

هیپراوریسمی در بیماریهای مادرزادی قلب

واقعیتها یا اعداد

دکتر علی اکبر شاه محمدی*؛ فوق تخصص قلب کودکان، دانشیار گروه قلب کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر محمد یوسف اعرابی مقدم؛ فوق تخصص قلب کودکان، دانشیار گروه قلب کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر پردخت نخستین داوری؛ فوق تخصص قلب کودکان دانشیار گروه قلب کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر محمود معراجی؛ دانشیار فوق تخصص قلب کودکان، دانشیار گروه قلب کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر آویسا طبیب؛ فوق تخصص قلب کودکان استادیار گروه قلب کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر عباس زورهای؛ متخصص علوم آزمایشگاهی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر سید رضا میری؛ دستیار فوق تخصص قلب کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ایران

خلاصه

هدف: افزایش اسید اوریک خون در بیماریهای مادرزادی قلب دیده شده است. این مطالعه در جهت تعیین شیوع هیپراوریسمی، درگیری کلیوی، و نیز عوامل تشدید کننده در بیماریهای مادرزادی قلب شامل بیماریهای سیانوتیک انجام شد.

روش مطالعه: در این مطالعه که به صورت مقطعی انجام شد ۵۰۰ بیمار دچار بیماری مادرزادی قلب با طیف سنی یک ماه تا هجده سال بررسی شدند. علاوه بر آزمایشات روتین قبل از آنژیوگرافی در همه بیماران اسید اوریک، گازهای خون شریانی و نیز آزمایش کامل ادرار و در طی کاتتریزاسیون فشار شریان ریوی و عمومی بیماران مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ۲۴/۸٪ بیماران سیانوتیک، اسید اوریک سرمی بالاتر از حد طبیعی داشتند که مقدار آن با میزان پلی‌سیتمی رابطه مستقیم داشت در حالی که تنها ۶٪ افراد غیر سیانوتیک دارای افزایش اسید اوریک بودند. همچنین ۱۳٪ مبتلایان به هیپرتانسیون ریوی هیپراوریسمیک بودند که مقدار آن متناسب با شدت هیپرتانسیون ریوی بود. در هر دو گروه بیماران دچار بیماریهای مادرزادی قلب سیانوتیک دهنده و هیپرتانسیون ریوی هیپراوریسمی در بیماران با سن بالاتر بیشتر بود. ۲۴٪ افراد هیپراوریسمیک پروتئینوری غیر طبیعی نیز داشتند که بدون افزایش اوره و کراتینین بود.

نتیجه‌گیری: میزان اسید اوریک سرم در بیماریهای مادرزادی قلب سیانوتیک دهنده و هیپرتانسیون پولمونی متناسب با شدت پلی‌سیتمی و هیپرتانسیون پولمونی افزایش می‌یابد و می‌تواند باعث نفروپاتی بدون تغییر در اوره و کراتینین شود.

*مسئول مقاله، آدرس:
تهران خیابان ولی عصر بیمارستان قلب
شهید رجایی بخش قلب کودکان
E-mail: godronlym@yahoo.com

دریافت: ۸۴/۱۲/۳

بازنگری: ۸۵/۶/۱

پذیرش: ۸۵/۸/۲۷

واژه‌های کلیدی: اسید اوریک سرم، بیماریهای مادرزادی سیانوتیک قلب، هیپرتانسیون ریوی، نفروپاتی اسید اوریک

لیتر می‌باشد. افزایش اسید اوریک در هیپوکسی ناشی از بیماریهای مادرزادی سیانوتیک قلبی و سندرم ایزن منگر، نارسائی قلب و در بیماری انسدادی مزمن ریه دیده می‌شود [۱، ۲، ۳]. در این بیماری‌ها علت هیپراوریسمی افزایش تولید و یا کاهش ترشح کلیوی آن می‌باشد. اسید اوریک تقریباً به طور کامل توسط کلیه فیلتره شده و در لوله خمیده نزدیک باز جذب شده و در لوله خمیده دور ترشح می‌شود. تا وقتی که

مقدمه

در بیماران دچار بیماریهای مادرزادی سیانوتیک قلبی (Cyanotic congenital heart disease) و سندرم ایزن منگر وجود هیپراوریسمی تأیید شده است. اسید اوریک سرم محصول متابولیسم نهایی اسید آمینه یورین بوده و میزان طبیعی آن در سرم کودکان بین ۲ تا ۵/۵ میلی‌گرم در دسی-

