

## 2001 Yılında Kalp Yetersizliğindeki Gelişmeler

Dr.Tuğrul Okay  
International Hospital, İstanbul

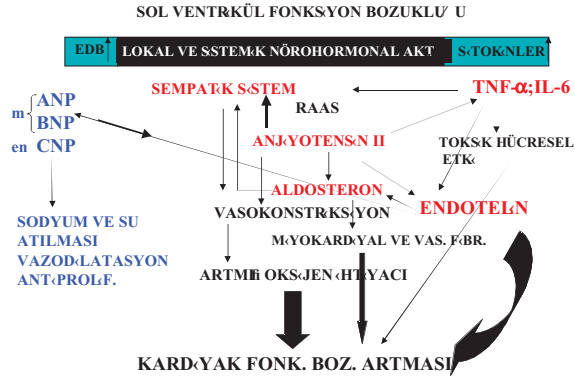
2001 yılında uzun zamandır beklenen kalp yetersizliğinin tanı ve tedavisi ile ilgili iki ayrı kılavuz yayınlandı. Bunlardan ilki Avrupa kardiyoloji derneğinin (1) diğeri ise Amerikan Kalp Birliği'nin (AHA) Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti (ACC) ile birlikte hazırladıkları kılavuzlar idi. Özellikle ACC/AHA kalp yetersizliği kılavuzu kalp yetersizliği konusuna farklı bir yaklaşım sergilemesi açısından oldukça ilgi çekici idi. İlk kez bir kalp yetersizliği kılavuzunda kalp yetersizliği gelişmeden önceki aşama ayrı bir sınıf olarak ayrılmış ve bu grubun tedavisi konusu irdelenmiştir. Yeni sınıflamada kalp yetersizliği bu grup ile birlikte dört ayrı evreye ayrılmıştır (Tablo 1).

Kalp yetersizliğinin tedavisi konusunda 2001 yılında

bildirilen ya da yayınlanan çok sayıda çalışma ile değerli bilgiler elde etmemiz sağlanmıştır. Uzun yıllardır kalp yetersizliğinde temel fizyopatolojinin sadece basit hemodinamik bir olay olmadığı, pompa fonksiyonunun bozulmasına bağlı bir yanıt niteliğinde olan nöroendokrin cevabın aşırı derecede aktivasyonuna bağlı bir dizi olumsuzluk olduğu bilinmektedir. Son yıllarda da aşırı aktif olan bu sistemin blokajı tedavinin temel noktasını oluşturmakta idi (Şekil 1). Sempatik sistemin aşırı aktivitesine bağlı kanda artan norepinefrin düzeyleri, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) son ürünlerinden olan anjiyotensin II ve aldosteron miyokardiyal, vasküler fibrozis ve vasokonstriksiyon başta olmak üzere bir çok

**Tablo 1: ACC/AHA kılavuzuna göre kalp yetersizliği evreleri**

EVRE	TANIM	ÖRNEKLER
A	Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli ilişkili olan durumların mevcudiyeti nedeni ile yüksek risk altında olan hastalar. Bu hastaların perikard, miyokard veya kalp kapaklarında yapısal veya fonksiyonel bir anormallik bulunmadığı gibi, kalp yetersizliği ile ilgili bir belirti veya bulgu da hiçbir zaman göstermemişlerdir.	Sistemik hipertansiyon; diyabetes mellitus; aşırı alkol alımı veya kardiyotoksik ilaç kullanımı; romatizmal ateş öyküsü, ailede kardiyomyopati öyküsü olanlar.
B	Kalp yetersizliği gelişimi ile ilgili olan yapısal kalp hastalığı gelişmiş olmasına rağmen kalp yetersizliği ile ilgili bir belirti veya bulgu hiçbir zaman göstermemişlerdir.	Sol ventrikül hipertrofisi veya fibrozisi, sol ventrikül dilatasyonu veya hipokontraktilitesi; asemptomatik kapak hastalığı; geçirilmiş miyokard infarktüsü olanlar.
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığına bağlı olarak, halen veya önceden kalp yetersizliği belirtileri olan hastalar	Sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı olarak nefes darlığı veya yorgunluk; önceden kalp yetersizliği tedavisi görmüş asemptomatik olgular.
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin olarak kalp yetersizliği belirtileri olanlar.	Kalp yetersizliği nedeni ile sık aralarla hastaneye yatışları gerekenler; hastanede kalp transplantasyonu bekleyenler; evde mekanik destek sistemlerine bağlı olarak veya sürekli İV destek tedavisi ile yaşayan hastalar.



