.
262. Freimark D, Arad M, Matetzky S, DeNeen I, Gershovitz L, Morag NK, et al. An advanced chronic heart failure day care service: a 5 year single-center experience. *Isr Med Assoc J* 2009; 11: 419-25.
263. Guglin M, Kaufman M. Inotropes do not increase mortality in advanced heart failure. *Int J Gen Med* 2014; 7: 237-51.

264. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, Böhrer A, Comin-Colet J, Dickstein K, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. *Int J Cardiol* 2014; 174: 360-7.
265. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451-96.
266. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 57-185.
267. Bozkurt B. Response to Ryan and Parwani: heart failure patients with low blood pressure: how should we manage neurohormonal blocking drugs? *Circ Heart Fail* 2012; 5: 820-1.
268. Zakir RM, Foleck A, Saric M, Berkowitz RL. The use of midodrine in patients with advanced heart failure. *Congest Heart Fail* 2009; 15: 108-11.
269. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007; 28: 980-8.
270. Kazory A. Hyponatremia in heart failure: revisiting pathophysiology and therapeutic strategies. *Clin Cardiol* 2010; 33: 322-9.