افراد کمتر از هجده سال که جهت سهولت آماری مقدار بیش از ۶/۵ میلیگرم دردسی لیتر در تمام سنین غیرطبیعی در نظر گرفته شد [۳] و از تمام بیماران نیز به طور معمول آزمایش کامل ادرار (در صورت پروتئینوری بیش از ۱+ غیرطبیعی محسوب) انجام شد سپس تمام بیماران اکوکاردیوگرافی شده و در طی آنژیوگرافی میزان فشار سیستولی و دیاستولی شریان ریوی و نیز گازهای شریانی اندازه گیری گردید.

در صورت وجود سیانوز بالینی شدت آن بر اساس اشباع اکسیژن (O_2 saturation) به صورت ذیل طبقه بندی گردید: اشباع اکسیژن بیش از ۹۰٪: غیرسیانوتیک، اشباع ۸۰ تا ۹۰ درصد: سیانوز خفیف، اشباع ۷۰ تا ۸۹ درصد: سیانوز متوسط، اشباع ۵۰ تا ۶۹ درصد: سیانوز شدید و اشباع کمتر از ۵۰٪: سیانوز خیلی شدید.

شدت هیپرتانسیون پولمونری نیز براساس مقایسه با فشار سیستولی شریان آئورت (عمومی) در این گروهها تقسیم بندی گردید: عدم وجود هیپرتانسیون ریوی، هیپرتانسیون ریوی کمتر از نصف فشار عمومی، هیپرتانسیون ریوی برابر نصف فشار عمومی، هیپرتانسیون ریوی کمتر از فشار عمومی و هیپرتانسیون ریوی برابر فشار آئورت. بعد از ثبت مشخصات عمومی بیماران یافته‌های آزمایشگاهی و آنژیوگرافی داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۱/۵ بررسی و سطح اسید اوریک بین گروهها با آنالیز واریانس یک طرفه و رابطه اسید اوریک با دیگر یافته‌های پاراکلینیک با Pearson's product مقایسه گردید.

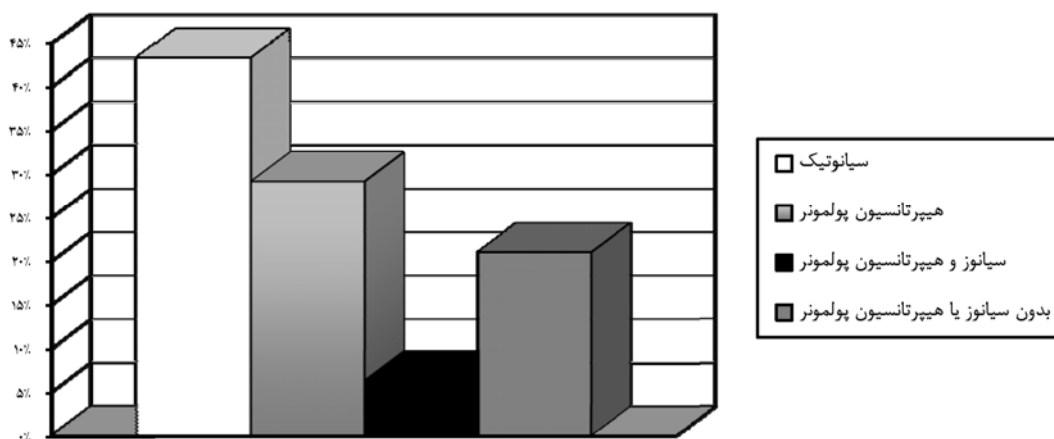
یافته‌ها

از مجموع ۵۰۰ بیمار مورد بررسی ۵۳/۸٪ (۲۶۹ نفر) مذکر و ۴۶/۲٪ مونث بودند. سن متوسط بیماران ۴ سال (از یک ماه تا ۱۸ سال) و میانگین وزنی آنان ۱۴/۶ (محدوده وزنی ۲ تا ۷۶)