**Şekil 1: Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun yarattığı olumsuz aktivasyonlardan başlıcaları izlenmektedir. Natriüretik peptidler (NP) ise bu olumsuz aşırı aktivasyonu aksi yöne döndürmeye çalışan sistemdir.**

olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (Tablo 2).

Modern kalp yetersizliği tedavisinde amaçlanan bu aşırı artan ve organizma için zararlı olmaya başlayan nöroendokrin sistemin blokajıdır. Bu amaçla uzun yıllardır kalp yetersizliği tedavisinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerine etkili olan anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu yolla anjiyotensin I'in II'ye dönüşümü engellenirken aynı zamanda bradikininin parçalanma-

**Tablo 2: Anjiyotensin II'nin değişik organlardaki etkileri**

VASKÜLER	BÖBREKLER	KALP	BEYİN ve SS	SURRENAL
Vazokonstriksiyon	Efferent. arteriyolde konstr.	Koroner vazokonstriksiyon	Vazopressin sekresyonu	Aldosteron sekresyonu
Düz kas hipertrofisi	Sodyum ve su retansiyonu	Kontraktilite artışı	Sempatik aktivasyon	
Endotelin sekr.	Glomerüler ve intertisyel Fibroz	Miyosit hipertrofisi		
Monosit aktivasyonu		Miyosit apoptozisi		
Fibrinolizde azalma		Sitokin serbestl.		
Superoksit oluşumu		Proaritmi		
Sitokin serbestleşmesi				

**Tablo 3: Beta-blokerlerin kalp yetersizliğindeki başlangıç ve maksimum dozları**

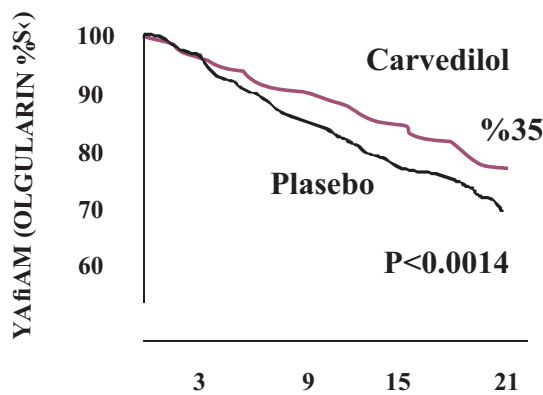
İLAÇ	BAŞLAMA DOZU	MAKSİMUM DOZ
BİSOPROLOL	1,25 mgr BİR KEZ	10 mgr BİR KEZ
CARVEDİLOL	3,125 mgr İKİ KEZ	25 mgr İKİ KEZ
METOPROLOL TART.	6,25 mgr İKİ KEZ	75 mgr İKİ KEZ

sı engellenmekte bu da kanda endotel için çok önemli olan bir molekülün –nitrik oksidin- kan düzeylerinin yükselmesine yol açmaktadır. Çok sayıdaki çalışma ile ACE inhibitörlerinin etkinliği ortaya konmuştur (3-9). ACE inhibitörleri her evre kalp yetersizliğinin vazgeçilmez ilacıdır. Bilateral böbrek arterinde darlık, ilaca karşı anafaksi, yüksek kan potasyum düzeyleri (>5,5mEq/l), 3mg/dl 'den yüksek kreatinin düzeyleri ve kan basıncının 80mmHg'nın altında olması hariç mutlak olarak kullanılmalıdır.

Yine RAA sisteminin son ürünü olan aldosteronun antagonisti olan spironolaktonun ağır kalp yetersizliğinde mortaliteyi azalttığı Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators (RALES) çalışmasında (10) gösterilmiş, ve bugün ileri kalp yetersizliğinin standart tedavisinde yerini almıştır.