غلظت کراتینین سرم به حدود دو برابر طبیعی برسد مقدار اسید اوریک سرم نیز به طور متناسب با آن افزایش می‌یابد ولی در میزان کراتینین دو برابر طبیعی و یا بیشتر علی‌رغم کاهش فیلتراسیون کلیوی سطح اسید اوریک ثابت باقی می‌ماند به طوری که حتی در بیماران دچار مراحل پایانی نارسائی کلیه مقدار اسید اوریک از دو برابر طبیعی بیشتر نمی‌شود [۴] میزان اسید اوریک سرم رابطه مستقیمی با شدت علائم و مرگ و میر در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی اولیه، سندرم ایزن منگرو نارسائی حاد یا مزمن قلب دارد ولی در مورد اثرات هیپراوریسمی و عوامل تشدید کننده آن در کودکان اطلاعات کمی در دسترس است. هدف از این مطالعه بررسی شیوع هیپراوریسمی در بیماریهای مادرزادی قلبی و عوامل موثر در آن و درگیری کلیه ناشی از آن بود.

مواد و روش‌ها

پانصد بیمار مبتلا به بیماریهای مادرزادی قلبی با طیف سنی شیرخواری تا نوجوانی که در فاصله زمانی بین دی ماه ۸۳ تا تیرماه ۸۴ جهت کاتتریزاسیون در بخش اطفال بیمارستان شهید رجائی تهران بستری شده بودند در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت وجود اختلال همودینامیک، دسترس تنفسی، اینتوبه بودن بیماری، شناخته شده متابولیک، کلیوی، کبدی و نیز بیماران در سن نوزادی و سابقه مصرف دیورتیک و یا کاپتوپریل از مطالعه خارج شدند. از بیماران بستری بعد از یک شب ناشتا بودن نمونه خون وریدی علاوه بر آزمایشات روتین قبل از آنژیوگرافی در همه بیماران انجام شد، از نظر اسید اوریک نیز به روش اوریکاز و به وسیله سیستم Beckman مورد بررسی قرار گرفت که مقدار طبیعی آن در سرم ۲ تا ۵/۵ میلی گرم دردسی لیتر در افراد کمتر از ۱۲ سال و کمتر از ۶/۵ میلیگرم دردسی لیتر در



نمودار ۱- فراوانی بیماران مبتلا به بیماریهای مادرزادی قلبی مورد بررسی

اسید اوریک سرم و سن بیماران هیپراوریسیمیک نیز رابطه معنی داری دیده شد ($P=0/01$).

هفته نغز کل بیماران پروتئینوری داشتند که ۱۵ نفر آنان هیپراوریسیمیک بودند که پراکنندگی آن ۲۴٪ در گروه سیانوتیک ۱۰٪ در هیپرتانسسیون ریوی و ۰۱٪ در افراد بدون هیپرتانسسیون ریوی و سیانوز بود.

تمام بیماران هیپراوریسیمیک و آزمایش ادرار غیر طبیعی دارای اسید اوریک بیش از ۷/۵ میلی گرم در دسی لیتر همراه با BUN و کراتینین طبیعی بودند. یکی از آنان دختر ۱۳ ساله مبتلا به بیماری مادرزادی سیانوتیک قلب و هیپرتانسسیون ریوی بود که در آزمایشات اسید اوریک سرم ۱۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر، کراتینین و پتاسیم سرم طبیعی ولی افزایش BUN داشت و درسونوگرافی انجام شده سنگ های کوچک در هر دو کلیه (احتمالا اسید اوریکی) بدون علامت و شکایت ادراری بود این بیمار تحت عمل جراحی تسکینی قرار گرفت ولی در روز دوم بعد از عمل با تابلوی نارسایی حاد کلیه فوت نمود.

بحث

در این مطالعه مشاهده شد حدود ۲۵٪ بیماری مادرزادی سیانوتیک قلب و ۱۳٪ افراد مبتلا به هیپرتانسسیون ریوی دچار هیپراوریسیمی بودند و در بیماران دچار هیپرتانسسیون ریوی پولمونری و سیانوز هیپراوریسیمی بارزتر بود. میزان اسید اوریک متناسب با مقدار هموگلوبین و هماتوکریت و طول مدت سیانوز بود. بین سطح اسید اوریک سرم طول مدت هیپراوریسیمی نیز رابطه واضحی دیده شد. در مطالعه Dearthl [۵] ۸۱٪ بیماران دچار بیماری مادرزادی سیانوتیک قلب هیپراوریسیمیک بودند و شدت آن رابطه مستقیم با شدت

کیلوگرم بود. در مجموع ۲۱۷ بیمار (۴۳/۴٪) سیانوتیک، ۱۴۶ بیمار (۲۹/۲٪) هیپرتانسسیون ریوی، ۳۲ بیمار (۶/۴٪) هیپرتانسسیون ریوی و سیانوز و ۱۰۵ نفر (۲۱٪) بدون سیانوز و یا هیپرتانسسیون ریوی بودند (نمودار ۱).

یافته های پاراکلینیک بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. هیپراوریسیمی در ۵۴ (۲۴/۹٪) بیماران سیانوتیک و در ۱۹ بیمار (۱۳٪) مبتلا به هیپرتانسسیون ریوی دیده شد در حالی که در ۳۲ بیمار دچار هیپرتانسسیون ریوی و سیانوز ۱۷ نفر (۵۳/۱٪) هیپراوریسیمی داشتند. در بیماران بدون سیانوز و هیپرتانسسیون ریوی نیز تنها در ۴ نفر (۳/۸٪) افزایش خفیف اسید اوریک (کمتر از ۶ میلی گرم در دسی لیتر) مشاهده شد. هیپراوریسیمی در بیماران دچار هیپرتانسسیون ریوی و سیانوز به طور معنی دار بیشتر بود ($P=0/001$).

در بیماران سیانوتیک با کاهش میزان فشار اکسیژن (PO_2) و یا کاهش درجه اشباع اکسیژن شریانی ($O_2 sat$) پائین تر بود اسید اوریک سرم افزایش یافته بود و این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بود (به ترتیب $P=0/001$ و $P=0/002$) به عبارت دیگر میزان اسید اوریک سرم با فشار اکسیژن شریانی و درجه اشباع اکسیژن شریانی رابطه معکوس داشت. همچنین بین مقادیر هموگلوبین و هماتوکریت با سطح اسید اوریک خون رابطه مستقیم دیده شد (به ترتیب $P=0/003$ و $P=0/001$).

در بیماران با هیپرتانسسیون ریوی مقدار هیپراوریسیمی با میزان فشار سیستولی و فشار متوسط شریان ریوی ارتباط مستقیم مشاهده گردید (به ترتیب $P=0/004$ و $P=0/003$). فشار متوسط شریان ریوی در هیپرتانسسیون ریوی در بیماران هیپراوریسیمیک ۶۷/۴٪ و بدون آن ۴۱/۸٪ بود. بین سطح

جدول ۱- یافته های پاراکلینیک بیماران مبتلا به بیماری قلبی مادرزادی مورد بررسی

محدوده	میانگین (\pm انحراف از معیار)	تعداد بیماران	آماره یافته ها
۱۳۳-۱۵	۴۴/۲۲ ($\pm 25/51$)	۳۵۳	حداکثر فشار سیستولی شریان ریه
۱۰۰-۸	۲۸/۳۸ ($\pm 18/32$)	۳۵۴	متوسط فشار شریان ریه
۹۲-۲۹	۶۳/۸۱ ($\pm 17/73$)	۵۰۰	فشار اکسیژن شریان ریه
۹۸-۴۰	۸۴/۰۰ ($\pm 13/68$)	۵۰۰	اشباع اکسیژن شریان ریه
۲۲/۴-۸	۱۲/۴۶ ($\pm 2/31$)	۵۰۰	همو گلوبین
۷۴/۲۶	۳۹/۲۴ ($\pm 8/03$)	۵۰۰	هماتوکریت
۱۱/۵۰-۲/۵۰	۴/۱۷ ($\pm 1/34$)	۵۰۰	اسید اوریک

ومیر قلبی عروقی بیماران هیپراوریسمیک بالا می‌باشد و با مصرف آلپورینول کاهش مرگ‌ومیر نشان داده شده است [۱۴]، [۱۵] که این اثر از طریق مهار آنزیم گزانتین اکسی‌ردوکتاز [۱۶] و بهبود اختلال عملکرد اندوتلیوم [۱۷] می‌باشد.