Kalp yetersizliğinde kullanılan diğer bir grup ise sempatik sistemi bloke eden beta-blokerlerdir. Bilindiği gibi kalp yetersizliği hastalarında yüksek norepinefrin düzeyleri azalmış yaşam süresini işaret etmektedir. Bu yıl yayınlanan Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) çalışmasında (11) kullanılan bucindolol hariç, 2001 yılına gelene kadar bisoprolol, metoprolol ve carvedilol ile yapılan çalışmalarda (12-15) beta blokerlerin kalp yetersizliğinde mortaliteyi, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gelişimini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Tablo 3'te bu

beta-blokerlerin kalp yetersizliğindeki başlangıç ve maksimum dozları görülmektedir. Yapılmış olan bu çalışmalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35-45 arasında olan olgular dahil edilmiş idi ve daha ileri sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda da beta-bloker kullanılıp kullanılmayacağı belirsizliğini koruyor idi. Bu yıl, bu konuya açıklık getiren Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial (COPERNICUS) çalışması yayınlanmıştır (16). Sınıf IV kalp yetersizliği olan ve EF < %25 olan 2249 olgu carvedilol ile plaseboya randomize edilmişlerdir. Bu olguların %99'u diüretik, %66'sı dijital, %97'si ACEİ ve %20'si spironolacton kullanıyor idi. Görüldüğü gibi hastalar optimale yakın medikal tedavi almalarına rağmen semptomatik olan olgular idi. Bu gruba carvedilol eklenmesi ortalama 10 ay sonra mortalitede carvedilol lehine anlamlı bir fark oluşturması nedeni ile çalışma erken sonlandırılmıştır. Carvedilol kullananlarda mortalite 10 ay içinde plaseboya göre %35 azalmış bulundu (p=0,0014). Carvedilol grubunda mortalite %11,2 iken, plasebo grubunda %16,8 idi (Bir yaşam kurtarmak için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı 18). Aktif ilaç grubunda sadece mortalite değil, hastaneye yatış sayısı (%27 azalma, p=0,0017), hastanede toplam kalış süresi (%24 azalma p=0,0005) ve her yatıştaki gün süresi de (%31, p=0,015) anlamlı olarak daha az idi. Bu anlamlılık, cinsiyete, 65 yaş üstü veya altı olup olmamaya, EF'nin %20'nin altında veya üstünde olup olmaması veya kalp yetersizliğinin iskemik veya noniskemik olması ile farklılık göstermiyor idi. Yine bu yıl ileri kalp yetersizliğinde beta-bloker kullanımı ile ilgili olarak Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) çalışmasının alt grup analizi yayınlandı (17). ME-

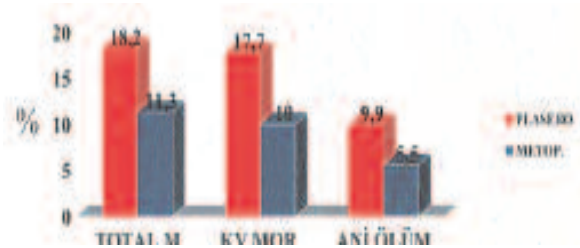


Şekil 2: COPERNICUS çalışmasında carvedilol ve plasebo gruplarının yaşam eğrileri

RIT-HF çalışmasına alınan olgulardan EF'si %25'in altında olan 795 olgunun alt grup analizinde metoprolol kullananlarda plaseboya göre bu grupta da anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Total mortalitede %39 azalma (GA %11-%58, P=0,0086), ani ölümden %45 azalma (GA %7-%67, P=0,024), kalp yetersizliğinden ölümden ise %55 azalma (Ga %13-%77, P=0,015) olduğu gösterilmiştir (Şekil 3).

Kalp yetersizliğinin her evresinde beta-blokerlerin kullanımı konusunda şüpheye yer vermeyecek veriler elde edildikten sonra acaba hangi beta-bloker daha üstün sorusu aklaya gelmektedir. Bu konuda yapılan Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) çalışması (carvedilol ile metoprolol'un karşılaştırıldığı) henüz tamamlanmamıştır. 2001 yılında önceden yapılmış 8 ayı ufak çalışmanın meta-analizi (18) ve prospektif olarak yapılan bir çapraz karşılaştırma (19) yayınlanmıştır. Metaanalizde EF'deki artış açısından carvedilol metoprolole göre biraz daha üstün bulunmuş iken (EF'de artış %8.4'e karşı %5.7), prospektif çapraz karşılaştırma ile yapılan çalışmada her iki ilaç arasında bir fark bulunamamıştır. Çapraz karşılaştırmada bir yıl süre ile metoprolol ve carvedilol verilen iki grup hastada ilaçlar karşılıklı olarak değiştirilmiş ve takip sonunda EF'deki artış açısından bir fark olmadığı, çaprazlama sonrası artışın her iki grupta da süregeldiği gösterilmiştir.