محدودیت‌ها

با توجه به مصرف دیگوکسین در اکثر بیماران ما امکان کنترل اثر آن در مطالعه ما نبودگرچه در مطالعات قبلی نیز این رابطه دیده نشده است

نتیجه‌گیری

بر اساس مطالعه ما هیپراوریسمی در بیماران CCHD و هیپرتانسیون ریوی شایع است و درجات متغیری از درگیری کلیه در تعداد قابل توجهی از بیماران دیده می‌شود سطح اسید اوریک متناسب با شدت پلی‌سیتی، هیپرتانسیون پولمونری، طول و شدت سیانوز افزایش می‌یابد و در نظر گرفتن هیپراوریسمی در درمان بیمارهای مادرزادی قلب و به خصوص در مواردی که بیماری قلبی سیانوتیک دهنده و هیپرتانسیون ریوی همزمان وجود دارد کمک کننده خواهد بود. نفروپاتی اسید اوریک می‌تواند در غیاب افزایش BUN و کراتینین و پتاسیم نیز دیده شود بنابر این بهتر است در بیماران مذکور بررسی سالیانه عملکرد کلیه و آزمایش ادرار و سونوگرافی انجام شود. آلپورینول نیز می‌تواند براساس مطالعات قبلی در کاهش علائم بالینی و مرگ‌ومیر بیماران دچار بیماری مادرزادی قلبی هیپراوریسمیک مفید باشد.

پلی‌سیتی داشت که شیوع هیپراوریسمی آن بیش از مطالعه حاضر بود. گرچه Hayabuchi [۶] نیز این مسئله را بیان کرده است ولی او وجود رابطه را بین اسید اوریک و مقادیر میزان درجه اشباع اکسیژن شریانی و فشار اکسیژن نیز نشان داد که مشابه یافته مطالعه ما می‌باشد که هیپراوریسمی رابطه معکوس با میزان درجه اشباع اکسیژن شریانی و فشار اکسیژن داشت.

یکی از بیماران ما دارای هیپراوریسمی در حد دو برابر طبیعی بود که همراه با سنگ اسید اوریک کلیه و افزایش BUN و پروتئینوری ۲+ بود و در اثر نارسایی حاد کلیه فوت نمود. [۷] Kral در بررسی خود به این نتیجه رسید که در صورت سیانوز مداوم بیش از ده سال فرد در خطر بروز گلوبولوپاتی خواهد بود. افزایش هماتوکریت و طول مدت سیانوز عوامل اصلی برای بروز درگیری کلیه ذکر شده‌اند [۸]. در تحقیق Fujimoto [۹] احتمال نفروپاتی در بیماری مادرزادی سیانوتیک قلب حدود ۳۰٪ ذکر کرده است. همچنین نشان داده شده است در این بیماران هیدراسیون کافی همراه با دیورتیک مناسب می‌تواند مانع نارسایی حاد کلیه شود [۱۰].

Tokushima [۱۱] نشان داد میزان میکرو آلبومین ادرار در بررسی اختلال عملکرد گلوبولولی این بیماران مفید است. مطالعه Award نیز نشان داد تغییرات گلوبولول و توبول در کلیه مبتلایان به بیماری مادرزادی سیانوتیک قلب وجود دارد که با جراحی تسکینی به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود می‌یابد [۱۲]. Ross [۱۳] پی‌برد هیپراوریسمی در این افراد ثانویه به اختلال ترشح کلیه می‌باشد و آلپورینول می‌تواند در درمان آن بکار رود. مطالعات دیگر نیز نشان داده است احتمال مرگ

Hyperuricemia in congenital heart diseases: True or numbers

AA Shahmohamadi*; MD, Pediatric Cardiologist, Associate Professor of Pediatric, Iran University of Medical Sciences

MY Arabi Mghadam; MD, Pediatric Cardiologist, Associate Professor of Pediatric, Iran University of Medical Sciences

P Nakhostin Davari; MD, Pediatric Cardiologist, Associate Professor of Pediatric, Iran University of Medical Sciences

M Meraji; MD, Pediatric Cardiologist, Associate Professor of Pediatric, Iran University of Medical Sciences

A Tabib; MD, Pediatric Cardiologist, Assistant Professor of Pediatric, Iran University of Medical Sciences

A Zavarehi; MD, Clinical Biochemist, PhD, Assistant Professor, Iran University of Medical Sciences

SR Miri; MD, Fellowship of Pediatric Cardiology, Iran University of Medical Sciences

*Correspondence author,
Address: Shahid Rajaei
Hospital, Vali-asr Ave,
Tehran, IR Iran
E.mail: godronlym@yahoo.com

Received: 3/2/06
Revised: 23/8/06
Accepted: 18/11/06

Abstract

Background: Uric acid has been shown to be increased in congenital heart diseases (CHD) and Eisenmenger syndrome. The present study was undertaken to investigate the incidence of hyperuricemia, renal dysfunction and the exacerbating factors in congenital heart diseases (CHD).