2001 yılında yanıtını net olarak aldığımız sorulardan biri de kalp yetersizliğinde ACEİ yerine veya kombine olarak AII blokeri kullanılıp kullanılmayacağı idi. Bilindiği gibi the Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE II) çalışmasında (20) kalp yetersizliği tedavisinde bir AII blokeri olan Losartan kullanımı kaptopril kullanımı ile karşılaştırılmış ve sonuç net olarak ACEİ'lerin üstünlüğünü göstermiş idi. 2000 yılı sonunda Amerikan kalp birliğinin toplantısında sunulan Valsartan in Heart Failure Trial (VAL-HEFT) çalışmasında da ACEİ'lere valsartan'ın bir üstünlüğü gösterilememiş, sadece kombine olarak kullanıldığında hastaneye yatışı %28 oranında azalttığı ortaya konmuştur. ACEİ kullanmayanlarda ise %45'e varan bir fayda elde edilmiştir.



Şekil 3: MERIT-HF çalışmasının alt grup analizinde ağır kalp yetersizliği olan olgularda metoprolol ve plasebo arasındaki mortalite farkı.

Bugün için kabul edilen, kalp yetersizliğinde ancak şiddetli öksürük nedeni ile ACEİ kullanım imkanı yok ise bir AII blokeri olan valsartanın (çalışmada kullanılan ortalama doz 254 mgr ! ) kullanılabilceğidir.

VAL-HEFT çalışmasının sonuçlarından çok önemli bir tanesi de ACEİ+AII+beta-bloker kullananlarda mortalitede artış olduğu idi.Bu bize pompa fonksiyonunun bozulmasına bağlı bir yanıt (kompansasyon mekanizması) niteliğinde olan nöroendokrin cevabın aşırı derecede blokajının zararlı olduğunu göstermektedir. Bu görüşü destekler şekilde geçen yıl yayınlanan MOXonidine in Congestive heart failure (MOXCON) çalışması bir imidazolin agonisti olan moxonidine'in norepinefrin düzeylerini düşürdüğü gözönüne alınarak yapılmış ve yüksek mortalite nedeni ile erken sonlandırılmış idi (21).

Umut vaat eden diğer bir ilaç grubu da vazopeptidaz inhibitörleridir. Vazopeptidaz inhibitörleri aynı ACEİ'ler gibi anjiyotensin I'in II'ye dönüşümünü engelledikleri gibi, bradikininin parçalanmasını da engel olurlar. ACEİ'lerden farklı olarak bunun yanında natriüretik peptidlerin parçalanmasına sağlayan nötral endopeptidazları bloke ederler. Bu şekilde kanda artan ANP, BNP, ve CNP düzeyleri vucuddan sodyum ve su atılmasının yanısıra vasodilatasyon da yaparlar. Bir vazopeptidaz inhibitörü olan omapatrilat ile yapılan Comparison of Vasopeptidase Inhibitor, Omapatrilat, and Lisinopril on Exercise Tolerance and Morbidity in Patients with Heart Failure (IMPRESS) (22) çalışmasında ACEİ ile karşılaştırmada elde edilen olumlu sonuçlar nedeni ile başlatılan ve omapatrilat ile enalaprilin karşılaştırıldığı Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) çalışması süregelmektedir.

Kalp yetersizliğinde kan düzeyleri artan ve gerek dolaşım sistemine gerekse diğer sistemlere olumsuz etkiler gösteren endotelin ve sitokinlerin düzeylerini azaltmaya yönelik değişik ilaçlar ile de çalışmalar yapılmıştır. Endotelin, katekolaminler, anjiyotensin II,trombin, sitokinler, hipoksi, arginin-vasopressin, kortisol, gerilme stresi, pulsatil gerilme, transforming büyüme faktörü gibi değişik uyarılar ile salgılanır iken, nitrik oksit, ANP, statinler, östrojen, ve prostasiklin ise endotelin düzeylerini düşürürler. ET1, ET2, ET3, ET4 adı ile bilinen dört ayrı endotelin tanımlanmıştır. Bunlar endotelin A ve B reseptörleri üzerinden etki ederler. A reseptörleri üzerinden sistemik, renal, koroner, pulmoner vasokonstriksiyon ve hücre proliferasyonu olurken, B reseptörleri üzerinden vazodilatasyon gerçekleşir. Selektif olmayan endotelin reseptör inhibitörü olan bosentan ile yapılan Research on Endothelin An-

tagonism in Chronic Heart failure (REACH-1) çalışması karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme nedeni ile bosentanın daha düşük dozunu test eden Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering cardiac Events (ENABLE) çalışma hala sürmektedir. Bu yıl Amerikan kardioloji cemiyetinin (ACC) yıllık toplantısında bildirilen Enrasentan Clinical Outcomes Randomised trial (ENCOR) çalışmasında yine bir selektif olmayan endotelin reseptör antagonisti, olan enrasentan sınıf II ve III kalp yetersizliğinde kullanılmış ve 419 olguda plaseboya göre daha kötü bulunmuştur. Endotelin reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalar sürmekte ise de, kalp yetersizliğinde kullanımı ile ilgili olumlu sinyaller yoktur. Son olarak kasım 2001'de Amerikan Kalp Cemiyetinin yıllık toplantısında bildirilen çok merkezli randomize olarak yürütülen (Randomized Intravenous Tezosentan) RITZ-4 çalışmasında, IV uygulanan dual endotelin reseptör antagonisti tezosentan ile yapılan çalışmada kalp yetersizliğinde mortalitede artış gözlenmiştir.

Kalp yetersizliğinde kandaki düzeyleri artan sitokinlerden TNF- $\alpha$  ve interlökin-6 düzeylerinin artması ile mortalitenin de arttığı gösterilmiştir (23).

Yine bu yıl bir TNF- $\alpha$  reseptör antagonisti olan etanercept (enbrel) ile yapılan ufak bir çalışma yayınlanmıştır (24). Kırk yedi olguya cilt altı olarak haftada iki kez etanercept uygulanmış ve plaseboya göre üç ay sonra olguların %67'si daha iyi hissetmekte oldukları bildirilmiştir. Sitokin antagonistlerinin kullanıldığı Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines (RENAISSANCE), Research into Etanercept Cytokine Antagonism in Ventricular dysfunction trial (RECOVER) ve Randomized Etanercept Worldwide evaluation (RENEWAL) çalışmaları sürmektedir. Bu çalışmaların sonuçları ile birlikte bu ilaç grubunun kalp yetersizliğinin tedavisindeki yeri daha netleşecektir.

İleri kalp yetersizliğinde sıklıkla oluşan ağır intraventriküler ileti gecikmesi nedeni ile uniform bir şekilde ventrikül kasılması olamamaktadır. Bunu düzeltmek amacı ile •atriyal senkronizasyonlu biventriküler pacemaker yerleştirilmesi uygulamaları başlamış ve bu uygulamanın etkinliğini araştırmak amacı ile Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) adı ile prospektif randomize çift kör kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın ilk sonuçları bu yıl ACC ve NASPE kongrelerinde sunulmuştur. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (KRT) etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada EF'si %35'den az olan, sol ventrikül diyastol sonu çapı 55mm'den , QRS genişliği ise 130msan'den geniş olan olgular alınmıştır.

KRT uygulananlarda ilk 6 ayda kalp yetersizliği sınıfında en az bir sınıf düzelmeye %69 olguda gözlenir iken, KRT uygulanmayanlarda ise bu oran %34 idi. Alt grup analizinde kadınlarda KRT uygulanmasında başarının daha düşük olduğu, keza yaşam kalitesindeki düzelmelerin de daha az olduğu gözleniyordu. Altı aylık takipte KRT uygulananlar ile uygulanmayanlar arasında mortalite farkı yoktu. Mortalite farkına yönelik ve daha çok sayıda olgunun dahil edildiği the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure Trial (COMPANION) ve CArdiac REsynchronisation in Heart Failure (CARE-HF) çalışmalarının sonuçları bizlere bu konuda yol gösterici olacaktır.