Methods: We studied prospective cross sectionally 500 patients, aged one month to 18 years. Blood for serum uric acid, hemoglobin (Hb), hamatocrit (Hct), arterial blood gas (ABG), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) and urinalysis (U/A) as well as pulmonary and aorta arterial pressures were obtained during catheterization.

Findings: 24.8% of patients with cyanotic congenital heart diseases (CCHD) had a serum uric acid level of greater than normal, related directly to the degree of polycythemia, but 0.06% in non cyanotic congenital heart diseases. Also 13% of patients with pulmonary hypertension (PH) had hyperuricemia corresponding to PH value. In these groups, hyperuricemia increased parallel to age. 24 % of hyperuricemic cyanotic patients and 10% of hyperuricemic PH had abnormal proteinuria without increased BUN and Cr.

Conclusion: Serum uric acid increased proportional to polycythemia and PH in CHD and may cause nephropathy without increase in BUN and Cr.

Key Words: Congenital heart diseases, Pulmonary hypertension, Serum uric acid, Uric acid nephropathy

REFERENCES:

1. Oya H, Nagoya N, Satoh T, et al. Haemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2000; 84(4): 53-8.
2. Nicholson JF, Pesce MA. Reference range for laboratory test. Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of pediatric*. 17th ed. Philadelphia, WB Saunders. 2004 P:2413.
3. Payne K. Uric acid in blood. webmdhealth, January 16, 2004. Available at: www.webmd.com/hw/arthritis/aal. Accessed: Mar, 2005.

4. Shenoi A, Phadke KD. Uric acid nephropathy as an unusual cause of actual renal failure in a neonate Indian Pediatrics. 2000; 37(3): 322-4.
5. Dearth JC, Tompkins RB, Giuliani ER, et al. Hyperuricemia in congenital heart disease. Am J Dis Child. 1978; 132(9): 900-2.
6. Hayabuchi Y, Matsuoka S, Akita H, et al. Hyperuricaemia in cyanotic congenital heart disease. Eur J Pediatr. 1993; 152(11): 873-6.
7. Krull F, Ehrlich JH, Wurster U, et al. Renal involvement in patient with cyanotic congenital heart disease. Acta Pediatr Scand. 1991; 80(12): 214.
8. Dittrich S, Haas NA, Buhner C, et al. Renal impairment in patients with long-standing cyanotic congenital heart disease. Acta Pediatr. 1998; 87(9): 949-54.
9. Fujimoto Y, Matsushima M, Tsuzuki K, et al, Nephropathy of cyanotic congenital heart disease: clinical characteristics and effectiveness of an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Clin Nephrol. 2002; 58 (2): 95- 102.
10. Dittrich S, Kurschat K, Dahnert I, et al. Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease. Int J Cardiol. 2000; 73(2): 173-9.
11. Akita H, Matsuoka S, Kuroda Y, et al. Nephropathy in patient with cyanotic congenital heart disease. Tokushima J Exp Med. 1993; 40(1-2): 47-53.
12. Awad H, el- Safty I, Abdel- Gavad M, et al. Glomerular and tubular dysfunction in children with cyanotic congenital heart disease: effect of palliative surgery. Am J Med Sci. 2003; 325(3): 110-4.
13. Ross EA, Perloff JK, Danovitch GM, et al. Renal function and urate metabolism in late survivors with cyanotic congenital heart disease. Circulation. 1986; 73(3): 396-400.
14. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000; 283(18): 2404-10.
15. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, et al. Effect of allopurinol on mortality and hospitalizations in chronic heart failure. Heart. 2002; 87(3): 229-34.
16. Ohtsubo T, Rovira II, Starost MF, et al. Xanthine oxidoreductase is an endogenous regulator of cyclooxygenase-2. Circ Res. 2004; 95(11): 1118-24.
17. Farquharson CA, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. Circulation. 2002; 106(2): 221-6.