Kalp yetersizliğinin takibinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biri de anemidir. Sınıf IV kalp yetersizliğinde anemi (<12gr/dl) sıklığı %80 dir. Tedavide kullandığımız ACE'ler eritropoetin sekresyonunu downregüle ederler. Anemi tedavisi ile diüretik ihtiyacında, EF'de, fonksiyonel sınıfta düzelmeye olmaktadır. Maksimum tedaviye yanıtız kalp yetersizliğinde ve Hgb değerleri % 10-11,5 gr olan 32 olguda cilt altından uygulanan eritropoetin ile birlikte İV yoldan demir verilmesi yapılan randomize bir çalışmada etkinlik araştırılmıştır (25). Sekiz ay takip sonunda olguların % 42'sinde fonksiyonel sınıf azalmıştır. EF ise % 5,5 artarken, İV diüretik ihtiyacı % 91,3 azalmıştır. Kalp yetersizliğinde eritropoetinin yüksek olasılıkla anemiyi düzeltmek dışında da etkileri söz konusudur.

2001 yılında bu gelişmelerin dışında yine gelecek için çok umut vaat eden bir gelişme yaşandı. Dört temmuz 2001'de ABD'de Laman Gray ve Robert Dowling ilk kez bir insana total mekanik kalp implante etti. Bu kalbin özelliği sarj ünitesinin de cilt altında olması ve vücut dışına kablo çıkışı olmaması idi. Bugüne kadar 3 adet daha takılan hastaların yaşadıkları bildirilmektedir. Transplantasyon konusunda yaşanan donör sıkıntısı ve bugüne kadar kullanılan mekanik dolaşım desteklerinin hastaların yaşam kalitelerini yükseltmelerine rağmen cihazın bir kablo ile vücut dışındaki üniteye bağlı olmasının getirdiği kanama, ve enfeksiyon problemleri (26) göz önüne alınır ise total yapay kalp bir umut olmaktadır.

## Kaynaklar

1. Remme WJ, Swedberg K. Task force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: European Society of Cardiology, Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. European Heart Journal 2001; 22: 1527-60.
2. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management

- of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation Endorsed by the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 2101-13.
3. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials [published erratum appears in JAMA 1995; 274: 462]. JAMA 1995; 273: 1450-6.
4. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. Captopril Multicenter Research Group. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 755-63.
5. Sharpe DN, Murphy J, Coxon R, Hannan SF. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. Circulation 1984; 70: 271-8.
6. Chalmers JP, West MJ, Cyran J, et al. Placebo-controlled study of lisinopril in congestive heart failure: a multicentre study. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9 (Suppl 3): S89-S97.
7. Cleland JG, Dargie HJ, Hodsman GP, et al. Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. Br Heart J 1984; 52: 530-5.
8. Cleland JG, Dargie HJ, Ball SG, et al. Effects of enalapril in heart failure: double blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones, and metabolic state. Br Heart J 1985; 54: 305-12.
9. Cowley AJ, Rowley JM, Stainer KL, Hampton JR. Captopril therapy for heart failure: a placebo controlled study. Lancet 1982; 2: 730-2.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, 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.
11. The beta-blocker evaluation of survival trial investigators: A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1659-67.
12. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. Circulation 1998; 98: 1184-91.
13. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
14. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
15. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.
16. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-8.

17. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: Analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 932-8.
18. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 141: 899-907.
19. Maack C, Elter T, Nickenig G, et al. Prospective crossover comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 939-46.
20. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, 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.
21. Swedberg K, Bergh CH, Dickstein K J et al. The effects of moxonidine, a novel imidazoline, on plasma norepinephrine in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 398-404.
22. Rouleau, JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, for the IMPRESS investigators Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615-20.
23. Desval A Petersen NJ, Feldman AM et al. Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST) *Circulation* 2001; 103: 2055-9.
24. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, et al. Results of Targeted Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy With Etabnercept (ENBREL) in Patients With Advanced Heart Failure. *Circulation* 2001; 103: 1044-7.
25. Donald S, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775-80.
26. Rose ER, Gelijns CA, Moskowitz AJ, et al. for the randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure (rematch) study group: long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.